

## ОБОЗРЕНИЕ

© ШМИДТ Т.Е., 2014

УДК 616.832-004.2+616.832-002]-079.4-08

## ЛЕЧЕНИЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И ОПТИКОМИЕЛИТА (по материалам 29-го конгресса ECTRIMS)

*Шмидт Т.Е.*

Кафедра нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Около 50% тяжелых обострений рассеянного склероза (РС) не отвечают на введение стероидов. Оценивали эффективность *плазмафереза* при выраженных эксацербациях РС и других воспалительных демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС). В исследование был включен 21 пациент: 9 больных с ремиттирующим РС (РРС), 2 – с клинически изолированным синдромом (КИС) в виде поперечного миелита, 2 – с возвратным миелитом, 1 – с распространенным поперечным миелитом, 2 – с острым рассеянным энцефаломиелитом, 2 – с концентрическим склерозом Бало, 2 – с оптикомиелитом (ОМ). Непосредственно после проведения плазмафереза у 90,5% больных отмечалось умеренное или значительное улучшение. При этом магнитно-резонансная томография (МРТ) выявила разрешение очагов в 62% (81% очагов с масс-эффектом, 85% очагов поперечного миелита и 100% очагов ОМ) наблюдений, в 19% случаев очаги уменьшились в размерах и в 19% – остались без изменений (Mesa-Lallana J. и соавт.).

Значительное число представленных работ посвящено терапии РС, направленной на снижение активности заболевания. Как известно, паттерны демиелинизации при РС различны. Они одинаковы в активных демиелинизированных очагах у одного пациента, но различны у разных больных. Таким образом, механизмы и мишени повреждения тканей в ранних активных очагах РС у отдельных пациентов различны, что предполагает необходимость индивидуального подхода к лечению (Metz I. и соавт.). К июлю 2013 г. для лечения РРС утверждены 10 препаратов. Однако эти рекомендации основаны на результатах II и III фаз клинических исследований, которые длились 2–3 года, что является недостаточным для такого хронического заболевания, как РС. Поэтому практически все исследования в настоящее время перешли в расширенную фазу. Но их данные также не отражают истинного положения дел, так как пациентов в исследования отбирают по строгим критериям, что является сложно достижимым в практике. Необходимы создание регистров и длительное наблюдение за больными, чтобы оценить истинное соотношение риск–польза для того или иного препарата (Cohen J.).

Показавшие хорошие эффективность и безопасность интерфероны-бета (ИФ) и глатирамера аце-

тат (копаксон) по-прежнему остаются препаратами первого ряда. *Копаксон* – единственный препарат, который более 10 лет изучался в непрерывном продолженном исследовании. Представлены результаты 20-летнего наблюдения 74 пациентов из пилотного американского исследования, изначально включающего 232 больных. Продолжительность применения копаксона у них составила в среднем 27,3 года. Среднегодовая частота обострений за время наблюдения была 0,2. Не имели обострений 24,3% пациентов. Средний балл по шкале EDSS за 20 лет увеличился с 2,4 только до 3,1. У 63% больных он остается ниже 4,0 баллов, у 79,5% – ниже 6 баллов. Подтвержденное прогрессирование отмечено у 47% пациентов (Ford C. и соавт.).

В закончившемся исследовании ADVANCE с участием 1512 пациентов применяли *пегилированный ИФ-1a* с увеличенным периодом полураспада, что позволило снизить частоту инъекций. Препарат вводили в дозе 125 мкг каждые 2 или 4 нед. Исследование было плацебо-контролируемым. Показано, что применение этого препарата с частотой 1 раз в 2 нед приводит к снижению среднегодовой частоты обострений на 36% по сравнению с плацебо, риска обострений – на 39%, и риска нарастания инвалидизации – на 38%. При этом число очагов на МРТ в режиме T2 снизилось на 67%, в режиме T1 – на 53% и активных контрастируемых очагов на 86% (Calabresi P. и соавт.).

В исследовании COPTIMIZE, длившемся 2 года, показана эффективность перехода на копаксон после применения ИФ-1a, как вследствие неэффективности последнего, так и из-за выраженных нежелательных явлений (Ziemssen T. и соавт.). Известно, что в ряде случаев неэффективность ИФ обусловлена образованием нейтрализующих антител к ним. В одном из исследований показано, что риск развития подобных антител выше у курильщиков (Hedstrom A. и соавт.).

Новым иммуномодулятором, зарегистрированным и разрешенным к применению при РРС и в России, является *лаквинимод* (*Нервентра*). При экспериментальном аутоаллергическом энцефаломиелите (ЭАЭ) лаквинимод вызывает сдвиг цитокинового баланса в сторону противовоспалительных Th2/Th3 цитокинов, а также сдвиг фенотипа натуральных киллеров (NK) к субпопуляции, которая тормозит

пролиферацию аутореактивных Т-лимфоцитов (Wegner C. и соавт.). Препарат применяют перорально, он проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и таким образом может воздействовать на резидентные иммунокомпетентные клетки ЦНС (астроциты и микроглию), являющиеся ключевыми в регуляции воспаления и восстановления в ЦНС. Это воздействие заключается в снижении продукции цитотоксических медиаторов (Pham T. и соавт.).

Другим механизмом действия лаквинимода является угнетение провоспалительной активности мононуклеарных клеток периферической крови: их адгезии к эндотелию ГЭБ и миграции через него (Zikha-Falb R. и соавт.).

В проведенных клинических исследованиях ALLEGRO и BRAVO показано, что препарат умеренно снижает частоту обострений, но заметно влияет на замедление прогрессирования. По данным этих работ, у 640 пациентов не было обострений и у 344 они имелись. При этом у 88% больных с обострениями не отмечалось прогрессирования и, напротив, у части пациентов с прогрессированием заболевания не было обострений. Таким образом, предполагается, что механизмы действия лаквинимода на обострения РС и его прогрессирование различны (Comi G. и соавт.).

Другим пероральным препаратом для лечения РС является *терифлунамид* (*Аубаджио*), разрешенный к применению при РС в США, Аргентине и Австралии. Он снижает синтез пиримидина, ингибируя дигидрооротат-дегидрогеназную активность, и таким образом ограничивает экспансию лимфоцитов. Терифлунамид рассматривался как мягкий, но глобальный супрессор пролиферации лимфоцитов. Однако в эксперименте показано, что препарат действует как селективный иммуномодулятор, предотвращая экспансию только высокоаффинных клонов Т-клеток (Posevitz V. и соавт.). Препарат принимают 1 раз в день. Проведено исследование TOPIC для оценки эффективности и безопасности терифлунамида при КИС. Препарат применяли в дозах 7 и 14 мг. Показана эффективность обеих доз, но лучшие результаты были достигнуты при дозировке 14 мг. Терифлунамид вызывает незначительное число нежелательных явлений (НЯ): повышение уровня печеночных ферментов, головные боли, истончение волос (при приеме дозы 14 мг), диарею и парестезии (Miller A. и соавт.).

Еще один препарат для перорального применения – *диметилфумарат*, или *BG12*, показал свою эффективность при РС и КИС, обладая хорошим профилем безопасности (Gold R. и соавт.), что было подтверждено в исследовании ENDORSE – 5-летней продолженной фазой исследований DEFINE и CONFIRM (Phillips J. и соавт.). Клиническая эффективность препарата сопровождалась значительным снижением активности РС и по данным МРТ (Miller D. и соавт.). На январь 2013 г. зарегистрировано 38 беременностей у пациенток, продолжающих принимать диметилфумарат на ранних сроках. Из них: 64,7% закончились нормальными родами, 8,8% – спонтан-

ными абортами (частота сопоставима с таковой в популяции), 26,5% беременностей были искусственно прерваны. Аномалий плода не было выявлено. На основании этого сделан предварительный вывод о том, что BG12 не влияет на исход беременности при приеме его в первый триместр (Gold R. и соавт.).

Препаратом из группы моноклональных антител является *алемтузумаб* (*Лемтрада*). В одном из исследований показано, что применение алемтузумаба привело к достоверному снижению балла по 5 функциональным системам: мозжечковой, церебральной, пирамидной, чувствительной и зрительной, что выразилось в снижении общего балла по EDSS (Brinag V. и соавт.). Как известно, суммарная доза цитостатика *митоксантрона*, применяемого при лечении агрессивного РС, ограничена его кардио- и гематотоксическим влиянием. Показано, что назначение алемтузумаба 13 пациентам после митоксантрона привело к хорошим результатам без появления каких-либо новых НЯ. Таким образом, этот препарат является хорошим кандидатом для назначения его после митоксантрона при сохранении обострений РС (Le Page E. и соавт.). Препарат обычно применяют двумя курсами по несколько дней ежегодно, то есть проводят 2 курса лечения за 2 года. В тех случаях, когда клиническая или МРТ-активность после этого сохранялась, еще один курс был проведен и на 3-й год. Новых НЯ зарегистрировано не было. Известными НЯ алемтузумаба являются: реакция на введение препарата (66%), инфекции (50%) (назофарингиты, синуситы, инфекции мочевыводящих путей). Был зарегистрирован один смертельный исход от сепсиса. Также отмечены такие аутоиммунные осложнения, как тиреоидит (19%), тромбоцитопения (0,4%), нефропатия (0,1%). Таким образом, при назначении алемтузумаба необходимо тщательное наблюдение за пациентами (Lyske J. и соавт.).

Блокатор сфингозиновых рецепторов – *финголимод* (*Гилениа*) препятствует выходу лимфоцитов из регионарных лимфоузлов, уменьшая таким образом концентрацию в крови аутоагрессивных Т-лимфоцитов. Оказалось, что и В-клетки пациентов, получающих финголимод, секретируют больше противовоспалительного ИЛ-10 и меньше провоспалительных ФНО- $\alpha$  и лимфотоксина, изменяя баланс между про- и противовоспалительными цитокинами (Gruetzke B. и соавт.). Финголимод по своему механизму действия приводит к снижению числа лимфоцитов крови до 20–30% от исходного уровня (в среднем до 500–600/мм<sup>3</sup>). Сопоставление степени снижения лимфоцитов с клиническими данными показало, что вопреки ожиданиям, у пациентов с продолжающейся активностью РС значительно меньше лимфоцитов и лейкоцитов, чем у пациентов без активности заболевания. Это совпадает с данными двух исследований о том, что хотя лимфопения является дозозависимой, различия влияния двух дозировок финголимода на его эффективность не отмечено. Предполагается, что значительная лимфопения включает «защитные» клеточные популяции. Необходимо широкое исследование с мониторингом

лимфоцитов, не только для безопасности пациентов, но и для доказательства связи числа лимфоцитов с эффективностью препарата (Zaffaroni M.).

Перевод пациентов с ИФ на финголимод сопровождается большей удовлетворенностью лечением, а также уменьшением утомляемости и депрессии (Edwards K. и соавт.).

Ранее сообщалось о том, что прекращение лечения финголимодом приводит к появлению большей активности РС, чем она была до начала лечения. Проведен анализ, показавший, что отмена препарата не увеличивает риск возобновления высокой активности РС. Отдельные такие случаи могут быть проявлением естественного течения заболевания (Vollmer T. и соавт.).

Применение финголимода влияет как на клеточный, так и на гуморальный иммунитет. Перед назначением препарата необходимо определение титра антител к *herpes zoster*, так как его применение безопасно только у серопозитивных пациентов. Это необходимое условие было введено после фатальной диссеминированной герпесной инфекции во время 3-й фазы исследования TRANSFORMS (Hartung H.-P. и соавт.). Когда у серопозитивных по *herpes zoster* пациентов, получающих финголимод, все же развивается эта инфекция, во избежание обострения РС нужно проводить антигерпетическую терапию, не прерывая прием препарата (Yokoyama K. и соавт.).

Одним из НЯ при лечении финголимодом является головная боль. Показано, что препарат может являться транзиторным триггером коморбидной мигрени. Механизмы этого пока остаются неизвестными (Cavalla P. и соавт.).

На основании экспериментальных данных было определено потенциальное токсическое воздействие финголимода на плод. В настоящее время анализируются 280 беременностей, возникших во время приема препарата или в течение 2 мес после его прекращения. У 65 пациенток беременность закончилась нормальными родами, у 49 – искусственными и у 27 – спонтанными абортми. У 128 женщин исход беременности остается неизвестным – беременность продолжается или пациентки потеряны для наблюдения. На сегодняшний день строгим условием применения финголимода является соблюдение контрацепции во все время его приема и в течение 2 мес после окончания (Hellwig K. и соавт.).

Препаратом моноклональных антител, применяемым при агрессивном РС в качестве препарата первого ряда или при неэффективности ИФ и копаксона для эскалации терапии, является *натализумаб* (*Тизабри*). Препарат применяют при агрессивном течении РС с частыми и тяжелыми обострениями или при неэффективности препаратов первого ряда. Тизабри разрешен к применению и в России. Он в значительной степени снижает частоту обострений, уменьшает их выраженность и ускоряет выход из них с меньшим дефицитом. Замечено, что эффект натализумаба более выражен при балле EDSS меньше 3.0, и более раннее его назначение приводит к лучшему результату. Лечение пациентов с активным

РС в течение 2 лет привело к тому, что 55% из них не имели клинических проявлений болезни, у 85% не отмечалось активности процесса по данным МРТ и у 51% больных не было ни клинической, ни радиологической активности (Lublin F. и соавт., Cobo A. и соавт.). Основным фактором, ограничивающим применение натализумаба, является вероятность развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), вызываемой вирусом JC. В популяции антитела к этому вирусу обнаруживаются в 60–80% наблюдений, однако он находится в латентном состоянии. Применение натализумаба может привести к его реактивации. Вирус JC вызывает лизис олигодендроцитов (ОДЦ), что приводит к демиелинизации в ЦНС. На сегодняшний день известно о 370 пациентах с РС, у которых после применения натализумаба развилась ПМЛ. Выживаемость при ПМЛ, возникшей при применении натализумаба, достигает 77–80%, что значительно больше, чем при ПМЛ, развившейся на фоне, например, СПИДа. Лучший прогноз имеют пациенты молодого возраста, с меньшим функциональным дефицитом, низким уровнем антител к вирусу JC и меньшим объемом поражения мозга, выявляемым на МРТ во время диагностики ПМЛ. Факторами риска развития ПМЛ являются длительность применения и латентная JC-инфекция. Примерно 5% серонегативных пациентов ежегодно становятся серопозитивными, поэтому серологический контроль при лечении натализумабом необходим каждые 6 мес. В одном из исследований показано, что через 10–12 мес 33% пациентов стали серопозитивными. Предрасполагающими к сероконверсии факторами являются пожилой возраст и большое число введений натализумаба. При наличии в крови антител к вирусу JC и при длительности лечения натализумабом более 2 лет риск развития ПМЛ составляет 1:220, а у тех пациентов, которые до натализумаба получали иммуносупрессоры, – 1:90. ПМЛ на фоне натализумаба характеризуется ранним появлением корковых симптомов, эпилептическими припадками, медленно прогрессирующим течением. Необходимо как можно более быстро отличить начало развития ПМЛ от обострения РС! При проведении дифференцированного диагноза с обострением РС следует помнить, что при ПМЛ никогда не поражается зрительный нерв, образуются только ретрохиазмальные очаги, а также не бывает спинальной симптоматики. На МРТ обнаруживаются нетипичные для РС очаги, не накапливающие контраст, либо контрастируемые очень незначительно. В случае развития ПМЛ натализумаб удаляют с помощью 3–5 сеансов плазмафереза, после чего наступает незначительное улучшение, а через 3–4 нед иммунная система мозга начинает восстанавливаться, и развивается «воспалительный синдром иммунного восстановления» (ВСИВ). Он проявляется значительным клиническим ухудшением, сопровождаемым диффузным накоплением контраста в очагах на МРТ. В таких случаях необходимо проведение кортикостероидной пульс-терапии. В тяжелых случаях может понадобиться искусственная вентиляция

легких. Так как у большинства пациентов с ВСИВ развиваются генерализованные судорожные припадки, профилактически назначают антиконвульсанты, чаще – леветирацетам (Gold R., Kieseier B., Dong-Si T. и соавт., Lanzillo R. и соавт.).

Представлено описание заболевания 40-летнего мужчины, которому в 2007 г. после 2 атак поперечного миелита был поставлен диагноз РС, так как антитела к аквапориному-4 не были обнаружены. В 2008 г. в связи с активностью РС было начато лечение натализумабом. Определение антител к вирусу JC дважды дало отрицательные результаты (последний анализ был сделан в апреле 2012 г.). До декабря 2012 г. у пациента не отмечалось активности РС: ни клинически, ни подтвержденной на МРТ. В декабре 2012 г. у больного появилась спутанность сознания, развились левосторонний гемипарез и левосторонняя гемианопсия. На МРТ был обнаружен массивный гиперинтенсивный в T2 ВИ очаг в правом полушарии, не накапливающий контрастное вещество. В цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) была выявлена ДНК вируса JC, на основании чего диагностирована ПМЛ. После проведения 5 сеансов плазмафереза и применения мефлоцина наступило незначительное временное улучшение, вслед за которым состояние вновь ухудшилось с развитием дизартрии. На МРТ отмечено увеличение старого очага и появление новых очагов, накапливающих контраст. Был поставлен диагноз: воспалительный синдром иммунного восстановления. Пациенту проведена кортикостероидная пульс-терапия с внутривенным введением 50 000 мг метилпреднизолона, затем еще 4000 мг этого же препарата. Несмотря на проводимую терапию, пациент скончался. На аутопсии обнаружен отек правого полушария головного мозга и транстенториальное вклинение. Таким образом, негативный результат на антитела к вирусу JC был получен за 6 мес до развития ПМЛ. Это еще раз подчеркивает необходимость регулярного проведения исследования на эти антитела при лечении натализумабом (Oterio A. и соавт.).

Для снижения риска развития ПМЛ предпринимаются попытки применения разных режимов введения натализумаба. Показано, что применение его каждые 2 мес после 2 лет ежемесячного введения не снижает эффективности препарата, однако для подтверждения этого вывода необходимо проведение мультицентрового исследования (Ryerson L. и соавт.).

На фоне применения натализумаба описан случай развития выраженной анемии со снижением уровня гемоглобина до 7,3 г/дл. Восстановление его уровня до нормальных значений при отмене препарата позволяет связать анемию с действием натализумаба (Simone A. и соавт.).

После прекращения лечения натализумабом у 19% больных активность РС вновь нарастает. Предикторами этого являются большой балл инвалидизации и нарастание его во время применения натализумаба (Vidal-Jordana A. и соавт.). Представлено наблюдение, в котором 14 больных получили в

среднем 26 введений натализумаба, которые были затем прекращены из-за риска развития ПМЛ. После перерыва длительностью в среднем 8,5 мес из-за возобновившейся активности РС им были проведены еще 9 введений натализумаба. При первом назначении препарата частота обострений снизилась с 1,42 до 0,07, а при втором – с 1,47 до 0,2. Однако впоследствии вновь произошло нарастание активности РС. Таким образом, при повторном назначении натализумаба его эффективность сохраняется, но вероятность ПМЛ не исчезает, а активность РС возобновляется и после второго назначения (Ferte L. и соавт.). Кроме того, повторное назначение натализумаба может привести к весьма нежелательным последствиям. Представлен случай, когда через 3 мес после прекращения введения натализумаба развилось обострение РС, в связи с чем была предпринята попытка возобновить лечение этим препаратом. После однократного введения натализумаба у пациента нарушился уровень сознания и развился тетрапарез. МРТ выявила массивные контрастируемые очаги, что свидетельствовало о выраженной активности патологического процесса. Стереотаксическая биопсия выявила острую демиелинизацию и преимущественно В-клеточное воспаление. Для купирования этого состояния пациенту были проведены кортикостероидная пульс-терапия и плазмаферез. Таким образом, возобновление применения натализумаба может привести к фульминантному развитию РС (Wehste L. и соавт.).

В ряде исследований сообщалось о значительном нарастании активности РС после прекращения введения натализумаба. В Дании в течение 123 мес был прослежен катамнез 401 больного после прекращения лечения этим препаратом. Причинами отмены натализумаба были: в 42% наблюдений – решение самого пациента (в том числе из-за боязни развития ПМЛ); в 15% – неэффективность лечения; в 12% – появление нейтрализующих антител к препарату; в 8% – беременность; в 5% – НЯ и в 17% – другие и неизвестные причины. Затем 347 пациентов в среднем через 15 нед начали другую терапию: 208 из них стали получать финголимод, 38 – митоксантрон, 32 – терифлунамид, 27 – ИФ, 22 – копаксон. Частота обострений от момента прекращения введения натализумаба до начала новой терапии или до конца наблюдения составила 0,8. По сравнению с таковой на фоне приема натализумаба (0,5) она была значительно выше, но по сравнению с частотой обострений до лечения выросла незначительно. Таким образом, вопрос о том, вызывает ли прекращение введения натализумаба синдром отмены или возобновляется прежняя активность РС, остается открытым (Sorgensen P. и соавт.).

Начато исследование ASCEND по применению натализумаба при ВПРС. К концу марта 2013 г. в него включено 717 больных с продолжительностью РС не менее 2 лет, EDSS от 3,0 до 6,5 баллов и прогрессированием болезни, независимо от наличия обострений (Mikol D. и соавт.).

В связи с тем что окончание применения натали-

зумаба сопровождается реактивацией РС, ведутся поиски путей эффективного перехода на другой препарат. Наилучшим кандидатом для последующего лечения, вероятно, является финголимод (Rometa M. и соавт.). Оптимального алгоритма перехода с натализумаба на финголимод на сегодняшний день не существует. В одном из исследований 15 пациентов были переведены на финголимод после 8 нед «отмывочного» периода. Средняя продолжительность применения натализумаба у них была 41,4 мес. У всех больных выявлялись антитела к вирусу JC. 8 недель перерыва сопровождались значительным нарастанием клинической (38%) и МРТ-активности (54%). На основании этого авторы делают вывод, что, вероятно, этот период должен быть меньшим (Naegelin Y. и соавт.). Некоторые исследователи считают, что «отмывочный» период не должен превышать 1 мес (de Seze J. и соавт.).

Возобновление активности РС чаще всего начинается через 12 нед после прекращения введения натализумаба. Независимым фактором риска реактивации РС является его активность до перехода на финголимод (Jokubaitis V. и соавт.). В течение 32 нед проводилось плацебо-контролируемое исследование TOFINGO для оценки различной длительности отмывочных периодов. Пациенты были рандомизированы через 7 дней после последнего введения натализумаба на отмывочные периоды в 8, 12 и 16 нед. Всем пациентам проводили МРТ в начале исследования и затем на 8-, 12-, 16-, 20 и 24-й неделях. На основании полученных результатов сделан вывод о том, что более короткий «отмывочный» период приводит к меньшему риску реактивации РС без увеличения риска развития инфекций и других нежелательных явлений (Karpos L. и соавт.). В другой работе 12 больным с РРС, серопозитивным по JC-вирусу, до перевода на финголимод 1 раз в месяц в течение 3 мес вводили 1000 мг метилпреднизолона. За эти 3 мес только у 2 пациентов развились обострения РС и у 8 отмечалась активность процесса только по данным МРТ. Сделан вывод об эффективности такого способа перехода на финголимод (Clares R. и соавт.). Предлагается и другой алгоритм перехода с натализумаба на финголимод. После прекращения введения натализумаба ежемесячно на протяжении 4 мес пациенту вводят 1000 мг метилпреднизолона и со 2-го месяца начинают применение финголимода (Alcala C. и соавт.).

Не отвечают на введение финголимода только пациенты с очень активным РС, а более чем в 70% случаев удается контролировать активность РС (Evangeloropoulos M. и соавт., Rinaldi F. и соавт.).

*Пересадка стволовых аутологичных гемопоэтических клеток костного мозга* применяется при РС с 1995 г. Раньше этот метод лечения применялся при прогрессирующих формах РС, резистентных к любой другой терапии. К настоящему времени накапливаются данные о значительной эффективности его при РРС. В одной из работ представлены результаты проведения такой операции у 48 больных с РРС, у которых среднегодовая частота обострений за 1 год

до процедуры составляла 4,1. Наблюдение за пациентами после пересадки стволовых клеток показало, что 89% из них не имеют обострений, 68% – прогрессирования заболевания, а у 88% не определяется активности РС по данным МРТ. Не зарегистрировано ни одного смертельного исхода. Отмечено, что наиболее хорошо отвечают на процедуру пациенты с высокой активностью РС. Подчеркивается, что проведение данной процедуры в специализированных центрах безопасно (Burman J. и соавт.).

Представлен канадский опыт лечения 24 больных с высоким риском тяжелого течения РС пересадкой аутологичных гемопоэтических стволовых клеток костного мозга. У всех пациентов применение препаратов первого ряда не менее 1 года оказалось неэффективным. Балл по EDSS больных варьировал от 3,0 до 6,0. Первые 3 года после пересадки пациенты наблюдались каждые 3 мес, а затем каждые 6 мес – до 10 лет. Больные обследовались клинически, им проводились иммунологическое и нейропсихологическое обследование, МРТ, исследовалась ЦСЖ. Иммуномодулирующая терапия после операции не назначалась. В начале периода наблюдения отмечалось нарастание скорости атрофии мозга, связанное с непосредственным эффектом химиотерапии, а затем скорость возвращалась к обычной. У 2 пациентов были отмечены серьезные токсические НЯ: у 1 – транзиторная капиллярная кровоточивость и у 1 – фатальный некроз печени. Другими НЯ были: дисфункция яичников, реактивация опоясывающего герпеса, гипотиреозидизм. В данном исследовании было показано длительное снижение активности воспалительного процесса в ЦНС без необходимости назначения иммуносупрессивной терапии. Степень инвалидизации у большинства пациентов оставалась стабильной или снижалась (Freedman M. и соавт.).

Одним из перспективных методов лечения РС может стать *пересадка мезенхимальных стволовых клеток*. Они способны влиять на клинические проявления РС, подавляя энцефалитогенные Т-клетки, участвующие в повреждении ЦНС. В качестве лечения при заболеваниях, характеризующихся как воспалительными, так и дегенеративными чертами, рассматривается пересадка мезенхимальных стволовых клеток костного мозга. Проводится международное клиническое исследование с использованием этого метода. В эксперименте показано, что комбинация такого лечения с приемом ИФ усиливает иммуномодуляторный потенциал стволовых клеток (Vigo T. и соавт.). В экспериментальной работе показано, что воздействие плацентарных мезенхимальных стволовых клеток на моноциты пациентов с РС приводит к сдвигу их фенотипа от провоспалительного М1-типа к противовоспалительному М2-типу. Это подтверждается возрастанием секреции ИЛ-10 и снижением ИЛ-12 (Al Jumah M. и соавт.).

Продолжаются клинические исследования по применению новых препаратов для лечения РРС. Одним из них является *секукинумаб* – содержащий моноклональные антитела, нейтрализующие био-

активность ИЛ-17А, являющегося провоспалительным цитокином. На фаза показала, что за 6 мес его применения число новых контрастируемых очагов снизилось на 67% по сравнению с плацебо. Препарат применяют внутривенно в дозе 10 мг/кг. НЯ при лечении этим препаратом были сходны с таковыми в группе, получающей плацебо, лишь с небольшим превалированием инфекций (Havrdova E. и соавт., Rudick R. и соавт.).

Проводится II фаза исследования DREAMS с пероральным модулятором (агонистом) сфингозин-1-фосфатных рецепторов 1 и 5 – *ONO-4641*. Проанализировано его действие у пациентов, имеющих контрастируемые очаги на МРТ, и не имеющих таковых. Пациенты были разделены на группы, получающие плацебо или активный препарат в дозах 0,05, 0,1 и 0,15 мг в течение 6 мес. МРТ проводили на скрининге, при начале лечения и далее каждые 4 нед. Показано, что *ONO-4641* оказывает значительный дозозависимый эффект на активность процесса, определяемого по МРТ. Тот же эффект сохраняется при переходе с приема плацебо на прием активного препарата. Следует отметить, что данный препарат вызывает меньшую лимфопению, чем другой модулятор сфингозиновых рецепторов – финголимод (Selmaj K. и соавт., Volmer T. и соавт., Savinainen K. и соавт.).

В 6-месячном исследовании с использованием другого перорального селективного обратимого модулятора сфингозин 1-фосфатных рецепторов – *понезимода* – определяли его влияние на частоту обострений РРС. Препарат применяли в дозах 10, 20 и 40 мг. Показано, что большая доза понезимода в большей степени влияет на снижение частоты обострений. Нежелательные явления отмечались только в 15% случаев и были незначительными: назофарингит, головные боли, диспноэ, инфекции верхних дыхательных путей (Pozzilli C. и соавт.).

Таким образом, уже существует ряд весьма эффективных препаратов и методов терапии, рекомендованных для лечения РС. Однако при назначении любого из них всегда следует помнить о соотношении риск–польза, так как многие лекарства могут приводить к серьезным последствиям. При назначении натализумаба необходимо определять антитела к JC-вирусу, не применять его, если в прошлом использовались иммуносупрессоры, и у пожилых пациентов. Финголимод может вызывать брадикардию и атриовентрикулярную блокаду, поэтому во время лечения нельзя применять антиаритмические препараты, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы и антихолинэстеразные средства. Применение алемтузумаба в 30% случаев приводит к развитию аутоиммунного тиреоидита, предрасполагающими факторами к которому являются семейный анамнез и курение. Другим серьезным осложнением применения алемтузумаба может быть идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, в связи с чем необходим регулярный гемомониторинг (Sorensen P.).

При применении любого препарата в течение одного года следует оценить его эффективность и при

необходимости поменять терапию. Оптимальным ответом на лечение считается отсутствие обострений, очаговых изменений на МРТ и прогрессирования. Однако при этом не учитывается аксональное повреждение. Проанализированы данные 191 пациента, получающего иммуномодулирующую терапию. Из них 89 (46,5%) больных рассматривались как пациенты с оптимальным ответом за 5 лет терапии. Однако у 43 (48,3%) из них проведение МРТ выявило уменьшение объема вещества мозга и мозолистого тела, сравнимые с таковыми у пациентов с субоптимальным ответом, а у некоторых эти изменения были такими же, как при прогрессирующих формах РС. Авторы полагают, что эти параметры также нужно учитывать для оценки ответа на лечение (Figueira F. и соавт.). При наличии активности процесса, по данным нейровизуализации, применение иммуномодулятора должно быть пересмотрено даже при отсутствии клинической активности (Romeo M. и соавт.).

Для увеличения эффективности лечения предпринимаются попытки проведения комбинированной терапии. В одной из работ проводилось сравнение сочетанного применения *интерферонов-бета с АКТГ* (по 80 ЕД внутримышечно в течение 3 дней, ежемесячно в течение года) и *метилпреднизолоном* (1000 мг внутривенно ежемесячно в течение года). Оказалось, что среднегодовая частота обострений при добавлении АКТГ составила 0,08, а метилпреднизолона – 0,80. Кроме того, использование интерферонов-бета с АКТГ привело к значимому снижению провоспалительных цитокинов (Amezcuа L. и соавт.).

Основное действие современных иммуномодулирующих препаратов состоит в подавлении воспалительных процессов в ЦНС. Однако накапливаются сведения о том, что многие из них оказывают и нейропротективный эффект. Показано, что финголимод проникает через ГЭБ и взаимодействует со сфингозиновыми рецепторами на нейронах, астроцитах, ОДЦ и в микроглие. На модели купризоновой невоспалительной демиелинизации показано, что он уменьшает аксональное повреждение, несмотря на выраженную демиелинизацию, и почти полностью блокирует нейродегенеративный процесс (Schmidt T. и соавт.). На экспериментальной модели глаукомы показано, что применение финголимода предохраняет ганглиозные клетки сетчатки (Gupta V. и соавт.). При ЭАЭ было продемонстрировано, что финголимод снижает уровень кальция в астроцитах. Это приводит к уменьшению обратного захвата глутамата и ограничивает продукцию оксида азота, снижая таким образом эксайтотоксичность, что может оказывать нейропротективный эффект (Landi D. и соавт., Gris P. и соавт., Huhn K. и соавт.). Для подтверждения нейропротективного действия финголимода в 7 странах Европы и Америки проводится исследование с его использованием при остром демиелинизирующем оптическом неврите с контролем методом оптической когерентной томографии (ОКТ) (Green A.). Показанное в нескольких исследованиях влияние

финголимода на замедление атрофии мозга предполагает, что он может оказывать нейропротективный эффект в ЦНС. Нейрофиламенты являются основными структурными белками нейронов, и повышение их содержания в ЦСЖ может служить маркером нейродегенерации. Оказалось, что при лечении финголимодом содержание легких нейрофиламентов в ЦСЖ было достоверно меньшим по сравнению с плацебо (Kuhle J. и соавт.).

На культуре человеческих фетальных клеток показано, что *сипонимод* – селективный модулятор сфингозиновых рецепторов, действующий на рецепторы S1P1 и S1P5, вызывает дифференцировку клеток-предшественников ОДЦ (Cui Q. и соавт.). Предполагается, что *даклизумаб* также обладает нейропротективным действием, так как в продолженной фазе исследования SELECT показана меньшая атрофия головного мозга на фоне его применения по сравнению с плацебо (Radue E. и соавт.).

Лаквинимод также снижает выраженность токсической демиелинизации, вызванной применением купризона, уменьшая активацию микроглии, а также повреждение и потерю нейронов (Kramann N. и соавт., Mishra M. и соавт.). Нейропротективный эффект оказывает, как полагают, и VG12, вызывая сдвиг активированной микроглии к нейропротективному фенотипу (Pagodi V. и соавт.). В одной из экспериментальных работ показано, что *нестероидные противовоспалительные средства* облегчают пролиферацию и дифференциацию ОДЦ (Preisner A. и соавт.).

подавляющее большинство методов лечения РС применяется при ремиттирующем типе течения РС. Терапия прогрессирующих вариантов течения РС весьма ограничена. Неэффективным оказалось применение ламотриджина и каннабиноидов, а статины по неизвестным причинам вызвали ускорение развития атрофии мозга и нарастание инвалидизации. Противоречивыми остаются данные о влиянии *метилпреднизолона* на течение прогрессирующих форм РС. В одной из работ показано, что назначение при первично-прогрессирующем РС (ППРС) 1 раз в месяц перорально по 500 мг метилпреднизолона в течение 3 дней приводит к некоторому улучшению. В другой работе 55 пациентов с ППРС и 63 с вторично-прогрессирующим РС (ВПРС) получали *метотрексат* 1 раз в неделю в дозе 7,5 мг. Лучший эффект в виде замедления прогрессирования и даже в некоторых случаях улучшения получен при ВПРС. Основным НЯ была тошнота, возникающая почти у трети больных. Серьезных НЯ отмечено не было (Petersen L. и соавт.). *Циклофосфан* и *митоксантрон* несколько замедляют нарастание инвалидизации при прогрессирующих формах, но токсичность этих препаратов ограничивает их применение.

Однако после длительного периода пессимизма появилась надежда на замедление развития болезни даже при прогрессирующих формах РС. Недавнее исследование с *амилоридом* – блокатором рН-зависимой нейродегенерации в воспалительных очагах – показало его нейропротективный эффект у небольшого числа больных с ППРС. Лечение *мезен-*

*химальными стволовыми клетками* дало обнадеживающие результаты при ВПРС. Недавно показано, что при ППРС и ВПРС есть эффект от *ритуксимаба* (Sellebjerg F., Ratzner R. и соавт., Sempere A. и соавт.).

Весьма важной составляющей в лечении РС является проведение симптоматической терапии, которая при прогрессирующих формах заболевания является в настоящее время основной. В Европе с июня 2010 г. для лечения *спастичности* (особенно болезненной) при РС разрешен к применению *сативекс (набиксимол)* – модулятор эндоканнабиноидной системы, смесь дельта-9-тетрагидроканнабинола и каннабидиола. Препарат выпускается в форме спрея для назального применения. Максимальная суточная доза – 8–10 впрыскиваний. В проведенных исследованиях не отмечено привыкания к препарату, ухудшения памяти, а также влияния на вождение автомобиля (Eltayb A. и соавт., Paolino I. и соавт.).

*Тремор* при РС встречается у 25–58% пациентов. Примерно одинаковые доли больных расценивают его как легкий, умеренный и выраженный. Наиболее часто для купирования этого симптома назначают *клоназепам* и *габапентин* (Meador W. и соавт.).

Для лечения *нейропатической боли* предложено к *габапентину* добавлять синтетический каннабиноид *набилон* по 1 мг 2 раза в день. Подобная комбинация хорошо переносится. Основные НЯ: головокружение, сонливость, головная боль (Turcotte D. и соавт.).

*Недержание мочи* вследствие нейрогенной гиперактивности детрузора значительно нарушает качество жизни пациентов с РС. Применение антихолинергических препаратов, иногда с периодической катетеризацией, не всегда эффективно и может сопровождаться значимыми НЯ. В первом большом мультицентровом исследовании показана хорошая эффективность и переносимость введения в детрузор *онаботулотоксина А* (Panicker J. и соавт.). Описаны 2 случая развития системных осложнений, имитирующих обострение РС, на фоне применения другого препарата ботулотоксина – *абоботулина*. В одном из них у пациентки развились общая слабость, дисфагия и дизартрия. Во втором – возникли общая слабость, диплопия и дисфагия. После регресса этой симптоматики обе пациентки были переведены на онаботулин. Вероятно, абоботулин больше распространяется в организме. Отмечено, что обе больные были худощавого телосложения – таким пациентам лучше назначать онаботулин (Zuliani C. и соавт.).

Лечение *натализумабом* в течение 3 лет показало значительное улучшение *когнитивных функций* при РРС. Авторы отмечают, что начало этой терапии у пациентов с низкой инвалидизацией (до 3 баллов) приводит к почти полному восстановлению когнитивных нарушений (Mattioli F. и соавт.).

Очень частым симптомом РС является *устоляемость*. Патофизиология ее остается непонятной, что затрудняет подбор терапии. Ранее была показана хорошая эффективность больших доз *аспирина* – 1300 мг. Но столь высокая дозировка приводила к значительным осложнениям. Проводится исследо-

вание с применением аспирина в небольшой дозе (80 мг) для коррекции утомляемости (Sadeghi M. и соавт.). В одной из работ показано, что повторная *транскраниальная магнитная стимуляция (ТКМС)* моторной коры приводит к уменьшению утомляемости и депрессии (Gaede G. и соавт.). Нередко у больных РС развивается *остеопороз*, что связано с проведением повторных курсов кортикостероидной терапии и малой подвижностью. Пациенты со слабостью и атаксией имеют повышенный риск падений и переломов. При РС наиболее снижена плотность кости в шейке бедра. Для лечения остеопороза предлагаются инфузии 5 мг *золедроника* 1 раз в год (Naas J. и соавт.).

Несмотря на имеющиеся высокотехнологичные методы исследования, диагностика РС нередко вызывает затруднения. Особенно при позднем дебюте заболевания (после 50 лет), что встречается в 4–9% наблюдений. Таким пациентам ставят диагнозы: шейная миелопатия, поясничная дископатия, пароксизмальное позиционное головокружение, паралич Белла, цереброваскулярная болезнь, гипертоническая ретинопатия, артрит, деменция (Ekmekci O. и соавт.). И напротив, у пациентов с другими заболеваниями ошибочно диагностируется РС. Представлены 2 случая *нейробруцеллеза*, протекавшего с обострениями, и с наличием очагов в головном мозге и в шейном отделе спинного мозга (Taskapilioglu O. и соавт.).

При *синдроме Шегрена* (аутоиммунная экзокринопатия – сухой синдром с поражением слюнных и слезных желез) в 20% случаев вовлекается периферическая или ЦНС. В последнем случае его трудно отличить от РС. Описаны 9 больных с синдромом Шегрена, которым вначале был поставлен диагноз РС. Средний возраст, в котором дебютировало заболевание, составил 50 лет. Время, прошедшее до постановки правильного диагноза, – 6 лет. У 4 пациентов заболевание имело рецидивирующее течение. У 4 больных первоначальным диагнозом был ППРС, у 1 – КИС, 1 – РРС. У 6 пациентов на МРТ головного мозга были изменения, отвечающие критериям РС. Очаги в спинном мозге были обнаружены у 4 больных, изменения ЗВП – у 7, олигоклональные антитела (ОАТ) в ЦСЖ обнаруживались у 4 пациентов (Trudelle A. и соавт.).

Иногда необходимо проводить дифференциальный диагноз между оптическим невритом при РС и *хронической рецидивирующей воспалительной невропатией зрительного нерва*. Это заболевание характеризуется значительным снижением зрения, часто двусторонним. Вслед за снижением зрения возникает персистирующая боль за глазами яблоками. Характерны рецидивирующее течение и очень хороший ответ на применение кортикостероидов. Однако после их отмены зрение вновь ухудшается. Какие-либо другие симптомы поражения ЦНС отсутствуют, в ЦСЖ не обнаруживаются ОАТ, и МРТ выявляет только накопление контрастного вещества в зрительных нервах. При исследовании зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) определяется уве-

личение латентного периода. Лечение хронической рецидивирующей воспалительной невропатии зрительного нерва включает постоянный прием кортикостероидов или азатиоприна (Alvarez L. и соавт.).

При *ЦАДАСИЛ* МРТ-картина также может напоминать РС. Представлено описание 33-летней женщины, которая с 10-летнего возраста страдала мигренью с аурой. Впоследствии у нее стали возникать парестезии и онемение в руках, трудности при ходьбе, периодические крампи в ногах. В статусе выявлялась тетрагиперрефлексия. При проведении МРТ головного мозга были обнаружены множественные гиперинтенсивные в Т2-взвешенных изображениях очаги. Однако ОАТ в ЦСЖ обнаружены не были. Изменений ВП также не выявлялось (Praksova P. и соавт.).

Еще большие диагностические трудности возникают в случае сочетания РС с другими заболеваниями. При РС имеется повышенный риск развития другой аутоиммунной патологии. Мало данных о том, как на развитие коморбидных аутоиммунных заболеваний влияет проведение иммуномодулирующей терапии (ИМТ). В одном из исследований показано, что из 3293 больных РС 23% имели коморбидное аутоиммунное заболевание. При этом у пациентов, не получающих ИМТ, среднее время от начала РС до развития другого заболевания было значительно большим – 261 мес, чем при проведении ИМТ – 192 мес. (Kavak K. и соавт.). Примером такого коморбидного аутоиммунного заболевания является *псориаз*. В развитии обоих заболеваний значительную роль играют Т-клетки, и при них эффективны препараты фумаровой кислоты. Возможность такого сочетания следует иметь в виду, так как ИФ-бета ухудшают течение псориаза (Fellner A. и соавт.).

Представлен пациент с *невральной амиотрофией Шарко–Мари* и РС. У больного имелись обострения в виде развития пирамидной и мозжечковой симптоматики, которые сопровождалось появлением на МРТ активных контрастируемых очагов в головном мозге, а в ЦСЖ выявлялись ОАТ. Ранее уже были описаны 3 подобных случая. Может быть, это является случайным совпадением, но нельзя исключить того, что невральная амиотрофия явилась триггером аутоиммунной демиелинизации в ЦНС (Idiman E. и соавт.).

Число описаний больных с РС, у которых имеется периферическая демиелинизация, растет. Представлены 5 случаев сочетания РС с *ХВДП*. У 3 из них была схожая клиническая и радиологическая картина: все пациенты были молодого возраста, в первом обострении были выраженные симптомы поражения как центральной, так и периферической нервной системы. При МРТ обнаружены утолщение периферических нервов и мультисегментарное накопление контраста в них, включая краниальные и спинальные корешки, шейное и плечевое сплетение. В крови обнаруживались антитела к нейрофасцину. ОАТ в ЦСЖ отсутствовали, как и блок проведения по периферическим нервам. Применение метилпреднизолона оказалось неэффективным, а проведение плазмафереза привело к значительному улучшению состояния пациентов. В 2 других случаях подобного



сочетания отмечалось более доброкачественное течение. Полагают, что это – отдельная болезнь с диффузной системной демиелинизацией нервной системы, имеющая клинические, лабораторные, электрофизиологические и радиологические особенности. Для подобных случаев предложен термин – *воспалительный пандемиелинизирующий синдром (IPANDS)* (Kurze A. и соавт.).

Представлены 3 случая РС с выраженной деменцией, которые оказались сочетанием его с *болезнью Альцгеймера* (БА). В 1 случае диагноз БА был поставлен при аутопсии. У 56-летней женщины за 7 лет развилась выраженная деменция. На МРТ были типичные для РС очаги и в ЦСЖ определялись ОАТ. На основании этого был поставлен диагноз ППРС. Через 9 мес пациентка умерла. На аутопсии были обнаружены как типичные для хронического РС морфологические изменения, так и изменения, характерные для БА. В 2 других случаях диагноз был поставлен прижизненно с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) и определения в ЦСЖ биомаркеров БА: амилоида-бета-1-42 и фосфо-ТАУ (Flanagan E. и соавт.).

Другими воспалительными аутоиммунными демиелинизирующими заболеваниями ЦНС являются *оптикомиелит (ОМ)* и *заболевания спектра оптикомиелита (ЗСОМ)*. При ОМ пациенты быстро инвалидируются, а 5-летняя выживаемость при этой болезни составляет 68%. Классической клинической картиной ОМ является сочетание поражения зрительного нерва/нервов и спинного мозга при отсутствии вовлечения в патологический процесс других отделов головного мозга. Известно, что в развитии ОМ основная роль принадлежит антителам к аквапориному-4 (АП-4). Показано, что при ОМ могут повреждаться участки головного мозга, где высока концентрация этих антител: дно IV желудочка, стенки III желудочка, серое вещество вокруг силвиева водопровода. Представлены 3 пациента с ОМ с такой локализацией очагов. В первом случае церебральная симптоматика заключалась в двусторонней межъядерной офтальмоплегии, во втором – в двусторонней потере слуха, в третьем была представлена стволовым энцефалитом с офтальмоплегией (Gratton S. и соавт.). Также имеются описания ОМ с образованием типичных для РС очагов и распространенным поражением нормально выглядящего белого вещества. Однако, в отличие от РС, МРТ (даже при 7 Т) не обнаруживает изменений в глубоком сером веществе и в коре. На этом основании сделан вывод о том, что при ОМ поражение строго ограничено белым веществом (Miraldi F. и соавт.).

Иногда первыми при ОМ и ЗСОМ могут быть стволовые симптомы. Как правило, ими являются тошнота, рвота и икота. Изредка встречаются глазодвигательные нарушения и атаксия. Это может быть следствием распространения очага из шейного отдела спинного мозга на продолговатый мозг или образованием отдельного очага. Таким образом, в случае дебюта демиелинизирующего заболевания со стволовых симптомов необходимо определение антител к АП-4 (Jorde F. и соавт.).

Представлены 3 пациента с ОМ, подтвержденным наличием антител к АП-4, с насильственным смехом и плачем, которые являются результатом повреждения лобных долей головного мозга или его ствола. Хороший терапевтический эффект в этих случаях оказал плазмаферез (Ahn S. и соавт.). У 50% больных с ОМ имеется физическая утомляемость, значительно снижающая качество жизни. Когнитивной утомляемости, характерной для РС, не отмечено (Mutch K. и соавт.).

При *распространенном миелите* – одном из вариантов ЗСОМ – в патологический процесс вовлекается центральное серое вещество спинного мозга с отеком его и накоплением контраста в очагах демиелинизации. Степень инвалидизации коррелирует с общей площадью всех очагов, а не с длиной самого большого очага (Murchison A. и соавт.).

АП-4 локализуется главным образом в астроцитах. Показано, что морфология активных очагов ОМ у отдельных пациентов различна, что отражает стадии патологического процесса. Выделены 6 типов очагов. С периваскулярным отложением компонента, особенно на поверхности астроцитов, которые характеризуются инфильтрацией гранулоцитами и некрозом астроцитов, за которым следует демиелинизация (тип 1). Это может приводить к формированию кист – некротических очагов (тип 2). Такие деструктивные очаги ведут к валлеровской дегенерации трактов, прилежащих к очагу (тип 3). Вокруг активных очагов ОМ определяется не АП-4, а АП-1 (тип 4). Еще один морфологический паттерн характеризуется цитоплазматическим набуханием, вакуолизацией и апоптозом астроцитов при отсутствии активации компонента. Такие очаги ведут к массивной потере астроцитов, которая может быть при отсутствии других повреждений ткани, таких как демиелинизация или аксональная дегенерация (тип 5). И наконец, очаги с разной степенью повреждения астроцитов, бляшкоподобной первичной демиелинизацией, связанной с апоптозом ОДЦ, но с сохраненными аксонами (тип 6). Таким образом, у каждого пациента и даже в одном и том же очаге параллельно имеются различные механизмы тканевого повреждения (Misu T. и соавт.).

При ОМ, в отличие от РС, на МРТ выявляется поражение хиазмы и зрительных трактов. Нейровизуализационные признаки двустороннего повреждения зрительных трактов описываются как «симптом крыла чайки» (Kurosawa K. и соавт.). Накопление контрастного вещества в виде открытого кольца характерно для церебральных очагов при РС, но очень редко подобное накопление встречается в спинном мозге. При ОМ, напротив, кольцевидное накопление контрастного вещества в спинальных очагах встречается достаточно часто (в 25% случаев). При этом в ЦСЖ выше уровень основного белка миелина, что свидетельствует о более тяжелом повреждении миелина (Yokote H. и соавт.).

Данные, получаемые при исследовании ЗВП, при ОМ и РС также различаются. При ОМ в 45% случаев волна ЗВП отсутствует, в 21% случаев выявляют-

ся снижение амплитуды и увеличение латентности ЗВП, в 19% – снижение амплитуды и нормальная латенция, в 15% отмечаются нормальная амплитуда и увеличенная латенция (наиболее характерные для РС признаки). При РС: нормальная амплитуда и увеличенная латенция регистрируются в 35% случаев, сниженная амплитуда и нормальная латенция – в 27%, сниженная амплитуда и увеличение латенции – в 23%, нет волны ЗВП – в 15%. Как полагают, это может быть полезным при проведении дифференциального диагноза между РС и ОМ (Cho J.-Y. и соавт.).

При ОМ и ЗСОМ антитела к АП-4 имеются в 50–90% случаев. Обнаружено, что у 15% больных, серонегативных по АП-4, в сыворотке крови обнаруживаются антитела к миелинолигодендроцитарному гликопротеину (МОГ) и глициновым рецепторам. При наличии антител к АП-4 у пациентов с ОМ и при РС антитела к МОГ отсутствуют. Обсуждается возможная этиологическая и патогенетическая гетерогенность ОМ и диагностическая ценность этих результатов (Proebstel A. и соавт., Kitley J. и соавт.). Замечено, что при отсутствии антител к АП-4 клинические проявления ОМ менее выражены (Saadoun S. и соавт.). Кроме того, в очагах серопозитивных по АП-4 пациентов обнаруживается больше плазмобластов и активных В-клеток. Такие больные лучше отвечают на терапию, направленную на подавление В-клеток (ритуксимаб). У серонегативных по АП-4 пациентов – больше Т-хелперов (Т2) и Т-регуляторных клеток. Это предполагает разные типы ЗСОМ (You Y. и соавт.).

Для предотвращения рецидивов ОМ в качестве препарата первой линии, как правило, используют *азатиоприн*, который обычно хорошо переносится. Исследовали долговременный эффект применения азатиоприна у 103 больных с ОМ и ЗСОМ. Они получали азатиоприн в средней дозе 125 мг (25–275 мг) вместе с преднизолоном (средняя доза 4,5 мг). Через 18 мес среднегодовая частота обострений снизилась с 1,5 до 0. В дальнейшем 46% пациентов прекратили лечение. Причинами этого были: в 62% случаев –НЯ, в 21% – смерть больных, в 15% – сохраняющаяся активность ОМ, в 2% – беременность. У продолжающих лечение больных выживаемость была 74, 59, 48 и 33% на 1-, 3-, 5- и 10-м году соответственно. При лечении азатиоприном необходим постоянный гемомониторинг из-за возможного развития лейкопении (Elsone L. и соавт., Kim J.).

Все большее распространение для лечения ОМ приобретает *ритуксимаб* – моноклональные антитела к CD20+ В-клеткам. Применение ритуксимаба приводит к угнетению этих клеток, длящемуся 6–9 мес. Это обуславливает введение препарата 1 раз в 6 мес. Подчеркивается, что необходима оптимизация индивидуальных доз и сбор данных по

долгосрочной эффективности и безопасности этого препарата (Havla J. и соавт.).

Обсуждается возможность применения при ОМ *внутривенного введения иммуноглобулинов (ВВИГ)*. ВВИГ оказывает множественное действие на иммунную систему, включая ингибирование отложения комплемента, блокаду Fc-рецепторов, вовлеченных в антитело-зависимую цитотоксичность, влияние на распознавание антигенов. Положительное воздействие ВВИГ на ОМ подтверждено в нескольких клинических исследованиях (Ratelade J. и соавт.). Двум пациентам с ОМ была проведена *аутологичная неаблативная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга*. Авторы отмечают хорошую эффективность и переносимость этой процедуры, которая позволяет избежать длительной поддерживающей терапии иммуносупрессорами (Burton J. и соавт.).

В последнее время обсуждается возможность использования новых иммуномодулирующих препаратов для лечения ОМ. Четверо пациентов с ОМ получали *токлизумаб* в дозе 8 мг/кг в течение 12 мес. Препарат представляет собой гуманизированные моноклональные антитела к рецепторам ИЛ-6. Среднегодовая частота обострений на этой терапии снизилась с 2,0 до 0,5. Кроме того, у всех больных уменьшились невропатические боли, резистентные к стандартной терапии, и утомляемость, что выявило дополнительные аспекты действия токлизумаба. Была отмечена тенденция к снижению инвалидизации. Отмеченными НЯ были: лимфопения, анемия, вирусный энтерит, инфекции верхних дыхательных путей, острый пиелонефрит. Серьезных НЯ не было (Araki M. и соавт., Matsuoka T. и соавт.).

Применение *микофенолата мофетила* при ЗСОМ в дозах 1500 или 2000 мг в день также показало хороший результат. Среднегодовая частота обострений снизилась с 2,41 до 0,38. У 63% больных обострений не было. Стабилизация или улучшение состояния отмечены в 96% случаев. Наблюдение в течение 22 мес показало, что препарат, как правило, хорошо переносится. НЯ были редки и не являлись причинами отказа от терапии. Они заключались в алопеции, утомляемости, гипотензии, возникновении опоясывающего лишая, пневмонии, цистита (Huh S.-Y. и соавт.).

На экспериментальной модели ОМ показано, что введение животным *лаквинимода* приводит к значительному уменьшению его клинических проявлений при нулевой смертности. Морфологические изменения в спинном мозге выражены значительно меньше. Кроме того, показано снижение продукции воспалительных факторов астроцитами. Это предполагает, что включение лаквинимода в комбинированную терапию ОМ может улучшить его прогноз (Argaw и соавт.).