

## ОБОЗРЕНИЕ

© ШМИДТ Т.Е., 2015  
УДК 616.832-004.2-085

## ЛЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И ОПТИКОМИЕЛИТА

[По материалам совместного конгресса американского и европейского комитетов по изучению рассеянного склероза. Сентябрь 2014, Бостон, США (2014 joint actrims-ectrims meeting (MSJ, 2014, v.20, № S1)]

Шмидт Т.Е.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

*В статье представлены данные о результатах исследований, касающихся превентивной терапии, купирования обострений и проведения симптоматической терапии рассеянного склероза, оптикомиелита и заболеваний спектра оптикомиелита. Рассматриваются препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, первого и второго ряда. Представлены данные о новых экспериментальных препаратах.*

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; оптикомиелит; интерфероны бета; глатирамера ацетат; финголимод; терифлунамид; лаквинимод; натализумаб; ритуксимаб; даклизумаб; мезенхимальные стволовые клетки.

*Для цитирования:* Неврологический журнал. 2015; 20 (2): 47–57.

MULTIPLE SCLEROSIS AND NEUROMYELITIS OPTICA MANAGEMENT (according the materials of 2014 Joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting, September 2014, Boston, USA (MSJ, 2014, v.20, № S1))

Shmidt T.E.

Neurological and neurosurgical department of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

*The article presents the results of researches concerning preventive therapy, relapse treatment and symptomatic treatment of multiple sclerosis, neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders. The medicines of first and second line that modulate multiple sclerosis course (modifying medicines) are reviewed. The data about new testing drugs are presented.*

**Key words:** multiple sclerosis, neuromyelitis optica, Interferon-beta, glatiramer acetate, fingolimod, teriflunomide, laquinimod, natalizumab, rituximab, daclizumab, mesenchymal stem cells

*For citation:* Nevrologicheskii zhurnal. 2015; 20 (2): 47–57.

В настоящее время существует достаточно много препаратов, предлагаемых для лечения ремиттирующего рассеянного склероза (РРС). Они различаются по механизму действия, способу применения, эффективности и соотношению риск-эффективность (Kieseier В.). Основным показателем при выборе терапии для конкретного пациента является стратификация риска. Она должна проводиться как при начале терапии, так и в течение лечения (Fox R.). Метаанализ всех рандомизированных исследований с РРС показал, что больший эффект достигается у пациентов более молодого возраста, с меньшим баллом инвалидизации и большей активностью на МРТ, учитывающей число очагов в Т2-режиме и очагов с накоплением контраста в Т1-режиме (Signorì A., Sormani M.). Следует отметить, что утвержденных FDA препаратов для лечения детского рассеянного склероза (РС) нет, в Европе у детей разрешены к применению только интерфероны бета (Chitnis T.).

В настоящее время для оценки эффективности

терапии введено понятие NEDA (No Evidence of Disease Activity) – отсутствие клинической и МРТ-активности (отсутствие обострений, прогрессирования, появления новых и наличия контрастируемых очагов на МРТ). NEDA в течение первых 2 лет лечения – хороший прогноз для длительного отсутствия прогрессирования РС. Однако утрата одного из признаков NEDA не всегда связана с худшим прогнозом и не должна становиться основанием для более агрессивного лечения (Rotstein D. и соавт.).

Хорошо зарекомендовавшие себя препараты первого ряда – копаксон и интерфероны бета – являются инъекционными, с необходимостью достаточно частого введения, что снижает приверженность пациентов к терапии и таким образом уменьшает эффективность лечения.

Данные 20-летнего открытого исследования, проводимого в США по применению копаксона, показывают, что с инвалидизацией наиболее тесно коррелируют содержание N-ацетиласпартата в мозге, затем в порядке убывания – общий объем мозга, объем очагов в Т1-режиме, объем серого вещества, объем очагов в Т2-режиме и толщина коры цингулярной извилины (Khan O. и соавт.).

В исследовании GALA показана эффективность

Сведения об авторе:

Шмидт Татьяна Евгеньевна – канд. мед.наук, доц.каф. нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: schmidttnb@gmail.com

введения **копаксона** в дозе 40 мг 3 раза в неделю по сравнению с плацебо. В исследовании GLACIER сравнивали эффективность и безопасность копаксона, вводимого по 40 мг 3 раза в неделю, с обычным режимом его применения по 20 мг ежедневно. Терапевтическая эффективность препарата оказалась одинаковой. Показано снижение частоты легких постинъекционных нежелательных явлений (НЯ) в 2 раза, а умеренных и серьезных НЯ (СНЯ) – в еще большей степени. Сами пациенты отмечали значительно большую комфортность такого режима применения препарата, что повышало приверженность терапии (Wolinsky J. и соавт.; Gutter G. и соавт.). Исследование GATE, проведенное с дженериком копаксона, в котором приняли участие 735 пациентов, показало эквивалентность оригинальному препарату по данным МРТ, клинике, безопасности и переносимости (Cohen J. и соавт.). В настоящее время FDA рассматривает вопрос о разрешении к применению дженерика копаксона – М356. Сравнивали биоэквивалентность его и копаксона на 3 различных моделях экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ): 1) модель РС с активной иммунизацией протеолипидным протеином (ПЛП) и предварительным лечением тем или иным препаратом; 2) модель хронического РС с активной иммунизацией миелинолигодендроцитарным гликопротеином (МОГ) и с профилактическим лечением; 3) перенос ПЛП-специфичных Т-клеток от иммунизированных животных к наивным с последующим лечением. Статистически достоверной разницы в клиническом течении ЭАЭ при применении двух препаратов не обнаружено. Гистологическое исследование ткани мозга также не показало статистически значимой разницы в клеточном составе воспалительных очагов, степени апоптоза клеток и демиелинизации. Таким образом, продемонстрирована биологическая эквивалентность копаксона и дженерика на моделях с разными антигенами и режимами применения препаратов (Honan C. и соавт.).

В 3-й фазе исследования ADVANCE с участием 1512 пациентов показано, что влияние **пегилированного интерферона 1a** на частоту обострений при РС значимо больше при введении 1 раз в 2 нед по сравнению с 1 разом в 4 нед (Calabresi P. и соавт.; Arnold D. и соавт.). У 67 больных зафиксировано устойчивое нарастание инвалидизации, связанное с обострением, у 76 пациентов не связанное с ним. НЯ, отмеченные в 94% случаев, в большинстве были легкой или средней степени. Наиболее частыми НЯ были: эритема в месте инъекции – 64%, гриппоподобный синдром – 51%, повышение температуры – 43%, головная боль – 42%. Прервали лечение из-за НЯ по 6% больных в каждой группе. Повышение уровня печеночных ферментов было незначительным и не приводило к прекращению лечения. Через 2 года больше СНЯ наблюдалось в группе, получавшей препарат 1 раз в 4 нед, при этом наиболее частым СНЯ было обострение РС. За 2 года применения препарата зафиксировано 9 смертей, из которых 3 расценены как связанные с препаратом. Профиль

безопасности оказался одинаковым в обеих группах (Kieseier V. и соавт.).

Методом МР-спектроскопии определяли содержание N-ацетиласпартата (основного нейронального и аксонального маркера) в «нормально выглядящем» белом веществе у пациентов, получающих интерфероны бета. В течение года оно оставалось стабильным. Это позволило предположить, что интерфероны бета могут оказывать нейропротективный эффект, однако период наблюдения был слишком мал для такого длительно текущего заболевания, как РС (Yetkin M. и соавт.).

В наблюдательном исследовании SKORE показано, что через 2 года подкожного применения интерферона бета-1a у большинства пациентов улучшились когнитивные функции и снизилась утомляемость. Корреляции степени когнитивных нарушений и утомляемости с баллом по EDSS не обнаружено (Benesova Y. и соавт.).

Как известно, при лечении интерферонами бета в большом проценте случаев к ним вырабатываются нейтрализующие антитела, снижающие терапевтическую активность препаратов. Обнаружение таких антител уже через 6 мес после начала лечения является прогностическим признаком плохого ответа на терапию и позволяет принять своевременное решение о смене препарата (Arias-Leal A. и соавт.).

Проведен метаанализ 8 рандомизированных и 28 наблюдательных исследований, из которых в 12 оценивалась атрофия мозга у пациентов, получающих иммуномодулирующие препараты 1-й линии, – интерфероны бета или глатирамера ацетат, и у больных без иммуномодулирующей терапии. Период наблюдения составлял 12–70 мес. Атрофия мозга пациентов при приеме препаратов 1-й линии и без лечения оказалась практически одинаковой – 0,69 и 0,71% соответственно, что значительно превышает церебральную атрофию при нормальном старении – 0,1–0,3% в год (Vollmer T. и соавт.).

В исследовании ВЕТАРАЕДИС показана эффективность и безопасность применения **бетаферона** у детей от 12 до 16 лет.

Так как большинство пациентов с РС являются женщинами детородного возраста, важно отметить, что как копаксон, так и интерфероны бета можно применять вплоть до наступления беременности (Roux T. и соавт.).

Представлены данные 11-летнего наблюдения за пациентами, начавшими получать бетаферон сразу после развития клинически изолированного синдрома (КИС) (исследование ВЕНЕФИТ). Риск перехода РС во вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) составил 4,5%, что в 2 раза меньше, чем у пациентов с отсроченным началом терапии. До настоящего времени продолжают работать 73% участников исследования (Karpos L. и соавт.).

Применение иммуномодулирующих препаратов 1-й линии сопровождается значительным числом нежелательных явлений. У 70% пациентов, получающих интерфероны бета, развивается гриппоподобный синдром. Анемия и лейкопения отмечаются

у 40% больных при применении копаксона и у 20% при применении интерферонов бета. Боли в различных частях тела возникают примерно у половины, а депрессия – у трети пациентов, получающих препараты 1-го ряда. Повышение уровня печеночных ферментов и утомляемость чаще отмечены при применении интерферонов бета. Чаще всего причиной плохой приверженности терапии и снижения качества жизни являются местные постинъекционные реакции (Oztek N. и соавт.). Однако в исследовании ADVANCE с применением пегилированного интерферона бета-1a не показано влияния гриппоподобного синдрома и местных кожных реакций на качество жизни (Kinter E. и соавт.).

В одном из исследований показана эффективность ежемесячного однократного внутривенного введения 1000 мг **метилпреднизолон** в дополнение к постоянному применению копаксона и интерферонов бета. На фоне такого комбинированного лечения частота обострений снизилась с 1,6 до 0,3. Не имели обострений 65% пациентов. У 17% больных снизилась степень инвалидизации, что значительное улучшило качество их жизни (Ozalbas S. и соавт.).

Ранее было показано, что первый препарат для перорального применения **финголимод**, действующий на сфингозиновые рецепторы, помимо значительного сокращения частоты обострений, замедляет атрофию мозга по сравнению с плацебо на 56–61% и с авонексом на 45% (Haring D. и соавт.). Кроме того, препарат значительно снижает число активных в T1-режиме очагов, переходящих в «черные дыры», по сравнению с плацебо (Radue E. и соавт.). Обсуждается прямое модулирующее действие финголимода на антиген-презентирующие клетки – моноциты и дендритные клетки. При воздействии финголимода они экспрессируют больше противовоспалительных цитокинов (Thomas K. и соавт.). Предполагается и еще один аспект действия препарата: финголимод приводит к возрастанию числа В-регуляторных клеток: CD27 CD24 CD25, продуцирующих противовоспалительный ИЛ-10. *In vitro* показано, что эти клетки способны проникать через ГЭБ (Crutzke V. и соавт.). Кроме того, данные, полученные при ЭАЭ, показывают, что применение финголимода, помимо иммунологического действия, приводит к значительному повышению содержания антиапоптотических маркеров и обеспечивает выживание нейронов (Ogian J.).

На фоне применения финголимода число лимфоцитов в крови снижается на 20–30%, что не оказывает влияния на его клиническую эффективность (Zaffaroni M. и соавт.). К числу наиболее значимых НЯ при применении финголимода относится, хотя и незначительная, вероятность развития атриовентрикулярной блокады и/или брадикардии.

Исследование START по изучению влияния финголимода на сердечную деятельность при начале терапии (в течение 7 дней) у 7000 пациентов с РРС в 250 центрах Германии показало хороший профиль кардиологической безопасности препарата (Limmroth V. и соавт.). В настоящее время в Германии проводится

5-летнее исследование PANGAEA по изучению длительной безопасности, переносимости и эффективности финголимода. В нем участвуют 4222 пациента из 505 центров. Представлен промежуточный анализ. К настоящему моменту зарегистрировано 6815 НЯ, из которых 3,9% расценены как серьезные. У 45,4% пациентов никаких НЯ не отмечалось. В постмаркетинговом периоде применения финголимода зарегистрирована одна смерть от герпес-зостерной инфекции. В клинических исследованиях частота герпесной инфекции составляла 11:1000 при применении финголимода, и 6:1000 в группе плацебо. В подавляющем большинстве случаев это был неосложненный кожный герпес. Частота его развития не менялась и в продолженных до 7 лет наблюдениях. Перед назначением финголимода следует рекомендовать проводить противогерпесную вакцинацию.

В США финголимод зарегистрирован как препарат 1-й линии. В Европе – в качестве препарата 2-й линии, хотя в проведенных исследованиях он не применялся при агрессивном течении РС. К февралю 2014 г. финголимод получали более чем 91 500 пациентов (Bischof D. и соавт.).

Как уже отмечалось, наличие липид-специфичного IgM в ЦСЖ является предиктором плохого ответа на терапию препаратами 1-й линии и активного течения заболевания. Применение финголимода у пациентов с наличием этого глобулина оказалось таким же эффективным, как и у больных при его отсутствии (Perez-Romero L. и соавт.).

Как известно, в норме атрофия мозга составляет 0,1–0,3% в год, а при РРС она значительно больше – 0,5–1,35%. При РС одновременно имеются очаговые и диффузные изменения, которые могут происходить, по крайней мере частично, независимо друг от друга. Результаты III фаз исследований FREEDOM и FREEDOM II показывают, что при лечении финголимодом атрофия мозга составила 0,43%, а плацебо – 0,66% ( $p = 0,0001$ ) (De Stefano N. и соавт.). Нейродегенеративные процессы предложено включать в понятие NEDA (Hartung H.; Figueira F. и соавт.). При оценке этого показателя при применении финголимода и плацебо с включением в него атрофии мозга оказалось, что параметрам NEDA отвечают 19,7% пациентов, получавших финголимод, и 5,3% больных, получавших плацебо (Kapros L. и соавт.).

Препаратом для перорального применения (к настоящему времени зарегистрированному и в России) является также **терифлюнамид**. Терифлюнамид снижает пролиферацию лимфоцитов путем ингибирования активности дигидрооротатдегидрогеназы, необходимой для синтеза пиримидина. В продолженных исследованиях не отмечено значимой иммуносупрессии на фоне применения препарата – число инфекций и новообразований не превышало таковое в группе плацебо. Число лейкоцитов снижается менее чем на 15% в первые 6–12 нед, а затем остается стабильным (Wiendl H.; Comi G. и соавт.).

В 3 фазах исследований TEMSO и TOWER показано, что терифлюнамид в дозе 14 мг значительно

снижает частоту обострений и замедляет прогрессирование РРС по сравнению с плацебо, а в дозе 7 мг снижает частоту обострений. Обе дозы препарата оказались сходными по НЯ. Эффективность терифлюонамида показана и у тех пациентов, кто ранее получал препараты 1-го ряда (Freedman M. и соавт.).

В исследовании TOPIC, в котором принимали участие пациенты с КИС, было показано, что терифлюонамид снижает вероятность перехода в достоверный РС (дРС) на 39% при его применении в дозе 14 мг/день и на 38% при дозировке 7 мг/день (Wolinsky J. и соавт.). В дальнейшем было проанализировано влияние препарата на МРТ-активность в зависимости от пола, возраста и исходных данных МРТ. МРТ проводили каждые 48 нед в течение 480 нед. Активность заболевания по данным МРТ продолжала оставаться низкой и при таком длительном применении терифлюонамида (Li D. и соавт.; Wolinsky J. и соавт.). Наиболее частыми НЯ применения этого препарата являются истончение волос, диарея, повышение уровня АЛТ, головная боль и тошнота. Снижение количества лейкоцитов и лимфоцитов не сопровождалось увеличением развития инфекций. Частота НЯ оказалась одинаковой при дозах 7 и 14 мг/день. Однако так как дозировка 14 мг/день более эффективна, именно эта доза обладает более благоприятным соотношением риск–польза (Leist T. и соавт.).

На животных показан потенциальный риск тератогенного эффекта терифлюонамида. При его применении необходима строгая контрацепция как для женщин, так и для мужчин. Женщины должны быть проинструктированы о немедленном прекращении приема препарата при наступлении беременности и о необходимости ее прерывания. На фоне лечения терифлюонамидом зарегистрировано 70 беременностей. Частота спонтанных аборт не превышала таковую в популяции. У 26 женщин родились здоровые доношенные дети с нормальной массой тела. Также известно о 22 беременностях у партнерш лечившихся терифлюонамидом мужчин. Известно о 16 родившихся здоровых детях. В настоящее время ведется регистр беременностей (Kieseir B. и соавт.).

**Лаквинимод** также является препаратом для перорального применения и зарегистрирован в России. Как показано на модели ЭАЭ, лаквинимод активирует клетки – натуральные киллеры, которые подавляют аутоиммунные процессы в ЦНС (Ott M. и соавт.). Три фазы двух исследований с применением лаквинимода в дозе 0,6 мг 1 раз в день показали снижение частоты обострений, подтвержденного прогрессирования и нарастания атрофии мозга. При применении лаквинимода у пациентов с баллом по шкале EDSS до 3 и выше 3 частота обострений снижалась на 20 и 25% соответственно, а подтвержденное прогрессирование снизилось более значимо – на 40 и 53% соответственно. Замедление прогрессирования поддерживается и через 12 мес. Сходные результаты получены при сравнении групп пациентов с низкой и высокой клинической и МРТ-активностью РРС. Таким образом, лаквинимод действует во всех группах

больных. НЯ лаквинимода являются боли в спине и шее, незначительные асимптомные лабораторные отклонения – повышение уровня печеночных ферментов, фибриногена, снижение гемоглобина и числа тромбоцитов, увеличение лейкоцитов, которые появляются вскоре после начала терапии, затем стабилизируются и нормализуются (Comi G. и соавт.). Таким образом, все изменения лабораторных показателей асимптомны, не прогрессируют и являются, вероятно, адаптивным ответом (Vollmer T. и соавт.).

В исследовании BRAVO показана безопасность и эффективность перевода пациентов с авонекса на лаквинимод. При этом никаких новых НЯ не зарегистрировано (Vollmer T. и соавт.). В этом же исследовании подтверждено, что применение лаквинимода приводит к значимому снижению атрофии как белого, так и серого вещества (Nakamura K. и соавт.). Вероятно, лаквинимод дает больший эффект на нейродегенеративные процессы (подтвержденное прогрессирование и атрофию мозга), чем на проявления острого воспаления (обострения, появления новых очагов), и имеет другой механизм действия, отличный от всех других препаратов (Sormani M. и соавт.).

В расширенных фазах исследований DEFINE и CONFIRM по оценке эффективности и безопасности перорального применения **диметилфумарата** в дозе 240 мг 2 и 3 раза в день показано, что препарат сохраняет свою активность, по крайней мере в течение 4 лет. Обе дозы сравнивали с плацебо и с копаксоном. В исследовании CONFIRM обострения РС с неполным восстановлением в группе плацебо отмечены в 8% случаев, в группе, получающей копаксон, – в 6,6%, а в группе, получающей диметилфумарат, – в 3,9% наблюдений (Chan A. и соавт.).

Серьезные инфекции отмечены менее чем в 3% во всех группах. Было зарегистрировано 20 злокачественных новообразований у 19 пациентов и 4 смерти, не связанные с приемом препарата (Pozzilli S. и соавт.). Возрастания числа инфекционных заболеваний не отмечено. Токсичность 3-й и 4-й степени была зарегистрирована у 2% пациентов при двукратном приеме препарата и у 1% при трехкратном. Ни один пациент не прекратил лечения в связи с лимфопенией. Наиболее частыми НЯ при применении диметилфумарата являются желудочно-кишечные расстройства и ощущение жара. Для минимизации НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта рекомендуют прием препарата вместе с едой или в течение часа после нее – по 120 мг 2 раза в день. За 30 мин до этого предлагается прием 524 мг субсалицилата висмута, что значительно снижает метеоризм и диарею (von Hehn S. и соавт.; Chaves C. и соавт.). Кроме того, можно рекомендовать прием блокаторов гистаминовых рецепторов 2-го типа, антиперистальтических препаратов, центральных антиэметиков (Fox E. и соавт.). Диметилфумарат, как и интерфероны бета, требует в начале терапии титрации дозы для снижения вероятности возникновения НЯ. На практике врачи рекомендуют более длительный период титрации, чем это указано в инструкции (Nazareth T. и соавт.). На 4-й год применения диметилфумарата NEDA

сохраняется (Giovannoni G. и соавт.). При благоприятном профиле безопасности диметилфумарат подходит для длительного лечения, особый эффект оказывая при раннем начале терапии (Gold R. и соавт.). Кроме того, показана его эффективность при переходе с интерферонов бета (Fernandez O. и соавт.). В настоящее время продолжается 5-летнее исследование ENDORSE, в которое перешли 445 пациентов из расширенных фаз исследований DEFINE и CONFIRM. К настоящему времени новых НЯ или утяжеления уже известных НЯ не зарегистрировано.

Женщины, получающие диметилфумарат, должны строго соблюдать контрацепцию и сразу же прекращать прием препарата, если беременность все же наступает. Известен исход 38 из 44 беременностей женщин, получавших диметилфумарат. Из них 25 (57%) закончились рождением здоровых детей, 3 (7%) – спонтанными абортми, в 10 (23%) случаях беременность была искусственно прервана. Следует отметить, что в популяции частота спонтанных абортми составляет 12–22%. На животных не выявлено тератогенного влияния диметилфумарата или снижения фертильности (Gold R. и соавт.).

В США проведено ретроспективное исследование по изучению приверженности терапии при лечении финголимодом (1390 пациентов) и диметилфумаратом (8156 больных). Прекратили терапию достоверно меньше пациентов, получавших финголимод (Bergvall N. и соавт.). В другом исследовании также показано, что лечение диметилфумаратом по сравнению с финголимодом прекращают в 3 раза больше больных. Основными причинами отказа от терапии диметилфумаратом были желудочно-кишечные расстройства и ощущения жара в теле (Cohn S. и соавт.).

Представлен небольшой опыт США по применению у детей с РС препаратов, разрешенных пока только для взрослых пациентов. 10 детей получили финголимод и 18 – диметилфумарат. 23 из них ранее получали разрешенные иммуномодулирующие препараты. 4 мес наблюдения показали, что каких-либо неожиданных или СНЯ не было. Лечение этими препаратами и наблюдение за детьми продолжаются (Fagoog O. и соавт.).

Одним из наиболее эффективных препаратов для лечения РС является первый препарат из группы моноклональных антител **натализумаб**. Однако известно, что после прекращения лечения им активность РС возрастает, наиболее выражено у более молодых пациентов с высокой активностью РС до применения натализумаба.

Остается неясным, является ли это синдромом отмены или отражает лишь возобновление прежней активности заболевания (Сгее В.). В исследовании с участием 25 больных, начавших лечение натализумабом, показано, что через 2 года терапии соотношение NAA/Cr (аксонального и нейронального маркера) увеличилось с 1,98 до 2,10. Это позволяет предположить, что, помимо действия на ГЭБ, натализумаб оказывает дополнительный эффект на ме-

таболизм аксонов (Khan O. и соавт.; Wiebenga O. и соавт.).

Наиболее опасным осложнением применения натализумаба является вероятность развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Вопреки своему названию патологический процесс при ПМЛ не ограничивается исключительно белым веществом. При ПМЛ описаны такие корковые симптомы, как эпилептические припадки, нарушения поведения, афазия и корковая слепота. С помощью метода DIR обнаруживаются очаги и в сером веществе головного мозга, но в отличие от РС они не распространяются на пиальную поверхность, а находятся на границе белого и серого вещества (Calabrese M. и соавт.). К настоящему времени известно о 450 случаях развития ПМЛ у пациентов, длительное время получавших натализумаб. Факторами риска ее развития являются предыдущее лечение иммуносупрессорами, длительность терапии и появление антител к вирусу JC. Риск развития ПМЛ составляет менее 1:10 000 у серонегативных пациентов и примерно 1:90 у серопозитивных больных, получавших иммуносупрессоры и применявших натализумаб более 2 лет. Важно помнить, что у части серонегативных пациентов с течением времени могут обнаруживаться антитела к вирусу JC. В одной из работ показано, что подобная сероконверсия отмечена у 20,3% пациентов, что заметно больше, чем это описывалось ранее (Vennegoog A. и соавт.). После отмены натализумаба необходимо назначение какого-либо другого препарата, однако перед этим требуется «отмывочный» период для полного выведения натализумаба из организма, для чего требуется 3 мес. Представлен случай ПМЛ, развившейся через 3,5 мес после прекращения лечения натализумабом (Karageorgiou C. и соавт.). Показано, что перевод после прекращения применения натализумаба на финголимод более эффективен, чем переход на другие иммуномодулирующие препараты. Однако рекомендованный 3-месячный «отмывочный» период более чем на 50% увеличивает риск реактивации РС между 4-м и 6-м месяцами. Таким образом, вероятно, он должен быть сокращен до минимума или вообще отсутствовать (Rinaldi F. и соавт.). По данным одной работы, из 50 больных, получавших натализумаб, 37 прекратили лечение в связи с появлением антител к вирусу JC. 17 из них через 2–8 нед после последнего введения натализумаба стали получать ритуксимаб. 14 пациентам ритуксимаб вводили по 1000 мг внутривенно каждые 2 нед, 3 больных получали меньшие дозы. 18 больных не получали никакого лечения в первые 6 мес после отмены натализумаба. У 88% больных, получавших ритуксимаб, в течение 9 мес наблюдения не было обострений, в группе пациентов, не получавших лечения, обострения отсутствовали у 44% (Beaber V. и соавт.).

Появляется все больше данных о том, что выживаемость при ПМЛ, развившейся на фоне лечения натализумабом, выше, чем при ПМЛ, сопровождающей ВИЧ, и достигает 80%. Известны и «доброкачественные» случаи ПМЛ, которая проявляется только

характерными изменениями на МРТ, не сопровождаемыми клиническими проявлениями. Удивительно, что после перенесенной ПМЛ РС неактивен в течение по крайней мере одного года, несмотря на отсутствие какого-либо лечения.

При лечении пациентов с ПМЛ, развившейся на фоне применения натализумаба, почти обязательно развивается «воспалительный синдром восстановления иммунитета» (ВСВИ). Утвержденного лечения его нет. Обычно применяют глюкокортикостероиды, но они могут замедлять выведение вируса JC и ухудшать течение ПМЛ. В патофизиологию ВСВИ вовлечены Т-клетки с хемокиновыми CCR5<sup>+</sup>-рецепторами. Была предположена эффективность антагониста этих рецепторов – маравирока, применяемого для лечения ВИЧ. Представлены 2 случая, когда пациентам с ПМЛ проводили плазмаферез, а затем 2 раза в день вводили по 300 мг маравирока. Развитие клинической картины ВСВИ не было (Ryerson L. и соавт.).

Сегодня нет ясности в вопросе о том, может ли ПМЛ развиваться при лечении финголимодом или диметилфумаратом (Gold R.), но исключить этого нельзя (Calabrese M. соавт.).

На фоне лечения натализумабом описаны случаи развития герпетического энцефалита.

Натализумаб высокоэффективен при активном детском РС. В этой популяции не отмечено ни одного случая развития ПМЛ (Huppke P. и соавт.).

Имеются данные о том, что применение натализумаба в течение 2 лет привело к улучшению когнитивных функций и значимому снижению утомляемости (Doehler N. и соавт.).

В настоящее время натализумаб применяют по 300 мг каждые 4 нед. Предлагается проводить его введение каждые 6 нед, что может быть «отодвинет» риск развития ПМЛ. Кроме того, такой режим введения препарата комфортнее для пациентов и экономичнее (Ramo-Tello C. и соавт.).

Применение натализумаба следует прекращать за 3 мес до планирования беременности (Rodegher M. и соавт.). Известны исходы 28 беременностей, развившихся на фоне его применения: 20 завершились рождением здоровых детей, 6 (21,4%) закончились спонтанными абортми и 2 – искусственным прерыванием беременности (в одном из этих случаев у плода был диагностирован синдром Дауна). Частота спонтанных абортов не превышала верхнюю границу для общей популяции (Portaccio E. и соавт.).

Проведено сравнение эффективности натализумаба и финголимода. В исследовании приняли участие 160 пациентов, получавших натализумаб, и 37 больных, лечившихся финголимодом. Все больные имели сравнимые длительность РС, балл по EDSS и среднегодовую частоту обострений за год до начала терапии. 131 пациент наблюдался 2 года. За это время 4 пациента прекратили лечение финголимодом: в 1 случае причиной прекращения лечения была брадикардия, в 1 – беременность, в 1 – незначительные НЯ, в 1 – неэффективность терапии. 38 больных прекратили применение натализумаба: в 3

случаях из-за НЯ, в 8 в связи с образованием нейтрализующих антител, в 22 из-за появления антител к вирусу JC, в 4 случаях причиной отмены препарата была беременность и в 1 неэффективность терапии. Частота обострений через 2 года у пациентов, получавших натализумаб, составила 0,04, у получавших финголимод, – 0,26. Параметрам NEDA соответствовали 93% пациентов, лечившихся натализумабом, и 42% больных, получавших финголимод. Таким образом, показана эффективность обоих препаратов, но при применении натализумаба она выше. Однако в другом исследовании показана одинаковая эффективность натализумаба и финголимода в отношении их влияния на частоту обострений, отсутствия прогрессирования и доли пациентов без обострений. В этой работе некоторое преимущество натализумаба показано лишь в отношении МРТ-активности. Процент пациентов, прекративших лечение натализумабом, высок, что связано главным образом с угрозой развития ПМЛ (Baroncini D. и соавт.; Totaro R. и соавт.). Приводятся данные австрийского регистра пациентов с РС, 1208 из которых получают натализумаб и 312 – финголимод. У тех пациентов, кто получал лечение хотя бы 1 год, частота обострений на фоне приема натализумаба составляет 0,35 и на фоне приема финголимода – 0,40. Стабилизация или улучшение состояния отмечены у 85% больных, получающих натализумаб, и у 78% – финголимод. Прекратили лечение 40 и 41% больных соответственно. Причинами этого служили желание пациента, НЯ, продолжающаяся активность РС, беременность или ее планирование (Guger M. и соавт.).

**Ритуксимаб** является препаратом моноклональных антител, лизирующим В-лимфоциты. Препарат утвержден для лечения ревматоидного артрита и неходжкинской лимфомы. В некоторых случаях он используется для лечения оптикомиелита (ОМ), миастении и РС. Длительная терапия ритуксимабом пациентов с ОМ и РРС – проведение 6-месячных циклов в течение 3 лет – не увеличила риск развития инфекций и не привела к возникновению оппортунистических инфекций или новообразований (Bernitsas E. и соавт.).

Хотя ритуксимаб не утвержден для лечения РС, он применялся после отмены натализумаба при агрессивном РС (Esparragoza L. и соавт.).

Описана эффективность и безопасность его 2-летнего применения при РРС и первично-прогрессирующем РС (ППРС) с контрастируемыми очагами. При РРС ритуксимаб назначался при неэффективности других препаратов. 33 пациентам препарат вводили по 1000 мг на 1-й и 15-й день. 2-й и 3-й курсы назначались, если CD19-клетки составляли более 2%. На фоне лечения частота обострений снизилась на 82%, число активных очагов уменьшилось на 88% и замедление прогрессирования отмечено у 62% больных. У 57,1% пациентов не было ни обострений, ни активных очагов, ни прогрессирования. У 11 пациентов были отмечены НЯ легкой степени. Лишь у одного больного развилась умеренная нейтропения, потребовавшая прекращения терапии (Gascon F. и соавт.).

Еще одним препаратом моноклональных антител является **алемтузумаб**. Алемтузумаб утвержден для применения при РС более чем в 30 странах. Он очень удобен в применении. Препарат вводится по 12 мг/день внутривенно в течение 5 дней в 1-й год и в течение 3 дней во 2-й год. В некоторых случаях процедуру повторяют и на 3-й год (Navrdova E. и соавт.). Наиболее частые НЯ этого препарата – реакции на инфузии. Во время введения алемтузумаба или в течение 24 ч после прекращения инфузии могут появиться кожные высыпания, головная боль, повышение температуры, тошнота. Для минимизации этих явлений рекомендуется до инфузии алемтузумаба вводить метилпреднизолон, а во время инфузии препарата проводить симптоматическое лечение и замедлять или прерывать инфузию. После введения препарата следует в течение 2 ч наблюдать пациента и при необходимости вводить антигистаминные препараты, антипиретики и антиэметики. В большинстве случаев описанные НЯ легкие или умеренные и уменьшаются со временем (Mayer L. и соавт.). Исследования III фазы по сравнению эффективности алемтузумаба и ребифа и после перехода с этого интерферона бета показали, что действие алемтузумаба длится более 3 лет даже у тех пациентов, которые не получали препарат на 3-й год. Особенно выражено преимущество алемтузумаба по сравнению с ребифом у пациентов с высокоактивным РС – имеющих более 2 обострений в год, предшествующий лечению, и более 2 активных очагов на МРТ (Kreiger S. и соавт.). Лечение этим препаратом экономически выгодно, так как стоимость лечения алемтузумабом в год составляет 9828 долларов на пациента, тогда как, например, ребифом – 10 359 долларов. Это связано главным образом с сокращением числа госпитализаций по поводу обострений РС (Steinman L. и соавт.). После прекращения 2-летнего лечения алемтузумабом на 3-й год у большинства пациентов не отмечено активности РС по данным МРТ, и атрофия мозга продолжала замедляться, хотя больные не получали никакой терапии, что подтверждает длительный эффект препарата (Arnold D. и соавт.).

Обычно алемтузумаб выводится из организма через 1 мес после прекращения лечения. Экспериментальные данные показывают, что введение препарата во время беременности и грудного вскармливания представляет риск для плода. В связи с этим во время терапии алемтузумабом и в течение 4 мес после ее прекращения рекомендуется строгое соблюдение контрацепции.

Препарат **даклизумаб** содержит моноклональные антитела к CD25. В исследовании DECIDE показано, что при введении даклизумаба в дозе 150 мг 1 раз в месяц частота обострений уменьшается на 54% и к 53-й неделе число контрастируемых очагов снижается на 79% по сравнению с плацебо (Arnold D. и соавт.; L.Karros и соавт.).

К настоящему времени не проведено ни одного исследования по прямому сравнению влияния препаратов 1-й и 2-й линии на атрофию мозга. Проведен метаанализ 35 клинических исследований, проведенных с 1995 по 2013 г. с участием 17 770 пациентов.

Для исключения феномена псевдоатрофии, связанного с уменьшением объема мозга в первые месяцы лечения в результате снятия воспалительного отека, были выделены 2 периода. В периоде А оценивалось влияние препаратов на атрофию мозга до 48 мес, а в периоде В – между 12 и 48 мес. В периоде А обнаружена статистическая разница в атрофии мозга только между препаратами 2-й линии и плацебо. В период В выявлена разница как между препаратами 2-й линией и плацебо, так и между препаратами 2-й и 1-й линии (Branger P. и соавт.).

В ряде случаев при неэффективности или непереносимости препарата требуется его замена. При неэффективности какого-либо препарата 1-го ряда следует начинать терапию препаратом 2-го ряда, а не переходить с копаксона на интерфероны бета или наоборот. Пациенты с невысокой активностью РС, получающие копаксон или интерфероны бета, могут быть переведены на терифлюонамид, диметилфумарат или финголимод. Значительная активность болезни требует перевода на финголимод, натализумаб или алемтузумаб (Spelman A. и соавт.).

Перевод пациента с приема терифлюонамида на прием финголимода или натализумаба может вызывать риск развития ПМЛ, в связи с чем необходим «отмывочный» период. После лечения натализумабом перед назначением финголимода или диметилфумарата нужен перерыв в лечении в течение 1–2 мес (Montalban X.).

В Турции была проанализирована приверженность терапии 1805 больных, получавших иммуномодулирующую терапию. Из них 525 получали авонекс, 494 – бетаферон, 590 – ребиф, 442 – копаксон, 139 – натализумаб, 182 – финголимод. Больше всего пациентов прекратили лечение авонексом. Реже всего отказывались от продолжения лечения пациенты, получавшие натализумаб. Неожиданным оказался тот факт, что на прекращение терапии копаксоном значительное влияние оказывала потеря массы тела (Kurtuncu M. и соавт.).

В США был проведен опрос специалистов, занимающихся лечением РС. Выявлена тенденция к более раннему назначению лечения: 70% врачей начали бы лечение уже на стадии РИС при наличии хотя бы одного контрастируемого очага. Свыше 99% специалистов рекомендуют проводить МРТ каждые 12 мес, независимо от того, начато ли лечение. 56% врачей рассматривают возможность смены терапии у клинически стабильных пациентов при появлении 1 контрастируемого очага в T1-режиме и 65% при появлении и 2–4 новых очагов в T2-режиме. Все врачи считают, что нужно продолжать лечение, даже если пациент стабилен в течение 5 лет клинически и по данным МРТ (Tornatore C. и соавт.).

Продолжается изучение препарата **сипонимод (BAF312)**, являющегося модулятором сфингозин1-фосфатных-1,5 рецепторов. Сипонимод снижает число лимфоцитов в крови и проникает в ЦНС, где оказывает прямой эффект на S1P1- и /или S1P5-рецепторы, расположенные на астроцитах и олигодендроцитах (Savelieva M.; Wallstrom E.).

Проведено 24-недельное исследование с применением 4 дозировок *офатумумаба* с участием 232 пациентов. *Офатумумаб* вводили подкожно. Пациенты были разделены на 5 групп, которые получали препарат по 3 мг каждые 12 нед, по 30 мг каждые 12 нед, по 60 мг каждые 12 нед, 60 мг каждые 4 нед и плацебо. Через 12 нед вместо плацебо 1 раз вводили 3 мг *офатумумаба*. По окончании введения препарата пациенты наблюдались еще в течение 24 нед для мониторинга числа В-лимфоцитов, оценки безопасности и МРТ-активности. В период 24-недельного наблюдения наиболее частым НЯ (25%) были инфекции. Связи между дозой, а также выраженностью или частотой НЯ выявлено не было. У 9 пациентов отмечено 12 СНЯ. Случаев развития ПМЛ или оппортунистических инфекций не было. Снижение МРТ-активности, наблюдаемое в период лечения, сохранялось в течение последующих 24 нед. Восстановление числа В-лимфоцитов во всех группах больных начиналось с 48-й недели (Sorenson P. и соавт.).

При РС в олигодендроцитах и миелине наблюдается повышенное накопление белка теплового шока – *альфа В-кристаллина*. Он выполняет важные нейропротективные функции в ЦНС и играет особенно важную роль в ограничении оксидантного повреждения. Идет II фаза исследования с применением *альфа В-кристаллина* у 32 пациентов с РРС, рандомизированных на 3 разные дозы препарата, вводимого внутривенно, и на плацебо. Предварительные данные показывают, что он безопасен и хорошо переносится (van Noort J. и соавт.).

Как известно, во время беременности частота обострений РС снижается. Во время беременности увеличивается содержание *эстриола*, которое достигает пика в III триместре. В эксперименте показано его противовоспалительное и нейропротективное действие. В недавно завершённой II фазе клинического исследования у женщин показана более низкая частота обострений при лечении копаксоном в сочетании с эстриолом по сравнению с применением копаксона в комбинации с плацебо. Препарат применялся перорально по 18 мг/день и показал безопасность и хорошую переносимость. Через 24 мес улучшились результаты теста PASAT и отмечена тенденция к уменьшению балла EDSS. Полагают, что это дает основание к обсуждению нейропротективного эффекта эстриола (Voskuhl R. и соавт.).

В исследовании POPARTMUS с применением *прогестина* и *эстрадиола* сразу после родов в течение 12 нед у 203 женщин с РРС не выявлено влияния на частоту послеродовых обострений и образование новых очагов (Durand-Dubief F. и соавт.).

Применение *внутривенно вводимых иммуноглобулинов* (ВВИГ) при РС дало противоречивые результаты. Механизм их действия не совсем ясен. *In vitro* ВВИГ предохраняют ткань мозга от антителоопосредованной демиелинизации, активации микробии и смерти клеток, т.е. оказывают протективный, но дозозависимый, эффект. Не исключено, что дозы ВВИГ, применяемые в клинических исследованиях, были недостаточными. Необходимы дальнейшие

исследования для оценки потенциального влияния ВВИГ на патологический процесс при РС (Winter M. и соавт.).

*Мезенхимальные стволовые клетки* обладают мощными иммуномодуляторными, защитными и восстановительными свойствами, что показано *in vitro* и на животных моделях, однако молекулярные механизмы, регулирующие иммунные функции мезенхимальных клеток костного мозга, неизвестны (Swiderek-Matysiak M. и соавт.).

Они являются прогениторами нейрональных клеток. На мышах с ЭАЭ показано, что при интратекальном введении аутологичных мезенхимальных стволовых клеток они мигрируют к очагам повреждения, подавляют локальную воспалительную активность и осуществляют трофическую поддержку поврежденных клеток, что сопровождается клиническим улучшением. Недавно закончена I фаза исследования по трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток при РС, вводимых внутривенно, после культивирования их *ex vivo*. Существовали опасения, что во время культивирования могут развиваться хромосомные aberrации. Однако единственными участками, где отмечались изменения в хромосомах, были центромеры и теломеры. Известно, что эти участки хромосом содержат чрезвычайно мало кодирующих генов, так что изменения в них вряд ли имеют значение (Planchon S. и соавт.).

Начальный клинический опыт с интратекальным введением этих клеток 7 пациентам с РС показал безопасность, переносимость и потенциальный эффект этого метода. Основываясь на этом, FDA разрешила I фазу с участием 20 больных с прогрессирующими формами РС. Планируется провести 3 введения по 10 млн клеток с интервалом 3 мес (Sadiq S. и соавт.). Проводится I фаза с участием 24 пациентов с РРС для оценки переносимости, безопасности и эффективности пересадки аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, вводимых внутривенно. Тяжелых и СНЯ не зарегистрировано (Cohen J. и соавт.). У некоторых пациентов было отмечено возрастание числа T17-лимфоцитов через 1 мес после трансплантации, которое затем снижалось до первоначального уровня. Таким образом, в ряде случаев подобная процедура может вызывать потенциально нежелательный эффект, что должно быть проверено в дальнейших исследованиях (Bar-Or A. и соавт.).

Таким образом, уже сегодня существует целый ряд препаратов, утвержденных для лечения РРС, и многие находятся на стадии активного изучения.

Как известно, оптический неврит (ОН) может приводить к стойкому снижению зрения вследствие апоптоза ганглиозных клеток сетчатки и дегенерации аксонов зрительного нерва. Исследована эффективность применения кальцитриола – гормонально активной формы витамина D<sub>3</sub> на модели ОН у крыс. Показано его влияние на выживаемость ганглиозных клеток. Предлагается применять кальцитриол в комбинации с противовоспалительной терапией (Suhs K. и соавт.). При ОН воспаление и оксидативный стресс



в зрительном нерве приводят к демиелинизации, повреждению аксонов и в конечном счете к апоптозу ганглиозных клеток сетчатки и стойкому снижению зрения. На модели ЭАЭ показан иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект *триметпена* – олеаноликовой кислоты. Предполагается, что этот препарат может применяться для подавления нейродегенерации зрительного нерва (Cordova C. и соавт.).

Показано, что введение экспериментальным животным *тестостерона* уменьшает выраженность проявлений ЭАЭ и замедляет развитие атрофии серого вещества (Spence R. и соавт.).

Создан новый препарат – *пловамер ацетат*, представляющий смесь 4 аминокислот в определенных пропорциях. Механизм его действия, как и глатирамер ацетата (копаксона), до конца непонятен. При ЭАЭ оба препарата вызывают противовоспалительный Th2-ответ, более выраженный при применении пловамера (Savinainen A. и соавт.).

Продолжается поиск препаратов, способных оказывать нейропротективное действие и способствовать ремиелинизации. В эксперименте показано, что диметилфумарат предохраняет нейрональные стволовые/прогениторные клетки и нейроны от оксидативного повреждения (Chuiikov S. и соавт.). Так как одной из основных причин нейродегенерации является глутаматная иксайтотоксичность, предполагается, что блокада NMDA-рецепторов мемантином и экспериментальным препаратом МК-801 может оказывать нейропротективный эффект. На модели ОН у крыс при МОГ-индуцированном ЭАЭ показано, что такое сочетание предохраняет его от повреждения (Suhs K.-W. и соавт.). В эксперименте на животных показано, что NDC-1308 – аналог 17-бета-эстрадиола способствует дифференцировке прогениторных олигодендроцитов, улучшая ремиелинизацию. В 2015 г. планируется проведение фазы I клинического исследования этого препарата (Nye S. и соавт.). *In vitro* и *in vivo* показано, что нейтрализующие антитела к семафору 4D – VX15/2503 обеспечивают дифференцировку олигодендроцитов и ремиелинизацию. В настоящее время проводится фаза I клинического исследования. Результаты по безопасности, переносимости и фармакокинетики будут представлены в 2015 г. AT (Jonason A. и соавт.). *In vitro* показано, что нестероидные противовоспалительные средства улучшают дифференцировку олигодендроцитов как мышей, так и человека (Preisner A. и соавт.).

Хотя единственным препаратом для лечения **вторично-прогрессирующего РС (ВПРС)**, утвержденным FDA, является *митоксантрон*, его применение ограничено в связи с кардио- и гематотоксичностью. Утвержденного метода лечения активного ВПРС после достижения максимальной кумулятивной дозы митоксантрона нет. Ранее в нерандомизированном открытом исследовании *треосульфана* показал эффективность и безопасность у 11 больных с таким ВПРС. Треосульфан хорошо переносится и рекомендуется для лечения рака яичников. Представлены результаты применения этого препарата у 21 больного с ВПРС, из них 67% составляли женщины.

У 10 пациентов ВПРС протекал с обострениями и у 11 – без них. Все пациенты ранее получали митоксантрон, после отмены которого были отмечены прогрессирование и изменения на МРТ. Треосульфан вводился внутривенно в дозе 7 г/м<sup>2</sup> в виде 4-месячных циклов, затем инфузии проводили 1 раз в квартал. Средняя кумулятивная доза составила 45,5 г/м<sup>2</sup>. Балл EDSS уменьшился у 2 пациентов и оставался стабильным у 15. У 2 больных зарегистрированы СНЯ: у 1 уросепсис, осложнившийся тромбозом глубоких вен и тромбоэмболией легочной артерии, у 1 тяжелая пневмония, требующая искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Оба СНЯ закончились благополучно. Большинство НЯ были легкими или умеренными: лейкопения, тромбоцитопения и инфекции (Deib A. и соавт.).

Проводится фаза III исследования ASCEND по оценке влияния *натализумаба* на снижение инвалидизации при ВПРС.

Возрастает понимание роли В-лимфоцитов в патофизиологии ВПРС. В одном из исследований 40 больных с ВПРС получали *ритуксимаб*, оказывающий влияние именно на В-лимфоциты. В группу сравнения вошли 40 пациентов с ВПРС без лечения. Применение ритуксимаба привело к меньшему прогрессированию заболевания, в 45% наблюдений отмечено улучшение состояния и в 38% стабилизация (Peghone C. и соавт.). В фазах I и II исследований применения ритуксимаба при РС показана его безопасность. Недавно закончена фаза I исследования SIAMMS по *внутривенному введению аутологичных клеток костного мозга* при прогрессирующем РС, показавшему улучшение когнитивных функций. Начато исследование ACTiMuS – по эффективности этой процедуры при прогрессирующем РС, в котором будут участвовать 20 пациентов с ППРС и 60 с ВПРС. Результаты его ожидаются в 2019 г. (Rice C. и соавт.).

Для лечения **обострений РС**, как известно, применяют внутривенную пульстерапию глюкокортикостероидами. Мишенью глюкокортикостероидов при воспалительных заболеваниях нервной системы являются Т-клетки. Кроме того, глюкокортикостероиды меняют функциональные характеристики моноцитов и макрофагов, затрудняя их проникновение через ГЭБ и меняя их фенотип на противовоспалительный, что может объяснять эффект этих гормонов (Finck T. и соавт.). Во Франции проведено мультицентровое исследование COPOUSEP по сравнению эффективности и безопасности 1000 мг *метилпреднизолона*, применяемого перорально или внутривенно в течение 3 дней. Эффективность лечения и НЯ в обеих группах были сходными (LePage E. и соавт.). Пероральное применение метилпреднизолона снижает стоимость лечения и улучшает качество жизни (Veillard D. и соавт.). С целью выяснения переносимости внутривенной пульстерапии метилпреднизолоном проведено наблюдательное исследование FEEL. 80 пациентам с РС и КИС было предложено заполнить опросник, касающийся НЯ на фоне пульстерапии. НЯ рассматривались как ухуд-

шение имеющихся симптомов или появление чего-либо нового. 55% пациентов отмечали нарушение вкуса, 53% – покраснение лица, 50% – тошноту или боли в желудке, 38% – инсомнию, 33% – ажитацию, 32% – нарушение аппетита, 30% – нарушения поведения, 28% – мышечную слабость, 27% – раздражительность, 27% – сердцебиение, 22% – депрессию, 20% – эйфорию, 20% – акне, 20% – кожные изменения, 17% – крампи, 15% – металлический привкус во рту. В среднем у каждого пациента имелось 4 НЯ (Stavrakaki I. и соавт.).

Важное место в лечении РС занимает **симптоматическая терапия**. В одном исследовании показано, что когнитивная поведенческая терапия и применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина оказали одинаковый эффект при умеренно выраженной **депрессии**. У пациентов с выраженной депрессией и с суицидальными мыслями, не отвечающих на медикаментозную терапию, может быть применена электросудорожная терапия. Однако она может привести к ухудшению памяти и провоцировать обострение РС.

Для коррекции проявлений **псевдобульбарного синдрома** применяют трициклические антидепрессанты, различные селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и леводопу (Feinstein A.).

**Спастичность** имеется у 50% пациентов и плохо поддается терапии. Для коррекции этого симптома необходим мультидисциплинарный подход (Goodman A.). Многие годы пациентам советовали избегать занятия лечебной физкультурой (ЛФК), так как она усугубляет симптомы РС и провоцирует утомляемость. К настоящему времени доказано, что ухудшение состояния после физических упражнений незначительно и преходяще. ЛФК имеет наименьшее число нежелательных явлений и побочных эффектов. Она хороша как в физиологическом, так и в психологическом отношении и повышает качество жизни (Dalgas U.). Для лечения спастичности предлагаются каннабиноиды, действующие на каннабиноидные рецепторы и оказывающие многочисленные биологические и фармакологические эффекты. Помимо миорелаксирующего действия, эти препараты дают противоболевой эффект и улучшают мочеиспускание. Предполагается нейропротективное и иммуномодулирующее действие каннабиноидов, однако доказательств этому на сегодняшний день нет (Constantinescu C.). Одним из таких препаратов является **набилон**, часто используемый для купирования хронической боли и спастичности, в том числе при РС. В одной из работ показано, что более половины пациентов отмечали значительное улучшение при приеме набилон, несмотря на то что ранее они получали множество препаратов, не оказавших желаемого эффекта (Notcutt W. и соавт.; Fette L. и соавт.).

Представлен 14-летний опыт интратекального введения **баклофена** для купирования спастичности 14 больным с РС (Gatzonis S. и соавт.). Одним из серьезных нежелательных явлений при таком введении баклофена является синдром отмены, выража-

ющийся в резком нарастании спастичности и ажитации (Stetkarova I.; Mencl L.).

Большинство пациентов с РС испытывают затруднения при ходьбе. В исследовании FAMPKIN показано, что блокатор калиевых каналов – 4-аминопиридин (**фампридин**) улучшает физическую активность в течение дня, скорость и продолжительность ходьбы, координацию, что оказывает существенное влияние на качество жизни (Weller D. и соавт.). Помимо этого, препарат улучшает и функцию рук (Savin Z. и соавт.), а также снижает спастичность и утомляемость (Guyot M.-A. и соавт.). Во II фазе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования MOBILE с участием 132 пациентов с РС в возрасте от 18 до 70 лет и баллом EDSS от 4 до 7 также показан хороший эффект фампридина, начинающийся на 2-й неделе и поддерживающийся все 24 нед лечения. Препарат назначали перорально по 10 мг 2 раза в день. Это дало основание для проведения III фазы исследования (Hupperts R. соавт.). С 2012 г. во Франции проводится проспективное наблюдательное исследование ENABLE с фампридином. В него включены 989 больных, которые отмечают, что препарат хорошо переносится и улучшает качество жизни (Neau J.-P. и соавт.; Lee A. и соавт.).

Для лечения **тремора** предлагается повторная транскраниальная магнитная стимуляция (ТКМС) первичной моторной коры. 8 пациентам проводили 10 сеансов ТКМС с частотой 1 Гц – каждый по 10 мин. Показан хороший эффект подобной процедуры (Gangitano M. и соавт.). Представлены данные о значительном уменьшении инвалидизирующего тремора у 4 пациентов с ВПРС, которым была проведена радиохирургическая таламотомия (Trevino-Frenk I. и соавт.).

Для коррекции **детрузорной гиперактивности** в детрузор вводят 200–300 ЕД онаботулотоксина А. Четыре года наблюдения за такими пациентами показали, что наиболее частыми нежелательными явлениями были неосложненные инфекции мочевого тракта и задержка мочи, что чаще происходило при введении 300 ЕД препарата (Panicker J. и соавт.).

Для коррекции **утомляемости** предлагается введение сульбутиамина по 600 мг в день в течение 4 нед. Украинские исследователи отмечают хороший эффект подобной терапии (Khyzhniak Y. и соавт.).

При **обострениях ОМ и заболеваниях спектра ОМ (ЗСОМ)** применяют большие дозы метилпреднизолона, а при неэффективности пульстерапии – плазмаферез и внутривенное введение иммуноглобулина. Плазмаферез эффективен и хорошо переносится даже у серонегативных пациентов. По мнению некоторых авторов, в лечении обострений ОМ более эффективно сочетание метилпреднизолона с плазмаферезом (Abboud H. и соавт.).

Лечение обострений препаратами 1-й линии (глюкокортикостероиды и плазмаферез) привело к полной ремиссии в 17% случаев, неполной ремиссии – в 60% и не оказало никакого влияния в 16% случаев. На основании этого предлагается в случае тяже-

лых осложнений проводить эскалационную терапию (Kleiter I. и соавт.). Трём пациентам с активным ОМ проведена пересадка гемопоэтических стволовых клеток костного мозга. Операция хорошо переносилась, после нее отмечено значительное снижение частоты обострений и снижение балла EDSS (Burton J. и соавт.).

Для профилактики обострений ОМ и ЗСОМ используют преднизолон и/или азатиоприн, метотрексат и ритуксимаб (Palace J., Linhares G. и соавт.). У беременных для предотвращения обострений активность патологического процесса должна быть стабилизирована применением иммуносупрессоров. В крови двух младенцев, родившихся от женщин с ОМ, были обнаружены антитела к аквапорино-4 (АП-4), которые через несколько месяцев исчезли. В дальнейшем оба ребенка развивались нормально. Таким образом, показано, что антитела к АП-4 матери не повреждают ЦНС плода, поэтому специального лечения детям, рожденным от серопозитивной матери, не нужно. Частота обострений ОМ, как и при РС, нарастает в первый послеродовой триместр (Shimizu Y. и соавт.).

Серопозитивные по АП-4 пациенты, получающие ритуксимаб, имеют наименьший риск обострений. Серонегативные по АП-4 больные плохо отвечают на терапию, направленную на подавление В-клеточного ответа, что также подтверждает разные патогенетические механизмы (Farber R. и соавт.). Лечение серонегативных по АП-4 больных не определено, но, как правило, используются иммуносупрессоры. Эффективность препаратов, применяемых для лечения РС, у таких пациентов неизвестна (Fujihara K.; Probstel A. и соавт.).

У 7 пациентов с ОМ было показано, что токлизумаб – моноклональные антитела к рецепторам ИЛ-6 значительно снижает частоту обострений, уменьшает нейропатическую боль и утомляемость (Matsuoka T. и соавт.).

Показано, что *лаквинимод* предупреждает развитие экзацербаций у животных с экспериментальной моделью ОМ, уменьшая проницаемость ГЭБ. Предполагается, что применение лаквинимода в комбинированной терапии ОМ может таким образом уменьшить вход антител к АП-4 в ЦНС, что ограничит неврологический дефицит (Argaw A. и соавт.).

В дебюте сложно дифференцировать РС, ОМ,

ЗСОМ и хронический возвратный воспалительный оптический неврит (ХВВОН). При ХВВОН подостро развивается двустороннее снижение зрения, сопровождаемое выраженной болью. На фоне применения кортикостероидов симптоматика регрессирует, но после их отмены возобновляется. При обследовании 16 пациентов с ХВВОН у 4 из них в ЦСЖ обнаружены антитела к МОГ (Navarro L. и соавт.). В одной из работ сравнивали цитокиновый профиль в ЦСЖ пациентов с РС, ОМ и ХВВОН. Значимая разница получена только по уровням ИЛ-6 и ИЛ-8. Они значительно выше при ОМ, чем при РС и у здоровых лиц (Simo-Castello M. и соавт.).

Распространенное поражение спинного мозга, помимо ОМ и ЗСОМ, может встречаться при опухолях, миелитах другой этиологии, компрессионной миелопатии, инфекционных заболеваниях, артериовенозных мальформациях, спинальных инсультах. Иногда для постановки правильного диагноза приходится прибегать к биопсии спинного мозга (Misu T. и соавт.). Представлен случай микроскопического полиангиита – системного заболевания с воспалением мелких сосудов с манифестацией в виде распространенного поражения спинного мозга. Обычно это заболевание представлено быстро прогрессирующим некротизирующим гломерулонефритом или альвеолярными кровотечениями. В 20–50% случаев имеется неврологическая симптоматика, включая краниальную и периферическую невропатию и вовлечение ЦНС: хронический гипертрофический пахименингит, внутримозговые кровоизлияния, множественные инфаркты, субарахноидальные кровоизлияния и васкулиты (Kose H. и соавт.).

ОН и распространенное поражение спинного мозга могут встречаться при митохондриальных болезнях. Описан случай гомозиготной мутации гена метинил-тРНК формилтрансферазы, что приводит к сочетанному дефициту оксидантного фосфорилирования. При МРТ обнаруживаются очаги, накапливающие контраст, в спинном мозге, стволе и ОН. Антитела к АП-4 отсутствуют, а в ЦСЖ определяется повышенный уровень лактата. На этом основании у пациентов с подозрением на ОМ при отсутствии антител к АП-4 рекомендуется исследовать содержание лактата в ЦСЖ (Pena J. и соавт.). Представлено первое описание сочетания ОМ с нейрофиброматозом 1-го типа (Jin Y. и соавт.).