

ОБОЗРЕНИЕ

© Т.Е. ШМИДТ, 2013

УДК 616.832-004.2

**РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ В МАТЕРИАЛАХ 23-ГО КОНГРЕССА
ЕВРОПЕЙСКИХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОБЩЕСТВ (ENS).
ИСПАНИЯ, БАРСЕЛОНА, 8—11 ИЮНЯ 2013 Г.***Т.Е. Шмидт*

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

Рассеянный склероз (РС) остается одним из самых «дорогих» заболеваний. Исследование, проведенное в Турции, показало, что средняя затрата на одного пациента с РС в год составляет в среднем 17 385 евро. При этом прямые медицинские расходы составляют 15 523 евро, непрямые медицинские расходы — 463 евро и немедицинские затраты — 1399 евро. «Стоимость» РС напрямую связана со степенью инвалидизации больных: на пациентов с легкой ее степенью затрачивается 16 406 евро, тогда как лечение больных с тяжелой инвалидизацией требует 23173 евро (Karabudak R. и соавт.).

При оценке факторов риска развития РС были подтверждены данные о том, что это заболевание чаще развивается у курильщиков, а также у лиц, злоупотребляющих алкоголем и страдающих частыми ангинами. Обнаружены и новые ассоциации: перерывы в применении лекарств, требующих длительного применения, посещение ночных вечеринок, игра в лотерею, наличие многих сексуальных партнеров, много беременностей и по крайней мере одна прерванная беременность. По мнению авторов, это отражает определенный образ жизни людей, наиболее подверженных развитию РС (Hawkes C. и соавт.).

Ранее полагали, что РС не сокращает продолжительность жизни, однако в исследовании, которое было проведено в Венгрии, показано, что средний возраст, в котором пациенты с РС умирают, составляет 54,3 года. Это на 10,4 года меньше, чем в популяции. Ретроспективный анализ показал, что за 20-летний период из 753 больных РС 122 умерли. В большинстве случаев (64%) причиной смерти являлись «последствия РС» (очевидно, авторы имели в виду осложнения, связанные с обездвиженностью пациентов и распространением мочевого инфекции). 12% больных умерли вследствие злокачественных новообразований, в 11% случаев причиной смерти были цереброваскулярные заболевания, в 3% — суициды, в 2% — сердечно-сосудистые заболевания и 8% — другие болезни. Было отмечено, что при ремиттирующем РС (РРС) и вторично-прогрессирующем РС (ВПРС) длительность

жизни достоверно меньше, чем при «доброкачественном» и первично-прогрессирующем РС (ППРС) (Zsiros V. и соавт.).

Замечено, что пациенты с РС имеют меньший риск развития злокачественных новообразований, за исключением рака молочной железы. Предполагается, что хроническая стимуляция иммунной системы при естественном течении РС замедляет канцерогенез. Иммуномодулирующая и иммуносупрессивная терапия могут снижать этот эффект и увеличивать вероятность развития злокачественных новообразований. В одном из исследований показано, что среди 451 пациента с РС у 4 был обнаружен рак молочной железы. При этом 2 пациентки получали иммуномодулирующую терапию, а 2 — не получали ее. Авторы полагают, что при все возрастающем числе больных, получающих иммуномодулирующую и иммуносупрессивную терапию, необходимы тщательное наблюдение за пациентами и онконастороженность (Moreira I. и соавт.).

У большинства пациентов с РС в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) имеются олигоклональные антитела изотипа IgG. Кроме того, примерно у 40% больных изотипы IgG и антитела изотипа IgM. Показано, что их наличие ассоциировано с худшим прогнозом заболевания (Beltran E. и соавт.).

Известно, что аномально высокое содержание железа в тканях головного мозга может иметь значение в развитии некоторых хронических неврологических заболеваний, включая РС. Ранее было показано, что при этом заболевании имеется повышенное содержание железа в базальных ганглиях. Однако остается неизвестным, изменяется ли уровень маркеров метаболизма железа в ЦСЖ, и если меняется, то связано ли это с клиническими и МРТ-параметрами болезни. Содержание одного из таких маркеров — трансферрина — определялось в ЦСЖ пациентов с клинически изолированным синдромом (КИС) и РРС. В группу сравнения вошли пациенты с головными болями напряжения и туннельными невропатиями. Оказалось, что как при КИС, так и при РРС, в ЦСЖ уровень трансферрина достоверно выше, чем при невоспалительных заболе-

ваниях. Обнаружено также, что более высокий уровень трансферрина коррелировал с меньшим баллом по шкале EDSS (Khalil M. и соавт.).

На этапе КИС неизбежно возникает вопрос о том, разовьется ли у данного пациента достоверный РС (ДРС) и как скоро это произойдет. Показано, что у больных, перешедших в стадию ДРС, уже на стадии КИС значительно более выражено снижение толщины слоя нейрональных волокон сетчатки (определяемого при оптической когерентной томографии — ОКТ) по сравнению с не перешедшими в стадию ДРС за 2 года. Это снижение коррелирует с будущей активностью РС и степенью его прогрессирования. Таким образом, аксональное повреждение на ранних этапах РС является прогностическим фактором перехода в ДРС, а также его дальнейшей активности и может служить суррогатным биомаркером такого перехода (Oreja-Guevara C. и соавт.). Кроме того, предикторами быстрого (в течение 1 года) перехода в ДРС являются большое число очагов и их перивентрикулярное расположение в сочетании с изменением мультимодальных вызванных потенциалов. Изменения на МРТ, ассоциированные с обнаружением олигоклональных антител в ЦСЖ, — предиктор более позднего перехода в ДРС (Martinelli V. и соавт.).

Известно, что РС у афроамериканцев встречается реже, но имеет более тяжелое течение. Методом диффузионно-взвешенной МРТ показано, что в этой группе пациентов имеются большая атрофия серого вещества в левой фузиформной извилине и медиальной височной коре, а также более выраженные изменения в островке, гиппокампе и параингулярной коре по сравнению с больными европеоидной расы. Полагают, что именно это может быть причиной более тяжелого течения РС у афроамериканцев (Petrasca M. и соавт.).

Самым частым видом гиперкинезов при РС является тремор, имеющийся у 58% пациентов. Другие гиперкинезы редки. Так, пароксизмальная дистония, описанная Tanchant в 1995 г., встречается в 4—17% случаев. Имеются также описания случаев развития при РС тиков, хореи, баллизма и паркинсонизма. Из 192 пациентов с РС 109 (62%) имели насильственные движения. Из них у 53% имелся акционный тремор. Несколько реже отмечался рубральный тремор, у 10 (5,2%) больных имелась дистония, у 1 — миоклонус, у 1 — синдром паркинсонизма и у 4 пациентов — лицевой гемиспазм. Отмечено, что гиперкинезы могут возникать рано и даже быть манифестацией РС (Soto A. и соавт.).

В одном из исследований у 58% пациентов с РС обнаружена анозогнозия — нарушение способности осознавать серьезность имеющихся нарушений или заболевания. Наличие анозогнозии было ассоциировано с более частой локализацией очагов в правой теменно-височной области (Reich E. и соавт.).

Депрессия является частым симптомом РС и развивается примерно у 60% пациентов. Показана связь депрессии с билатеральной атрофией лобных долей. Также выявлено, что сочетание депрессии с утомляемостью ассоциировано с атрофией правой верхней лобной извилины (Riccitelli G. и соавт.).

Ранее полагали, что степень когнитивных нарушений, также встречающихся примерно у 60% пациентов с РС, зависит от числа и объема корковых очагов. В исследовании, проведенном в Италии, показано, что основную роль в развитии когнитивной недостаточности играют «диффузное» повреждение серого вещества и изменения в «нормально выглядящем» белом веществе. Эти изменения, как полагают, являются следствием валлеровской и трансинаптической дегенерации (Filippi M. и соавт.). Другие авторы полагают, что когнитивные нарушения коррелируют с атрофией мозга, особенно с толщиной коркового серого вещества (Stadler E. и соавт.).

Нередко РС приходится дифференцировать с оптикомиелитом (ОМ) или с заболеваниями «спектра оптикомиелита» (ЗСОМ), к которым относят рецидивирующий оптический неврит (ОН) и распространенный миелит, при котором очаг поражения в спинном мозге превышает 3 сегмента. В 50—80% случаев при этих заболеваниях выявляются антитела к аквапорину-4 — водным каналцам, расположенных в ЦНС на астроцитах. Остается неясным, можно ли ставить диагноз ОМ или ЗСОМ при их отсутствии. Предполагается, что в этих случаях могут обнаруживаться антитела к аквапорину-1 — водным каналцам, также располагающимся на астроцитах (Tzartos J. и соавт.).

Оптический неврит (ОН) — наиболее частая форма поражения зрительного нерва — может быть проявлением демиелинизирующего заболевания или системных воспалительных заболеваний, таких, например, как саркоидоз. Недавно описана хроническая возвратная воспалительная невропатия зрительного нерва, проявляющаяся повторными подострыми изолированными ОН. Эта форма хорошо отвечает на кортикостероиды, но при их отмене возникают рецидивы. Представлена пациентка, у которой за 5 лет отмечались 3 эпизода ОН. Первые два регрессировали самостоятельно через 2—3 нед. Во время третьего эпизода пациентке была выполнена МРТ головного и спинного мозга, обнаружившая только 2 мелких неконтрастируемых очага в мозолистом теле. В ЦСЖ были обнаружены олигоклональные антитела. Внутривенное введение метилпреднизолона привело к полному восстановлению зрения. Однако через 2 мес вновь развился ОН, теперь уже двусторонний. При офтальмологическом обследовании выявлялись двусторонние центральные скотомы и атрофия зрительного нерва справа. Повторный курс кортикостероидов

оказал лишь минимальный эффект. У пациентки были обнаружены антитела к аквапорину-4. Пациентка была переведена на цикалофосфан. Таким образом, эта новая форма поражения зрительного нерва может быть проявлением ОМ и нуждается в длительном лечении кортикостероидами и иммуносупрессорами для предупреждения рецидивов (Gardinetti M. и соавт.).

В другой работе представлены 25 пациентов с ОМ и ЗСОМ, у которых заболевание начиналось с клинической картины миелита. При этом у 1/3 больных на МРТ спинного мозга распространенность очагов не превышала трех сегментов. У одной пациентки при МРТ головного мозга обнаружили очаги, характерные для РС. В дальнейшем у всех пациентов развилось поражение зрительных нервов, были обнаружены антитела к аквапорину-4 и был поставлен диагноз ОМ. У 14 больных были обнаружены другие аутоиммунные заболевания. Сделан вывод о том, что если миелит является первым проявлением ОМ, он не обязательно является протяженным, и всем пациентам с миелитом нужно определять антитела к аквапорину-4 (Zbornikova P. и соавт.).

Представлено 3 случая сочетания ЗСОМ с другим аутоиммунным заболеванием — миастенией. ЗСОМ развились на фоне уже имеющейся миастении, после тимэктомии. Предполагается, что причиной этого может быть снижение числа Т-регуляторных клеток в результате тимэктомии (Ikeguchi R. и соавт.).

В некоторых случаях приходится проводить дифференциальную диагностику РС с синдромом Сьюсака — микроангиопатией, характеризующейся энцефалопатией, нейросенсорной тугоухостью и ретинопатией. Такая необходимость возникает в случае манифестации синдрома Сьюсака с нарушениями зрения и появления очаговых неврологических нарушений до развития тугоухости. Нейровизуализационная картина схожа с таковой при РС — выявляются гиперинтенсивные в T2-взвешенном изображении очаги, расположенные перивентрикулярно, в семиовальных центрах, мозолистом теле, ножках мозжечка. Эти очаги в отличие от очагов при РС являются не отражением воспалительной демиелинизации, а микроинфарктами. Примерно в половине случаев в ЦСЖ определяются повышение содержания белка и небольшой лимфоцитарный плеоцитоз. Следует заметить, что при синдроме Сьюсака в отличие от РС в ЦСЖ никогда не обнаруживаются олигоклональные антитела (Mogea I. и соавт.).

В настоящее время для лечения РРС в качестве иммуномодулирующей терапии (ИМТ) утверждены интерфероны-бета для подкожного и внутримышечного введения, глатирамера ацетат, митоксантрон, натализумаб и финголимод. При назначении лечения нужно учитывать стадию и активность РС. Для больных с КИС предпочтительнее применение интерферона-бета,

вводимого 1 раз в неделю, — авонекса. При неэффективности препаратов первого ряда (интерферонов-бета и глатирамера ацетата) необходимо эскалация терапии. Некоторые исследователи предлагают ее в случаях сохраняющейся активности по данным МРТ, даже в отсутствии клинических обострений (Sorensen P.). Известно, что наличие новых или контрастируемых очагов на МРТ через 1 год после начала ИМТ предсказывает ее неэффективность в будущем. Но в практике часто МРТ выполняют за несколько месяцев до начала иммуномодулирующего лечения. Таким образом, на МРТ, выполненной через 1 год после начала ИМТ, могут быть очаги, появившиеся еще до ее применения. Следует ли это учитывать? Показано, что новые очаги на МРТ через 1 год проведения ИМТ являются признаком дальнейшего прогрессирования заболевания, даже если первая МРТ была выполнена за несколько месяцев до ее начала (Tur C. и соавт.). Также полагают, что оценка мультимодальных вызванных потенциалов (ВП) до начала ИМТ может предсказать ответ на нее. Необходима валидизация шкалы ВП как суррогатного биомаркера активности РС (Leocanti L. и соавт.).

Между всеми препаратами первого ряда нет разницы в отношении сокращения частоты обострений и изменения балла инвалидизации. Однако местные кожные реакции значительно меньше выражены при применении авонекса, который вводят не подкожно, а внутримышечно. Это следует учитывать при выборе препарата, так как при длительном лечении выраженные кожные реакции могут влиять на приверженность терапии (Marziniak M. и соавт.). Сама необходимость длительного применения инъекционных препаратов с большой частотой их введения, безусловно, влияет на комплаентность, а следовательно, и на эффективность терапии. Для более редкого введения разработан полиэтилен гликоль-интерферон бета-1a (пегилированный интерферон — ПИФ), обладающий более длительным периодом полужизни. В III фазе исследования ADVANCE 1512 пациентов были рандомизированы в 3 группы: получающие плацебо, ПИФ в дозе 125 мкг 1 раз в 2 нед и в дозе 125 мкг 1 раз в 4 нед. В настоящее время оцениваются результаты первого года (Kieseiger V. и соавт.).

В США и Австралии утвержден к применению при РРС терифлунамид — пероральный иммуномодулятор, принимаемый 1 раз в день. Препарат является активным метаболитом лефлунамида, который может вызывать идиосинкратическое поражение печени. В трех плацебо-контролируемых исследованиях показано, что применение терифлунамида вызывает лишь асимптомное и обратимое повышение уровня аланинтрансаминазы. Однако при назначении препарата необходим постоянный мониторинг печеночных функций (Confavreux S. и соавт.).

В исследовании CARE-MS II сравнивал эффективность одного из моноклональных антигенов — алемтузумаба с интерфероном бета-1а для подкожного введения — ребифом. Алемтузумаб сокращает число циркулирующих Т- и В-лимфоцитов, имеющих значение в патогенезе РС. Препарат вводят внутривенно в дозе 12 мг в течение 5 дней и еще раз через год в течение 3 дней. Показано, что алемтузумаб сокращает частоту обострений на 49% и подтвержденное в течение 6 мес прогрессирование на 42% по сравнению с ребифом. При применении алемтузумаба отмечен больший риск развития инфекций, особенно в первый месяц после его введения, при этом риск развития инфекционных осложнений не коррелирует со степенью снижения числа лимфоцитов (Navrdova E. и соавт.). Также отмечено, что, независимо от наличия недавних обострений, применение алемтузумаба привело к уменьшению степени инвалидизации. Авторы делают вывод о том, что этот препарат снижает инвалидизацию посредством других механизмов, не связанных со снижением частоты обострений (Fernandez O. и соавт.).

Представлены результаты продолженной фазы исследования SELECTION по применению другого моноклонального антитела — даклизумаба, в которой участвовали 517 пациентов. На этой стадии все они были переведены с плацебо на активный препарат, который вводили внутривенно в дозе 150 мг или 300 мг каждые 4 нед. Показано снижение частоты обострений на 59%, снижение числа пациентов с подтвержденным прогрессированием на 50% (Giovannoni G. и соавт.).

В уже проведенных исследованиях (DEFINE и CONFIRM) была показана эффективность диметилфумарата (BG-12) по сравнению с плацебо при РС. В исследованиях принял участие 2301 пациент с РС. Пациенты получали BG-12 перорально в дозе 240 мг 2 или 3 раза в день. Через 2 года на обеих дозах частота обострений снизилась на 49% по сравнению с плацебо и составила 0,19 по сравнению с 0,37. За 2 года риск развития обострений при приеме BG-12 снизился на 43 и 47% соответственно, а риск подтвержденного в течение 3 мес прогрессирования — на 32 и 30% соответственно. При этом отмечен и хороший профиль безопасности препарата (Fox R. и соавт.). Процент нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений и выбывания из исследования, связанного с ним, был одинаков в группе плацебо и при двух режимах приема препарата. Наиболее часто отмечались чувство жара, гиперемия, диарея, тошнота, боли в животе, сыпь. За время исследования 4 больных умерли: 1 в группе плацебо, 1 — при двукратном приеме препарата и 2 — при троекратном приеме. По заключению экспертов, ни одна смерть не была связана с приемом исследуемого препарата. В первый год приема препарата число лим-

фоцитов в крови снижалось на 25—30%, затем оно возвращалось к норме (Phillips J. и соавт.).

В настоящее время проведен анализ эффективности диметилфумарата по подгруппам, включая возраст, пол, частоту предыдущих обострений, EDSS, число очагов в T2-взвешенном изображении и контрастируемых в T1-взвешенном изображении очагов. Во всех подгруппах показаны результаты, аналогичные таковым в общей популяции пациентов. При этом не обнаружено зависимости от частоты приема препарата. Например, частота обострений у тех больных, у кого до начала лечения была лишь 1 экзацербация в год, сократилась на 50% при двух приемах и на 53% при трех приемах. У тех пациентов, которые перенесли 2 и более обострения за год, предшествующий лечению, частота их снизилась на 47% при двукратном и на 41% при троекратном приеме (Var-Og A. и соавт.).

Одним из наиболее эффективных в отношении снижения частоты обострений препаратов является препарат из группы моноклональных антител — натализумаб, разрешенный к применению, в том числе и в России. Его назначают либо при неэффективности иммуномодулирующих препаратов первого ряда, либо при активном РС, протекающем с частыми и тяжелыми обострениями. Подтверждены ранее полученные данные о том, что наличие 2 обострений за год и более до начала его применения, а также наличие контрастируемых в T1-взвешенном изображении очагов на МРТ являются основными предикторами хорошего ответа на терапию натализумабом (Lo Re V. и соавт.). В текущее наблюдательное исследование TOP (Tysabri Observational Programme), проводимое в Европе, Австралии и Канаде, включены пациенты, которым натализумаб был назначен изначально, а также больные, ранее получавшие ИМТ. Наилучший эффект был получен у тех пациентов, которым препарат был назначен сразу, у тех, кто получал ИМТ первого ряда непродолжительное время, а также у больных с меньшим баллом инвалидизации и меньшим числом обострений до начала применения натализумаба (Wiendl H. и соавт.). В исследовании TYNERGY показано, что лечение натализумабом в течение одного года, помимо сокращения частоты обострений, привело к значимому снижению утомляемости, депрессии и дневной сонливости (Penner I-K. и соавт.).

Примерно у 4% пациентов отмечается гиперчувствительность к натализумабу, а у 1% — анафилактические и анафилактоидные реакции. В таких случаях рекомендуют прерывание инфузии препарата и внутривенное введение антигистаминных препаратов и кортикостероидов. Это же нужно повторить и перед следующим введением натализумаба (Bouktsi M. и соавт.).

Самым серьезным осложнением применения натализумаба является потенциальная возмож-

ность развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). К настоящему времени установлено, что имеются 3 фактора риска ее развития: наличие антител к вирусу JC, предыдущее применение иммуносупрессоров и длительность терапии. Риск развития ПМЛ при наличии антител к JC и длительности лечения 25—48 мес, но без предыдущего применения иммуносупрессоров, составляет 5:1000, а при наличии всех трех факторов он возрастает до 11:1000. Таким образом, наличие 2 или 3 факторов риска значительно увеличивает возможность развития ПМЛ. Пациентам, получающим натализумаб, необходимо проводить определение антител к вирусу JC 2 раза в год, так как возможна сероконверсия — появление этих антител у тех больных, у кого они ранее отсутствовали. При этом, если ранее частота сероконверсии описывалась в 3% случаев, то в одном из исследований показано, что из 239 больных за 6 мес у 23% стали выявляться указанные антитела. Помимо этого, все больные должны быть осмотрены неврологом каждые 6 мес, с такой же частотой им следует выполнять МРТ (Vo K. и соавт., Izquierdo G. и соавт.).

Необходимость регулярного выполнения МРТ обусловлена тем, что ПМЛ какое-то время может протекать бессимптомно. На 01.01.13 зарегистрированы 319 случаев ПМЛ, связанной с применением натализумаба. Из них у 21 пациента она начиналась без клинических проявлений. У этих больных очаги на МРТ обычно локализовались лишь в одной доле головного мозга, чаще — в лобной. У 10 из 21 пациента клиническая картина развилась в среднем через 13,8 нед после постановки нейровизуализационного диагноза. У 5 больных основными симптомами ПМЛ были когнитивные и поведенческие нарушения. Все пациенты с доклинической диагностикой ПМЛ живы (Dong-Si T. и соавт.).

Как уже отмечалось, риск развития ПМЛ связан, помимо других факторов, с длительностью применения натализумаба. В связи с этим длительность применения препарата ограничена. Однако прекращение лечения натализумабом приводит в реактивации РС. Представлены 7 случаев катастрофического ухудшения после прекращения введения натализумаба. Пациенты получали препарат в среднем в течение 2,4 года (1,5—5,1 года). Все это время они оставались стабильными, с баллом инвалидизации — 6. Причинами прекращения введения натализумаба в 3 случаях был риск развития ПМЛ в связи с длительностью терапии, в 1 — беременность, в 1 — аллергические реакции и в 2 — начавшееся нарастание инвалидизации. После прекращения лечения натализумабом 3 пациента стали получать другую ИМТ и 4 переведены на прием циклофосфана. Несмотря на это, у всех больных развились тяжелые многоочаговые обострения, абсолютно не отвечающие на введение корти-

костероидов. Через 18 мес балл EDSS вырос до 8,5, на МРТ выявлялось большое число (до 40) контрастируемых в T1-взвешенном изображении очагов. Это диктует необходимость поиска стратегий для снижения риска ухудшения после отмены натализумаба (Tur C. и соавт.). Такой стратегией может быть перевод пациентов на прием финголимода — перорального препарата, также относящегося ко второму ряду. Однако остается неясным, какой должна быть длительность «каникул» до назначения финголимода. С одной стороны, чем больше перерыв в лечении, тем больше вероятность возобновления активности РС, с другой — слишком короткий период «каникул» может привести к потенциально опасному взаимодействию обоих препаратов (Wipfler P. и соавт.). В одной из работ представлена возможная тактика перевода пациентов с натализумаба на финголигод. Пациенты прекратили лечение натализумабом либо в связи со значительным уменьшением активности РС, либо из-за длительности терапии с большим числом инъекций. Период «каникул» составил 6 мес. За это время каждый месяц больным внутривенно вводили метилпреднизолон: на 3-й и 6-й месяцы по 1000 мг в течение 5 дней, в остальные месяцы — 1000 мг однократно. Ни у одного пациента не было обострений. В дальнейшем они стали получать финголигод или другую ИМТ (Evangelopoulos M. и соавт.).

В исследовании FIRST с участием 2417 больных среди прочего изучались безопасность и частота обострений при переводе с натализумаба на финголигод. 254 пациента были разделены на 3 группы: получавшие натализумаб от 3 до 6 мес, более 6 мес и не получавшие его. В 1-й месяц перевода на финголигод процент больных с обострениями составил 16,8, 9 и 4,9 соответственно. Во 2-й месяц это число снизилось до 5,9, 7,5 и 3% соответственно. К 4-му месяцу применения финголимода обострения отмечались лишь у 1,7, 3,8 и 1,6% больных соответственно. Большинство обострений у пациентов всех групп требовало применения стероидов. Полученный профиль безопасности был таким же, как в предыдущих фазах других исследований по финголимоду, независимо от длительности применения натализумаба. Таким образом, показано, что число обострений после отмены натализумаба снижается на фоне финголимода. Показано хорошее соотношение риска и пользы при переводе на финголигод (Comi G. и соавт.).

Финголигод является первым пероральным препаратом, разрешенным к применению при РС. Он, как и натализумаб, в Европе и России является препаратом второго ряда, назначаемым при неэффективности средств первого ряда либо при «агрессивном» РС. В США финголигод часто используют как препарат первого ряда.

В исследовании TRANSFORMS было показано преимущество применения финголимода по

сравнению с авонексом. Перевод пациентов с интерферона-бета 1a, вводимого внутримышечно, привел к увеличению числа пациентов без клинической и радиологической активности РС. Отсутствие признаков активности РС в первый год применения финголимода является прогностическим фактором высокой эффективности препарата и в дальнейшем (Hartung Н.Р. и соавт., Motalban X. и соавт.).

Известно, что при РС рано начинает развиваться атрофия мозга, что коррелирует со степенью инвалидизации и когнитивных нарушений. В трех проведенных исследованиях показано, что применение финголимода снижает нарастание атрофии мозга на 30—35% и, таким образом, препарат является единственным из утвержденных на сегодняшний день средств, показавших раннее и постоянное снижение скорости потери вещества головного мозга (Barkhof F. и соавт.).

В недавних исследованиях показано, что финголимод проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и, как полагают, взаимодействует с S1P-рецепторами клеток в головном мозге — нейронах, астроцитов, олигодендроцитов или микроглии. В одной из работ у мышей вызвали токсическую демиелинизацию в головном мозге введением купризолола. Показано, что при применении финголимода демиелинизация значительно уменьшалась. Помимо этого препарат уменьшал идущее аксональное повреждение. Это исследование впервые продемонстрировало нейропротективное действие финголимода путем прямого воздействия на клетки головного мозга, что позволяет предположить положительный эффект препарата при прогрессирующих формах РС (Slowik A. и соавт.).

Одним из возможных нежелательных явлений при использовании финголимода является развитие атриовентрикулярных блокад. Вот почему прием первой дозы препарата должен проходить в стационаре с наблюдением за пациентом и кардиомониторингом. В 3-й фазе исследования START показано, что атриовентрикулярная блокада первой степени развилась у 5% пациентов, второй степени — у 0,5% больных. Во всех случаях кардиальные нарушения проходили в течение 24 ч и протекали асимптомно. Брадиаритмии со снижением частоты сердечных сокращений менее 40 в 1 мин были исключительно редки (Schuh K. и соавт.).

Возможным осложнением при применении финголимода является отек макулы, что приводит к снижению остроты зрения и вызывает метаморфопсию. Представлена работа, в которой в течение 1 года наблюдали 22 больных, получавших финголимод. Пациентам регулярно проводились ОКТ и офтальмологическое обследование. Ни в одном случае отека макулы зарегистрировано не было (Oreja-Guevara C. и соавт.).

Наиболее частыми нежелательными явления-

ми при применении финголимода являются: головная боль (12,4%), утомляемость (11,5%), инфекции верхних дыхательных путей (6,5%) (Fox E. и соавт.).

Так как все препараты первого ряда применяются инъекционно, было проведено 6-месячное исследование по изучению качества жизни и удовлетворенности лечением при переводе с интерферонов-бета или глатирамера ацетата (в связи с неэффективностью или непереносимостью) на финголимод. Получены статистически значимо лучшие результаты при лечении финголимодом (Edwards K. и соавт.).

Применение финголимода, исходя из механизма его действия, закономерно приводит к снижению числа лимфоцитов в крови. Целью одного из проведенных исследований было изучение связи между снижением числа лимфоцитов в крови и частотой возникновения инфекций при лечении финголимодом. Подобной связи не получено (La Ganke C. и соавт.).

Прямого сравнительного исследования эффективности натализумаба и финголимода не проводилось. В одной работе авторы провели сравнение результатов исследований FREEDOM, в котором была показана высокая эффективность финголимода при PPC, и AFFIRM, показавшим эффективность натализумаба. Сравнили активность РС при применении этих препаратов по трем параметрам: частоте обострений, нарастанию инвалидизации и MPT-активности. При этом из числа пациентов в исследовании FREEDOM была отобрана такая же популяция, которая была и в исследовании AFFIRM. Показаны сходные результаты по всем трем параметрам. Однако сами авторы отмечают, что подобное сравнение результатов не совсем корректно (Nixon R. и соавт.).

У пациентов с агрессивным РС, не отвечающих на другую терапию, применяется высокодозная иммуносупрессивная терапия с пересадкой аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Показаны безопасность и хорошая эффективность при проведении этой процедуры с иммуносупрессией тиотепа — циклофосфаном. Представлены результаты лечения 9 больных, средний возраст которых составил 27 лет. Средняя длительность РС 6,4 года. Среднегодовая частота обострений за 1 год до процедуры 1,9, средний балл EDSS за 2 предшествующих года 2,5. К моменту процедуры этот балл был 6 (2,5—8). Среднее число контрастируемых очагов — 26.

Средняя продолжительность наблюдения составила 6 лет. Не отмечено никаких поздних осложнений. Смертность 0%. Среднегодовая частота обострений снизилась до 0,3, а среднее число контрастируемых очагов — до 0,3. Однако у 7 пациентов примерно через 18 мес развились обострения. После этого 5 пациентов начали получать натализумаб, 1 — копаксон и 1

— циклофосфан. Еще у 1 больного через 18 мес отметили нарастание балла EDSS с 6 до 6,5 и через 6 лет появление двух новых очагов на МРТ. Таким образом, был показан хороший профиль безопасности без серьезных нежелательных явлений сразу после пересадки стволовых клеток и в отдаленном периоде. Однако полной «замены» иммунной системы не произошло (Radaelli M. и соавт.).

Изучаются возможности использования при РС пересадки и аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга. Ранее в работах на модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелиита было показано, что они подавляют активность некоторых Т-лимфоцитов, оказывают иммунорегуляторный эффект и «трофическое» воздействие на нейроны и олигодендроциты. В представленном исследовании пересадка аутологичных мезенхимальных клеток костного мозга выполнена 14 пациентам с РС и баллом инвалидизации от 1,5 до 7. Период последующего наблюдения на данный момент составляет 8,5 мес. Во время проведения внутривенной инфузии стволовых клеток никаких нежелательных явлений не отмечалось. В период наблюдения за пациентами клиническая картина оставалась стабильной. Не отмечено появления новых в Т2-взвешенном изображении или контрастируемых в Т1-взвешенном изображении очагов на МРТ. Неожиданным оказался тот факт, что при проведении ОКТ было обнаружено увеличение толщины нейронального слоя сетчатки. Наблюдение за пациентами продолжается (Motuzova Y. и соавт.).

В другом исследовании пересадка мезенхимальных стволовых клеток костного мозга была проведена 30 пациентам с различными вариантами течения РС. Степень инвалидизации больных варьировала от 3 до 6,5 баллов. Никаких клинических или лабораторных нежелательных явлений не зарегистрировано. Авторы подчеркивают, что оценивать эффективность этой процедуры пока рано (Nabavi S. и соавт.).

В литературе имеется несколько публикаций, посвященных эндолюмбальному введению метотрексата пациентам с РС, не отвечающим на другую терапию. На конгрессе представлены результаты впервые примененной комбинации эндолюмбального введения метотрексата с дексаметазоном 41 больному с прогрессирующим РС. Пациентам были проведены 6 эндолюмбальных введений в год (по одному каждые 2 мес) 10 мг метотрексата и 18 мг дексаметазона. У 37 (90%) больных зафиксированы стабилизация или улучшение состояния. Никаких серьезных нежелательных явлений или развития инфекций зарегистрировано не было. Наиболее частым нежелательным явлением была незначительная головная боль (Volpini M. и соавт.).

Проведена работа, в которой показано положительное влияние приема оральных контрацеп-

тивов на течение РС. Состояние 60 пациенток оценивали по шкале MSSS (Multiple Sclerosis Severity Scale — шкала выраженности клинических проявлений при РС). Все больные были разделены на 2 группы: те, которые никогда не принимали оральные контрацептивы или прекратили прием до начала заболевания, и те, кто продолжал их прием во время болезни и все время исследования. Оказалось, что у принимающих эти препараты пациенток состояние достоверно лучше (Capela C. и соавт.).

Таким образом, уже на сегодняшний день существует довольно большой спектр препаратов для лечения РС. Очень скоро будут зарегистрированы терифлунамид, алемтузумаб, диметилфумарат и лаквинимод. Следует иметь в виду, что каждый препарат имеет свой особый механизм действия, а также разные эффективность и переносимость. При назначении индивидуального лечения необходимо тщательно взвешивать эффективность, краткосрочную и долгосрочную безопасность и переносимость каждого конкретного препарата (Comi G.). Другим важным вопросом является решение о том, как и когда прекратить применение одной группы препаратов, перейти на другую группу или комбинировать их внутри одной группы. Для препаратов первого ряда (интерферонов-бета и глатирамера ацетат) показана их 20-летняя безопасность. Однако эффективность этих препаратов ограничена или снижается со временем у некоторых пациентов. Следовательно, пациенты должны быть переведены на прием другого препарата или комбинацию их. Другой тактикой лечения является назначение препаратов второй или третьей группы для больных с активным течением РС. Однако, хотя эти препараты более эффективны, они связаны с более серьезными нежелательными явлениями, включая жизнеугрожающие! Кроме того, так как в некоторых странах введено в практику начало терапии для некоторых пациентов с натализумаба или финголимода, граница между препаратами различных рядов выбора становится размытой. В настоящее время основным при решении вопроса о начале терапии становится вопрос о безопасности во время лечения и даже по его окончании. При намерении назначить финголигод нужно выполнить офтальмологическое, кардиологическое, дерматологическое обследование, провести клинический и биохимический анализы крови. При назначении терифлунамида следует учитывать почечную функцию и метаболические параметры. BG-12 (диметилфумарат) может вызывать желудочно-кишечные расстройства, а также требует регулярного контроля крови и уровня печеночных ферментов. Перед назначением натализумаба необходимо определение антител к вирусу JC и в дальнейшем отслеживание риск развития ПМЛ, так как больные со временем могут стать серопозитивными. Применение натализумаба разрешено только в

сертифицированных центрах с тщательным последующим наблюдением за пациентами с акцентом на возможное развитие гепатотоксичности, почечной недостаточности и инфекций. При планировании назначения препарата нужно учитывать детородный возраст большинства больных, так как возможно влияние выбранной терапии на беременность и фертильность. Известно, что применение митоксантрона может приводить к развитию злокачественных заболеваний крови, кардиомиопатии и снижению репродуктивной способности. Однако следует от-

метить, что при малых его дозах опасность этого значительно снижается без значимого снижения эффективности. Хотя циклофосфан не утвержден для лечения РС, он все еще используется во многих центрах. Нужно помнить о том, что этот препарат может вызывать рак мочевого пузыря. Таким образом, в эру персонализированной медицины при назначении конкретного препарата необходимо точно понимать течение РС, его тяжесть и принимать во внимание возможность, хотя и не столь высокую, серьезных нежелательных явлений (Siva A.).

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

С 1 сентября на сайте Научной Электронной библиотеки **www.elibrary.ru** открывается подписка на электронную версию нашего журнала, а также на некоторые другие журналы издательства «Медицина» на 2014 год. Также Вы можете оформить подписку на архивные номера или на отдельную заинтересовавшую Вас статью из текущего или любого другого номера журнала, начиная с 2012 года.