

## ОБОЗРЕНИЕ

© Т. Е. ШМИДТ, 2012

УДК 616.832-004.2:061.3(100)«2011»

## ПО МАТЕРИАЛАМ 5-ГО КОНГРЕССА СОВМЕСТНОГО ЕВРОПЕЙСКОГО И АМЕРИКАНСКОГО КОМИТЕТОВ ПО ИЗУЧЕНИЮ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

В октябре 2011 г. в Амстердаме состоялся 5-й совместный конгресс Европейского и Американского комитетов по изучению рассеянного склероза (РС), на котором обсуждались вопросы эпидемиологии, патогенеза и методы лечения этого распространенного заболевания. В работе, посвященной эпидемиологии РС, показано, что за последние 30 лет возраст, в котором дебютирует заболевание, снижается. При этом по-прежнему большинство пациентов (76%) – женщины. В случаях, когда РС начинается в возрасте до 20 лет, пациенты достигают 6 баллов по шкале EDSS в среднем только через 32 года (несмотря на то, что время до постановки диагноза в этих случаях большее), тогда как при более позднем начале – через 12 лет. Это можно объяснить большей пластичностью ЦНС в молодом возрасте (Frederiksen J. и соавт.). Благодаря введению в клиническую практику нейровизуализации сокращается время от появления первых симптомов РС до постановки диагноза (Antiguedad A. и соавт.). Исследовались различные факторы риска развития РС. Показано, что одним из таких факторов может быть смена работы. В ряде случаев это может объясняться сменой циркадных ритмов и ограничением сна, что ведет к нарушению секреции мелатонина и как следствие – к повышению чувствительности к провоспалительным факторам (Alfredsson L. и соавт.). Риск развития РС выше у тех, кто родился весной, по сравнению с родившимися осенью. Причиной этого может быть недостаточность инсоляции во время беременности, а следовательно, низкий уровень витамина D в крови матери (Salzer J. и соавт.). Увеличивается риск заболеваемости РС и в том случае, если в детстве и раннем юношеском возрасте была большая масса тела, особенно у девочек (Munger K. и соавт.). Что касается внешних факторов, могущих оказывать влияние на течение РС, то показано, что курение является одним из них, вызывая более быстрый переход в стадию вторичного прогрессирования (Janson L. и соавт.). Проанализировано влияние алкоголя на степень инвалидизации. Оказалось, что она была наибольшей у тех пациентов, которые никогда не употребляли его, а наименьшей – у тех, кто употреблял алкоголь менее 15 лет. В этой же группе было меньшее число очагов на МР-томограмме в режиме T2 и накапливающих контраст в режиме T1. Употребляющие алкоголь более 15 лет занимают промежуточную позицию (Foster M. и соавт.). Данные

проведенного метаанализа показали, что вакцинация против гриппа не увеличивает риск развития обострений РС (Farez M. и соавт.).

Подтверждено снижение частоты обострений РС во время беременности, которое наиболее выражено в III триместре. В первые 3 мес после родов, напротив, частота эксацербаций возрастает вдвое по сравнению с дородовым периодом (Hughes S. и соавт.). Однако замечено, что грудное вскармливание существенно сокращает число обострений в первые 6 мес после родов (Hellwig K. и соавт.). Показано, что проведение во время родов эпидуральной анестезии или кесарева сечения не увеличивает риск послеродовых осложнений (Pasto L. и соавт.). Замечено, что рожавшие женщины позже достигают значительной степени инвалидизации. Предполагалось, что это может быть связано с тем фактом, что решение иметь детей принимают женщины с более доброкачественным течением РС. Однако проведенное исследование показало, что замедление течения РС у рожавших не связано с более мягким течением РС до беременности (Masera S. и соавт.).

Известно, что существуют разные паттерны демиелинизации. При этом некоторые очаги содержат преимущественно лимфоциты Th1 и Th17 и макрофаги, а другие – антитела и комплемент. Однако накапливаются данные о том, что В-клетки, независимо от образования антител играют роль в антиген-представлении, активируют Т-клетки, вовлекаются в иммунорегуляцию и секретируют цитокины. Кроме того, *in vitro* показано цитотоксическое воздействие В-лимфоцитов на олигодендроциты (ОДЦ). Это воздействие может быть прямым и/или опосредованным через микроглию или астроциты (Anthony D. и соавт.; Lisak R. и соавт.).

На ранних стадиях РС возможна ремиелинизация, что проявляется уменьшением неврологического дефицита. На поздних стадиях болезни этот процесс невозможен, несмотря на то что в большинстве очагов РС имеются прекурсоры миелинообразующих клеток – ОДЦ. Результатом нарушенной ремиелинизации является вторичная дегенерация аксонов. Таким образом, одной из задач лечения РС должна стать ремиелинизация для защиты аксонов. Обнаружен новый регулятор миелинизации – галектин-4, возможными источниками которого являются нейроны и ОДЦ (Baron W. и соавт.). Ранний и ведущий признак воспалительных процессов в ЦНС, включая РС, оптикомиелит (ОМ) и СПИД-деменцию – нару-

шение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Однако тонкие механизмы этого процесса неясны. Предполагают, что нарушению ГЭБ могут способствовать астроциты, экспрессируя ангиогенный фактор VEGF-A, который активирует эндотелий ГЭБ, запуская “открытие” ГЭБ (Argau A. и соавт.). Помимо этого, описан новый регулятор экспрессии матриксных металлопротеаз (ММП) – белок EMMPRIN. Он повышает протеолитическую активность ММП, что облегчает проникновение аутоагрессивных клеток через ГЭБ. Кроме того, этот белок усиливает активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов и их нейротоксический потенциал (Agrawal S. и соавт.).

Методом диффузионно-взвешенной МРТ показано, что у пациентов с доброкачественным течением РС через много лет болезни степень повреждения кортикоспинальных трактов такая же, как и в начале. Это объясняется сохраняющимся иммунологическим балансом между про- и противовоспалительной активностью (Tortorella P. и соавт.). Предполагается, что биологические механизмы, ведущие к стойкой инвалидизации, не зависят от воспалительной активности, так как, по мнению некоторых авторов, тяжесть клинических проявлений РС и скорость перехода во вторичное прогрессирование не связаны с частотой обострений. Вероятно, более важную роль играют генетические факторы (Scalfari A. и соавт.). В нескольких работах описано сочетание РС и БАС, что предполагает возможную патофизиологическую связь между этими заболеваниями. При БАС в нервной ткани обнаруживается большее, чем в норме, количество клеток, секретирующих мозговой нейротрофический фактор, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>, что расценивается как стимуляция репаративных процессов, т. е. как противодействие нарастающим патологическим изменениям (Tortorella P. и соавт.).

Остается неясным, является ли обнаружение на МР-томограмме очагов, характерных для РС, без каких-либо клинических симптомов (стадия рентгенологически изолированного синдрома) предстадией РС. Некоторые авторы полагают, что наличие очагов в коре головного мозга, особенно в лобно-височных областях, является важным предиктором перехода в достоверный РС – дРС (Stromillo M. и соавт.). Продолжаются поиски признаков вероятного перехода клинически изолированного синдрома (КИС) в дРС. Подчеркивается, что в существующих критериях Мак-Дональда недооценена роль спинальных очагов, которые тем не менее являются мощным предиктором развития дРС (Sombekke M. и соавт.). По пересмотренным в 2010 г. критериям диагноз РС можно ставить уже на стадии КИС по единственной МР-томограмме, если на ней есть очаги как накапливающие, так и не накапливающие контраст. Однако появление новых очагов в режиме T2 через 1 мес является лучшим предвестником второго обострения, чем данные единственной МР-томограммы при КИС (Onesti E. и соавт.). Также обнаружение на стадии КИС изменений в двух модальностях вызванных потенциалов означает повышенный риск развития дРС (Di Maggio G. и соавт.). Показано, что

степень атрофии мозга в первый год болезни определяет дальнейшую степень инвалидизации. Атрофия головного мозга, превышающая в год 0,8%, является признаком будущего значительного неврологического дефицита (Rojas J. и соавт.). В новых критериях Мак-Дональда большое внимание уделено субтенториальным очагам, для которых наиболее характерна локализация в варолиевом мосту и ножках мозжечка (Fleischer V. и соавт.).

Все большее внимание при РС привлекают корковые очаги. Показано, что независимо от типа РС подобные очаги встречаются часто. Более всего число и объем их коррелируют с продолжительностью болезни. При любом типе РС меньшее число корковых очагов в начале заболевания соотносится с более доброкачественным его течением. Показано, что при ремиттирующем (РРС) и первично-прогрессирующем (ППРС) РС число активных очагов в коре меньше, чем при вторично-прогрессирующем РС – ВПРС (Calabrese M. и соавт.). Однако методом диффузионно-взвешенной МРТ показано, что степень инвалидизации связана скорее с диффузным, а не с фокальным поражением коры (Filippi M. и соавт.).

При сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника РС протекает более доброкачественно. Вероятно, это является результатом иммуносупрессивной терапии, применяемой по поводу соматического заболевания (Simon O. и соавт.). Примерно у 5–10% пациентов имеется “агрессивный” РС, протекающий с частыми и тяжелыми обострениями. Такое течение, как правило, ассоциировано с мужским полом, более поздним началом РС и первично-прогрессирующим течением (Menon S. и соавт.).

Проанализированы наиболее часто встречающиеся и постоянно существующие симптомы РС. К ним относятся: когнитивные нарушения (КН) – отмечаемые у 90,8% пациентов, утомляемость – 89,3%, сексуальная дисфункция – 88,9%, нарушения мочеиспускания – 87,1%, нарушения дефекации – 85,4%, спастичность – 84,4%. При этом только 37% больных корректируют спастичность и 21,6% – утомляемость. Тазовые нарушения регулирует еще меньшее число больных. Наиболее часто употребляемыми симптоматическими средствами являются баклофен – 15%, габапентин – 13% и модафинил – 13% (Tullman M. и соавт.). Отмечается, что 78% пациентов с РС предъявляют жалобы на боль. Из них 54% страдают от головной боли (в половине случаев – мигренозной), а у 50% имеются невропатические боли. Часто отмечается сочетание обоих этих вариантов (Moisset X. и соавт.).

Хорошо известно, что при РС часты КН, лучшим предиктором развития которых, по мнению некоторых авторов, является истончение мозолистого тела (Kontrova I. соавт.). В развитии КН при РС большую роль играет повреждение и серого вещества, в частности коры головного мозга и зрительного бугра (Hulst H. и соавт.). Методом МР-спектроскопии показано, что в случае наличия КН при РС в коре и гиппокампе снижен уровень глутамата при нор-

мальном уровне инозитола, что соотносится с дегенерацией нейронов в коре, умеренной глиальной пролиферацией и низким уровнем воспаления, обнаруживаемыми при аутопсии (Atzori M. и соавт.). Степень КН коррелирует с баллом инвалидизации и частотой обострений в первые годы болезни. Подчеркивается, что большое влияние на когнитивные функции при РС может оказывать депрессия (Damasceno A. и соавт.). В одном из исследований показано, что при РС выявляются два вида нарушения КН: нарушения рабочей памяти и внимания, которые ухудшаются при наличии депрессии, и нарушение кратковременной памяти, которое не зависит от депрессии и утомляемости (Adler G. и соавт.). При ППРС КН встречаются чаще, они более выражены и отмечаются в больших сферах, чем при РРС (Ruet A. и соавт.). Выделен “когнитивный вариант” РС, при котором имеется явная диспропорция между КН и выраженностью очаговой симптоматики. Проведение нейропсихологических тестов, направленных на выявление как коркового, так и подкоркового когнитивного дефицита, показало, что при РС имеются оба варианта. Высказано предположение, что в основе этого лежит разная по степени, а возможно и по существу, патология (Merret A. и соавт.). Очаговые корковые симптомы при РС редки. Так, апраксия в конечности обнаружена у 26% больных при высоком балле инвалидизации, большой длительности заболевания и значительном возрасте пациентов (Heldner M. и соавт.). Ряд авторов предполагает, что холинергические препараты могут улучшать когнитивные функции при РС, как и при других заболеваниях. Однако ничего не было известно о том, как на когнитивные функции влияют антихолинергические препараты, широко применяемые для коррекции нарушений мочеиспускания. Показано, что постоянный прием их более полугодом приводит к ухудшению когнитивных функций (Stuce R. и соавт.).

Частым симптомом при РС является ретробульбарный, или оптический, неврит, который в большом числе случаев служит первым признаком РС. Показано, что если он – проявление КИС, то в ряде случаев обнаруживается ранняя атрофия коры перикалькаринной зоны. Эта локальная корковая атрофия оказалась прогностическим признаком перехода в дРС (Jenkins T. и соавт.). Степень повреждения зрительного нерва можно определять с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ), определяющей толщину нейронального слоя сетчатки и объем макулы. Показано, что у женщин нейрональный слой сетчатки повреждается меньше, чем у мужчин. Авторы полагают, что это может быть объяснено защитным влиянием женских половых гормонов (Trufun J. и соавт.). Толщина перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки при РС снижена, даже в отсутствие клинических проявлений неврита зрительного нерва, по сравнению с его толщиной у здоровых людей (Davydovskaya M. и соавт.). Однако имеются и индивидуальные колебания этого параметра, поэтому для правильной интерпретации полученных данных

необходимо длительное наблюдение (Balk L. соавт.). Уменьшение толщины нейронального слоя сетчатки является предиктором сокращения объема белого вещества в дальнейшем (Zimmermann H. и соавт.). Так как прогрессирующее истончение нейронального и ганглионарного слоев сетчатки отражает нейродегенеративные процессы, полезно применять метод ОКТ при оценке эффективности препаратов нейропротективного действия (Saidha S. и соавт.).

Известно, что воспалительный оптический неврит может быть первым проявлением как демиелинизирующего, так и системного или инфекционного заболевания. Недавно был предложен термин “ремиттирующий воспалительный оптический неврит”. В этих случаях обычно двустороннему снижению зрения предшествует боль в глазах и имеется хороший ответ на лечение кортикостероидами. Однако ввиду малого числа наблюдений эта патология описана плохо. В течение 5 лет наблюдались 55 больных с ремиттирующим воспалительным оптическим невритом. Среди них женщин было в 3 раза больше. За время наблюдения были диагностированы синдром Шегрена (3 пациента), саркоидоз (2 больных), системная красная волчанка (СКВ) (1 пациент) и болезнь Лайма (1 больной). У некоторых пациентов отмечалось прогрессирующее снижение зрения, у других имелись обострения. При этом в 16% случаев обнаруживались олигоклональные антитела. В 82% случаев никаких изменений при МР-томографии не было выявлено, в других случаях имелся гиперинтенсивный сигнал в белом веществе, нетипичный для РС. Авторы предположили, что ремиттирующий воспалительный оптический неврит является отдельным аутоиммунным заболеванием, отличным от РС, ОМ и васкулита (Benoilid A. и соавт.; Falcao A. и соавт.). Иногда диагностические трудности вызывает снижение зрения, возникающее при синдроме Сусака, описанном в 70-х годах XX века, – аутоиммунно обусловленной микроангиопатии, ведущей к микроинфарктам и окклюзиям мелких сосудов мозга, сетчатки и внутреннего уха. МРТ при этом заболевании выявляет множественные мелкие гиперинтенсивные в режиме T2 очаги в белом веществе, центральной части мозолистого тела, внутренней капсуле. До 70% очагов расположены в базальных ганглиях и коре. Гиперинтенсивные в режиме T2 очаги при синдроме Сусака в отличие от РС никогда не располагаются в спинном мозге (Guilloton L. и соавт.; Sinnecker T. и соавт.).

Неврит зрительного нерва – классическое проявление ОМ. В этих случаях он чаще двусторонний, и восстановление зрения происходит хуже, чем при оптическом неврите, обусловленном РС. Поздний дебют ОМ (после 50 лет) встречается чаще, чем позднее начало РС, – в 21% случаев (Ahn S. и соавт.). Во время ремиссии ОМ при исследовании зрительных вызванных потенциалов выявляют не удлинение латентного периода, а снижение амплитуды потенциала P100 или полное его отсутствие, что свидетельствует о более тяжелом повреждении аксонов. Это помогает проведению дифференциаль-



ной диагностики с РС (Shin H. и соавт.; Pessanha S. и соавт.). Риск возникновения обострений ОМ после его дебюта в течение 1 года составляет 60%, а в течение 3 лет – 90%. При этом большая часть обострений заканчивается неполным восстановлением, и через 5 лет болезни половина больных может передвигаться только с посторонней помощью (Hernandez L. и соавт.). Показано, что в отличие от РС при ОМ частота обострений во время беременности нарастает (Shumizu Y. и соавт.; Kim W. и соавт.). Изредка наблюдается доброкачественное течение ОМ. 4 года наблюдения за 130 пациентами с ОМ показали, что только у 10 из них (9 женщин и 1 мужчина) имелось доброкачественное течение с длительными (более 3 лет) ремиссиями без проведения какой-либо иммунотерапии (Park M. и соавт.). Известно, что определенным маркером ОМ служит выявление антител к аквапорину-4, обнаруживаемых у многих пациентов. Характерные для ОМ очаги в спинном мозге, занимающие более 3 сегментов, выявляются у пациентов как с этими антителами, так и без них. Однако в случаях обнаружения антител к аквапорину-4 эти очаги больше по длине спинного мозга и занимают более половины его поперечника. Спинальные очаги при ОМ чаще располагаются в сером веществе, накапливают контраст и сопровождаются отеком независимо от наличия или отсутствия специфических антител к аквапорину-4 (Ahn S. и соавт.). В 60–70% ОМ обнаруживаются очаги и в головном мозге. Наиболее характерна их локализация в продолговатом мозге в области *area postrema*. Они проявляются икотой, тошнотой, а в части случаев – нарушениями дыхания. Иногда при ОМ обнаруживаются очаги в гипоталамусе и в варолиевом мосту (Asgari N. и соавт.). Как уже отмечалось, полагают, что ОМ вызывается антителами к аквапорину-4. Он в больших количествах содержится в коре головного мозга, однако иммунохимические исследования при ОМ не выявляют корковых очагов, отсутствуют также данные МРТ об атрофии серого вещества головного мозга при ОМ (Calabrese M. и соавт.).

Для ОМ характерны КН. При этом их спектр и выраженность не отличаются от таковых при РС (Jung V. и соавт.). Истончение нейронального слоя сетчатки в здоровом глазу, выявляемое при проведении ОКТ, свидетельствует о том, что при ОМ имеется и повреждение аксонов зрительного нерва, не связанное с острыми эпизодами воспаления (Saji E. и соавт.). Хотя общепринятых рекомендаций по лечению ОМ нет, считается, что нужно как можно скорее назначать цитостатики. Кроме того, для ведения пациентов с ОМ в последнее время используется препарат из группы моноклональных антител – ритуксимаб. Приведены данные о результатах применения этого препарата у 17 пациентов с ОМ. У 15 из них отмечено улучшение состояния или его стабилизация. Серьезные инфекционные осложнения развились только у 2 больных, имевших тяжелую степень инвалидизации (Radaelli M. и соавт.). Описана тяжелая эксацербация ОМ при назначении другого

моноклонального антитела – натализумаба, оказывающего выраженное положительное воздействие при РС. Авторы подчеркивают, что при его назначении необходим тщательный дифференциальный диагноз между РС и ОМ (Kleiter I. и соавт.).

Обсуждались вопросы как симптоматической, так и патогенетической терапии РС. В качестве симптоматической терапии для пациентов с нарушенной ходьбой предложен далфампридин – производное 4-аминопиридина с пролонгированным действием. Препарат является блокатором калиевых каналов в демиелинизированных аксонах, что улучшает их проводимость. Применение далфампридина на 20% уменьшает время при тесте с ходьбой на 25 футов (приблизительно на 8 м), что подтверждается и субъективной положительной оценкой влияния препарата больными (Limmroth V. и соавт.).

Применение метилпреднизолона в качестве патогенетической терапии показало, что при внутривенном его введении в дозе 1000 мг в течение 3 дней и приеме перорально в дозе 1250 мг также в течение 3 дней влияние на балл инвалидизации и МРТ-данные одинаково. При этом пероральное применение высоких доз метилпреднизолона является безопасным (Ramo-Tello C. и соавт.). Однако в другом исследовании показано, что у пациентов, получавших кортикостероиды перорально, повышен риск развития катаракты. Особенно это касается мужчин моложе 50 лет (Bazelier M. и соавт.).

Продолжается уточнение механизма действия интерферонов (ИФН) бета. Показано, что на фоне их применения увеличивается экспрессия моноцитами противовоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ) 10 и 27 и уменьшается пролиферация клеток Th1 (Bornsen L. и соавт.). Существуют противоречивые мнения о влиянии ИФН-β на нарушения настроения. Было изучено их воздействие на депрессию, раздражительность, тревогу, эмоциональную лабильность и утомляемость. Показано, что применение ИФН-β усиливает только утомляемость, но это влияние через 6 мес их применения снижается (Ouallet J. и соавт.). В другой работе показано, что нет разницы в степени выраженности депрессии при лечении ИФН-β и копаксоном (Ontaneda D. и соавт.). Проведено сравнительное исследование влияния двух доз ребифа – 22 и 44 мкг – на частоту обострений. Оказалось, что в обеих дозировках ребиф одинаково снижает частоту обострений (Spelman T. и соавт.). В длительном наблюдении за пациентами, получающими бетаферон, отмечено снижение смертности от любых причин на 47% по сравнению с таковой больных, получающих в течение нескольких первых лет плацебо, что еще раз подтверждает необходимость раннего начала терапии (Reder A. и соавт.). Проанализирован исход 1105 беременностей, возникших во время применения ИФН-β. В подавляющем большинстве случаев они заканчивались нормальными родами. На этом основании сделан вывод о том, что в период планирования беременности применение ИФН-β можно продолжать и прекращать его только при ее наступлении (Hughes S. и соавт.).

В эксперименте показано, что ИФН- $\beta$  оказывают положительное влияние при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите (ЭАЭ), индуцированном клетками Th1, и не действуют в случаях, когда ЭАЭ вызывается лимфоцитами Th17. Другой иммуномодулятор первого ряда – копаксон, напротив, дает при этом наилучший эффект. Этот факт может быть основанием для назначения копаксона при неэффективности ИФН- $\beta$  (Herges K. и соавт.). Показано, что копаксон угнетает экспрессию молекул адгезии, что снижает проницаемость ГЭБ, т. е. оказывает противовоспалительный эффект не только в ЦНС, но и на периферическом уровне. Это его действие особенно важно на первом году применения, пока не накоплен достаточный пул копаксонспецифических клеток в ЦНС (Oppermann K. и соавт.). На основании экспериментальных данных высказано предположение о новом механизме действия копаксона. Известно, что как при РС, так и при ЭАЭ нарушается синаптическая передача в глутаматных синапсах, что ведет к дегенерации нейронов. В нарушении синаптической передачи принимает участие активированная микроглия, т. е. активация микроглии приводит к нейродегенерации. Обнаружено, что применение копаксона дает нейропротективный эффект, вызывая пролиферацию неактивированной микроглии (Rossi S. и соавт.). Нейропротективное действие копаксона подтверждено и на модели хронического ЭАЭ, индуцированного введением миелинолигодендроглиального гликопротеина (МОГ). При хроническом МОГ-индуцированном ЭАЭ в спинном мозге животных отмечается потеря нейронов и дегенерация аксонов кортико-спинального тракта. Показано, что при применении копаксона в спинном мозге является меньшее число очагов, плотность аксонов в них больше и имеется большее число полностью сохранных аксонов (Aharoni R. и соавт.).

Для лечения “агрессивного” РС рекомендовано применение цитостатика – митоксантрона. Однако оно связано с высокой вероятностью развития острого лейкоза. Применение митоксантрона у 106 больных РС привело к развитию острого миелолейкоза у 9, хронической миелоидной лейкемии у 3, острой лимфобластной лейкемии у 4, миелодисплазии у 1. Средняя кумулятивная доза препарата при развитии таких осложнений составляла  $77 \pm 30,3$  мг/м<sup>2</sup>. Между прекращением введения митоксантрона и развитием гематологических осложнений отмечался латентный период длительностью  $18 \pm 15$  мес. Предполагается, что риск развития лейкоза может быть связан не с суммарной дозой препарата, а с возрастом больных, так как наиболее часто подобные осложнения отмечены у пожилых. При применении митоксантрона могут возникнуть кардиальные осложнения. Пациенты, получавшие митоксантрон, должны оставаться под наблюдением в течение длительного времени (Straffi L. и соавт.). Риск развития острого лейкоза при применении митоксантрона оценивается как 0,2–2,8 на 100 больных, а кардиотоксичности – 0,2–5,0 на 100 (Ufer F. и соавт.).

Также при “агрессивном” течении РС и при неэффективности препаратов первого ряда (ИФН- $\beta$  и копаксона) рекомендован к применению натализумаб (тисабри) – препарат, относящийся к группе моноклональных антител. Ранее отмечалось, что на фоне применения тисабри объем мозга уменьшается. Это рассматривалось как псевдоатрофия вследствие выраженного подавления препаратом воспаления и снятия отека мозга. Но в одном из исследований было выявлено, что и на втором году применения тисабри, когда воспалительная активность значительно снижена, темп уменьшения объема ткани мозга остался прежним (Vidal-Jordana A. и соавт.). В другом исследовании показано, что толщина коры головного мозга при применении тисабри не меняется. Как полагают, это связано с тем, что препарат значительно уменьшает число очагов в коре, которые приводят к ее атрофии (Ribnaldi F. и соавт.). В некоторых случаях применение натализумаба осложнялось развитием прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) – тяжелого заболевания, зачастую приводящего к фатальному исходу. Возбудителем ПМЛ является вирус JC, инфицирование которым широко распространено в популяции, у здоровых людей он не вызывает никакого заболевания. Антитела к вирусу JC в популяции выявляются с одинаковой частотой в различных географических зонах (Olsson T. и соавт.). Однако в условиях иммунокомпрометированности – СПИД, новообразования и т. д. – вирус JC может приводить к развитию ПМЛ. В последние годы ПМЛ зарегистрирована при лечении РС и болезни Крона натализумабом, псориаза – эфализумабом, ревматоидного артрита, СКВ и неходжкинской лимфомы – ритуксимабом (Jelcic I. и соавт.). К марту 2011 г. натализумаб получали 83 300 пациентов. Группой исследователей были проанализированы первые 79 случаев ПМЛ, развившейся в постмаркетинговом периоде применения тисабри. На сегодняшний день 63 (80%) пациента живы. Отмечено, что выжившие пациенты моложе погибших, и у них был меньший срок до постановки диагноза ПМЛ. В 63% фатальных случаев выявлялось весьма распространенное поражение белого вещества на МР-томограмме. По полу, длительности применения тисабри, предыдущей иммуносупрессивной терапии не было выявлено различия между группами выживших и умерших. В большинстве случаев при развитии ПМЛ применялись плазмаферез и иммуноадсорбция. Как правило, после такого лечения наблюдался так называемый “восстановительный иммунный воспалительный синдром”, требовавший применения кортикостероидов. 60% выживших пациентов наблюдались более полугода: у 13% из них имелась легкая степень инвалидизации, у 50% – средняя и у 37% – тяжелая (Karpos L. и соавт.).

Полагают, что риск развития ПМЛ связан с большим числом введений натализумаба (препарат вводят 1 раз в месяц) и с предшествовавшим применением иммуносупрессоров.

Представлен случай развития ПМЛ на фоне применения натализумаба у 14-летней девочки с

“агрессивным” РС, в клинической картине которого отмечались КН. Единственным признаком развивавшейся ПМЛ было явное усугубление нейропсихологических нарушений. Диагноз ПМЛ был подтвержден ДНК-диагностикой (di Iola M. и соавт.). В другом наблюдении у 26-летнего пациента через 2 нед после первого же введения натализумаба было отмечено значительное повышение уровня печеночных ферментов – АЛТ до 865 ЕД/л и АСТ до 540 ЕД/л. Проведенная биопсия печени выявила воспалительные инфильтраты, очаги некроза, окруженные неспецифическими грануляциями, воспаление желчных протоков. При этом никаких клинических проявлений поражения печени не было. На фоне лечения кортикостероидами биохимические показатели нормализовались через 4 нед (Pavan G. и соавт.). Описан также фатальный случай развития острого геморрагического лейкоэнцефалита у пациентки 31 года, которая вследствие неэффективности применения копаксона была переведена на натализумаб и получила 19 ежемесячных инфузий этого препарата (Moreau T. и соавт.).

Переход после 24 ежемесячных инъекций натализумаба на 1 введение 1 раз в 2 мес не привел к нарастанию частоты обострений или к повышению активности РС по данным МРТ (Cordioli C. и соавт.). В мультицентровом исследовании, проведенном в Италии, анализировали результаты ежемесячного применения натализумаба 343 пациентами в течение 3 лет. Получены следующие результаты: после 12 инфузий у 86% больных нет обострений, у 92% нет признаков активности на МР-томограмме, у 96% нет прогрессирования. После 24 инфузий 90% пациентов без обострений, у 95% нет признаков активности по данным МРТ, у 95% нет прогрессирования РС. Частота обострений за 3 года лечения снизилась с  $2,1 \pm 0,9$  до  $0,13 \pm 0,5$ . У 34% больных было хотя бы одно умеренное или серьезное нежелательное явление. Наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль и нетяжелые инфекции. У 11 пациентов лечение прекращено вследствие его неэффективности (Totaro R. и соавт.). В другом исследовании оценивалось состояние пациентов через 2,5 года после прекращения лечения натализумабом. Частота обострений, снизившаяся за время лечения, оставалась такой же, степень инвалидизации не выросла. Отмечено, что частота обострений была наиболее низкой у тех больных, которые получали препарат с самого начала, а наибольшей – у тех, кто до назначения тисабри получал иммуносупрессоры или переходил на него с ИФН- $\beta$  или копаксона. На этом основании сделан вывод о том, что наилучший эффект достигается при раннем назначении тисабри (Wiendl H. и соавт.). Было показано, что у 50–70% пациентов после прекращения лечения натализумабом возобновляется активность РС. Это дало основание полагать, что окончание его применения вызывает синдром отмены (Halva J. и соавт.; Gueguen A. и соавт.; Sangalli F. и соавт.). Общего мнения о том, что нужно делать после прекращения применения натализумаба, нет. Вероятно, после прекращения

введения натализумаба следует переходить на препараты первого ряда (Sangalli F. и соавт.). В одном исследовании представлены результаты перевода 35 пациентов после 12 инфузий натализумаба и более на копаксон. В этом наблюдении синдрома отмены не наблюдалось (Chinea A. и соавт.).

В настоящее время в США, Европе и в России разрешен к применению пероральный препарат финголимод (гилениа). Он заметно сокращает частоту обострений РС и снижает активность патологического процесса (по данным МРТ), уменьшая число циркулирующих в крови аутоагрессивных Т-лимфоцитов. Вероятно, он обладает и другим свойством. В эксперименте показано, что препарат проникает в ЦНС, где способствует ремиелинизации (Jackson S. и соавт.). В одной работе отмечено, что финголимод снижает частоту обострений, возникающих после прекращения введения натализумаба. Нужны дальнейшие исследования по определению эффективности и безопасности подобного перехода (Halva J. и соавт.).

В последние 20 лет для лечения быстро прогрессирующего РРС и ППРС применяется пересадка аутологичных гемопоэтических стволовых клеток костного мозга. Лучшие результаты получены при проведении трансплантации молодым пациентам, у них же отмечается меньше осложнений (Stellmann J. и соавт.). Показаниями к ее проведению в Европе и США являются: высокоактивный РС, возраст пациента, не превышающий 45 лет, длительность проведения иммуномодулирующей терапии менее 5 лет, неэффективность иммуномодуляторов первого ряда. На сегодняшний день в Европе проведено более 400 таких процедур. Представлены результаты II фазы исследования, выполненного в Канаде. В него вошли 24 пациента с агрессивным РС, которые более 1 года получали иммуномодулирующую терапию препаратами первого ряда, оказавшуюся неэффективной, с баллом по EDSS от 3 до 6. 70% больных хорошо перенесли эту процедуру, у большинства из них отмечено улучшение состояния. Среди ожидаемых нежелательных явлений была отмечена легкая и транзиторная фебрильная нейтропения. Однако у 1 пациента, получившего высокие дозы бусульфана в качестве иммуносупрессии, развился некроз печени, приведший к смерти (Freedman M. и соавт.). Начата III фаза мультицентрового исследования по оценке эффективности и безопасности этого метода лечения (Martin R. и соавт.). В одном исследовании сравнивались результаты проведения пересадки аутологичных гемопоэтических стволовых клеток костного мозга при ранней (у 67 пациентов с небольшой инвалидизацией) и поздней (119 пациентов) трансплантации, которая авторами обозначена как “трансплантация спасения”. Через 1 год после проведения этой процедуры оказалось, что при ранней трансплантации у 41% пациентов отмечено улучшение, у 57% – стабилизация состояния и у 2% больных симптоматика выросла. При проведении поздней трансплантации (96 проанализированных пациентов) у 42 состояние улучшилось, у 42 – стаби-



лизировалось и у 12 – ухудшилось. Авторы делают вывод о преимуществе проведения трансплантации на ранних этапах РС (Novik A. и соавт.).

Вероятно, в ближайшем будущем появится еще ряд препаратов для лечения РС. Одним из них является препарат моноклональных антител – алектумаб. В проведенных исследованиях он показал большее влияние на снижение частоты обострений по сравнению с ребифом. При этом его действие сохраняется длительное время после прекращения применения. Это объясняется значительной экспансией Т-регуляторных клеток, что приводит к повышению уровня противовоспалительных ИЛ-10, ИЛ-4, ФНО $\beta$  и снижению уровня провоспалительных ИФН- $\gamma$ , ИЛ-17 цитокинов (Zhang X. и соавт.). Однако отмечено, что спустя месяцы или даже годы после его применения на фоне длительно сохраняющейся лимфопении у некоторых пациентов развивается аутоиммунный тиреоидит. Возникновение аутоиммунных заболеваний на фоне лимфопении хорошо известно, но мало понятно. Как полагают авторы, это является не результатом лимфопении как таковой, а следствием восстановления иммунной системы (Thompson S. и соавт.).

Закончен ряд исследований по оценке эффективности перорального иммуномодулятора лаквинимода, принимаемого 1 раз в день. На основании замедления развития ЭАЭ предположили, что препарат обладает противовоспалительными свойствами. Показано, что препарат уменьшает проницаемость ГЭБ и снижает проникновение моноцитов в ЦНС, действуя на молекулы адгезии и ММП (Kebir H. и соавт.; Mishra M. и соавт.). Помимо этого, лаквинимод проникает через ГЭБ и может оказывать действие на ОДЦ, микроглию и астроциты. На модели экспериментального астроглиоза показано, что он снижает экспрессию воспалительных генов (Pham T. и соавт.; Wegner C. и соавт.). Применение лаквинимода при РРС в дозе 0,6 мг на 36% замедляет развитие инвалидизации и на 33% уменьшает нарастание атрофии мозга, что подтверждается снижением числа гипинтенсивных очагов на МР-томограмме (Filippi M. и соавт.). Кроме того, показано, что препарат влияет на выраженность утомляемости (Jeffrey D. и соавт.).

Представляется перспективным применение и другого перорального препарата терифлюнамида. Результаты 4-летнего мультицентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования показали, что в дозах 7 и 14 мг он сокращает частоту обострений на 31,2 и 31,5% соответственно по сравнению с плацебо. Также терифлюнамид снижает число необходимых госпитализаций и применений кортикостероидов (O'Connor P. и соавт.). Обе дозировки хорошо переносятся. Наиболее частыми нежелательными явлениями были: назофарингит, головная боль, повышение уровня печеночных ферментов, боль в конечностях и спине, диарея. Процент серьезных нежелательных явлений, приведших к отмене препарата, был выше при дозировке 7 мг. В каждой группе за время наблюдения по одному пациенту умерли и у двух больных выявлены

злокачественные новообразования (Comi G. и соавт.). На фоне терифлюнамида отмечено значительное улучшение когнитивных функций, определяемых с помощью теста PASAT (Miller A. и соавт.). Представлены результаты II расширенной фазы исследования эффективности терифлюнамида, после которой пациенты наблюдались в течение 8 лет. Показано, что на протяжении всего этого времени частота обострений остается на уровне, достигнутом в начале лечения. Отмечена тенденция, свидетельствующая о том, что у пациентов, получавших препарат в большей дозе, – 14 мг (Li D. и соавт.), результаты лучше. Терифлюнамид не рекомендуется принимать во время беременности. В случае ее наступления препарат может быть быстро выведен с помощью холестерамина. За время участия в исследовании была зарегистрирована 41 беременность. В 32% случаев родились здоровые дети, 36% беременностей были искусственно прерваны, в 17% случаев произошли спонтанные аборт. Никаких дефектов развития у родившихся детей после быстрого выведения терифлюнамида отмечено не было (Kieseier V. и соавт.).

Хорошие результаты получены во II фазе исследования эффективности и безопасности окрелизумаба – моноклональных антител к CD20 на В-лимфоцитах. Ранее было показано, что препарат снижает образование воспалительных очагов в ЦНС, угнетая активацию аутоагрессивных Т-клеток. Препарат вводят 1 раз в 24 нед. К 24-й неделе снижалась частота обострений на 73% и число контрастируемых очагов на 89% по сравнению с плацебо. Представлены результаты 96-недельного применения окрелизумаба. В этом исследовании принимали участие 220 пациентов, которые были разделены на 4 группы: в 1-й группе общая доза окрелизумаба составила 600 мг, во 2-й – 2000 мг, пациенты 3-й группы получали плацебо, 4-й – авонекс. Частота обострений в обеих группах, получавших окрелизумаб, составила 0,18; 67,3 и 76,4% больных не имели обострений и подтвержденного прогрессирования. При переходе с плацебо или с авонекса на исследуемый препарат получены сходные результаты. Предполагается возможность использования окрелизумаба одновременно с копаксоном (Hertzenberg D. и соавт.; Kappos L. и соавт.).

В мультицентровом исследовании с участием 361 пациента изучалось влияние микофенолата мофетила, применявшегося в качестве монотерапии, на частоту обострений РРС. Препарат снижал среднегодовую частоту обострений с 0,92 до 0,38, нарастания инвалидизации отмечено не было. За время исследования 118 пациентов прекратили участие в нем: 25 из-за нежелательных явлений, 26 в связи с неэффективностью и 67 человек по неизвестным причинам (Michel L. и соавт.).

Для лечения прогрессирующих форм РС предлагается эндолумбальное введение метотрексата. При его 8-кратном применении каждые 2 мес у 80% пациентов с ВПРС и ППРС была достигнута стабилизация состояния или его улучшение. В другой

работе показано отсутствие прогрессирования в течение 3–6 лет на фоне 16–42 введений метотрексата. Его эндOLUMбальное введение безопасно и хорошо переносится. Таким образом, препарат может применяться при прогрессирующем течении РС для замедления аксональной дегенерации (Touray A. и соавт.).

Продолжаются поиски путей нейропротекции при РС. Показано, что фактор, замедляющий лейкемию, усиливает дифференцировку и улучшает выживаемость прекурсоров ОДЦ. Систематическое введение его животным улучшает течение ЭАЭ и предотвращает гибель ОДЦ (Amir-Levy Y. и соавт.). Имеются данные о том, что избыток внутриклеточного кальция повреждает нейроны. Регулируют вброс ионов кальция в клетку кислоточувствительные ионные каналы 1. 15 пациентов с ППРС перорально получали блокатор этих каналов амилорид. Изменения, обнаруженные при контрольном проведении диффузионно-взвешенной МРТ, позволили предположить, что этот препарат дает нейропротективный эффект (De Ruyter M. и соавт.). На модели демиелинизации *in*

*vitro* показана способность метилтиоаденозина вызывать ремиелинизацию и препятствовать демиелинизации. Метилтиоаденозин является естественным метаболитом с антиоксидантными и антипролиферативными свойствами (Moreno Bruna B. и соавт.). При ЭАЭ показана нейропротективная роль эстрогенов. Клеточные механизмы этого неясны, но показано, что эстрогеновые рецепторы имеются на астроцитах и некоторых иммунных клетках (Spence R. и соавт.). Продолжается изучение нейропротективного влияния аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга. Интратекальное введение их мышам при ЭАЭ улучшает его течение. Эти клетки мигрируют к пораженным зонам и улучшают миелинизацию. Показано, что мезенхимальные стволовые клетки выделяют много нейротрофических факторов, которые, вероятно, и действуют на прогениторные клетки головного и спинного мозга (Faroqui R. и соавт.).

Т. Е. Шмидт (Москва)