

ОБОЗРЕНИЕ

© ШМИДТ Т.Е., 2014

УДК 616.832-004.2

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ И НЕКОТОРЫЕ ДРУГИЕ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В МАТЕРИАЛАХ КОНГРЕССА EFNS (Стамбул, 2014)

Шмидт Т.Е.

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

В июне 2014 г. в Стамбуле проходил очередной конгресс Европейской федерации неврологических обществ (EFNS), на котором обсуждались вопросы, касающиеся различных областей неврологии.

Ряд сообщений был посвящен *рассеянному склерозу (РС)*, являющемуся самым частым заболеванием ЦНС у лиц молодого возраста. Одной из стран с наибольшим распространением РС является Норвегия, где он достигает 203 случая на 100 000 населения. При этом не выявляется различия в заболеваемости РС от широты проживания и возраста миграции в страну (Berg-Hansen P. и соавт.).

Продолжается изучение патогенетических механизмов РС. Методом жидкостной хроматографической спектроскопии в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) определяли уровни нейростероидов – прегненолона, дигидроэпиандростерона, кортизола и аллопрогненолона. В исследование были включены 32 пациента с РС и 30 больных с другими воспалительными заболеваниями ЦНС. Оказалось, что при РС уровни прегненолона, дигидроэпиандростерона и кортизола в ЦСЖ достоверно выше, а аллопрогненолона – ниже, чем у пациентов контрольной группы. Особенно велика эта разница во время обострений РС. Авторы полагают, что полученные данные подтверждают дисрегуляцию нейростероидов при РС и их возможный нейропротективный и противовоспалительный эффект (Cerillo L. и соавт.). Как известно, ГАМК является основным тормозным медиатором в ЦНС. Предполагают, что нарушение содержания ГАМК в определенных областях мозга обуславливает двигательный и когнитивный дефицит при прогрессирующих формах РС. Методом МР-спектроскопии определяли содержание ГАМК в сенсомоторной, префронтальной коре головного мозга и в гиппокампе у пациентов с вторично-прогрессирующим РС (ВППРС) и у здоровых лиц. Обнаружены снижение содержания ГАМК в гиппокампе и тенденция к его снижению в сенсомоторной коре, где оно коррелировало со степенью нарушения двигательных функций (Cawley N. и соавт.). Существует гипотеза, что при первично-прогрессирующем РС (ППРС) нейродегенерация независима от воспаления. Однако гистопатологические исследования показали, что и при этой форме РС в очагах демиелинизации, оболочках, сером веществе коры и в «нормально выглядящем

белом веществе» головного мозга обнаруживается большое количество В-лимфоцитов и плазматических клеток (Altintas A. и соавт.).

Предикторами быстрого развития заметной инвалидизации при РС являются большое число обострений в первые 2 года болезни и большой возраст, в котором РС дебютирует. Замечено, что при переходе РС в стадию вторичного прогрессирования заболевание далее развивается стереотипно – независимо от его предыдущего течения. Скорость нарастания инвалидизации одинакова при ППРС и ВППРС (Scalfari A. и соавт.). Показано, что значимыми факторами риска перехода клинически изолированного синдрома (КИС) в достоверный РС в течение года являются: наличие олигоклональных антител в ЦСЖ, большое число очагов на магнитно-резонансной томограмме (МР-томограмма) и изменение нескольких модальностей вызванных потенциалов (Martinelli V. и соавт.).

До настоящего времени вовлечению в патологический процесс при РС автономной нервной системы уделяется недостаточно внимания. 40 пациентам с КИС проводили ортостатические пробы. У 80% из всех больных с КИС были выявлены определенные отклонения: ортостатическая гипотензия (33%), вазовагальные синкопы (25%), постуральная ортостатическая тахикардия (23%). Выявленные нарушения не зависели от клинической картины КИС, а также от локализации очагов демиелинизации, определяемых при проведении МРТ. Также показано, что у пациентов с патологическим ответом на ортостатические пробы при вставании в крови значительно увеличивается уровень норадреналина (Adamec L. и соавт.).

Когнитивные нарушения при РС встречаются более чем в половине случаев. При этом наиболее часты они при прогрессирующих формах РС: при ремиттирующем РС (РРС) когнитивные расстройства отмечены у 38% пациентов, а при ВППРС – в 80% (Parathanasion A. и соавт.). Однако когнитивные расстройства не всегда связаны с физической инвалидизацией, так как отмечены и у пациентов с доброкачественным течением РС, а кроме того, изредка встречается такой вариант РС, при котором когнитивные нарушения являются ведущими в клинической картине (Langdon D. и соавт.). Корковый вариант РС

характеризуется быстрым прогрессирующим когнитивных нарушений и очаговыми корковыми симптомами при относительной сохранности моторных функций и чувствительности. Методом воксельной морфометрии МРТ головного мозга показано, что у таких пациентов выявляется более значительная атрофия белого и серого вещества в лобно-теменно-височных областях и цингулярной извилине, а также белого вещества в обеих ножках мозга, правом нижнем и левом верхнем продольных пучках. Таким образом, корковый вариант РС характеризуется большей степенью нейродегенерации (Riccitelli G. и соавт.). В педиатрической популяции больных с РС, что составляет 3–5%, нарушение когнитивных функций встречается с такой же частотой, как и у взрослых. Хотя, учитывая значительную пластичность нервной системы в детском возрасте, способности к компенсации у детей должны быть выше. Помимо того, что у детей, как и у взрослых, снижаются память и скорость информационных процессов, в детской популяции отмечается и снижение IQ (Amato M. и соавт.). Больные с РС плохо дифференцируют выражение лиц окружающих, особенно страх или гнев, что нередко приводит к социальным конфликтам. При этом связи с когнитивным дефицитом не обнаружено, так же как и со степенью инвалидизации, длительностью РС и проводимым лечением (Reich E. и соавт.). В исследовании, проведенном на Украине, изучалась сексуальная дисфункция у пациентов с РС. Оказалось, что она значимо коррелирует с частотой атак, длительностью РС и депрессией, существенно снижая качество жизни. При этом женщины отмечают большую сексуальную удовлетворенность (Kalbus O. и соавт.).

Значительная часть сообщений была посвящена лечению РС. Проведен мета-анализ всех исследований по лечению РС для определения категории больных, лучше отвечающих на терапию. Оказалось, что наилучшие результаты получены у более молодых пациентов с меньшим баллом по EDSS и с наличием активных очагов на МР-томограмме (Signorì A. и соавт.). С начала 90-х годов прошлого столетия для лечения РРС применяют *интерфероны-бета*, которые и сегодня являются препаратами первого ряда. Однако точный механизм их действия до настоящего времени не выяснен. Известно, что клеточный иммунитет зависит от энергетического обеспечения иммунных клеток, т. е. от функции митохондрий. Оценивали влияние на функцию митохондрий интерферонов-бета, глатирамера ацетата, азатиоприна и митоксантрона *in vitro* и у пациентов, получающих эти препараты. Анализировали содержание внутриклеточной АТФ и трансмембранный потенциал митохондрий иммунных клеток. Оказалось, что интерфероны-бета дозозависимо снижают содержание внутриклеточной АТФ. Таким образом, показано, что одним из механизмов действия интерферонов-бета является снижение внутриклеточного энергетического метаболизма (Faissner S. и соавт.). Известно, что нейтрализующие антитела, образующиеся при применении интерферонов-бета, могут

снижать их клиническую эффективность. Однако при лечении *пегилированным интерфероном-бета 1a* образование таких антител происходит только в 1% наблюдений и они не оказывают влияния на эффективность и безопасность препарата (White J. и соавт.). Ранее предполагалось нейропротективное действие статинов при РС. Проведенное исследование I класса по совместному применению *бета-ферона и аторвастатина* не обнаружило влияния такого комбинированного лечения на активность РС, его прогрессирующее и развитие атрофии мозга (Lanzillo R. и соавт.).

Отмечено, что применение в терапии РС моноклональных антител – быстро развивающаяся отрасль терапии этого заболевания. Первым препаратом этой группы был натализумаб, который к настоящему времени получают или получали более 100 тыс. пациентов. Его применение связано с риском развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Однако сегодня существуют критерии для назначения этого препарата и длительности его применения, что позволяет свести вероятность развития ПМЛ к минимуму. С недавнего времени в Европе разрешен к применению при РРС алемтузумаб – моноклональные антитела к CD52. Этот препарат удобен в применении и на сегодняшний день является, вероятно, самым эффективным. Но он вызывает ряд серьезных нежелательных явлений, в том числе аутоиммунный тиреоидит. Третью фазу клинического исследования проходит препарат даклизумаб – моноклональные антитела к CD25. Выполняются исследования препаратов, чье действие направлено на В-лимфоциты – окрелизумаб и офатумумаб. В эксперименте показано, что антитела к LINGO1 (гликопротеину, подавляющему дифференцировку олигодендроцитов и миелинизацию) могут способствовать ремиелинизации, и в настоящее время проводится 2-я фаза клинического исследования (Sorensen P. и соавт.).

Вероятность развития ПМЛ ограничивает время применения *натализумаба* двумя годами. В исследовании NARCOMS проведен опрос более 37 000 пациентов с РС, получавших этот препарат и перешедших через 2 года на другие иммуномодуляторы – финголимод, интерфероны-бета, глатирамера ацетат, а также больных, продолживших лечение натализумабом. Пациенты отвечали на опросник сразу после окончания лечения этим препаратом и через 6 мес после этого. Оказалось, что пациенты, продолжившие лечение натализумабом, отмечают меньшее нарастание инвалидизации (Sofield S. и соавт.). Похожее наблюдательное исследование проведено в Италии с участием 130 пациентов из 7 центров. Больные, получившие двухгодичный курс натализумаба, были разделены на 3 группы: продолжающие лечение им, перешедшие на другой препарат и не получающие никакой терапии. В группах, прекративших лечение натализумабом, отмечены большая частота обострений и более выраженное нарастание инвалидизации. Зарегистрирован 1 случай развития ПМЛ после прекращения введения натализу-

маба. После лечения с применением плазмафереза и мirtазапина наступила полная ремиссия (Durelli L. и соавт.). Показано, что переход на натализумаб после обострения, развившегося на фоне применения препарата первого ряда, более эффективен, чем переход на какой-либо другой препарат первого же ряда (Butzkueven H. и соавт.). Проанализировано состояние пациентов, участвовавших в закончившемся несколько лет назад исследовании с натализумабом – AFFIRM. У 242 (27%) больных из 904 нет признаков активности РС, т. е. они соответствуют критерию NEDA – No Evidence Disease Activity. Это означает, что у них нет обострений, нарастания инвалидизации, новых или увеличивающихся очагов в T2- и активных очагов в T1-взвешенном изображении на МР-томограмме (Rudick R. и соавт.). Кроме того, показано, что натализумаб оказывает положительное влияние на когнитивные функции и способность к обучению (Jacques F. и соавт.).

Алемтузумаб вводят по 12 мг в течение 5 дней в первый год и затем по 12 мг в течение 3 дней во второй год. Такой режим применения препарата чрезвычайно удобен для пациентов. Примерно 20% пациентов из исследования CARE-MS получали алемтузумаб и на третий год. Число нежелательных, в том числе серьезных, явлений было одинаковым после каждого курса терапии. Таким образом, показана безопасность применения третьего курса алемтузумаба, однако подчеркивается необходимость мониторинга функции щитовидной железы (Clanet M. и соавт.). В проведенном ранее многоцентровом исследовании была показана его значительно большая эффективность по сравнению с ребифом. Позже оценили влияние алемтузумаба на активность патологического процесса по данным МРТ в различных подгруппах пациентов. Оказалось, что это влияние не зависит от пола, возраста, расовой принадлежности больных, а также от исходного бала EDSS и исходной картины МРТ (Barkhof F. и соавт.). Показан хороший эффект алемтузумаба у пациентов с активным РС, ранее получавших митоксантрон. Перерыв в лечении составлял в среднем 2,7 года (Le Page E. и соавт.).

Проведен анализ эффективности *даклизумаба* в различных подгруппах пациентов, участвовавших в исследовании SELECT. Обнаружено, что снижение частоты обострений по сравнению с плацебо у больных моложе 35 лет составляло 57%, старше 35 лет – 29%; у мужчин этот показатель был 65%, у женщин – 31%; при длительности РС менее 3 лет частота обострений снижалась на 53%, от 3 до 10 лет – на 42%, более 10 лет – на 44%; при числе обострений за год, предшествующий лечению, менее 2 – на 31%, более 2 обострений – на 64%; при исходном балле EDSS меньше 3,5 – на 51%, больше 3,5 – 36% (Giovannoni G. и соавт.).

В США начато исследование PARADIGMS с применением перорального препарата для лечения PPC – *финголимода* – у детей. Оно будет длиться 2 года. В исследование будут включены 190 детей с баллом EDSS до 5,5 и наличием не менее одного обострения за предшествующий год. Препарат будет назначать-

ся в дозе 0,5 мг при массе тела ребенка больше 40 кг и в дозе 0,25 мг при меньшей массе тела (Gaertner J. и соавт.). Известно, что в норме после 55 лет атрофия головного мозга за год составляет 0,2–0,3%. При РС она возрастает до 0,6–1%. В исследованиях FREEDOMS и FREEDOMS II установлено, что финголимод сокращает эту потерю на 0,2% по сравнению как с плацебо, так и с интерфероном-бета-1a, вводимым внутримышечно (De Stefano N. и соавт.). В наблюдательном исследовании LONGTERMS показано, что при длительном применении финголимода переносимость препарата и безопасность его применения остаются такими же, как в проведенных ранее контролируемых исследованиях (Rosenthal P. и соавт.). Представлены данные промежуточного анализа результатов лечения финголимодом, который был назначен после интерферонов-бета, глатирамера ацетата и натализумаба. Частота обострений и нарастание инвалидизации на фоне лечения финголимодом были меньшими, чем при лечении препаратами первого ряда. Частота обострений при применении финголимода после отмены натализумаба коррелирует с длительностью «отмывочного» периода и более высока, если этот период превышает 120 дней. Отмечена большая приверженность лечению при применении перорального финголимода (Zeimsen T. и соавт.).

Проведено исследование с применением перорального селективного агониста сфингозина-1 фосфатных рецепторов-1 и -5 – *цералифимода*, в котором участвовали 144 здоровых волонтера. Они принимали препарат в течение 14 дней в различных дозах – 0,01; 0,025; 0,05 и 0,1 мг. Оценивали влияние цералифимода на число лимфоцитов по сравнению с финголимодом. Показано дозозависимое снижение лимфоцитов – при максимальной дозе препарата оно составило 56%, в то время как при применении финголимода число лимфоцитов снижается на 62%, а восстановление количества лимфоцитов происходит быстрее (Krosser S. и соавт.).

Начата 2-я фаза исследования с препаратом *ВИВ033* – моноклональными антителами к LINGO-1. В 1-й фазе, в которой участвовали здоровые добровольцы и добровольцы-пациенты с РС, была показана хорошая переносимость препарата. Во 2-й фазе 400 пациентов с активным PPC и ВПРС рандомизированы для получения плацебо или исследуемого препарата в дозах 3, 10, 30 или 100 мг 1 раз в 4 нед в течение 72 нед. Одновременно все пациенты 1 раз в неделю будут получать авонекс (Hupperts R. и соавт.).

Терифлюнамид также является препаратом для перорального применения. Его принимают 1 раз в день. В исследовании TOPIC был показан его эффект при достоверном PPC. Кроме того, показано его положительное влияние на активность процесса по данным МРТ при КИС (Wolinsky J. и соавт.). Показано влияние препарата в дозах 7 или 14 мг/день при КИС на число лимфоцитов и нейтрофилов в крови. Число этих клеток снижается в среднем на 14% в первые 12 нед, а далее оно остается стабильным.

Отмечен невысокий риск развития инфекций (Comi G. и соавт.).

Еще одним пероральным препаратом является *диметилфумарат*, показавший хорошие результаты в исследованиях DEFINE (сравнение с плацебо) и CONFIRM (сравнение с копаксоном). Пациенты из них перешли в 5-летнее исследование ENDORSE (1736 больных). Представлен промежуточный двухлетний анализ. Подтверждены меньшая частота обострений и меньшее прогрессирование заболевания у тех пациентов, которые получали диметилфумарат с самого начала, по сравнению с теми, кто на начальных этапах получал плацебо или копаксон (Gold R. и соавт.). В проведенных исследованиях пациенты получали диметилфумарат по 240 мг в день дважды (А) или трижды (Б). Во время второго года исследования ENDORSE у 68% больных из группы А и 61% из группы Б не было новых или увеличившихся очагов на МР-томограммах в Т2-режиме; у 76% пациентов группы А и 70% из группы Б не отмечено новых очагов в Т1-режиме; у 88% больных группы А и 84% группы Б нет активных контрастируемых очагов в Т1-режиме (Arnold D. и соавт.). Применение диметилфумарата на 48-й неделе приводит к снижению числа лимфоцитов на 11% при приеме его 2 раза в день и на 30% при трехкратном приеме, которое в дальнейшем остается стабильным. Через 4 нед после прекращения приема препарата число лимфоцитов увеличивается, не достигая, однако, нормы. Подобное снижение числа лимфоцитов не приводит к развитию инфекций (Fox R. и соавт.). Профиль безопасности диметилфумарата при применении его вместе с интерферонами-бета или копаксоном не отличается от такового при монотерапии (Viglietta V. и соавт.). Наиболее частые нежелательные явления при лечении диметилфумаратом – ощущение жара и желудочно-кишечные расстройства. С целью попытки уменьшения чувства жара назначали прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) за 30 мин до приема препарата и медленную титрацию дозы. Последняя не оказала никакого влияния, а прием АСК снижал только частоту возникновения этого нежелательного явления, но не его продолжительность (O'Gorman J. и соавт.). В эксперименте было показано, что диметилфумарат, помимо иммуномодулирующего, может оказывать антиоксидантный нейропротективный эффект. В связи с этим препарат был применен у 23 больных с прогрессирующими формами РС, из них 10 – с ППРС. Все пациенты были значительно инвалидизированы. Период наблюдения составил в среднем 13 мес. У 52% больных балл по EDSS оставался стабильным, у 22% уменьшился и у 26% вырос (Strassburger-Krogias K. и соавт.).

Весьма перспективным представляется также лечение пациентов с PPC препаратом *лаквинимодом*. В исследовании ALLERGO показано, что он снижает частоту обострений примерно на 30%. Однако неожиданным оказался тот факт, что применение лаквинимода в большей степени, чем другие препараты, препятствует прогрессированию заболевания. За 2

года лечения лаквинимодом у 51% больных не было ухудшения состояния (по сравнению с 35% пациентов из группы плацебо), а также зарегистрировано меньшее нарастание атрофии мозга (Filippi M. и соавт.).

До середины 60-х годов прошлого века в лечении РС использовались *мышьяковистые соединения*. Исследовано 102 аутопсийных блока тканей мозга из банка тканей 6 пациентов с ВПРС, которые лечились препаратами мышьяка и 6 больных с ВПРС, не получавших такой терапии. Оказалось, что в ткани мозга пациентов, получавших мышьяксодержащие препараты, на 34% больше сохранных аксонов в «нормально выглядящем» белом веществе головного мозга. На этом основании предположено, что мышьяк оказывает нейропротективное действие (Paradopoulos D. и соавт.).

Для купирования обострений РС обычно применяют внутривенную пульс-терапию метилпреднизолоном в течение 3–5 дней. Во Франции начато мультицентровое исследование с участием 200 пациентов по применению *метилпреднизолона перорально*. Больные будут получать этот препарат по 1 г внутрь в течение 3 дней. Как полагают, пероральный прием гормона упростит процедуру лечения и сделает её более дешевой (Le Page E. и соавт.).

Начато плацебо-контролируемое исследование FACTSEP по применению *L-карнитина* с целью уменьшения утомляемости при РС. Пациенты будут получать препарат по 2 г 2 раза в день или плацебо (Ouallat J. и соавт.).

Несколько сообщений было посвящено *оптикомиелиту (ОМ) и заболеваниям спектра оптикомиелита (ЗСОМ)*. Хотя установлена связь между ОМ и антителами к аквапориному-4, механизмы формирования очагов в ЦНС ещё далеки от полного понимания. Исследовали аутопсийный материал банка тканей. При ОМ в очагах на ранних стадиях обнаружена массивная инфильтрация Т-лимфоцитами. Их количество больше, и они более активны, чем в ранних очагах РС в стадии обострения. В спинном мозге обнаружены разнообразные изменения, включая деструкцию астроцитов антителами и комплементобусловленную их деструкцию в присутствии гранулоцитов, первичное повреждение астроцитов при отсутствии активации комплемента, а также первичная демиелинизация с относительной сохранностью астроцитов и аксонов. Предположено, что воспаление, обусловленное Т-лимфоцитами, играет основную роль в возникновении очагов ОМ, и что у одного и того же пациента в различных очагах имеются различные иммунологические изменения (Lassmann H. и соавт.). Первый эпизод развития неврита зрительного нерва нередко дает основание для проведения дифференциального диагноза между РС и ОМ. Показано, что изменения вызванных зрительных потенциалов в непораженном глазу более характерны для РС, а изменения при проведении оптической когерентной томографии в 2,5 раза чаще выявляются при ОМ (Cho J. и соавт.). Для лечения пациентов с ОМ, не отвечающих на корти-

костероидную пульс-терапию, предлагается полное замещение плазмы (Kilic I. и соавт.).

Представлен случай развития нижнего спастического парапареза у пациентки с нелеченым *гепатитом С*. На МР-томограммах головного мозга выявлялись асимметричные очаги в Т2-изображении в варолиевом мосту и в левой мезэнцефальной области, не накапливающие контраста в Т1. На МР-томограммах спинного мозга никаких изменений обнаружено не было, как и в ЦСЖ. Исследование вызванных потенциалов продемонстрировало двустороннее поражение зрительных нервов. В сыворотке крови были обнаружены антитела к аквапорину-4. Пациентке были назначены преднизолон и противоретровирусная терапия – интерферон-альфа и рибавирин. Через 2 нед отмечено улучшение состояния. Это 5-й случай сочетания ВИЧ-инфекции и демиелинизации в ЦНС с наличием антител к аквапорину-4 (Ferreira J. и соавт.).

В литературе описано несколько случаев сочетания *ЗСОМ* и *миастении*. Представлено наблюдение 70-летней женщины, которая с 20 лет страдает генерализованной формой миастении. Вскоре после установления диагноза ей была проведена тимэктомия, и она оставалась стабильной на низких дозах антихолинэстеразных препаратов. В 70 лет у нее развилась клиника распространенного поперечного миелита с поражением C_{VI} - Th_{VI} сегментов спинного мозга. Был поставлен диагноз «идиопатический поперечный миелит», и пациентка получила курс гормональной терапии. В течение следующих 4 мес у нее развились еще 2 атаки миелита. МРТ головного мозга и исследование зрительных вызванных потенциалов отклонений от нормы не обнаружили. Однако в крови определялись антитела к аквапорину-4, что позволило поставить диагноз *ЗСОМ*. Вероятно, сочетание миастении с *ЗСОМ* встречается чаще, чем полагали ранее. Остается неясным, как тимэктомия влияет на последующее развитие *ЗСОМ* (Caetano A. и соавт.).

Антитела к аквапорину-4 обнаруживаются у некоторых пациентов с *системной красной волчанкой* без каких-либо клинических и нейровизуализационных признаков вовлечения ЦНС при наблюдении за ними в течение длительного времени (8–10 лет). Они могут появляться в результате поликлональной В-клеточной активации и не являться патогенными. Однако не исключено, что эти антитела могут быть предвестником развития *ЗСОМ*, которое возникнет через много лет (Alexopoulos H. и соавт.).

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) развивается, как правило, на фоне выраженной иммуносупрессии, в том числе вызванной лекарственными препаратами. Представлен первый случай развития ПМЛ у пациента с *опухолью коры надпочечников*. Гиперкортицизм приводит к иммуносупрессии, что и явилось фо-

ном для развития ПМЛ (Fink K. и соавт.). Также представлен случай развития ПМЛ у пациента с легочной формой нелеченого *саркоидоза* (Harigaya Y. и соавт.).

Представлен случай *острого поперечного миелита при синдроме Шегрена* с очагом, обнаруженным при МРТ спинного мозга, на уровне Th_{VI} - Th_{VII} . При синдроме Шегрена вовлечение спинного мозга может проявляться также синдромом Броун-Секара, нейрогенным мочевым пузырем и периферическим парезом, обусловленным поражением нижнего мотонейрона. Однако поперечный миелит – наиболее частый вариант вовлечения спинного мозга, встречающийся в 1% всех случаев синдрома Шегрена (Onal B. и соавт.).

Описан случай развития у 16-летней девушки повторных эпизодов неврита зрительного нерва и стволовых симптомов. Олигоклональные антитела в ЦСЖ, характерные для РС, не были обнаружены, также как и антитела к аквапорину-4 в сыворотке крови, что типично для ОМ. При повторной люмбальной пункции в ЦСЖ были обнаружены антитела к миелинолигодендроцитарному гликопротеину (МОГ). Применение кортикостероидов оказалось неэффективным. Пациентке был назначен ритуксимаб в сочетании с циклофосфаном, что привело к значительному клиническому улучшению. Таким образом, в части демиелинизирующих заболеваний МОГ имеет патогенетическое значение. Этот белок может быть биомаркером для выбора терапии, направленной на В-клетки (Moiola L. и соавт.).

В 2010 г. описан синдром, получивший название *CLIPPERS (Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids)* – хроническое лимфоцитарное воспаление с периваскулярным накоплением контраста в мосту, отвечающее на стероиды. Он характеризуется: во-первых, подострым развитием мозжечковой и стволовой симптоматики; во-вторых, контрастированием очагов в виде соли с перцем, расположенных периваскулярно в зонах, прилегающих к варолиеву мосту; и в-третьих, преимущественно Т-лимфоцитарной инфильтрацией вокруг сосудов, что определяется при биопсии. До выделения этой формы пациентам ставили другие диагнозы. Проанализированы истории болезней пациентов с 1999 по 2013 г., которым ставились диагнозы: саркоидоз с необычной локализацией, другая острая рассеянная демиелинизация, другое демиелинизирующее заболевание ЦНС, энцефалит, миелит, энцефаломиелит. Из 206 таких пациентов 3 (12,5%) больным по результатам клинических, нейровизуализационных и морфологических данных поставлен диагноз CLIPPERS. Таким образом, этот диагноз следует иметь в виду у пациентов с неясным воспалительным демиелинизирующим заболеванием ЦНС (Kernn-Jespersen B. и соавт.).