

ОБОЗРЕНИЕ

© Т.Е. ШМИДТ, 2013
УДК 616.832-004.2-092

НОВЫЕ ДАННЫЕ ПО ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗУ И КЛИНИКЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

(по материалам 28-го конгресса ECTRIMS — Европейского комитета по исследованию и лечению рассеянного склероза, Лион, 2012)

Т.Е. Шмидт

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

Инфекционный мононуклеоз (клиническое проявление инфицирования вирусом Эпштейна—Барр) увеличивает риск развития рассеянного склероза (РС) в 2—3 раза (Du Pasquier S.). Как полагают, этот вирус присутствует у 100% больных с РС (Pakroo J. и соавт.). Факторы риска развития РС известны, однако почти нет сведений о возможных защитных механизмах. Показано, что серопозитивность по цитомегаловирусу в какой-то степени защищает от возникновения РС (Sundqvist E. и соавт.). Также получены данные о том, что инфицирование *Helicobacter pylori* снижает риск развития РС, а пациенты с РС, у которых обнаружен этот микроорганизм, менее инвалидизированы (Mohebi N. и соавт.). Среди факторов внешней среды, рассматриваемых как «запускающие механизмы» РС, выделяют недостаток в организме витамина D. Низкий уровень сывороточного 25(OH)D является независимым фактором риска перехода клинически изолированного синдрома (КИС) в достоверный РС (дРС) (Martinelli V. и соавт.), а употребление в пищу жирной рыбы снижает риск развития РС, так как в рыбьем жире много витамина D (Vaarnhielm M. и соавт.). Недавнее пилотное исследование показало, что добавление к проводимому лечению препаратов этого витамина приводит к снижению частоты обострений, что сопровождается увеличением числа Т-лимфоцитов с противовоспалительным потенциалом. На этом основании начато большое многоцентровое, плацебо-контролируемое исследование SOLAR (Hupperts R. и соавт.). Замечено, что излишняя масса тела в подростковом возрасте является фактором риска развития РС. В последнее время в некоторых странах отмечается заметное повышение числа тучных людей. Полагают, что это является одной из причин увеличения числа больных РС и что предупреждение ожирения может являться профилактикой развития РС (Alfredsson L. и соавт.). Продолжаются поиски факторов, которые могут влиять на тяжесть течения РС. В эксперименте на животных показано, что диета с избытком соли ухудшает течение экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ), приводя к увеличению числа аутоагрессивных Th17-лимфоцитов (Manzel A. и соавт.). В другом исследовании показано, что курение является фактором, определяющим

тяжесть РС, в то время как алкоголь может быть защитным фактором (Lucenti A. и соавт.).

Ведутся многочисленные работы по уточнению патогенетических механизмов РС. Ключевым моментом в патогенезе РС является нарушение проницаемости ГЭБ. Основную роль в этом играют молекулы адгезии, с помощью которых аутоагрессивные Т-лимфоциты прикрепляются к эндотелию сосудов ГЭБ, и матриксные металлопротеазы, разрушающие этот эндотелий. Увеличение экспрессии молекул адгезии в сыворотке крови пациентов с РС и увеличение активности матриксных металлопротеаз может быть маркером активности РС и его прогрессирования (Valado A. и соавт.). РС в ряде случаев сочетается с антифосфолипидным синдромом. Оба эти заболевания являются хроническими и иммунообусловленными. У 2—32% больных РС обнаруживаются антитела к фосфолипидам, однако их роль в патогенезе РС остается неясной (Koudriavtseva T. и соавт.). Обнаружено, что у пациентов с РС в крови имеется низкий уровень витамина B₁₂ и мочевой кислоты и высокий уровень холестерина. Полагают, что все эти факторы играют роль в патогенезе болезни. Так, витамин B₁₂ участвует в образовании миелина и обладает как иммуномодулирующими, так и нейротрофическими свойствами. Мочевая кислота — мощный антиоксидант, нейтрализующий пероксинитрит, который участвует в патогенезе РС. Дислипидемия может усиливать воспалительные процессы в эндотелии сосудов (Celebi A. и соавт.). В последнее время показана важная роль различных антител в патофизиологии РС. IgG и IgM обнаружены в острых, хронических активных и в хронически неактивных очагах независимо от типа РС и его длительности. У здоровых людей и при других воспалительных заболеваниях ЦНС этого не наблюдается (Sabada M. и соавт.). Известно, что при РС помимо деструктивных происходят и репаративные процессы, однако эта репарация неполноценна. Это связано с повреждением миелинообразующих клеток — олигодендроцитов (ОДЦ) вследствие воздействия провоспалительных цитокинов, глутамата, оксидантного стресса, апоптоза и т.д. Миелиновая оболочка тоньше, чем в норме. Степень ремиелинизации в различных случаях варьирует, что может зависеть

от локализации и размеров очагов, а также от генетических факторов (Strijbis E. и соавт.). Ремиелинизация обнаруживается даже в неактивных очагах, несмотря на выраженное аксональное повреждение (Bahn E. и соавт.). Показано, что в корковых очагах ремиелинизация происходит активнее, чем в очагах, расположенных в подкорковом белом веществе. При этом она более выражена при первично-прогрессирующем РС (ППРС), чем при ремиттирующем его типе (РРС) (Strijbis E. и соавт.). С течением времени способность к ремиелинизации снижается. При длительном течении РС только 20% очагов ремиелинизируются. Прогениторные ОДЦ присутствуют даже в хронических очагах, однако их дифференцировка в зрелые ОДЦ нарушена и ремиелинизация не происходит (Kuhlmann T.). Во многих исследованиях показано, что при прогрессировании РС нарушается способность нейронов продуцировать АТФ, в то время как демиелинизированные аксоны нуждаются в большей энергии для проведения импульсов, чем исходно немиелинизированные и миелинизированные (Mahad D.).

Атрофия мозга как отражение нейродегенеративного процесса начинается рано. Первой ступенью повреждающего каскада в ЦНС является адгезия аутореактивных Т-лимфоцитов к нейронам, но, несмотря на «воспалительную атаку», в ЦНС идут, как уже было отмечено, и эндогенные репаративные процессы. Остается неясным, почему у одних пациентов вторичное прогрессирование с инвалидизацией развивается быстро, а у других — поздно или никогда. Нужно ответить и на вопрос, почему иммунные атаки ослабевают с течением времени и не является ли вторичное прогрессирование другой формой нейродегенерации с иными механизмами развития, отличной от таковой на ранней стадии болезни (Zipp F., Merkler D.).

В патологический процесс при РС вовлечены различные типы клеток, включая нейроны, иммунные и глиальные клетки. На всех этих клетках имеются вольтажзависимые натриевые каналы, семейство которых имеет 9 изоформ. В нормальных аксонах натриевые каналы сосредоточены в основном в перехватах Ранвье, а в очагах РС они диффузно распределены по демиелинизированным аксонам. Экспрессия определенных изоформ вдоль демиелинизированного аксона может облегчать развитие их дегенерации. Одним из наиболее инвалидизирующих синдромов при РС является мозжечковый, который, как правило, плохо регрессирует. Показано, что в клетках Пуркинье больших РС имеется дисрегуляция 8-й изоформы натриевых каналов, что приводит к измененной возбудимости этих клеток. Таким образом, молекулярные нарушения в клетках Пуркинье могут быть ответственными за развитие мозжечковой симптоматики при РС. В астроцитах здоровых людей представлены натриевые каналы 1, 2, 3 и 6-й изоформ, а в гипертрофированных астроцитах в острых очагах РС — 5-я изоформа. Функциональное значение этого неясно, но, может быть, это является компенсаторным механизмом для поддер-

жания ионного гомеостаза в поврежденных участках ЦНС. Таким образом, натриевые каналы вовлечены в патогенез и клинические проявления РС и могут являться терапевтическими мишенями (Black J.).

Все большее внимание привлекают патологические процессы, происходящие при РС в коре головного мозга. Как известно, РС приводит к развитию атрофических процессов в головном и спинном мозге. В недавних исследованиях утверждалось, что на ранних стадиях заболевания имеет место подкорковая, а не корковая атрофия. Однако при проведении длительного по времени исследования, начиная с дебютных стадий РРС, через два года была выявлена значительная атрофия коры головного мозга, независимая от площади очагов по показаниям МРТ в T2-режиме в белом веществе (Zivadinov R. и соавт.). Однако другими авторами показана корреляция выраженности атрофии коры с площадью очагов по показанием МРТ в T1-режиме. Как полагают, это свидетельствует о том, что атрофия коры может быть частично связана с валлеровской дегенерацией, развивающейся вследствие поражения аксонов в подкорковом белом веществе (Rimkus C. и соавт.). Показано, что при вторично-прогрессирующем РС (ВПРС) в коре имеются очаги с массивной демиелинизацией и образованием в мягких оболочках мозга фолликулообразных структур, содержащих В-лимфоциты. Исследование прижизненно полученного биопсийного материала пациентов с РС показало высокую частоту активных очагов демиелинизации в сером веществе коры головного мозга в сочетании с воспалением мягких оболочек мозга. Это приводит к гибели нейронов коры. Полученные данные указывают на то, что патология серого вещества, инициированная воспалением, приводит к атрофии мозга и нарастанию неврологического дефицита (Magliozzi R. и соавт.).

Дискутируется вопрос о том, имеет ли ППРС иные патогенетические механизмы, чем ВПРС. В настоящее время показано, что и при ППРС в патогенезе образования очагов в сером веществе коры головного мозга играет роль диффузное воспаление мягких оболочек, от степени которого зависит скорость прогрессирования ППРС (Reynolds R. и соавт.). Однако первичной мишенью патологического процесса при ППРС являются проводящие пути в белом веществе головного мозга. Это доказывается тем фактом, что методом переноса намагниченности (трансфер-магнетизации) выявляется билатеральное поражение пирамидных трактов в подкорковом «нормально выглядящем» белом веществе, лучистом венце и внутренней капсуле, а позже этот же метод выявляет поражение соответствующих моторных зон в коре головного мозга (Bodini V. и соавт.).

На этапе КИС нельзя с уверенностью предсказать, как скоро у конкретного пациента разовьется дРС и каково будет его течение. Высокий риск перехода в дРС имеют больные с наличием хотя бы 1 очага в коре и с атрофией таламуса, мозжечка или лобной извилины на этапе КИС, т. е., основная роль в этом отводится поражению серого вещества. Пред-

лагается имеющуюся патологию серого вещества включить в диагностические критерии РС (Calabrese M. и соавт.). Предикторами «раннего» перехода в дРС (в течение 6 мес после развития КИС) являются: наличие олигоклональных антител (ОАТ) в ЦСЖ, очаги в мозолистом теле и сочетание обнаружения «черных дыр» с накоплением контраста при проведении МРТ (Cinar B. и соавт.). Другие авторы полагают, что одним из основных прогностических факторов перехода в дРС является молодость возраст (менее 40 лет) (Ruet A. и соавт.). Обнаружение очагов в спинном мозге на этапе КИС облегчает диагностику РС и также является предиктором перехода в дРС (Sombekke M. и соавт.). Многолетнее наблюдение за пациентами с КИС показало, что у 18% из них в течение 25 лет не развился дРС. Примерно у половины этих пациентов на этапе КИС не было изменений на МРТ и отклонений в нейропсихологических тестах (Novakova L. и соавт.). Степень будущей инвалидизации зависит от атрофии спинного мозга, серого вещества головного мозга и объема очагов в T2 (Kearny H. и соавт.). Анализ электронной базы данных, включающей почти 17 тыс пациентов с РС, показал, что при РРС мужчины имеют большую инвалидизацию и быстрее переходят во ВПРС, чем женщины. При ППРС нарастание инвалидизации происходит одинаково у мужчин и женщин (Ribbons K. и соавт.). Предикторами перехода во ВПРС являются общий объем корковых очагов, атрофия коры мозжечка и выраженная утомляемость (Calabrese M. и соавт.). Полагают, что определение уровня церулоплазмينا в сыворотке пациентов с РС может быть полезным для выявления тех из них, кто более подвержен оксидантному стрессу, а значит и нейродегенерации. Церулоплазмин является белком, регулирующим как системный, так и внутриклеточный уровень железа и пероксидаз. Как считают, этот белок может быть маркером как нейродегенеративных, так и воспалительных процессов в ЦНС (Landi D. и соавт.). Некоторые авторы считают, что около 40% больных РС никогда не перейдут во ВПРС, даже если они доживут до 75 лет (Tutuncu M. и соавт.).

Принято считать, что если при длительности РС более 10 лет балл инвалидизации по шкале EDSS не превышает 3,0, то такой вариант течения называют «доброкачественным». Однако данная шкала отражает в основном изменения в двигательной сфере, которые при данном варианте течения РС минимальны. Учитывая тот факт, что почти у всех таких пациентов имеются выраженные не двигательные симптомы — депрессия, утомляемость, когнитивные нарушения, термин «доброкачественный» не совсем верен (Gedestblatt M. и соавт.).

Хорошо известно, что риск развития обострений РС возрастает в первые 3—6 мес после родов. Оценка влияния грудного вскармливания на течение РС дискутируется. Некоторые авторы полагают, что грудное вскармливание оказывает положительное влияние, что объясняется благоприятным эффектом лактационной аменореи. Другие же исследования показывают, что грудное вскармливание никак не

влияет на течение РС. Положительные результаты влияния беременности и грудного вскармливания на течение РС может объясняться и тем, что решение иметь и вскармливать детей чаще принимают женщины с минимальной инвалидизацией. Однако проведенное обширное исследование показало, что число беременностей обратно пропорционально риску развития КИС. Учитывая благоприятное влияние беременности на течение РС, разрабатываются терапевтические подходы, позволяющие имитировать беременность применением эстриола — основного эстрогена при беременности. В небольшом пилотном исследовании показано, что эстриол уменьшает число контрастируемых (активных) очагов. Введение эстрогенов при ЭАЭ также оказывало как противовоспалительное, так и нейропротективное действие (Amato M.). Франко-итальянское мультицентровое исследование POPARTMUS показало, что совместное применение прогестина (номегестрола ацетата) по 10 мг/сут в сочетании с эстриолом по 100 мкг в виде пластыря еженедельно во время беременности и в послеродовом периоде привело к значимому снижению числа послеродовых осложнений (Vukusic S. и соавт.). Снижение частоты обострений во время беременности и грудного вскармливания предполагает их противовоспалительный эффект. Предполагается возможное и нейропротективное действие этих состояний. Методом оптической когерентной томографии показано, что толщина нейронального слоя сетчатки и объем макулы, которые обычно уменьшаются при РС и отражают текущий нейродегенеративный процесс, на протяжении периода беременности и вскармливания не меняются (Auzenberg I. и соавт.).

Большинство больных РС, в том числе получающих иммуномодулирующую терапию, — молодые женщины, способные к деторождению. Рекомендуется не проводить МРТ в I триместр беременности и по возможности на протяжении всей беременности избегать применения контраста — гадолиния. В период грудного вскармливания проводить МРТ можно, но без контрастирования, так как гадолиний проникает в грудное молоко. Если возникает настоятельная необходимость в проведении МРТ с введением контраста, рекомендуется в течение 24 ч после этого не кормить ребенка грудью и сцеживать молоко. Анализ данных регистра беременных женщин, продолжавших получать авонекс во время беременности, показал, что частота спонтанных аборт и дефектов развития плода не отличалась от таковой в популяции (Tomczyk S. и соавт.). И все же применение иммуномодулирующей терапии и симптоматической терапии во время беременности и грудного вскармливания должно быть прекращено (Waubant E. и соавт.).

Оказалось, что боли при РС встречаются чаще, чем это считалось ранее. У 28% больных боль была первым симптомом РС. Около 60% пациентов оценивают выраженность боли от умеренной до сильной (Feketova S. и соавт.). При опросе 307 пациентов с РС выяснилось, что 200 из них отмечали те или иные боли в течение болезни. При этом 51% отмеча-

ли головные боли, 58% — боли в спине или в шее, у 2,5% была периферическая невропатическая боль, у 34% — симптом Лермитта, у 32% — ноцицептивная боль, связанная со спастичностью или с инфекцией мочевыводящих путей. Большинство пациентов испытывают несколько вариантов боли. Болевой синдром не коррелирует с длительностью РС, возрастом пациентов и баллом инвалидизации.

Алекситимия — значительное снижение способности вербализовать свои эмоции и чувства в популяции встречается в 20%, а при РС заметно чаще — в 50% случаев. Морфологический субстрат ее остается неясным. Предположительно, алекситимия связана с нарушением межполушарного взаимодействия. При РС это нарушение возникает за счет атрофии мозолистого тела. Как правило, алекситимия при РС сочетается с повышенной утомляемостью и депрессией (Jougleux C. и соавт., Reutter F. и соавт.).

В ряде небольших исследований показано, что при РС снижается плотность костной ткани. Это объясняется нарушением подвижности пациентов, применением кортикостероидов и антидепрессантов. Снижение плотности костной ткани соотносится с высокой инвалидизацией и длительностью РС. Двумя дополнительными факторами развития остеопороза являются низкий уровень витамина D и курение. Так как при РС велика вероятность падений вследствие атаксии и мышечной слабости, пациентам необходимо регулярно проводить денситометрию костей скелета (Dobson R. и соавт., Boz C. и соавт.).

Утомляемость, часто встречающаяся у пациентов с РС, подразделяется на физическую и когнитивную, которые могут существовать независимо друг от друга (Chahin S. и соавт.). Ранее отмечалось, что синдром утомляемости при РС в детском возрасте встречается в 25%. Недавнее исследование выявило заметно большую встречаемость утомляемости: 49% детей отмечали, что этот синдром ограничивает их дневную активность (Mahony J.O. и соавт.). Патогенез развития утомляемости остается неясным. Выявлена обратная корреляция между степенью утомляемости и уровнем противовоспалительного интерлейкина-10, что предполагает его положительное действие на этот синдром. Кроме того, значительно более низкий уровень утомляемости у мужчин по сравнению с таковым у женщин позволяет рассматривать защитную роль андрогенов (Athanasopoulos D. и соавт.).

Показано, что когнитивные нарушения (КН), которые весьма часты при РС, в большей степени влияют на рабочую деятельность и занятость пациентов, чем утомляемость и физическая инвалидизация (Gutesblatt M. и соавт.). Субъективные КН часто являются следствием утомляемости и имеют, скорее, психосоциальную природу, а не отражают истинное нарушение когнитивных функций. Однако мужской пол, атрофия серого вещества головного мозга и низкий уровень образования являются объективными предикторами развития истинных КН (Hulst H. и соавт.). Развитие КН при РС связано главным образом

в повреждении комиссуральных волокон, что приводит к нарушению связей между определенными зонами коры (Rossi F. и соавт.). Подтверждена роль таламуса в развитии КН при РС (Benedict R. и соавт.). Очаги в коре имеют меньшее значение для развития КН, чем очаги в белом веществе и таламусе (Paradopolou A. и соавт.). Степень и характер КН связаны с типом течения РС. При РРС нарушаются невербальная память, внимание, визуальная перцепция и конструирование. При ВПРС в большей степени страдает вербальная память и регуляторные функции. Самые выраженные КН отмечаются при ППРС, включая сенсорные компоненты речи (Gebel S. и соавт.). Эти различия соотносятся с тем, что при разных типах течения РС с КН метаболизм глюкозы по разному снижен в различных областях головного мозга. По данным ПЭТ, при РРС он снижается в корковых отделах, а при ВПРС аналогичные изменения обнаруживаются и в подкорковых структурах — хвостом и чечевицеобразном ядрах, таламусе (Shkilnyuk G. и соавт.).

Обновленные диагностические критерии Мак-Дональда облегчают диагностику РС, позволяя ставить этот диагноз по единственной МРТ с контрастированием — обнаружение накопления контраста хотя бы в одном очаге говорит о «рассеянности» процесса «во времени» (Enderle A. и соавт.). Для нейровизуализационной картины РС диагностически значимыми являются следующие признаки: не менее 1 очага, прилегающего к боковому желудочку, и не менее 1 очага в нижней части височной доли; или очаг в подкорковых U-волоках, или хотя бы 1 очаг в мозолистом теле («палец Доусона»). Эти признаки имеют чувствительность 92%, специфичность 96%, и их прогностическая ценность равна 98% (Matthews L. и соавт.). В ряде случаев для постановки диагноза РС требуется определение ОАТ в ЦСЖ. Чувствительность этого метода оценивается в 93%, специфичность — в 94%. Но если дифференциальный диагноз включает другое воспалительное заболевание ЦНС, его специфичность снижается до 61% (Petzold A. и соавт.). Показано, что разница аллелей комплекса HLA может приводить к тому, что ОАТ не образуются. На этом основании предположительно различие в механизмах развития РС с ОАТ и без них, что может предполагать и различные подходы к терапии таких пациентов (Mero I. и соавт.). Для выявления минимального субклинического поражения зрительного нерва, что может быть необходимым для подтверждения «рассеянности» процесса в пространстве», предлагается проведение мультифокальной электроретинографии. Кроме того, систематическое проведение ее позволяет оценивать нейропротективный эффект терапии (Graves D. и соавт.).

Оптикомиелит

Продолжаются дебаты о том, являются ли РС и оптикомиелит (ОМ) разными заболеваниями и действительно ли определение антител к аквапорину-4 может их дифференцировать. На сегодняшний день ясно, что понятие ОМ шире, чем существующие

диагностические критерии его. Вероятно, существуют 2 формы ОМ: монофазная, очень редкая, с классической клинической картиной и ремиттирующая, при которой также определяются АТ к аквапорину-4 и которая обычно сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями ЦНС. Возможность разграничения этих форм весьма затруднительна (Weinshenker В.). В ряде случаев трудно провести дифференциальную диагностику между ОМ и РС. Из 258 больных с ОМ у 31% обнаруживались симптомы поражения ствола головного мозга. Наиболее частыми были рвота и неукротимая икота, также встречались глазодвигательные нарушения, снижение слуха и поражение лицевого нерва. Как правило, стволовая симптоматика возникала в начале заболевания (Kremer L. и соавт.). Проведение МРТ с напряженностью магнитного поля в 7 Тс показало, что при ОМ имеются очаги и в полушариях головного мозга. В 93% они локализируются субкортикально и в отличие от РС только в 1% перивентрикулярно и в 3% в мозолистом теле (Kister I. и соавт.). Помощь в проведении дифференциального диагноза между ОМ и РС может оказывать ОКТ, так как АТ к аквапорину-4 при ОМ обнаруживаются не всегда. При ОМ с клиникой поражения зрительного нерва ОКТ обнаруживает более выраженное истончение внутреннего слоя сетчатки, чем при РС, а наружные ее слои, напротив, толще, что обусловлено отеком мюллеровских клеток, содержащих аквапорин-4 (Schneider E. и соавт.). Однако в отсутствие клинических признаков оптического неврита (ОН) снижение толщины нейронального слоя сетчатки, определяемое с помощью ОКТ, заметно более выражено при РС, чем при ОМ. Это также говорит о том, что патологические процессы при этих двух заболеваниях различны, и субклиническое поражение аксонов может быть только при РС (Kim N. и соавт.).

Подобные изменения отражают различные патогенетические механизмы РС и ОМ. При анализе клинической картины 39 пациентов, отвечающих критериям ОМ, обнаружено, что в возрасте до 30 лет заболевание дебютирует ОН в 60%, а распространенным миелитом — в 30%. При начале ОМ после 50 лет наблюдается противоположная картина: заболевание в 75% дебютирует клиникой миелита и только в 25% — ОН (Lipre S. и соавт.). Нелеченый ОМ ведет к слепоте, развитию тетраплегии и смерти. Наиболее эффективно применение ритуксимаба и митоксантрона, что основано на подавлении механизмов гуморального иммунитета. Эти средства предупреждают обострения ОМ (Molina L. и соавт.). Выделяются «заболевания спектра оптикомиелита» (ЗСОМ), к которым относят рецидивирующий ОН и распространенный миелит. АТ к аквапорину-4 определяли у 50 пациентов с клиникой распространенного миелита, которые не отвечали критериям ОМ, так как не имели поражения зрительного нерва. У большинства серопозитивных больных было субклиническое поражение зрительного нерва, что выявлялось с помощью исследования зрительных вызванных потенциалов. Таким образом, исследование

ЗВП может помочь в правильной диагностике ОМ (Yang H. и соавт.). Иногда распространенный миелит по картине МРТ напоминает опухоль спинного мозга. Представлены 7 пациентов с распространенным поражением спинного мозга на протяжении от 4 до 15 сегментов. На основании данных МРТ у них были заподозрены спинно-мозговые опухоли — глиомы и астроцитомы. Для уточнения диагноза пациентам была проведена биопсия вещества спинного мозга. До выполнения этой процедуры у 2 пациентов были повторные эпизоды ОН, у 2 — ОН развился после проведения биопсии, у 3 — эпизодов ОН не было. После выполнения биопсии у 4 из 7 пациентов отмечалось ухудшение состояния, связанное с осложнениями этой процедуры — спинальное кровотечение или ликворея. Уже после выполнения биопсии у пациентов определяли антитела к аквапорину-4, и у всех больных эти антитела были обнаружены. Таким образом, учитывая высокий риск развития осложнений после спинальной биопсии, рекомендуется во всех случаях выявления протяженного поражения спинного мозга проводить определение антител к аквапорину-4 (Ringelstein M. и соавт.). В другом исследовании при синдроме распространенного миелита антитела к аквапорину-4 обнаружены у 58% пациентов. В большинстве серонегативных случаев были обнаружены другие заболевания: инфекции, ОРЭМ, спинальный инфаркт, васкулит ЦНС, паранеопластическая миелопатия (Kitley J. и соавт.). Возможность развития ОМ как паранеопластического иммунного ответа показана и в другом исследовании. Представлены 7 пациентов со злокачественными опухолями, у которых были обнаружены антитела к аквапорину-4, при этом из них у 2 не было никаких клинических проявлений ОМ. Предполагается, что неопластические клетки могут представлять антиген, запускающий иммунный ответ в виде продуцирования антител к аквапорину-4 (Vargas W. и соавт.).

ЗСОМ встречаются и у детей. Было проведено определение антител к аквапорину-4 у 77 детей с остро развившейся демиелинизацией ЦНС. У 19 (25%) из них эти антитела были обнаружены. В подавляющем большинстве (74%) они обнаруживались у девочек. Средний возраст, в котором дебютировала болезнь, составил 8,8 года. Клинически выявлялись: стволовой синдром 53%, поражение зрительного нерва в сочетании с поражением спинного мозга 47%, изолированный оптический неврит 16%, синдром энцефалопатии 16%, ОРЭМ-подобный синдром 10%. Период наблюдения за пациентами составил 8,5 года. За это время у 84% из них отмечалось ремиттирующее течение болезни. МРТ наиболее часто обнаруживала очаги в дисэнцефальной области и стволе головного мозга, несколько менее часто — в полушариях и мозолистом теле. Таким образом, при наличии антител к аквапорину-4 очаги в головном мозге при проведении МРТ обнаруживаются чаще, чем считалось ранее (Tenenbaum S. и соавт.).

Выделяют «хронический воспалительный возвратный неврит зрительного нерва», не относящийся к ЗСОМ. Это редкое заболевание, заключающееся

в грубом снижении зрения, обычно двустороннем, которое сопровождается болями в глазах. Болезнь имеет агрессивное течение. При этом не обнаруживаются ни ОАТ, ни антитела к аквапорино-4. Важно отличать эту патологию от демиелинизирующего поражения зрительного нерва, так как для предотвращения ее рецидивов необходимо назначение не иммуномодулирующей терапии, а иммуносупрессоров (Palmi-Cortes I. и соавт.).

Для лечения ОМ и ЗСОМ рекомендован ритуксимаб — моноклональные антитела к CD20 подтипу В-лимфоцитов. Представлены данные применения этого препарата у 81 пациента. Ритуксимаб вводили в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 нед или 1000 мг 2 раза с двухнедельным интервалом. Сделан вывод о том, что подобное лечение в 95% эффективно и хорошо переносится (Kim S.-H. и соавт.). Возможно также изначальное внутривенное введение ритуксимаба в дозе 1500 мг с последующими введениями по 500 мг каждые 6 мес (Flores J. и соавт.). Пациенты с ЗСОМ подвержены инфекциям, так как они получают иммуносупрессоры. Показано, что при проведении противогриппозной вакцинации иммунный ответ на нее недостаточен, хотя сама вакцинация безопасна (Kim W. и соавт.). Примерно 20% пациентов с ОМ резистентны к ритуксимабу, несмотря на полное угнетение В-лимфоцитов. При неэффективности ритуксимаба был получен хороший эффект применения блокатора рецепторов ИЛ-6 — токлизумаба (Kleiter I. и соавт.). Для лечения ОМ предложен и другой новый препарат — офтумумаб. Ритуксимаб и офтумумаб связываются с различными эпитопами рецепторов CD20 В-лимфоцитов, вызывая их лизис. В настоящее время офтумумаб применяется для лечения рефрактерной хронической лимфоцитарной лейкемии. Представлен случай успешного лечения этим препаратом тяжелого ремиттирующего ОМ у ребенка 6 лет. Препарат применяли в дозе 100 мг и через 3 мес вводили еще 100 мг офтумумаба. Отмечена хорошая эффективность и переносимость низкой дозы (Sedani S. и соавт.).

Описаны 3 пациента с РС и необычными клиническими проявлениями, что было обусловлено гетерозиготным носительством мутации гена *NLRP3*/*CIAS*, ответственного за развитие криопиринассоци-

ированного периодического синдрома. Этот синдром включает в себя 3 различных состояния: семейный холодовой аутовоспалительный синдром; синдром Muckle—Wells и детский нервно-кожно-суставной синдром. Все они характеризуются повторными эпизодами воспаления, вовлекающего кожу, суставы, ЦНС и глаза. Представленные пациенты отвечали клиническим и нейровизуализационным критериям РС, и в ЦСЖ обнаруживались ОАТ. Эти пациенты отмечали эпизоды возникновения по меньшей мере двух симптомов, позволяющих предположить холодовой аутовоспалительный синдром: повторное воспаление глаз, головную боль, выраженную утомляемость, миалгии, артралгии, тендиниты, боли в животе, кожные высыпания. При проведении генетического обследования обнаружена мутация в экзоне 3 на гене *NLRP3*. Сочетание РС с криопиринассоциированным периодическим синдромом объясняют тем, что они имеют общее звено патофизиологического механизма, в котором участвует ИЛ-1 β (Schuh E. и соавт.).

Выделено новое воспалительное заболевание ЦНС, имеющее в англоязычной литературе аббревиатуру CLIPPERS (Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontin Perivascular Enhancement Responsive to Steroid — хроническое лимфоцитарное воспаление с периваскулярным накоплением контраста в варолиевом мосту, отвечающее на стероиды). Заболевание характеризуется частыми, повторными эпизодами атаксии и диплопии, средней длительностью 2,5 мес. Помимо типичных для этого синдрома нейровизуализационных изменений в варолиевом мосту у 5 пациентов выявлялся очаг с масс-эффектом в продолговатом мозге, у 3 — распространенный миелит, у 1 обнаружено накопление контраста в виде закрытого кольца. У 4 пациентов обнаруживались ОАТ. Кортикостероидная пульс-терапия купировала обострения. В последующем у пациентов, продолжающих получать поддерживающую терапию в виде назначения 20 мг преднизолона, обострений не отмечалось и не было прогрессирования. Без поддерживающей терапии обострения продолжались. Сделан вывод о том, что прием преднизолона предупреждает развитие обострений CLIPPERS (Schuh E. и соавт.).