

# **РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ**

*Под редакцией И.Д. Столярова и Б.А. Осетрова*

2002  
Санкт-Петербург

ББК 56.12  
УДК 617.917

**Рассеянный склероз.** Под редакцией И.Д.Столярова и Б.А.Осетрова,  
Практическое руководство.: СПб., ЭЛБИ-СПб., 2002.–176 с.  
ISBN 5-93979-036-4

**Редакторы руководства:** профессор, д.м.н., заведующий лабораторией нейроиммунологии Института мозга человека РАН, член Совета Европейского Комитета по исследованию и лечению РС (ECTR(MS)), директор по научной работе Общероссийской общественной организации инвалидов – больных рассеянным склерозом Столяров Игорь Дмитриевич;  
профессор кафедры нервных болезней Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, д.м.н. Осетров Борис Александрович.

**Коллектив авторов:** Абдурахманов М.А., Артемюк Н.И., к.м.н. Власов Я.В., Вотинцева М.В., к.м.н. Ивашкова Е.В., Ильвес А.Г., Никифорова И.Г., Николаева Н.В., д.м.н. Огурцов Р.П., Пестова Л.А., к.м.н. Петров А.М., Прахова Л.Н.

В руководстве в компактной форме представлены данные об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, диагностике, клинике, лечении и реабилитации пациентов с рассеянным склерозом (РС). Особое внимание уделено современным методам нейровизуализации, иммунодиагностике, применению генно-инженерных иммунокорректирующих препаратов, медико-социальному аспекту проблемы.

Работа основана на литературных данных и на собственных клинических исследованиях, проводимых на базах Института мозга человека РАН, Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Prevention and Health (Лейден, Нидерланды).

**ББК 56.12**

Руководство предназначено для врачей, клинических ординаторов, аспирантов медицинских вузов и НИИ.

*Подготовка данного издания осуществлена при поддержке:  
фармацевтических фирм «Аюрведа Плюс\*», «Ланнахер»,  
«Мукос-Фарма», «Щерит АГ\*»;  
Российского гуманитарного научного фонда.  
Российского фонда фундаментальных исследований, ФЦП «Интеграция»,  
Общероссийской общественной организации  
инвалидов-больных рассеянным склерозом*

ISBN 5-93979-036-4

© Коллектив авторов, 2002  
© ООО «ЭЛБИ-СПб», 2002

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>СОДЕРЖАНИЕ</b>	<b>3</b>
<b>ПРЕДИСЛОВИЕ</b>	<b>5</b>
<b>ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА</b>	<b>7</b>
<b>ЭТИОЛОГИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА</b>	<b>10</b>
<b>НЕЙРОИММУНОПАТОГЕНЕЗ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА</b>	<b>12</b>
<b>ДИАГНОСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА</b>	<b>14</b>
<b>КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА</b>	<b>14</b>
<b>МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОЧАГОВ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ</b>	<b>22</b>
<b>ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ</b>	<b>27</b>
<b>ИММУНОЛОГИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ</b>	<b>30</b>
<b>ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА</b>	<b>34</b>
<b>РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ У ДЕТЕЙ</b>	<b>37</b>
<b>НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ</b>	<b>38</b>
<b>АФФЕКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ</b>	<b>40</b>
<b>КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ</b>	<b>40</b>
<b>ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ СЕРОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ</b>	<b>42</b>
<b>ЛЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА</b>	<b>44</b>
<b>ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА</b>	<b>44</b>
<b>Лечение обострений</b>	<b>44</b>
<b>Лечение, направленное на профилактику обострений и предоотвращения прогрессирования заболевания</b>	<b>45</b>
<b>Неселективные иммуносупрессоры</b>	<b>45</b>
<b>Селективные иммуносупрессоры</b>	<b>47</b>
<b>Интерфероновые препараты</b>	<b>47</b>
<b>Интерферон-бета</b>	<b>47</b>
<b>Интерферон-бета-1b (бетаферон, бетасерон)</b>	<b>48</b>
<b>Бетаферон-бета-1a</b>	<b>50</b>
<b>Интерферон-альфа, стимуляторы выработки интерферона и комбинированные препараты</b>	<b>51</b>
<b>Активация эндогенных механизмов иммунорегуляции</b>	<b>52</b>
<b>Новые и экспериментальные методы лечения рассеянного склероза</b>	<b>52</b>
<b>Внутривенные иммуноглобулины</b>	<b>52</b>
<b>Системная энзимотерапия</b>	<b>53</b>
<b>Трансплантация эмбриональной нервной ткани</b>	<b>54</b>
<b>Трансплантация костного мозга</b>	<b>55</b>
<b>Воздействие на цитокиновый статус и молекулы адгезии</b>	<b>56</b>
<b>T-клеточные вакцины</b>	<b>57</b>
<b>Другие перспективные методы иммунотерапии РС</b>	<b>58</b>
<b>СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ</b>	<b>58</b>
<b>Нарушения чувствительности</b>	<b>58</b>
<b>Патологическая хроническая утомляемость (усталость)</b>	<b>58</b>
<b>Нарушения мочеиспускания</b>	<b>58</b>
<b>Нарушения стула</b>	<b>59</b>
<b>Спастичность</b>	<b>59</b>
<b>Головокружение</b>	<b>60</b>
<b>Тремор</b>	<b>60</b>

<b>Метаболическая терапия</b>	<b>61</b>
<b>Электромагнитная стимуляция головного и спинного мозга</b>	<b>62</b>
<b>РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ</b>	<b>63</b>
<b>МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ РАБОТА С БОЛЬНЫМИ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ</b>	<b>68</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b>	<b>72</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 1</b>	<b>72</b>
<b>Структура и функции иммунной системы</b>	<b>72</b>
<b>Воздействие нервной и иммунной систем</b>	<b>77</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 2</b>	<b>78</b>
<b>Диагностические критерии рассеянного склероза (РС),         рекомендованные Международной экспертной группой         (W.I.McDonald, A.Compston, G.Edan, D.Goodkin et al.,2001)</b>	<b>78</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b>	<b>82</b>

Рассеянный склероз (РС) – самое распространенное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), поражающее лиц молодого трудоспособного возраста и быстро приводящее к их инвалидизации. По распространенности среди неврологических заболеваний ЦНС РС занимает четвертое место после острых нарушений мозгового кровообращения, эпилепсии и паркинсонизма, а в молодом возрасте – второе место после эпилепсии. Кроме того, РС является самым дорогостоящим неврологическим заболеванием. Например, в США средние затраты на 1 больного РС в год составляют 34 тысячи долларов (Rudick R.A., Goodkin D.E., 2000).

Несмотря на более чем 100-летнюю историю изучения проблемы РС, она остается одной из наиболее актуальных в неврологии и нейроиммунологии. Однозначной причины, приводящей к запуску патологической аутоиммунной реакции, пока не найдено. Вероятно, возникновение и развитие РС обусловлено взаимодействием нескольких факторов — вирусной инфекцией (например, ретровирусы, вирус кори, краснухи, гриппа) и генетической предрасположенностью к РС, на что указывает различная заболеваемость РС у разных этнических групп.

В настоящее время в мире насчитывается более 2 млн больных РС, в том числе в России около 200 тысяч. Северо-Западный регион считается зоной повышенного риска заболевания РС. Санкт-Петербург занимает одно из первых мест по заболеваемости РС в России (по разным данным от 20 до 35 тысяч больных).

Фундаментальные исследования в области молекулярной биологии, иммунологии, генетики в последние годы позволили достигнуть значительного прогресса в понимании механизмов развития демиелинизирующего процесса при РС и разработать терапевтические подходы, способные влиять на развитие патологического процесса при РС. Появилась возможность реально повысить качество жизни пациентов, длительно сохранять их трудоспособность. Однако, и на сегодняшний день клиника РС остается наиболее достоверным критерием диагностики этого заболевания, хотя на ранних стадиях и при нетипичном клиническом течении диагноз не всегда удается поставить без дополнительных методов обследования.

В последнее десятилетие в мире сформировался принципиально новый подход к лечению рассеянного склероза. Широкое распространение получила практика создания при крупнейших научных неврологических учреждениях специализированных центров, в которых опытные врачи, используя современные методы диагностики и активное лечение (особенно на ранних стадиях заболевания), включающее использование современных генно-инженерных и иммунокорригирующих препаратов, симптоматической медикаментозной и немедикаментозной терапии, физиотерапевтических методик, методов психологической коррекции, оказывают высокоэффективную помощь данной группе больных (Российский федеральный центр РС, руководитель – проф. Завалишин И.А.; Московский центр РС, руководитель – проф. Демина Т.Д.; Центр по изучению РС им. Сильвия Лори (Sylvia Lawry Centre for MS Research) (Мюнхен, Германия), научный руководитель – проф. Нейц А.

В 2000 году, совместно с Комитетом по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Санкт-Петербургским обществом пациентов с РС, кафедрой неврологии и нейрохирургии Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, сотрудниками лаборатории нейроиммунологии Института мозга человека РАН подготовлена городская медико-социальная программа «Рассеянный склероз» и положение о создании в нашем городе Центра по лечению РС. Создание городского Центра рассеянного склероза позволит существенно улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам в Санкт-Петербурге за счет координации работы ведущих научно-лечебных учреждений города и более широкого внедрения новых эффективных и экономичных методик диагностики и лечения рассеянного склероза. Специалисты-неврологи города смогут получать необходимую им информацию о современных методах диагностики и лечения рассеянного склероза.

В предлагаемой вашему вниманию книге представлены результаты совместной работы сотрудников лаборатории нейроиммунологии Института мозга человека РАН (заведующий лабораторией проф., д.м.н. Столяров И.Д.) и их коллег: лаборатории позитронно-эмиссионной томографии Института мозга человека РАН (заведующий лабораторией чл.-корр. РАН Медведев С.В.), клиники ИМЧ РАН (главный врач к.м.н. Зельницкий Л.А., заведующие отделениями: заслуженный врач России Гурчин Ф.А.; проф., д.м.н. Можяев С.В.; к.м.н. Заволоков И.Г.), кафедры неврологии и нейрохирургии Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П.Павлова (зав. кафедрой чл.-корр. РАМН, проф., Скоромец А.А.), Федерального центра РС (директор, проф., д.м.н. Завалишин И.А.).

Главная цель этого труда – обобщить и донести до практических врачей разных специальностей данные об этиологии, патогенезе, диагностике, клинике и лечении РС.



По показателю распространенности РС выделяют три зоны (Kurtzke JF, 1993). Первая зона – высокого риска – распространенность более 30 случаев на 100000 населения. Она включала в себя северные районы США, юг Канады, юг Австралии, Новую Зеландию, северную и центральную часть Европы. Вторая зона – среднего риска – распространенность от 5 до 29 случаев на 100000 населения. Она в свою очередь включала в себя юг США, некоторые области центральной и северной Европы, восточную и южную Европу и остальную территорию Австралии. Третья зона – низкого риска – распространенность менее 5 случаев на 100000 населения. Сюда вошло большинство регионов центральной и южной Америки, Азии, Африки и Океании. В дальнейшем, в связи с увеличением распространенности РС во всем мире, границы этих зон были изменены. Зона высокого риска – более 50 случаев, зона среднего риска – от 10 до 50 случаев, зона низкого риска – менее 10 случаев на 100000 населения.

Показатели распространенности РС на 100000 населения в республиках бывшего СССР и России представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

(Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н., 1997, с изменениями)

<b>СТРАНА, ОБЛАСТЬ,</b>	<b>ГОД</b>	<b>РАСПР.</b>	<b>АВТОРЫ</b>
<b>Эстония</b>	1960	39	Саар Х. П., 1965
<b>Литва</b>	1953 1978	32 35,5	Висоцкас П.П., 1982
<b>Латвия:</b> Юго-восточные районы	1960	57-85	Исакбаева С. Е., 1970
Западные области	–	13-58	
Юго-западные и южные р-ны	1980	11-25	
<b>Белоруссия:</b> Гродненская обл.	1988	>55	Гордеев Я. Я.
<b>Украина:</b> Черниговская обл., Киевская обл., Прикарпатье	1985	>30	Ярош А.А., 1992
Южные области	1985	6-11	
Киев	1983	39,5	
<b>Армения</b>	1978-1988	4,5	Фарбер М.А. и соавт., 1988
<b>Казахстан:</b> северные обл.	1984-1985	16	Алаев Б.А. и соавт., 1985
<b>Узбекистан</b>	1983	2,3	

<b>Туркмения</b>	1975-1985	2,7	Багдасарова И. А. и Николаева Н.Н.,1987; Евсеев Н.Ф. и Калинина Н.Н., 1981
<b>Россия: северные области</b>	1970	30	Коровин А.М. и соавт., 1980
Псковская обл.	1980	55	Дробышева Н.А., 1971, Марков
Западные и центральные обл. Европейской части России	1970-1990	22-36	Д.А. и Леонович А.Л.,1976; Bauer H.J.,1987; Мельникова Т. В. и соавт., 1992; Леонов Г.А. и соавт., 1995
Рязанская обл.	1982-1994	60-61	Кузьмин И. К. и Егорова Г.П., 1992
Чувашия	1990	19	Бакирова А.Г.,1982
Башкирия	1989	35-79	Шевченко П. П. ,1992, 1995
Ставропольский край	1986-1991	23,8	Дарбинян В.Х.,1982
Западная Сибирь	1985	7-25	Коган О. Г. и соавт., 1982;
Горные р-ны Красноярского края	1985	не>4	Фомин Г.И. и соавт., 1985,
Восточная Сибирь:			
Иркутск	1985	14	Кузнецова О. В. ,1985
Чита	1985	17	Попов В.С., 1983, 1985;
Якутск	1985	12	Иерусалимский А.П. и соавт., 1988
Дальний Восток	1975	14,2	Горбатовский В. К., 1975

Из таблицы видно, что на большинстве территорий России, Украины, Белоруссии, республик Прибалтики, северных районов Казахстана распространенность РС находится на среднем и высоком уровне. Отчетливое увеличение показателей распространенности РС отмечено в Восточной Сибири и на Дальнем Востоке. В Псковской области России распространенность РС также достигла высокого уровня. В начале 90-х годов, в Москве, был проведен выборочный анализ эпидемиологических показателей РС, в результате которого был получен усредненный показатель распространения РС – 44,8 на 100000 населения, что выше данных конца 70-х-начала 80-х годов (от 30 до 33).

Показатели заболеваемости РС на 100000 населения в некоторых странах мира представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

(Гусев Е.И., Бойко А.Н., Демина Т.Л., 1997, с изменениями)

<b>СТРАНА, ОБЛАСТЬ, ШИРОТА</b>			
<b>Норвегия:</b> Troms и Finmark (68*)	1974-1982	1,9	Gronning и соавт., 1985
<b>Финляндия:</b> Vaasa (63*)	1969-1978	3,3	Kinnunen и соавт., 1984
<b>Канада:</b> Newfoundland (52*)	1962-1980	2,2	Pryse-Phillips,1986



<b>Германия:</b> Rostock (54*)	1974-1983	2,8	Meyer-Rientckern соавт., 1988
<b>США:</b> Rochester (45*)	1955-1964	3,3	Percy и соавт. 1971
<b>Италия:</b> Aosta (46*)	1976-1985	2,4	Sironi и соавт., 1991
<b>Киргизия</b>	1965-1977	0,35	Мурзалиев А.М. и Токтомушев Ч. Т., 1982, 1985
<b>Туркмения</b>	1965-1975	0,35	Багдасарова И. А. и Николаева Н.Н., 1987
Новосибирск	1984	2,6	Малкова Н.А., 1988; Иерусалимский А.П. и соавт., 1988
Томская область	1975-1985	1,9	Федотова И.М. и Астрейко Ж.А., 1985
Дальний Восток: Амурская область	1985	3	Карнаух Н.Н. и соавт., 1985; Карнаух Н.Н., 1988
Приморский край	1984	1,2	Строкина Т.И. и соавт., 1988

Нет сомнения в том, что в ряде регионов отмечено наличие истинного подъема заболеваемости РС (Гусев Е.И. и др., 1997). В его пользу говорит и увеличение количества случаев среди представителей этнических групп, ранее считавшихся свободными от РС.

Весьма важным в изучении вопросов эпидемиологии РС являются данные миграционных исследований. В нескольких таких исследованиях было показано, что возраст переезда влияет на риск развития РС. Лица, переехавшие из зоны высокого риска в зону низкого риска до 15-летнего возраста, болеют РС значительно реже, чем это имеет место на их родине. Напротив, лица, мигрировавшие в возрасте старше 15 лет, сохраняют такую же возможность заболеть РС, как и в местности их предыдущего проживания (Elian M, 1994).

Не менее важен и тот вопрос, что больше влияет на риск развития РС — место проживания или принадлежность к определенной расе, этнической группе. Наиболее высокое распространение РС среди белого населения в областях, где проживают выходцы из центральной и северной Европы, особенно Скандинавии (Poser S., 1994). В то же время у представителей белой расы, проживающих в южных широтах, распространение РС значительно ниже, чем в Европе или Северной Америке (Martyn C., 1991). Среди русского населения, проживающего в республиках Средней Азии и на Кавказе, распространенность РС оказалась ниже, чем в Европейской части России, но выше, чем у коренного населения этих регионов. Среди немцев, живущих на юге Германии или в Хорватии, частота РС была выше, чем среди выходцев из славянской или испанской этнической группы, проживающих в этой же местности. Из вышесказанного можно сделать вывод, что необходимо учитывать как внешние, так и наследственные факторы в генезе заболевания, т.е. одновременное влияние и места проживания, и расы. Однако, РС имеет тенденцию распространяться в те географические районы, где его раньше не было.

РС является мультифакториальным заболеванием. Этиологические факторы условно делятся на две группы: 1) генетические; 2) внешние.

Генетические факторы. Наиболее часто (практически у 60% больных) РС наблюдается в возрасте от 18 до 45 лет, однако встречается и у детей, а также у лиц среднего и пожилого возраста. У женщин РС встречается несколько чаще и начинается в среднем на 1-2 года раньше, но у мужчин оказалась выше вероятность развития неблагоприятного первично-прогрессирующего течения РС. Считается, что РС чаще встречается в семьях больных РС, чем в популяции в целом. Семейный РС составляет примерно от 2% до 5% от всех случаев в зависимости от популяции. Из нескольких источников известно, что от 1% до 20% больных имеют родственников болеющих РС. Чаще всего заболевание поражает представителей одного поколения, и, в основном, семейным РС страдают женщины. Частота повторных случаев РС в семье не превышает 10%. Исследования с помощью близнецового метода помогли прийти к следующим выводам: 1) безусловно, генетическая предрасположенность к развитию РС есть; 2) в формировании предрасположенности к РС участвуют не меньше двух генов; 3) так как не все монозиготные близнецы конкордантны по РС, то для реализации генетической предрасположенности необходимо участие внешних факторов (Гусев Е.И. и др., 1997).

В результате многочисленных исследований было установлено, что для РС существуют так называемые «гены РС», которые указаны в таблице 3.

**Таблица 3**

(Гусев Е.И., Бойко А.Н., Демина Т.Л., 1997)

<b>ГЕНЫ</b>	<b>ЛОКАЛИЗАЦИЯ</b>
Главного комплекса гистосовместимости (ГКГС)	6 хромосома (локусы HLA-системы I и II класса)
Бета цепи Т-клеточного рецептора (ТКР)	7 хромосома
Альфа цепи Т-клеточного рецептора (ТКР)	14 хромосома
Фактора некроза опухолей (ФНО)	6 хромосома (между локусами HLA-системы I и 3 класса)
Основного белка миелина (ОБМ)	18 хромосома
Константных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов	14 хромосома
Вариабельных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов	14 хромосома
Комплемент	6 хромосома (локусы HLA-системы III класса), 19 хромосома
Транспортных белков (ТАР-белки)	6 хромосома (локусы HLA-системы III класса)
Белков протеасом (LMP-белки)	6 хромосома (локусы HLA-системы III класса)
Цитохрома 450	6 хромосома (локусы HLA-системы III класса)
Митохондриальной ДНК	Митохондриальная ДНК
Альфа-1 антитрипсина	14 хромосома
Рецептора интерлейкина 1 (ИЛ-1)	2 хромосома
Миелин-олигодендроцитарного гликопротеина (МОГ)	6 хромосома

Наибольшее внимание привлекают гены HLA-системы, а именно – ГКГ (главный комплекс гистосовместимости). Многочисленные серологические исследования говорят о связи РС с локусами HLA класса II, в частности областью DR. Для большинства народов мира прослеживается связь с локусом DR2 или его подклассом DR15. Большая частота экспрессии DR2 у женщин частично объясняет более высокие уровни заболеваемости РС у женщин по сравнению с мужчинами (Duquette P. et al., 1992).

Поскольку при РС наблюдается аутоиммунный ответ на разные антигены миелина, а не только на ОБМ (основной белок миелина), было высказано предположение, что подключение определенных генов ТКР (Т-клеточного рецептора) может происходить под влиянием внешних стимулов, например инфекций. Следовательно, набор аллелей этого гена может участвовать в детерминации аутоиммунного ответа по крайней мере на один из антигенов миелина – ОБМ, причем особенно у индивидуумов с ОК2-гаплотипом и, соответственно, участвовать в формировании предрасположенности к аутоиммунной демиелинизации, но не является определяющим компонентом (Compson DAS et al., 1995).

Определенное значение в формировании предрасположенности к РС могут иметь гены цитокинов, так как они являются универсальными медиаторами межклеточного взаимодействия и участвуют в запуске и поддержании воспалительного и аутоиммунного процесса (Compson DAS et al., 1995). Особое внимание привлекает ген фактора некроза опухолей (ФНО), который имеет большое значение в активации воспаления, аутоиммунных реакций и разрушении миелина. Кроме того, вероятно участие переменных участков иммуноглобулинов и, возможно, генов белков миелина.

Генетические факторы могут обуславливать своеобразие клинических форм РС, возможно одновременное присутствие генов, влияющих на особенности патогенеза, течения и прогноза демиелинизации, и, в том числе, на резистентность к РС.

Внешние факторы. К внешним факторам можно отнести, например, токсические (экологическая обстановка, экзогенные и эндогенные интоксикации), географические (состав почв и воды), социальные (стрессы, особенности быта) и диетические. Но особое место среди внешних факторов занимают инфекционные агенты. Инфекционный возбудитель может поражать ткань мозга либо самостоятельно, либо провоцируя развитие аутоиммунных реакций на антигены миелина.

Особое место среди внешних факторов занимают инфекционные агенты. В настоящее время нет убедительных данных о каком-либо одном инфекционном агенте, вызывающим РС, хотя участие инфекций в запуске обострений РС не вызывает сомнения (Panitch U.S., 1994). Большое внимание вызвало участие вируса кори в генезе РС, так как в сыворотке крови и ликворе больных часто выявляли повышение титров антител именно к этому вирусу. Однако участие этого вируса не является основной причиной РС, так как противокоревые вакцины оказались неэффективны для его профилактики, в ряде стран с высокой заболеваемостью корью отмечен низкий уровень распространения РС и т. д. (Johnson R.T., 1994). Пока не исключается возможная связь РС с латентно протекающей инфекцией у собак, вызываемой вирусом Canine Distemper. Гипотеза была основана на выявлении повышенных антител к этому вирусу в сыворотке больных, а также эпидемиологических данных о прямой корреляции частоты РС и наличием постоянных контактов с собаками, особенно щенками, профессионально и в быту (Johnson R.T., 1994; Brankin B., 1995). В настоящее время исследователи пока не отказались от гипотезы об участии в этиологии РС ретровирусов и условно-патогенного вируса Эпштейн-Барра, являющегося причиной инфекционного мононуклеоза. В литературе имеются сообщения о повышении в ликворе при РС титра антител к *Mycoplasma pneumoniae*. Также имеются данные о том, что обострению РС может предшествовать активация кожных заболеваний, вызванных стафилококком (Brocke S. et al., 1993).

Современные представления о возможных механизмах участия экзотоксинов в этиологии РС коротко выглядят следующим образом: 1) изменение биохимических и антигенных свойств миелина; 2) угнетение ремиелинизации; 3) иммуномодуляция, токсическое влияние на супрессорные клетки.

Имеются данные о возможности прямой связи между возникновением или обострениями

РС и травмой, психоэмоциональным стрессом (Poser S., 1993).

В заключение хочется отметить, что в настоящее время наиболее принятой является гипотеза мультифакторной этиологии РС, когда некоторая комбинация внешних факторов действует на генетически предрасположенных лиц, вызывая патологический процесс – хроническое воспаление, аутоиммунные реакции и демиелинизацию.

## **НЕЙРОИММУНОПАТОГЕНЕЗ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**

Фундаментальные исследования в области молекулярной биологии, иммунологии, генетики в последние годы позволили достигнуть значительного прогресса в понимании механизмов развития демиелинизирующего процесса при РС (Завалишин И.А., 2000).

РС является мультифакториальным заболеванием, развитие которого обусловлено взаимодействием факторов внешней среды (вируса и/или другого патогена и географических факторов) и наследственной предрасположенности, реализуемой полигенной системой, включающей особенности иммунного ответа и определенного типа метаболизма.

Среди наиболее убедительных доказательств участия иммунной системы в патогенезе РС можно привести: 1) наличие в мозге, ликворе и крови больных активированных иммунокомпетентных клеток; 2) повышение уровней экспрессии молекул адгезии и антиген-представления в «острых» бляшках РС; 3) выделение из ткани мозга, ликвора и крови больных клонов и линий клеток, сенсibilизированных к антигенам миелина; 4) повышенная локальная продукция IgG, образующего в ликворе олигоклональные группы, а также антител к антигенам миелина и вирусам; 5) эффективность иммуносупрессоров при обострении РС, а также возможность уменьшения клинических проявлений заболевания после индукции толерантности к антигенам миелина или удаления аутореактивных Т-клеток; 6) ассоциация повышенного риска РС с гаплотипом HLA-DR-2 (Dw2) и другими генами иммунной системы (Zweiman B., Lisak R.P., 1986; Dhib-Jalbut S., McFarlin D.E., 1990; Wucherpfennig K.W. et al., 1991).

Патогенез РС складывается из комплекса иммунопатологических и па-тохимических реакций, развивающихся в нервной системе. Считается, что иммунные процессы индуцируются антигенными структурами ЦНС и прежде всего — основным белком миелина и гликопротеином миелина – макромолекулами олигодендроцита. Активация энергичных Т-лимфоцитов на периферии (вне ЦНС) является первым этапом иммунопатогенеза РС. Заметим, что клоны аутореактивных Т-лимфоцитов, реагирующих с собственными антигенами ЦНС, присутствуют и у здоровых людей, но в минимальных количествах и в неактивном состоянии.

Иммунологические изменения при РС проявляются отклонениями клеточного и гуморального иммунитета. Со стороны клеточной реактивности определяются: снижение содержания цитотоксических Т-клеток супрессоров, подавление Т-клеточного ответа на митогены, невысокий потенциал НК-клеток и изменение продукции интерферонов, увеличение цитотоксичности мононуклеарных клеток, изменения в системе интерлейкинов.

На следующем этапе патологического процесса аутореактивные Т-лимфоциты проникают в ЦНС посредством увеличения экспрессии молекул адгезии, присоединения к эндотелиальным клеткам и перехода через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Дальнейшая активация Т-лимфоцитов проходит с участием молекул ко-стимуляции. Антигенами-мишенями являются белки и липиды миелина. Активированные Т-клетки и вторично вовлеченные в процесс макрофаги и клетки микроглии выделяют различные провоспалительные цитокины, которые обладают способностью индуцировать адгезивные рецепторы на эндотелиальных и иммунных клетках, а также усиливать миграцию соответствующих иммунокомпетентных клеток в очаг возникшего воспаления. Активность воспаления коррелирует с уровнем плотности адгезивных молекул. В процесс также

включаются В-лимфоциты и синтезируемые ими антитела.

Воспалительный процесс в ЦНС сопровождается значительным повышением проницаемости ГЭБ, отеком ткани, депозицией фибрина и других макромолекул из крови в ткань и т.д. Это дополнительно способствует срыву толерантности к мозговым антигенам и активации новых групп сенсibilизированных клеток. При слабости механизмов контроля любые изменения гомеостаза, приводящие к повышению проницаемости ГЭБ (например, стресс), могут стимулировать развитие аутоиммунных реакций. При этом может происходить изменение свойств антигенов миелина, образование новых антигенов, нарушение нейроэндокринной регуляции иммунитета. Цитокины, комплемент, гистамин и серотонин, простагландины и лейкотриены, коагуляционный каскад – все отчетливо влияют на проницаемость ГЭБ. Повышение проницаемости ГЭБ при РС может иметь и другие причины: например, у больных РС выявлены цитотоксические для эндотелия Т-клетки и антитела к эндотелию.

Повышение проницаемости ГЭБ является исключительно важным, но неспецифическим фактором развития иммунопатологического процесса в ЦНС, так как подобные изменения могут наблюдаться при различных воспалительных и невоспалительных заболеваниях ЦНС и не сопровождаться демиелинизацией.

Активность иммунопатологических реакций определяется уровнем антиген-представления в ткани и активностью адгезии клеток к эндотелию сосудов, активацией Т-клеток, которая при ответе на некоторые антигены может иметь поликлональный характер. Решающее значение в развитии иммунопатологического процесса в ЦНС имеет баланс активационных и супрессорных цитокинов, их растворимых рецепторов и ингибиторов.

Формирующиеся при РС в белом веществе головного и спинного мозга патологические очаги называются бляшками. Ведущая черта этих очагов – демиелинизация. Активация резидентных клеток ЦНС – микроглии и астроглии – стимулирует секрецию ими цитокинов и хе-мокинов (факторов, привлекающих клетки в очаг воспаления). В очаги мигрируют клетки гематогенного происхождения – моноциты/макрофаги, Т- и В-лимфоциты. Так начинается формирование бляшки. В очаге воспаления клетки секретируют множество активных молекул: цитокины, антитела, кислородные и азотные радикалы, протеазы. Эти молекулы являются основными факторами повреждения олигодендроцитов и миелина. Начавшееся разрушение миелина приводит к появлению в нем протеолитически активных фрагментов, что способствует его дальнейшему повреждению. По волокнам в очаге воспаления и демиелинизированным волокнам нарушено проведение нервного импульса, что и приводит к возникновению клинических симптомов. Одновременно с процессом демиелинизации идет ремиелинизация, что особенно заметно на краях активной бляшки. Но несмотря на появление процесса ремиелинизации уже на ранних стадиях образования бляшки, восстановление миелиновой оболочки происходит недостаточно эффективно. Чем длительнее течение заболевания, тем менее выражен процесс ремиелинизации, что может быть связано со значительным уменьшением числа олигодендроцитов.

При длительной и выраженной демиелинизации наступает гибель аксонов, приводящая к появлению стойких симптомов. В ходе повреждения олигодендроцитов и миелина высвобождается большое количество аутоантигенов, дающих толчок к дальнейшему развитию аутоиммунного процесса. Регуляторные механизмы, обеспечивающие в норме баланс про- и противовоспалительных цитокинов и своевременную супрессию иммунного ответа, оказываются при РС несостоятельными, что и обуславливает прогрессирование патологического процесса.

Эволюции бляшки свойственна цикличность. Повторное обострение проявляется воспалением по периферии зоны глиоза, очаг увеличивается в размерах. Наряду с этим появляются новые очаги, а некоторые могут регрессировать. Размеры очагов колеблются от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Формируются они вокруг сосудов (венул). Обычно очаги располагаются перивентрикулярно – у передних и задних рогов боковых желудочков, суправентрикулярно, в мозолистом теле. Часто они локализируются в стволе головного мозга и мозжечке, шейно-грудном отделе спинного мозга, в корешках черепных нервов, могут располагаться также и в зоне входа корешков в спинной мозг. В

случае далеко зашедшего процесса очаги могут распространяться и на серое вещество головного мозга. Кроме очаговых изменений, РС присущи и диффузные – признаки воспалительного процесса в оболочках, атрофия и глиоз белого вещества.

При гистологическом исследовании острых очагов выявляют частичную или полную деструкцию и потерю миелина. Аксональные цилиндры, в целом, остаются интактными. Кроме демиелинизации, для бляшек характерна нейроглиальная реакция и инфильтрация мононуклеарными клетками (лимфоцитами и макрофагами). Хронические повреждения представлены преимущественно глиозом.

При иммуногистохимическом исследовании очагов демиелинизации можно выявить все признаки локальной активации иммунной системы. Для активных очагов характерна периваскулярная инфильтрация, или «муфты», состоящие из проникших в паренхиму Т-лимфоцитов, моноцитов и плазматических клеток. Плазматические клетки локально вырабатывают антитела против антигенов миелина и различных вирусов. Также выявляются антитела к ПЛП, МОГ, МАГ, ганглиозидам, альфа-В-кристаллину и другим антигенам.

Недостаток супрессорных систем проявляется и в снижении способности Т-клеток больных РС контролировать продукцию Ig всех классов В-клетками *in vitro*, особенно при активном РС. Повышение продукции иммуноглобулинов клеточными культурами больных РС расценивали как проявление активации В-клеток *in vivo*. Последствиями такой активации могут быть олигоклональные Ig, повышение титра антител к вирусам часто встречающихся инфекций и свободных легких цепей Ig в ликворе больных.

## **ДИАГНОСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**

После того как в 1868 году Шарко Ж.М. дал клинико-патологическое определение РС, было множество попыток сформулировать оптимальные схемы и шкалы для постановки диагноза заболевания. До недавнего времени диагностические критерии РС были основаны только на клинических особенностях, однако внедрение различных инструментальных методов исследования, изучение иммунологических реакций при РС позволили сформулировать новые критерии диагностики, которые включают клинические данные и данные инструментальных и лабораторных исследований.

### **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**

Описанные классиками изучения РС «триады» и «пентады» в настоящее время недостаточны для клинической характеристики больных РС. В клинической картине данного заболевания можно выявить 2 группы симптомов: классические и редкие. К первой группе относятся наиболее распространенные симптомы, которые являются непосредственным проявлением поражения проводящих систем мозга. Сюда же относятся и характерные для РС симптомокомплексы, отражающие особенности клинических проявлений многоочагового демиелинизирующего процесса. Вторая группа включает редкие клинические проявления заболевания, которые могут вызвать трудности при проведении дифференциального диагноза.

#### **Ранняя диагностика**

Диагноз РС по-прежнему основывается на клинических характеристиках проявления патологического процесса в ЦНС. Различные нейрофизиологические, томографические и иммунологические методы могут только подтвердить клинический диагноз РС. Особую ценность эти методы имеют в атипичных случаях, когда неврологи не могут сделать окончательного заключения о наличии у пациента РС. (Гусев Е.И., Демина Т.Л., 2000).

Для клинического обоснования диагноза РС необходимо выявить признаки волнообразного хронического процесса с вовлечением нескольких проводящих систем ЦНС. В настоящее время используются два основных вида критериев: клинические и параклинические, полученные с использованием нейрофизиологических методов, томографических исследований, анализов ликвора и периферической крови.

**Таблица 4**

Начальные проявления рассеянного склероза (по Жулеву Н.М., Тотолян Н.А., 1998)

<b>Симптомы и синдромы (могут сочетаться)</b>	<b>Жалобы больного</b>	<b>Частота (%)</b>
Парезы мышц конечностей	Слабость, частая утомляемость одной и более конечностей	17-48
Неврит зрительного нерва	Снижение остроты зрения на один глаз, «туман» или темное пятно перед глазом	25-45
Сенсорные нарушения	Чаще чувство онемения, стягивания, «ползания мурашек» в конечностях	25-35
Стволовые и мозжечковые симптомы	Головокружение с тошнотой, двоение изображения, затруднения при чтении (нечеткость изображения, потеря строки), шаткость походки	15-25
Сфинктерные расстройства, другие симптомы	Повелительные позывы или задержки мочеиспускания	3-11

Представленные ниже диагностические критерии Позера широко использовались практическими неврологами. Они включают данные лабораторных методов (исследование ликвора), вызванных потенциалов мозга и МРТ.

**Таблица 5**

Критерии диагноза рассеянного склероза (Poser С.М. et al, 1983)

<b>Категория</b>	<b>Шифр</b>	<b>Критерии</b>
Клинически достоверный	A1	2 обострения + 2 клинических очага
	A2	2 обострения + 1 клинический очаг + 1 параклинический очаг
Достоверный, подтвержденный лабораторно	B1	2 обострения + 1 клинический или параклинический очаг + олигоклональные полосы или повышенный синтез IgG в СМЖ
	B2	1 обострение + 2 клинических очага + олигоклональные полосы или повышенный синтез IgG в СМЖ
	B3	1 обострение + 1 клинический очаг + 1 параклинический очаг + олигоклональные полосы или повышенный синтез IgG в СМЖ
Клинически вероятный	C1	2 обострения + 1 клинический очаг
	C2	1 обострение + 2 клинических очага

	C3	1 обострение + 1 клинический очаг + 1 параклинический очаг
Клинически вероятный, подтвержденный лабораторно	D1	2 обострения + олигоклональные полосы или повышенный синтез IgG в СМЖ

Множественность очагов демиелинизации при возможности их расположения практически в любом месте ЦНС и даже ПНС обуславливает полиморфность клинической картины РС, но в то же время придает клинике заболевания определенные специфические особенности, позволяющие в большинстве случаев поставить достоверный диагноз.

В настоящее время для клинической оценки проводящих систем в мире используется шкала, составленная J.Kurtzke (1983) (шкала FS – Functional Systems). Шкала содержит 7 групп симптомов, которые характеризуются разными степенями нарушений (0 баллов – изменений нет).

**Таблица 6**

Шкала повреждений функциональных систем по Дж.Куртцке (1983)

<b>Группа симптомов</b>	<b>Классификация в зависимости от степени нарушения функций</b>
Симптомы поражения пирамидного пути	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Патологические пирамидные рефлекс без снижения силы</li> <li>2. Незначительное снижение мышечной силы</li> <li>3. Незначительный или умеренный теми- или парапарез (слабость, но расцениваемая как повышенная утомляемость при сохранении основных функций после небольшого отдыха), тяжелый монопарез (значительная утрата функции)</li> <li>4. Отчетливый теми- или парапарез (с нарушением функции), умеренный тетрапарез (функция значительно восстанавливается после короткого отдыха)</li> <li>5. Параплегия, гемиплегия или отчетливый тетрапарез</li> <li>6. Тетраплегия</li> </ol>
Нарушения координации	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Неврологические симптомы без нарушения функции</li> <li>2. Незначительная атаксия (функции практически не страдают, но интенционный тремор или мимопопадание отчетливо выявляются в пробах)</li> <li>3. Умеренная атаксия туловища или конечностей (тремор и дисметрия затрудняют движения)</li> <li>4. Выраженная атаксия во всех конечностях (выполнение направленных движений сильно затруднено)</li> <li>5. Невозможность выполнения направленных движений из-за атаксии</li> </ol> <p><b>Примечание:</b> при регистрации этих нарушений отдельно помечают, есть ли у больного выраженные парезы (более 3 баллов по шкале поражения пирамидной системы)</p>
Нарушения черепных нервов (кроме II пары)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Симптомы без нарушения функций</li> <li>2. Умеренно выраженный нистагм или другие незначительные нарушения</li> <li>3. Выраженный нистагм, отчетливые симптомы вовлечения глазодвигательных или лицевого нервов, умеренные симптомы поражения других черепных нервов</li> <li>4. Выраженная дизартрия или другие выраженные нарушения</li> <li>5. Невозможность глотать или говорить</li> </ol>
Нарушения чувстви-	1.Снижение вибрационной и мышечно-суставной



<p>тельности</p>	<p>чувствительности на одной-двух конечностях</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Некоторое снижение тактильной, болевой чувствительности или чувства давления и/или умеренное снижение вибрационной чувствительности на одной или двух конечностях, или только снижение мышечно-суставного чувства на трех или четырех конечностях</li> <li>3. Отчетливое снижение тактильной, болевой чувствительности или чувства давления и/или потеря вибрационной чувствительности на одной или двух конечностях или незначительное снижение тактильной, болевой и/или умеренное снижение всей проприоцептивной чувствительности на трех или четырех конечностях</li> <li>4. Значительное снижение тактильной, болевой чувствительности или потеря проприоцептивной (или в комбинации) на одной или двух конечностях, или умеренное снижение тактильной, болевой чувствительности и/или выраженные нарушения проприоцепции на более чем двух конечностях</li> <li>5. Потеря чувствительности на одной или двух конечностях, или умеренное снижение тактильной или болевой и/или потеря проприоцепции на всем теле ниже головы</li> <li>6. Потеря всех видов чувствительности ниже головы</li> </ol>
<p>Нарушения функций тазовых органов</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Незначительные нарушения мочеиспускания (императивные позывы или задержки)</li> <li>2. Умеренно выраженные задержки, императивные позывы, запоры или редкие эпизоды недержания</li> <li>3. Частые эпизоды недержания мочи</li> <li>4. Необходимость в постоянной катетеризации и постоянных дополнительных мероприятиях для эвакуации кишечника</li> <li>5. Полное недержание мочи</li> <li>6. Полное недержание мочи и кала</li> </ol>
<p>Поражения зрительного нерва</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Скотома, острота зрения лучше чем 0,6</li> <li>2. Худший глаз со скотомой с максимальной остротой зрения от 0,6 до 0,4</li> <li>3. Худший глаз с большой скотомой или умеренное сужение полей зрения, но при максимальной остроте зрения от 0,4 до 0,2</li> <li>4. Худший глаз со значительным сужением полей зрения и максимальной остротой зрения от 0,2 до 0,1 или симптомы из раздела 3 плюс максимальная острота зрения лучшего глаза 0,4 или меньше</li> <li>5. Худший глаз с максимальной остротой зрения ниже 0,1, или симптомы из раздела 4 плюс острота зрения лучшего глаза 0,4 и меньше</li> <li>6. Симптомы из раздела 5 плюс острота зрения лучшего глаза 0,4 и меньше</li> </ol> <p><b>Примечание:</b> учитывается острота зрения с коррекцией, височное побледнение диска отмечается отдельно</p>
<p>Изменения интеллекта</p>	<p>Снижение памяти (не влияет на работоспособность)</p> <p>Незначительное снижение интеллекта</p> <p>Умеренное снижение интеллекта</p> <p>Заметное снижение интеллекта</p> <p>Деменция</p>

Основываясь на разделах этой шкалы, удобно коротко перечислить типичные клинические проявления заболевания, которые могут быть установлены при сборе анамнеза или неврологическом осмотре, и оценить эффективность лечения.

В таблице 7 приведена частота типичных клинических проявлений РС (включая анамнез и неврологический осмотр) согласно разделам шкалы FS по данным Kurtzke J.F. (1 группа) и Гусеву Е.И., Деминой Т.Л., Бойко А.Н. (2 группа).

**Таблица 7**

Частота типичных клинических проявлений РС

<b>Симптомы</b>	<b>1 группа<sup>1</sup> (%)</b>	<b>2 группа<sup>2</sup>(%)</b>
Симптомы поражения пирамидного пути	93	89
Нарушения координации	87	74
Нарушения черепных нервов (кроме II пары)	81	58
Нарушения чувствительности	65	77
Нарушения функций тазовых органов	63	60
Поражения зрительных нервов	40	52
Нейропсихологические нарушения	20	62

<sup>1</sup> 408 больных, проживающих в США (Kurtzke J.F., 1961)

<sup>2</sup> 520 больных, обследованных на кафедре неврологии и нейрохирургии Московского РГМУ (Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н., 1997)

Имеющиеся различия в частоте ряда патологических проявлений РС, вероятнее всего, связаны с различными подходами к оценке нормы и патологии и/или определенным клиническим своеобразием проявлений РС, возможно из-за этнических особенностей, отличия методов лечения и социально-экономических условий жизни.

### **Симптомы поражения пирамидных путей**

От быстрого «демиелинизирующего» симптома Бабинского без снижения силы в ногах (характерная клинико-функциональная диссоциация) и утраты поверхностных брюшных и подошвенных рефлексов до спастической нижней параплегии с верхним центральным паразезом и псевдобульбарными расстройствами иногда с симптомами насильственного смеха и плача.

Эти нарушения наиболее часто отмечаются при РС, видимо из-за более высокой вероятности очагового поражения длинных аксонов пирамидных клеток на разных уровнях. В зависимости от локализации очага могут наблюдаться гемипарезы и паразезы, реже монопарезы. Верхние конечности, как правило, страдают реже, чем нижние или вовлекаются в процесс на более поздних этапах. По данным кафедры неврологии и нейрохирургии РГМУ (Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н., 1997), только у 22% больных было отмечено существенное снижение силы в руках. Довольно характерно изменение степени пареза в течение дня: некоторые больные отмечают усиление слабости к вечеру, другие – с утра.

Снижение силы при поражении пирамидной системы у больных РС всегда

сопровождается патологическими пирамидными симптомами, повышением сухожильных и надкостничных рефлексов и снижением кожных брюшных рефлексов. Последний симптом является тонким ранним проявлением заинтересованности пирамидного пути, особенно при асимметричном снижении, но, безусловно, не является специфичным для РС признаком. Более того, при оценке данного симптома высока вероятность ложноположительных феноменов из-за ожирения, послеоперационных рубцов, растяжения мышц живота после родов. Часто отмечается также отсутствие кремастерных рефлексов (96%).

У больных РС, как правило, выявляется не только повышение амплитуды сухожильных, периостальных рефлексов и их асимметрия, но и резкое расширение зон их вызывания, наличие клонусов, перекрестных рефлексов, реже – защитных. Типична диссоциация амплитуды сухожильных рефлексов по вертикали, т.е. более выраженное повышение рефлексов с нижней конечности, чем с верхней на той же стороне.

Центральные параличи при РС сопровождаются различными изменениями мышечного тонуса – спастикой, гипотонией или дистонией. Большую проблему для больных представляет повышение тонуса по спастическому типу. Этот симптом наблюдается, как правило, у больных с нижними парапарезами. С клинической точки зрения спастичность можно характеризовать как повышение мышечного тонуса при пассивных движениях (в классическом варианте больше в начале и в конце движения), ограничение активных движений из-за «скованности», непроизвольные рефлекторные мышечные спазмы, как гиперреакция на внешние стимулы, и непроизвольное разгибание ног при ходьбе. При таком определении спастичности до 80% больных имели этот симптом в той или иной степени выраженности (Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н., 1997). Часто повышение тонуса преобладает над выраженностью пареза и является основной причиной затруднения при ходьбе.

При одновременном поражении проводников пирамидного и экстрапирамидного тракта может наблюдаться мышечная дистония. Свообразным клиническим проявлением многоочагового демиелинизирующего процесса является сочетание признаков центрального паралича с гиперреакцией и клонусами, патологическими пирамидными знаками и одновременно выраженной гипотонией из-за поражения проводников глубокой чувствительности и/или мозжечка. Это сочетание является одним из примеров типичного для рассеянного склероза синдрома «клинической диссоциации» или «клинического расщепления» (Марков Д.А., Леонович А.Л., 1976). При длительном тяжелом течении заболевания типичным является развитие сгибательных контрактур и выраженной гипотонии мышц. При этом на фоне спастического тонуса снижаются сухожильные рефлексы. У таких больных также могут присоединяться проявления демиелинизирующей или вторичной полинейропатии.

### **Нарушения координации (поражение мозжечка)**

От эпизодического головокружения, неровности почерка, одностороннего интенционного тремора в конце выполнения пальце-носовой пробы и малозаметной для окружающих шаткости при ходьбе до грубой статической и динамической атаксии с выраженной гиперметрией, делающих затрудненным или невозможным целенаправленные движения. Скандирование речи и грубый аксиальный тремор резко ограничивают речевое общение с окружающими и самостоятельный прием пищи. Триада Шарко (нистагм, скандирование, интенционное дрожание), впечатляющая первых исследователей РС, в настоящее время растворилась в разнообразной клинической картине заболевания, а дебют и прогрессирование мозжечкового синдрома всегда требуют проведения дифференциального диагноза с первичными церебеллярными атрофиями.

### **Нарушения функций черепных нервов (кроме II пары)**

По данным анамнеза и неврологического осмотра симптомы поражения черепных нервов отмечаются у 58% больных РС (Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н., 1997). Наиболее часто поражаются III, V, VI и VII пары черепных нервов. При поражении лицевого нерва очаг демиелинизации чаще локализуется во «внутреннем» колене нерва, поэтому отмечаются

классические симптомы периферического паралича лицевого нерва. У некоторых больных при поражении тройничного нерва могут выявляться односторонние нарушения чувствительности в области лица. Редкими симптомами являются тригеминальная невралгия, гемифасциальная боль и фасциальная миоклония. Очаги в надъядерных отделах кортиконуклеарного тракта могут быть причиной псевдобульбарного симптомокомплекса. Довольно часто, особенно на ранних стадиях заболевания, больные предъявляют жалобы на головокружение. Очаги демиелинизации в области латеральной петли могут приводить к снижению слуха, практически всегда двустороннего характера, но этот клинический симптом встречается довольно редко. Как правило, субклинические повреждения проводников слухового пути можно выявить с помощью аудиометрии и костной звукопроводимости в опыте Швабаха.

Наиболее частым симптомом поражения ствола мозга являются глазодвигательные нарушения, которые могут сопровождаться жалобами на двоение. Характерным для РС является синдром межъядерной офтальмоплегии, связанный с очагами демиелинизации в системе заднего продольного пучка. Типичными проявлениями РС являются дискоординированные движения глазных яблок, их разностояние по вертикали или горизонтали (косоглазие), недоведение глазных яблок при взгляде в стороны и, особенно, кнутри при относительно нетяжелом состоянии больных. Иногда наблюдается легкий птоз. Несколько реже отмечаются классические признаки поражения глазодвигательного и отводящего нервов с одной из сторон, парез взора. Диагностическое значение имеет как преходящий характер глазодвигательных симптомов, так и колебания их выраженности в течение суток. В случае необычных преходящих глазодвигательных симптомов при отсутствии других признаков многоочагового поражения мозга следует исключить миастению и аневризмы сосудов основания мозга. Редкими причинами поражения заднего продольного пучка могут быть интоксикации, системная красная волчанка, метастазы в ствол мозга и другие патологические процессы в ЦНС, не связанные с демиелинизацией.

К группе симптомов поражения черепных нервов, ствола и мозжечка, относят нистагм. Нет сомнений, что вертикальный нистагм, который у больных РС может выявляться при нетяжелом состоянии пациента, является типичным проявлением поражения верхних отделов ствола мозга. Причины и виды горизонтального нистагма при РС разнообразны. Для клинической оценки значимости выявленного нистагма целесообразно вначале исключить все другие причины, не связанные с поражением ствола мозга (травматического, токсического или физиологического происхождения).

### **Нарушения чувствительности**

Расстройства чувствительности при РС столь же обязательны, как и расстройства движений.

В раннем (10-15 лет) и молодом возрасте (до 32-35 лет) заболевание чаще всего (в 31,9-52,2%) начинается с нарушения чувствительности, хотя и «поздний РС» (после 40 лет) тоже начинается с ощущения «ватных» ног. Под чувствительными расстройствами понимается широкий диапазон проявлений: от онемения щеки, голени, пальцев ног или объективного снижения вибрационного чувства от лодыжек до реберных дуг, выявляемого с помощью камертона до пароксизмальной тригеминальной невралгии, проприоцептивной атаксии, хронической дизестезии конечностей. Известен чувствительный феномен Лермитта, заключающийся в ощущении удара электрического тока в руках или спине форсированном сгибании головы.

### **Нарушения функций тазовых органов**

Выраженное нарушение функций тазовых органов является настолько частым синдромом при РС, что Шейнберг предложил свою «триаду» симптомов, достаточную для постановки диагноза РС у 30 летних мужчин (недержание мочи, запор и импотенция). Эти проявления заболевания могут быть более важной причиной нетрудоспособности, чем парезы и нарушения координации и значительно влиять на психическое состояние пациентов. Наиболее рано проявляются нарушения мочеиспускания по центральному типу:

императивные позывы, учащение, задержка и на более поздних стадиях недержание мочи. Для нарушения тазовых функций при РС характерно непостоянство клинической картины и колебания выраженности нарушений на протяжении суток.

### **Поражение зрительного нерва**

От ощущения «тумана» перед глазами, проходящего самостоятельно в течение 7-10 дней, до полного амавроза, центральных скотом с последующим определением при нейроофтальмологическом осмотре выраженных скотом, темпоральной деколорации сосков зрительных нервов или одно- или двусторонней атрофии зрительного нерва. Обычно острота зрения сохраняется на уровне 0,1-0,4.

### **Изменения интеллекта**

В связи с улучшением диагностики и лечения РС в последнее время увеличился процент легких больных, для которых значимыми являются умеренные интеллектуально-мнестические и психоэмоциональные нарушения.

Нейропсихологическое обследование позволяет выявлять невротоподобные, астенические и обсессивно-фобические синдромы, личностную тревожность, депрессию и эйфорическую деменцию. Развитие этих нарушений связывается как с преморбидными особенностями личности, социальными стрессами, так и с морфологическими причинами. Выраженность эйфории, например, зависит от степени внутренней гидроцефалии и количества бляшек в базальных ганглиях.

Способность к формированию понятий, развитию абстрактного мышления и вербальной памяти зависит от общей площади сливных очагов и зон гиперинтенсивности перивентрикулярного пространства.

Важно адекватно реагировать на эти особенности больных РС и не назначать лишних психотропных медикаментов. Следует также иметь в виду, что риск суицида среди РС в 7,5 раз выше, чем популяции в целом.

Интересным синдромом РС является повышенная утомляемость, не связанная с мышечной слабостью и депрессивными настроениями. Эта постоянная усталость касается не только физической, но и интеллектуальной работы, сопровождается дисфориями и эмоциональной лабильностью. Именно из-за такой «немотивированной» усталости в первые годы заболевания 80% больных не могут выполнять привычную работу и семейные обязанности, что и является часто причиной депрессии, а не наоборот. Специальные исследования с помощью позитронно-эмиссионной томографии с использованием дезоксиглюкозы показали наличие участков поражения в гиппокампе таких больных и 10-кратное превышение зон ги-пометаболизма глюкозы по сравнению с очагами на МРТ. Тотальное снижение энергетики древней коры мозга предшествовало последующему очаговому поражению белого вещества. Важно знать, что многие препараты, используемые для лечения РС, усиливают эту усталость, вызывают депрессию и нарушение концентрации внимания.

### **Критерии диагноза (минимизированный вариант)**

1. Начало заболевания в молодом возрасте
2. Многоочаговость поражения центральной нервной системы (в основном, это сочетание пирамидных и мозжечковых нарушений с тазовыми расстройствами)
3. Прогрессирующе-ремиттирующее течение
4. Выявление очагов демиелинизации на МРТ головного мозга
5. Иммунологически выявляемая сенсibilизация к основному белку миелина.

Эта пентада достаточна для постановки диагноза болезни, но не диагноза больного. Ниже следует диагностика фокальных, экстрафокальных и экстракневральных нарушений, установление причинно-следственных отношений, что играет определяющую роль в назначении и контроле проводимых терапевтических мероприятий.

### **Таблица 8**

Патогенетические факторы рассеянного склероза и особенности их лабораторной диагностики

<b>Фактор</b>	<b>Диагностика</b>
вирусиндуцированный	индукция ИФН-альфа на ВБН и ИФН-гамма на ФГАиОБМ
эндокриннозависимый	содержание пролактина, кортизола, Т <sub>3</sub> , Т <sub>4</sub> , ТТГ в плазме крови
гиперлипидемический	ЛПВП/ЛПНП крови, липограмма СМЖ
иммунодефицитный	РТМЛ с ОБМ, ТРФ, ФИО, sVCAM-1
атонический	кожные аллергические пробы, IgE
инфекционно-аллергический	CD4/CD8, РТМЛ с мозгоспецифическими белками, белок, цитоз, реакция Ланге в СМЖ

С внедрением в практику МРС стало возможным прогнозировать стадию заболевания и вместе с МРТ создать функционально-морфологический имидж РС.

**Таблица 9**

Функционально-морфологическая диагностика стадий РС

<b>Стадия</b>	<b>МРТ</b>	<b>МРС</b>
воспаление	перифокальный отек	появление пика липидов
демиелинизация	фокус гиперинтенсивного сигнала	увеличение пика инозитола и холина
аксональное поражение	атрофия	снижение пика NAA

## **МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОЧАГОВ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ**

В настоящее время наиболее информативным инструментальным методом диагностики рассеянного склероза является магнитно-резонансная томография (МРТ). Её использование стало возможным с начала 80-х годов прошлого столетия (Young I Retal., 1981). С этого момента МРТ позволила стремительно поднять диагностику рассеянного склероза на качественно новый уровень. Метод позволяет с высокой эффективностью визуализировать патологические очаги в центральной нервной системе. Систематизированные томографические признаки позволяют однозначно высказываться о диагнозе, отличить ряд патологических состояний, протекающих под маской РС (Никифорок Н.М., 1998). Именно МРТ дала возможность установить многоочаговость поражения центральной нервной системы при рассеянном склерозе (Brainin M et al, 1987; Castelijns JA, Barkhof F, 1999; van Buchem MA, Tofts PS, 2000).

Принцип работы МРТ основан на существовании естественной разницы в содержании атомов водорода (протонов) в воде и липидах. Интенсивность сигнала зависит от плотности протонов в ткани, времени релаксации протонов (T<sub>1</sub> и T<sub>2</sub>), времени повторения импульса и времени возникновения эха. Контрастность изображения достигается за счёт различного содержания воды и липидов в тканях и их участках. Помимо исследования протонной плотности возможна настройка прибора с целью подчеркнуть T<sub>1</sub> или T<sub>2</sub> время релаксации, что позволяет усилить контрастность изображения – T<sub>1</sub> и T<sub>2</sub> режимы. В T<sub>1</sub> режиме нормальное белое вещество мозга имеет светлый сигнал, в T<sub>2</sub> режиме – тёмный. Очаги демиелинизации за счет увеличенного содержания воды имеют сигнал пониженной интенсивности на T<sub>1</sub>- и повышенный на T<sub>2</sub>-взвешенных изображениях. Изменения, обнаруживаемые при МРТ в головном мозге больных, в целом подтверждаются при аутопсиях (Newcombe J et al., 1991).

Типичная локализация очагов демиелинизации в головном мозге – это перивентрикулярные зоны, чаще в углу между хвостатым ядром и мозолистым телом, в зонах, прилегающих к верхнелатеральному углу боковых желудочков, в семиовальном центре, белом веществе, височных долях, а также в стволе головного мозга и мозжечке (Kesseling J., 1997). И только небольшая доля (5-10%) очагов находится на границе серого и белого вещества или в сером веществе. Размер их от 0,2 см до 3,0 см, чаще овальной или округлой формы. В спинном мозге очаги обычно продолговатой формы и расположены вдоль оси спинного мозга, достигая в размере 2,0 см. Общее количество очагов у одного пациента широко варьирует. Большие по объему поражения могут быть следствием слияния отдельных бляшек или появлением нового активного поражения с выраженной зоной отека. В результате на поздних стадиях заболевания возможно образование очень больших очагов (до 8 см), которые бывает необходимо дифференцировать с опухолями мозга. (Huk WI et al., 1990).

Использование МРТ в T1 и T2-режимах визуализирует эти очаги и позволяет доказать диссеминацию процесса. На T1-взвешенных изображениях очаги демиелинизации выглядят темнее нормального белого вещества («чёрные дыры»). Это хронические очаги, отражающие потерю аксонов (Rudick RA, Goodkin DE, 2000). В T2-режиме бляшки выглядят ярко белыми. В этом режиме более информативна оценка объёма очага. Для выявления очагов целесообразно проводить как саггитальные так и аксиальные срезы. Наиболее показательным является парасаггитальное сканирование на уровне боковых желудочков (Бисага Г.Н., Поздняков А.В., 2000).

Однако, зачастую, исследования протонной плотности в обоих режимах оказываются недостаточно информативными для постановки Диагноза. В связи с этим в практику были внедрены контрастные вещества. Примером может послужить – магневист (препарат на основе гадолиния), с помощью которого часть очагов демиелинизации накапливает контраст (Grossman RI et al, 1986). Применение контрастирования способствует выявлению мелких очагов демиелинизации, не визуализирующихся при бесконтрастной МРТ (Miller DH et al, 1991; Тринитатский Ю.В., 2001).

Кроме того, накопление контраста позволяет определить степень активности патологического процесса. Появление белого кольца вокруг старого очага в T2-взвешенном режиме за счёт накопления контраста свидетельствует об обострении процесса. Таким образом, применение гадолиния позволяет проводить дифференциальную диагностику между очагами активного воспаления, очагами в стадии затухающего обострения и хроническими неактивными очагами (Miller DH et al, 1998; Li DK et al, 2000).

Многие авторы считают, что процесс можно отнести к активному, если при динамическом контроле отмечается:

- появление новых бляшек;
- реактивация старых поражений;
- увеличение размеров поражений (на 70% при первоначальном размере бляшки до 1 см и на 10% при большем первоначальном объеме) (Жулев Н.М., Скоромец А.А., Трофимова Т.Н. и др., 1998).

Следует отметить, что динамический контроль далеко не всегда позволяет однозначно оценить активность заболевания в связи с наблюдаемой пестрой картиной: одни бляшки исчезают, другие появляются, зоны поражения увеличиваются и уменьшаются в размерах одновременно (Kermode AG et al., 1990; Жулев Н.М. и др., 1998).

Демиелинизация, как очередная стадия развития очагов при рассеянном склерозе, так же может быть определена на МРТ (выпадение короткого эхо T2-сигнала). На данном этапе целесообразно использование магнитнорезонансной спектроскопии (MRS), с помощью которой возможно определить активность процесса на ранних стадиях и, кроме того, оценить биохимические и нейрофизиологические проявления демиелинизации (Wallace CJ et al, 1992). Это новый метод с использованием МРТ применяется для изучения патологии мозга и, в частности, рассеянного склероза. Наиболее часто используется протонная спектроскопия. Эта методика позволяет оценить функциональные и биохимические процессы в ЦНС на основе содержания в ней определённых метаболитов, таких как: N-

ацетиласпартат (NAA), креатин (Cr), холинсодержащие соединения (Cho), инозитол (Ins), таурин (Tau) и, при некоторых состояниях, липиды (Arnold DL et al, 1994). При РС отмечается повышение содержания холина в очагах, что отражает степень разрушения миелина, так как холин-содержащие соединения являются необходимым компонентом миелиновой мембраны. Еще одним, характерным для РС признаком, является снижение интенсивности сигналов NAA относительно сигналов Cr и Cho. Низкий уровень индекса NAA/Cr является наиболее характерным изменением в очагах РС (Grossman RI et al, 1992; Davie CA et al, 1994).

Следующей ступенью развития бляшек является глиоз (пролиферация астроцитов). Обычно в ходе глиоза размер очагов уменьшается, однако возможен и обратный процесс. Специфических изменений на МРТ при глиозе в настоящий момент не выявлено (Stawiarz L et al, 1997).

Исходом всех вышеперечисленных стадий развития очагов при рассеянном склерозе является аксональная гибель. Определение содержания NAA в очаге посредством МРС позволяет выявить эти изменения. Точные его функции до конца не изучены, но он может служить маркером для нейрональных аксональных взаимосвязей. Исчезновение NAA является свидетельством аксональной гибели (Arnold DL et al, 1998).

У больных РС отмечена определенная закономерность между вариантами клинического течения заболевания и характером изменений картины МРТ (Жулев Н.М. и др., 1998):

- *при дебюте РС*, как правило, имеется хотя бы 1 крупный очаг (1,5-2см) с нечеткими контурами. Средние размеры очагов составляют 0,5-0,8см. Отчетливо прослеживается тенденция к слиянию. Бляшки имеют правильную округлую или овальную формы с ориентировкой параллельно субэпендимальным венам. Динамический МРТ-контроль обнаруживает обратимый характер острой демиелинизации;
- *при ремиттирующем течении (до 1 года)* отмечается большое количество очагов и наличие одного крупного очага (до 2,5 см.);
- *при ремиттирующем течении (более 5 лет)* отмечается большое количество очагов среднего размера, увеличивающихся в размере или вновь появляющиеся при каждом обострении заболевания;
- *при первично-прогрессирующем течении* отмечается небольшое количество очагов преимущественно субэпендимальной локализации в области рогов желудочков. Поражение мозолистого тела не носит обязательного характера;
- *при вторично-прогрессирующем течении*: первоначально как и при первично-прогрессирующем течении, а в дальнейшем развитие хронических перивентрикулярных сливных очагов.

Рядом исследователей как достоверный диагностический критерий рассеянного склероза признана «пульсация» очага (изменение размеров очага при повторных МРТ с интервалом не меньше месяца). Однако контраргументом этого критерия является невозможность (в силу отсутствия специфических ориентиров на голове) в каждом последующем исследовании воспроизвести абсолютно идентичную укладку больного. В результате этого возможна регистрация одних и тех же очагов под несколько различными углами, что может привести к эффекту пульсации (Bisaga GN et al, 1996).

Необходимо отметить, что картина МРТ, взятая изолированно, не является абсолютным критерием в постановке диагноза РС. В связи с этим, рядом исследователей были разработаны критерии достоверности диагностики рассеянного склероза по данным МРТ, которые долгое время являлись общепринятыми.

Это **критерии Фазекас** (Fazekas F et al, 1988), включающие в себя следующие признаки: наличие не менее трех очагов, диаметр которых более 6 мм, а также перивентрикулярное расположение очагов, однако хотя бы один из них должен быть расположен супратенториально. И **критерии Пати** (Paty DW, 1988) (для лиц моложе 50 лет): наличие не менее трех очагов, размер которых больше 3 мм или наличие трех очагов, один из которых расположен перивентрикулярно.

В международной клинической практике общепринятыми являлись критерии, разработанные в 1983 г. группой исследователей в области РС (С.М. Poser et al., 1983) (см.



главу «Диагностика рассеянного склероза»).

В 2001 году международная экспертная группа рекомендовала иные критерии для диагностики рассеянного склероза. Эта группа была создана в Лондоне, в июле 2000г. при поддержке Национального общества РС (США) и Международной Федерации обществ РС с целью пересмотра и, при необходимости, внесения поправок в прежнюю диагностическую схему. Изменения диагностических критериев приняты с учетом особой роли МРТ в диагностике РС у больных с различным началом заболевания. Кроме того, до недавнего времени имели место только 2 категории диагноза РС – «достоверный» и «вероятный». После принятия новых критериев стало возможным использование таких терминов, как «возможный РС» (когда риск РС достаточно высок, а имеющихся клинических данных недостаточно) или «не РС». Предлагаемые данные являются результатом десятилетнего труда экспертной группы.

**МРТ-критерии диссеминации поражения во времени** (McDonald, Compston A, Edan G, Goodkin D et al, 2001):

1. Наличие на МРТ очага, накапливающего парамагнитный контраст в месте, связанном с предшествующим появлением клинических симптомов. МРТ должна быть проведена через 3 и более месяца от начала проявления клинической симптоматики.

В случае отсутствия очага необходимо провести МРТ еще через 3 месяца. Выявление на новой томограмме одного или нескольких очагов, гиперинтенсивных на T2-изображениях, подтверждают диссеминацию очагов во времени.

2. В случае проведения МРТ в сроки менее чем через 3 месяца от начала проявления клинической симптоматики, необходимо повторное исследование через 3 и более месяцев. Если вторая МР томограмма выявляет очаг, накапливающий контраст, то диссеминация во времени подтверждена. Если патологического процесса не выявлено, необходимо новое МР исследование не ранее, чем через 3 месяца от первого. Обнаружение на этой МР томограмме нового гиперинтенсивного очага (очагов), накапливающего контраст, подтверждает диссеминацию очагов во времени.

**МРТ-критерии диссеминации поражения в пространстве** (Barkhof F et al, 1998; Tintore M et al, 2000):

Необходимо наличие 3 признаков из предложенных 4-х:<sup>1</sup>

1. 1 контрастированный очаг или 9 T2-гиперинтенсивных очагов;
2. по крайней мере 1 инфратенториального очага;
3. по крайней мере 1 юкстакортикального очага;
4. по крайней мере 3 перивентрикулярных очагов.

Новые диагностические критерии РС (McDonald, Compston A, Edan G et al, 2001) описаны в Приложении 2.

МРТ спинного мозга обладает высокой специфичностью и позволяет диагностировать РС более чем в 90% случаев (Barkhof F, 2000).

При сравнении результатов МРТ головного и спинного мозга у пациентов старше 50 лет обнаружили, что МРТ спинного мозга позволяет более точно диагностировать РС, так как исключает варианты возрастных изменений и изменений, связанных с гипертонзией (Lysklatna a Nijeholf G et al, 2000).

Таким образом, использование МРТ и Мр-спектроскопии в динамике позволяет выявлять очаги демиелинизации в головном и спинном мозге и судить о стадии процесса у данного конкретного больного.

Благодаря МРТ стало возможным определение атрофии мозговой паренхимы, которая, возможно, является результатом гибели миелина и аксонов (Ferribi D et al, 2001; Wilson M et al, 2001). Она встречается часто и представлена дилатацией желудочков и расширением борозд. Долгое время атрофия может быть единственным проявлением РС. Существует такое предположение, что если атрофия проявляется уже в первый год заболевания, то вероятнее

---

<sup>1</sup> а) диаметр очагов должен быть более 3 мм.

б) очаг в спинном мозге приравнивается к очагу в головном мозге.

всего злокачественное течение патологического процесса. Если же атрофия выявляется через 5 лет, то это говорит в пользу доброкачественного течения. Чаще всего отмечается атрофия мозолистого тела, особенно передних его отделов, что встречается у 40% больных РС (Н.М.Жулев с соавт., 1998). В последние годы было высказано предположение о том, что атрофия мозга является одним из маркеров тяжести заболевания (Fox NC et al, 2000; Sailer M et al, 2001). Кроме того, были выявлены значимые корреляции между EDSS и атрофией головного мозга (Losseff NA, Wang L, Lai HM, et al, 1996), спинного мозга (Losseff NA, Webb SL, O'Riordan JL et al, 1996) и мозжечка (Davie CA, Barker GJ, Webb SL et al, 1995). Результатом этих исследований стало предположение о том, что чем выше степень инвалидизации по шкале EDSS, тем выраженнее степень атрофии.

Немало работ о МРТ-диагностике при РС отмечается среди отечественных исследователей. В одной из них был сделан вывод о том, что МРТ-картина в детском возрасте имеет отличительную особенность, состоящую в высокой частоте лучевого синдрома «острой воспалительной демиелинизации» с наличием крупных сливных очагов и выраженным перифокальным отеком, который иногда может вызвать подозрение на наличие объемного образования (Тотолян Н.А., Скоромец А.А., Трофимова Т.Н. и др., 2001). Работы сразу нескольких авторов были посвящены обнаружению зависимости МРТ-изображений от типов течения РС и продолжительности заболевания. Авторы отметили, что при благоприятном течении РС и небольших сроках болезни в фазе обострения накопление контраста в очагах демиелинизации отсутствует и выявляется лишь при усугублении процесса. А при неблагоприятном течении контрастирование очагов происходит независимо от длительности РС (Матвеева Т.В. и др., 2000; Речаник Д.П. и др., 2001).

МРТ успешно применяется для мониторинга эффективности современной патогенетической терапии рассеянного склероза. Так, например, у больных, получавших *рекомбинантный интерферон бета-1b (бетаферон)*, был отмечен положительный клинический эффект, который подтверждался на МРТ сокращением размеров зон демиелинизации на 6% (Бисага Г.Н., 2001), а также активности процесса в среднем на 75% (Paty DW et al, 1999). При использовании для терапии РС *рекомбинантного интерферона бета-1a (авонекса, ребифа)* положительный эффект на МРТ был отмечен в виде уменьшения активных очагов на 40% и общего объема поражения на 50% (Jacobs LD et al, 1996). При применении кополимера 1 (копаксона) Mancardi GL et al, 1998 и Sela M, Teitelbaum D, 2001 обнаружили снижение скорости образования очагов и уменьшения объема поражения мозга.

Следует особо подчеркнуть, что МРТ может служить эффективным методом диагностики только при соблюдении определенных условий:

1) выполнение в соответствии со схемами, принятыми для оценки РС;

2) аппарат МРТ должен обладать достаточной мощностью поля (0,5-1,5 Тесла). Использование аппаратов с низкой мощностью поля (0,05 тесла) резко снижает диагностические возможности метода и служит источником ошибок (Тотолян Н.А., 2000).

Учитывая все вышесказанное, можно кратко описать достоинства МРТ:

- быстрая диагностика РС с выявлением асимптомных очагов;
- отсутствие побочных эффектов; высокая чувствительность; контрастирование мягких тканей; возможность исследования в различных плоскостях;
- объективный анализ процессов, происходящих в мозге.

Недостатки МРТ:

- длительность процедуры;
- невозможность применения у больных с клаустрофобией; высокая стоимость исследования.

Метод *позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)* основан на использовании сверхкороткоживущих изотопов (кислорода, углерода, азота, фосфора и др.), которые являются составной частью тканевых метаболитов ЦНС. Он дает возможность прижизненного количественного изучения гистохимических и метаболических процессов мозга. ПЭТ-исследования больных рассеянным склерозом проводились с использованием различных трейсеров, в зависимости от поставленной задачи. Для изучения состояния гематоэнцефалического барьера используется  $^{68}\text{Ga-EDTA}$  и  $\text{Co-55}$ , в качестве трейсера

кальция. Их применение позволяет также выявлять активные очаги демиелинизации. Кроме того, ПЭТ позволяет изучать уровень церебрального кровотока и утилизации кислорода. Эти показатели достоверно снижены у больных рассеянным склерозом как в белом веществе обоих полушарий головного мозга, так и в периферическом кортикальном сером веществе. Наибольшее их снижение отмечено у больных с церебральной атрофией по данным МРТ и снижением нейропсихологических показателей по шкале IQ (Brooks DJ, et al, 1984; Sun X, et al, 1998).

В ряде работ отмечено глобальное снижение метаболизма глюкозы у этой группы больных (Roelcke U, et al, 1997; Bakshi R, et al, 1998). Наиболее выраженные изменения наблюдались билатерально в лобной коре (преимущественно верхнемедиальных и дорзолатеральных отделах), височной и ассоциативной затылочной коре, а также в таламусе, гиппокампе, базальных ядрах (Blinkenberg M, et al, 1996; Paulesu E, et al, 1996; Roelcke U, et al, 1997; Bakshi R, et al, 1998).

В настоящее время рядом исследовательских групп проводится изучение взаимосвязи между изменениями метаболизма глюкозы и нейропсихологическими нарушениями. Необходимо отметить, что в связи с высокой стоимостью ПЭТ-процедуры, количество проведенных в мире исследований и включенных в них пациентов ограничено (число больных в одном исследовании не превышало 50 человек). В России подобных работ по изучению РС не проводилось.

На базе ИМЧ РАН посредством ПЭТ обследовано 55 человек, больных достоверным рассеянным склерозом. В качестве трейсера использовалась [<sup>18</sup>F]Фтор-2-дезоксиглюкоза. Целью нашего исследования явилось; выявление изменений метаболизма глюкозы головного мозга у больных рассеянным склерозом, в первую очередь в коре головного мозга и определение роли этих изменений в формировании клинической картины заболевания. Нами получены следующие результаты: у больных РС наблюдается локальное снижение уровня метаболизма глюкозы, преимущественно в лобных отделах головного мозга. При этом часть областей остается интактными. Характер первой атаки оказывает влияние на локализацию метаболических нарушений в сером веществе. Существует обратная взаимосвязь между уровнем метаболизма глюкозы и тяжестью клинического течения заболевания по шкале FS-EDSS.

В дальнейшем планируется изучение взаимосвязи характера изменений метаболизма глюкозы и типа течения рассеянного склероза, а также влияния этих изменений на формирование нейропсихологического статуса больных.

Следует отметить, что метод имеет и некоторые недостатки:

высокая стоимость;

• требует больших временных затрат;

• является инвазивной процедурой;

включает назначение радиоизотопов (M.Clanet, D.Bates, 1997).

Все указанные методы нейровизуализации позволяют с большей вероятностью диагностировать заболевание на самых ранних этапах его развития, что улучшает прогноз течения заболевания и значительно расширяет терапевтические возможности.

## **ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ**

Диагностически значимыми показателями у пациентов с РС являются (Хайер Д., 1997):

1. повышение уровня  $\gamma$ -глобулинов в спинно-мозговой жидкости (СМЖ) (у 75% больных);

2. выявление олигоклональных IgG в СМЖ (у 85-95% больных) уже на ранней стадии заболевания;

3. повышенное содержание в СМЖ основного белка миелина, что может служить признаком обострения процесса; значения этого показателя более 9 нг/мл свидетельствуют об активной демиелинизации.

*Для оценки характера течения РС* используются менее инвазивные и более доступные методы (материалом для исследования является периферическая кровь):

методы определения субпопуляций Т- и В-лимфоцитов с помощью наборов моноклональных антител (МАТ) CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> и др.;

метод оценки пролиферации лимфоцитов: спонтанной и под действием Т- и В-клеточных митогенов (ФГА, Кон-А, PWM) – реакция бласттрансформации лимфоцитов;

метод определения активности супрессорных лимфоцитов: спонтанной и Кон-А индуцированной;

метод определения чувствительности иммунокомпетентных клеток к нейроспецифическим антигенам – белку S-100, антигену нейрональных мембран, основному белку миелина и др. – реакция торможения адгезии лейкоцитов;

метод определения кислородзависимой бактерицидности фагоцитирующих клеток периферической крови в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест);

метод радиальной иммунодиффузии в геле для определения количества иммуноглобулинов классов А, G, М.

**Дифференцировочные антигены Т-лимфоцитов** выделяют с помощью метода проточной цитометрии, непрямой иммунофлюоресценции, лимфотоксического теста. Для выполнения этих методов необходимы моноклональные антитела к дифференцировочным антигенам Т-1 лимфоцитов. С помощью поверхностных антигенных маркеров можно определить популяцию и субпопуляцию клеток, стадию их дифференцировки и активации. Наиболее доступный метод иммунофлюоресценции основан на способности моноантител фиксироваться на поверхности жизнеспособных клеток и позволяет выявить специфические антигенные детерминанты: CD3, CD4, CD8 и др. после дополнительной обработки лимфоцитов антииммуноглобулинами, мечеными ФИТЦ. I

**Реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ)** позволяет определить способность этих клеток отвечать трансформацией в бласты в присутствии митогенов: Т-лимфоцитов – в присутствии ФГА и Кон-А, В-лимфоцитов – в присутствии митогена лаконоса. Бласттрансформация наблюдается в тканях в результате антигенной стимуляции, образующиеся бласты способны к дальнейшей пролиферации и дифференцировке.

**Определение количества В-лимфоцитов.** В основе методик лежит тот факт, что на поверхности В-лимфоцитов имеются рецепторы для Fc-фрагмента иммуноглобулинов, для третьего компонента комплемента (С3), для мышинных эритроцитов и иммуноглобулиновые детерминанты. Наиболее значимыми поверхностными маркерами В-лимфоцитов являются рецепторы CD19, CD20, CD22, определяемые с помощью МАТ методом проточной цитометрии. Определение количества В-клеток и степени их зрелости важно при первичных гуморальных иммунодефицитах, когда необходимо осуществить дифференциацию между агаммоглобулинемией с В- и без В-клеток.

**Количественное определение иммуноглобулинов.** Наибольшее распространение получил метод Manchini et al. (1970), в основе которого используется радиальная иммунодиффузия в геле, содержащем моноспецифические сыворотки против иммуноглобулинов классов А, С, М. Уровни иммуноглобулинов рассчитывают после построения калибровочной кривой, выражающей зависимость между уровнем иммуноглобулинов и диаметром колец преципитации и выражают в мг/мл.

#### **Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов**

**(ЦИК)** в сыворотке крови. ЦИК являются результатом компенсаторной реакции антителообразования, направленной на элиминацию антигенов. Образование растворимых комплексов АГ-АТ провоцирует ряд патологических состояний: ревматизм, системная красная волчанка, артрит и др. Комплексы АГ-АТ-С вызывают повреждения тканей различной степени тяжести: от локальных до некрозо-геморрагических. Определение комплексов производят методом спектрофотометрии сыворотки крови, обработанной полиэтиленгликолем.

**Тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест)** основан на способности восстановления поглощенного фагоцитом растворимого кра-ля нитросинего тетразолия в нерастворимый диформаза под влиянием супероксиданиона, образующегося в НАДФ-Н-

оксидазной реакции, наиболее доступен и прост цитохимический вариант теста (по Маянскому А.Н., 1993). Другим методом оценки респираторного взрыва в фагоцитах является измерение спонтанной и индуцированной хемолуминесценции. НСТ-тест может быть также измерен с помощью проточного цитометра. Показатели НСТ-теста значительно повышаются в начальном периоде заболевания при многих острых бактериальных инфекциях; при подостром и хроническом течении они чаще бывают снижены.

**Реакция торможения адгезии лейкоцитов (РТАЛ)** основана на прекращении адгезии сенсibilизированных лейкоцитов к пластиковым поверхностям в присутствии специфических антигенов. Индекс адгезии (ИА) рассчитывается как отношение среднего числа прилипших клеток в опытных лунках (содержащих раствор антигена) к таковому в контрольных лунках. Индекс менее 0,7 расценивается как положительная реакция, индекс более 1,33 – как слабо положительная.

**Определение активности естественных киллеров (НК)** проводят с помощью капиллярного теста, информативность которого возрастает при одновременном учете количества лимфоцитов с CD16 маркером. Принцип метода заключается в сокультивировании исследуемых клеток и клеток-мишеней в плоском капилляре с трипановым синим. После инкубации учитываются окрашенные клетки-мишени, что соответствует % спонтанной цитотоксичности. Показатель активности НК-клеток у доноров составляет 15%, хотя коэффициент вариации колеблется от 10 до 23%.

В систему определения иммунного статуса может быть включено определение **HLA-антигенов лимфоцитов**, поскольку многие из них отражают риск развития тех или иных заболеваний. Определение производят с помощью МАТ методом проточной цитометрии или иммунофлюоресценции. Для клинической иммунологии имеет значение связь ряда антигенных маркеров человека с развитием тех или иных заболеваний. Антигенные маркеры рассматриваются как показатели риска развития или неблагоприятного течения заболевания. Выявлено, что здоровые лица, обладающие HLA-антигеном DR3, отличаются пониженной активностью клеток макрофагальной системы: сниженной способностью к продукции интерлейкина-1, замедленной деградацией антигенов, замедленным выведением из организма комплексов АГ-АТ, снижением способности лимфоцитов к стимуляции митогенами.

**Объектом иммунологического исследования** могут служить периферическая кровь, ликвор, слюна и другие биологические жидкости.

Значения иммунологических показателей у индивидов изменяются не только в онтогенезе, но и под действием различных факторов:

1. Биологические ритмы
2. Нагрузочные факторы:
  - физиологические (естественные для человека): прием пищи, физическая и психоэмоциональная нагрузка, воздействие климатогеографических условий;

**Таблица 10**

Основные показатели иммунного статуса у здоровых лиц ( $M \pm t$ ) (по данным лаборатории нейроиммунологии Института мозга человека РАН, зав. лаб. – проф. И.Д.Столяров)

Показатель	Значение
CD3 <sup>+</sup> (%)	59,3±2,1
CD4 <sup>+</sup> (%)	39,1±1,9
CD8 <sup>+</sup> (%)	19,6±1,8
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,99±0,09
CD22 <sup>+</sup> (%)	18,4±1,6
CD16 <sup>+</sup> (%)	11,2±1,3
CD25 <sup>+</sup> (%)	11,9±1,5

РБТЛ спонтанная (имп/мин)	352±38
РБТЛ стимулированная (имп/мин):	
ФГА	6347±234
Кон-А	3267±182
PW	1727±99
ИС спонтанный (%)	12,2±1,6
ИС индуцированный (%)	36,0±2,9
НСТ-тест базальный (%)	5,8±0,6
НСТ-тест стимулированный (%)	48,9±2,4
Резервный коэффициент (РК) НСТ-теста	8,4±1,6
IgA(мг/мл)	1,9±0,22
IgG (мг/мл)	12,61±10,43
IgM (мг/мл)	1,26±0,21

– нефизиологические (неестественные, обычно вредные): сильное переохлаждение или перегревание, курение, воздействие химических веществ, радиации и т.д.).

### **ИММУНОЛОГИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Согласно литературным и собственным данным, изменения иммунологического статуса у пациентов с РС находятся в зависимости от стадии заболевания, характера его течения и проводимой терапии. Специалисты Российского Государственного Медицинского Университета (проф. Демина Т.Л. и др., Москва, 1998) по данным собственных исследований делают следующие выводы: 1) клинические и иммунологические изменения взаимосвязаны, но иммунологические изменения опережают клинические; 2) ряд изменений в иммунной системе являются адаптационными и не нуждаются в коррекции; 3) для РС характерна большая! вариабельность показателей иммунитета и использование одного или двух иммунологических параметров не позволяет определить стадию активности патологического процесса; 4) изменения иммунологических показателей взаимосвязаны в рамках определенной стадии активности процесса, определить которую можно на основе системного анализа показателей иммунных реакций; 5) смена стадий иммунопатологического процесса при РС происходит согласно определенным закономерностям, но при этом имеются выраженные индивидуальные особенности; 6) центральное место в иммунорегуляции занимает цитокиновый статус, во многом определяющий стадию активности процесса.

Данные о субпопуляциях лимфоцитов в крови и ликворе больных РС достаточно противоречивы. Наиболее часто сообщается о снижении CD8<sup>+</sup> лимфоцитов во время обострения РС и за несколько дней до обострения (Reinherz E.L. et al., 1980, Huddleston J.R., Oldstone V.A., I 1982; Sandberg-Wolheim M., 1983; Werner H.L. et al., 1984; Craig J.C. et al., 1985). По данным Гусева Е.И. и др. (1992) снижение CD8<sup>+</sup> клеток с одновременным повышением содержания клеток с СВ4-рецептором наблюдалось только у больных с тяжелым течением РС. Этими же авторами было отмечено повышение содержания CD4<sup>+</sup> клеток в ликворе больных РС.

Нарушение иммунорегуляции при РС проявляется также при исследовании неспецифической супрессорной активности. Получены данные о снижении супрессорной активности клеток, стимулированных Кон-А при обострении РС с возвращением до контрольных показателей при выходе из обострения (Balashov K.E., Weiner H.L., 1994; Balashov K.E. et al., 1995).

Недостаточность супрессорных систем проявляется и в снижении способности Т-клеток больных РС контролировать продукцию Ig всех классов В-клетками *in vitro*, особенно при

активном РС (Oger J. et al., 1986). Повышение продукции иммуноглобулинов клеточными структурами больных РС можно расценивать как проявление активации В-клеток *in vivo*; последствиями такой активации могут быть олигоклональные Ig и наличие свободных легких цепей Ig в ликворе больных (Тотолян Н.А. и др., 1991; Тотолян Н.А., 1993). Выявление олигокло-нальных групп IgG в ликворе не является специфичным для РС тестом. Эти IgG могут быть выявлены у больных с различными воспалительными заболеваниями мозга, неврологическими проявлениями СПИДа и другими заболеваниями. В то же время, около 5% больных с клинически достоверным РС могут не иметь олигоклональные группы IgG в ликворе (Zemen A. et al, 1996), а специфичность олигоклональных Ig может меняться по мере развития заболевания. Повышенное содержание легких цепей Ig каппатипа имеют от 80 до 95% больных РС. В диагностически сложных ситуациях при нарушенной проницаемости гемато-энцефалического барьера более информативен расчет индекса легких цепей. Этот тест позволяет подтвердить диагноз РС в 95% случаев, а на стадии ранних клинических проявлений (1-3 месяца) – в 85% случаев (Sindick C Laterre E., 1991; Тотолян Н.А., 1998).

Сорокин А.М. и соавторы (1987), Чекнев С.Б. и соавторы (1990), Гусев И.Е. и соавторы (1992) отмечают снижение цитотоксической активности естественных киллерных (ЕК) клеток у больных РС без четкой зависимости от клинического состояния больных.

В лаборатории нейроиммунологии Института мозга человека РАН проводится подробное изучение иммунологического статуса у пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза в разные периоды течения заболевания (И.Д.Столяров и др., 1998). Мы придерживаемся следующего определения периодов заболевания (Е.И.Гусев и др., 1997):

- обострение–появление нового симптома или группы симптомов или отчетливое ухудшение уже имевшихся симптомов после того, как неврологическое состояние больного было стабильным или улучшалось на протяжении не менее месяца;
- ремиссия – отчетливое улучшение состояния больного в виде уменьшения выраженности или исчезновения симптома и/или симптомов, которое должно длиться не менее 24 часов (при длительности ремиссии более 1 месяца она может определяться как стойкая);
- стабилизация – отсутствие обострений, ремиссий или хронического прогрессирования на протяжении по крайней мере 1 месяца.

В период обострения заболевания обнаруживается незначительное снижение зрелых Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), преимущественно за счет субпопуляции супрессорных/цитотоксических клеток (CD8<sup>+</sup>) (таблица 11), а также повышение пролиферативной и функциональной активности клеток в ответ на митогены.

В период ремиссии при нормализации количества CD3<sup>+</sup> лимфоцитов значительно повышается уровень CD8<sup>+</sup> субпопуляции лимфоцитов по сравнению с показателями в контрольной группе. Следствием дисбаланса регуляторных субпопуляций является снижение иммунорегуляторного индекса (отношение CD4<sup>+</sup> к CD8<sup>+</sup>), свидетельствующее о нарушении! дифференцировки иммуноцитов. При исследовании функциональных показателей обнаружено угнетение ответа лимфоцитов на митоген лаконоса (PW) на 42% и снижение спонтанного включения 3H<sup>+</sup>-тимидина на 57% в сравнении с соответствующими показателями у доноров. Угнетение пролиферативного ответа сопровождалось повышением супрессорной активности лимфоцитов: спонтанная супрессорная активность составила 312% от нормы, Кон-А-индуцированная – 243% от нормы. Фагоцитарная активность нейтрофилов в НСТ-тесте имела следующие особенности: наблюдалось снижение резервного коэффициента на 40% по сравнению с донорами, в основном за счет повышения уровня базального НСТ, который составил 321% от нормы. Обнаружена дисиммуноглобулинемия: содержание IgA было снижено до 43%, IgM повышено до 172% от нормы. Отмечено снижение цитотоксической активности ЕК.

Субпопуляция CD22<sup>+</sup> лимфоцитов, отражающая состояние гуморального иммунитета, претерпевала незначительные изменения, не выходя за границы нормальных значений во все периоды заболевания.

Реконституция иммунной системы завершается в период стабилизации заболевания,

когда все показатели приобретают нормальные значения, достоверно не отличающиеся от значений в контрольных группах. Это касается и уровня сенсibilизации лимфоцитов к мозгоспецифическим антигенам (основному белку миелина – ОБМ, антигену нейрональных мембран, галактоцереброзидам-С 1 типа, белку S-100) в реакции торможения адгезии лейкоцитов (РТАЛ) (см. таблицу 2). В периоды обострения и ремиссии сохраняется гиперчувствительность лимфоидных клеток к этим антигенам, особенно выраженная к ОБМ, а в период стабилизации происходит нормализация данных показателей.

**Таблица 11**

Уровень субпопуляций Т- и В-лимфоцитов у больных РС в разные периоды заболевания (M±m)

Показатель	Обострение (n=16)	Ремиссия (n=20)	Стабилизация (n=18)	Доноры (n=30)
CD3+%	42,31±2,64 <sup>1</sup>	53,48±2,77	54,78±1,33	59,30±2,1
CD4 +%	30,38±2,34 <sup>1</sup>	33,30±2,83	37,61±1,00	39,10±1,9
CDS +%	11,94±1,17 <sup>1</sup>	18,9±2,18 <sup>1</sup>	17,17±0,87	19,60±1,8
CD4+/ CD8 +	2,85±0,31	1,42±0,23	2,32±0,15	1,99±0,09
CD22+%	15,06±0,44	17,85±0,43	17,50±0,53	18,4±1,6

<sup>1</sup> достоверное различие при сравнении результатов пациентов с РС и доноров при  $p < 0,01$

**Таблица 12**

Сенсibilизация лимфоцитов к нейроспецифическим антигенам у больных РС в разные периоды заболевания (M±m)

Антигены	Обострение (n=16)	Ремиссия (n=20)	Стабилизация (n=18)	Доноры (n=30)
S-100	0,53±0,08	0,60±0,06	0,70±0,05	0,78±0,05
Антиген нейрональных мембран	0,55±0,05 <sup>1</sup>	0,57±0,01 <sup>1</sup>	0,74±0,04	0,81±0,03
Основной белок миелина	0,59±0,02 <sup>1</sup>	0,56±0,04 <sup>1</sup>	0,70±0,07	0,80±0,04
Галактоцереброзиды-С 1 типа	0,61±0,02	0,63±0,03	0,72±0,05	0,84±0,03

<sup>1</sup> достоверное различие при сравнении результатов пациентов с РС и доноров при  $p < 0,01$  индекс адгезии выражается в условных единицах

Предполагается, что характер сенсibilизации зависит от наличия и распространенности демиелинизирующего процесса. Выраженная сенсibilизация к белку S-100, вероятно, связана с повреждением как нейронов, так и клеток глии, и свидетельствует о разворачивании реакции гиперчувствительности к специфическим мозговым антигенам. Аутоиммунная реакция сопровождается разрушением оболочек аксона и глиальных клеток, продуцирующих миелин, что подтверждается выявлением гиперчувствительности лимфоцитов к основному белку миелина. Обнаружение гиперчувствительности к антигену нейрональных мембран фиксирует повреждение мембран нейронов, что не может быть выявлено и описано при МРТ, но сопровождается выраженными клиническими паттернами.

Сенсibilизация к галактоцереброзидному антигену регистрировалась в 60% случаев, что может свидетельствовать о высокой степени вовлечения в патологический процесс наружных мембран миелина и олигодендроцитов, па которых локализуются галактоцереброзиды. Подтверждением этому может служить обнаружение в сыворотке



крови у большинства больных РС аутоантител к галактоцереброзидам.

Интерфероновый статус также претерпевает значительные изменения в различные периоды заболевания. Исследование показателей интерфероновый статус позволяет судить об иммунореактивности организма *in situ*. Например, повышение титров сывороточного ИФН может свидетельствовать об острой стадии заболевания, а нормализация показателей ИФН-статуса обычно совпадает с процессами выздоровления. Также обнаружена прямая связь между показателями ИФН-гамма и тяжестью заболевания и обратная связь с количеством ИФН-альфа.

В период обострения нами было обнаружено значительное повышение сывороточного интерферона, снижение альфа-интерферона и повышение (в сравнении с показателями в другие периоды заболевания) гамма-интерферона. В дальнейшем, при относительной ригидности напряженности уровня сывороточного интерферона определялось значительное уменьшение степени индукции гамма-интерферона (таблица 13).

Проанализировав результаты нейроимунологического тестирования, мы выделили несколько основных показателей иммунного статуса, на которые рекомендуем ориентироваться при назначении пациентам иммунокорректирующих препаратов:

- содержание супрессорных/цитотоксических лимфоцитов;
- значение соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>;
- уровень чувствительности иммунных клеток к основному белку миелина;
- уровень продукции интерферона-гамма.

Подчеркнем, что изменение показателей клеточного и гуморального иммунитета указывает на необходимость иммунологического мониторинга и иммунотерапии, и в стадии ремиссии и стабилизации заболевания.

**Таблица 13**

Показатели интерфероновый статус у больных РС в разные периоды заболевания (M+m)

Показатели (МЕ/мл)	Обострение (n=16)	Ремиссия (n=20)	Стабилизация (n=18)	Доноры (n=30)
Сывороточный ИФН	30,00±3,51 <sup>1</sup>	34,10±3,81 <sup>1</sup>	33,44±4,00 <sup>1</sup>	6,37±1,24
ИФН-альфа	202,63±30,89 <sup>1</sup>	175,30±17,34 <sup>1</sup>	250,94±29,61	393,63±24,31
ИФН-гамма	163,00±20,50	133,60±17,09	100,22±14,00	112,54±10,27

<sup>1</sup> достоверное различие при сравнении результатов пациентов с РС и доноров при  $p < 0,01$

В последнее время в литературе обсуждается значение нарушения соотношения Т-хелперов первого (Тх1) и второго типов (Тх2), и нарушения баланса про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе рассеянного склероза. Большое внимание уделяется повышению активности Тх1-лимфоцитов и моноцитов и продукции иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО-альфа и ИФН-гамма. Nicoletti F., Patti F., Coeuzza C. et al (1996) считают важным в патогенезе РС повышение активности Тх1-лимфоцитов и выработки ими таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-2, ФНО-альфа, ИФН-гамма, ИЛ-12. По мнению этих же авторов, ИЛ-12-индуцированный Тх1-обусловленный иммунный ответ вызывает демиелинизацию и повреждение олигодендроцитов.

В патогенезе РС важное место занимает нарушение цитокиновой регуляции как интраклеточных, так и периферических механизмов иммунного ответа. В частности, в образцах мозга больных РС обнаружены отсутствующие в норме или при других неврологических заболеваниях невоспалительного характера клеточно-ассоциированные формы ФНО-альфа и ИЛ-1 (Hofman P.M., Hanwehr R.I., Dinarello C.A. et al., 1986; Hofman P.M., Hinton D.R., Johnson K., Merrill J.E., 1989).

Продукция ИЛ-1 была зарегистрирована в большинстве очагов и в гистологически неизменной паренхиме мозга больных РС, но наиболее активная продукция этого

цитокина отмечена именно в активных очагах (Canella B., Rainc C.S., 1995). Гистохимические исследования показали, что в мозге больных РС ИЛ-1 появляется преимущественно на макрофагах в центре очагов и на микроглии (Brosnan C.F. et al, 1995).

При РС не выявляется отчетливого повышения содержания ИЛ-1 в сыворотке и ликворе, но наблюдается повышение спонтанной и митогенстимулированной продукции ИЛ-1 клетками крови и ликвора, чаще при активном течении заболевания (Imamura K. et al., 1993; Maimone D. et al., 1993; Matsuda M. et al., 1991; Оганезов В.К. и др., 1992).

В большинстве исследований отмечено повышение содержания ИЛ-6 в ликворе больных РС (Araga S. et al., 1991; Maimore D. et al., 1991; 1993). Культуры клеток крови больных РС вырабатывают повышенное количество этого цитокина (Imamura K. et al., 1993; Maimone D, et al., 1993; Navikas V. et al., 1996). Его продукция клетками больных РС еще больше повышалась после стимуляции клеток антигенами мозга, что не наблюдалось при использовании клеток от больных с другими неврологическими заболеваниями (Navikas V. Et al., 1996). Механизмы участия ИЛ-6 в патогенезе РС могут быть связаны с характерной для этого заболевания признаками поликлональной активации В-системы иммунитета. ИЛ-6 влияет на дифференцировку нейронов, усиливает продукцию фактора роста нервов и ремиелинизацию (Satoh T. et al., 1988).

При активном РС происходит повышение продукции ИЛ-6 и ИЛ-1 (Оганезов В.К., 1992), что является признаком активации моноцитов и может приводить к повышению продукции патогенных антител. В то же время, активация гуморального иммунитета под влиянием ИЛ-6 может сопровождаться подавлением активности клеточных реакций, что при РС является благоприятным эффектом. Так как ИЛ-6 может снижать продукцию ИЛ-1 и ФНО-альфа (Schindler et al., 1990), повышать продукцию ингибиторов ИЛ-1 (Tilg H. Et al., 1994) и стимулировать регенерацию (Satoh T. et al., 1988), то повышение его продукции может иметь противовоспалительный и компенсаторный характер.

Как уже отмечалось, ФНО-альфа является цитотоксичным для олигодендроцитов и может оказывать непосредственное повреждающее действие на миелин (Warren J.S., 1990).

Продукция ФНО-альфа в ткани мозга характерна для РС и достигает максимума в хронических очагах с реактивацией процесса по краям. Макрофаги в центре очагов и микроглия в гистологически неизменной паренхиме также способны вырабатывать ФНО-альфа (Brosnan C.F. et al., 1995). Исследования продукции ФНО-альфа культурами клеток крови выявили более высокие уровни продукции у больных РС по сравнению с контролями (Beck J. Et al., 1988; Merrill J.E. et al., 1989; Imamura K. et al., 1993). Было установлено достоверное повышение продукции ФНО-альфа у больных РС в активную стадию ремиттирующего или первично-прогрессирующего течения заболевания по сравнению с контрольными показателями или данными при стабилизации заболевания (Chofflon M. et al., 1992, Rieckman F. Et al., 1994). Клоны клеток Ликвора больных РС также продуцируют повышенное количество ФНО-альфа (Benvenuto R. Et al., 1994). Гусев Е.И., Пинегин Б.В. и др. (1991) предложили считать повышение продукции ФНО-альфа предвестником активизации иммунопатологического процесса при РС. Максимальное повышение продукции этого цитокина наблюдается за 5-14 дней до клинического обострения заболевания, снижаясь в подострую стадию. Это было подтверждено последующими исследованиями, показавшими, что повышение продукции ФНО-альфа клетками крови больных РС может быть одним из наиболее точных маркеров активации патологического процесса при РС (Rieckmann P. et al., 1994; Navikas V. et al, 1996).

В лаборатории нейроиммунологии Института мозга человека РАН были исследованы уровни спонтанной и митоген-индуцированной продукции ИЛ-1бета, ИЛ-6 и ФНО-альфа (иммуноферментный анализ, тест-системы «Immunotech», Франция). Группу сравнения (контрольную) составили больные другими невоспалительными неврологическими заболеваниями.

В группе больных с обострением РС было выявлено повышение спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-1бета, которая составила соответственно 238 и 232%; ИЛ-6 - до 331 и 207%, а также повышение уровня продукции ФНО-альфа: спонтанной до 518, и индуцированной – до 396% от соответствующих показателей в группе сравнения.

В стадию ремиссии обнаружено снижение спонтанной продукции ИЛ-1 $\beta$  до 72% от показателей в группе сравнения. Уровень стимулированной продукции составил 150%. Наблюдалось незначительное повышение спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-6 – до 140 и 130% соответственно от уровня в контрольной группе. Как и в период обострения, отмечалось усиление спонтанной и стимулированной продукции ФНО-альфа, которая составила 280 и 390% от соответствующих показателей в группе сравнения.

Результаты исследования свидетельствуют, что показатели спонтанной продукции цитокинов имеют более выраженные различия в зависимости от стадии заболевания, в отличие от соответствующих показателей при ответе на индуктор, что особенно проявляется при сопоставлении уровней ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, и, в меньшей степени, ФНО-альфа. Эти данные подтверждают наличие аномалий в цитокиновой сети при рассеянном склерозе, свидетельствующие об усилении продукции провоспалительных цитокинов, особенно в период обострения заболевания. Исследование цитокинового профиля позволяет уточнить стадию патологического процесса и оптимизировать коррекцию иммунологических нарушений.

## **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**

Наиболее трудным является дифференциальный диагноз РС с одноочаговыми поражениями нервной системы, при которых возникают множественные и разнообразные симптомы (например, синдром мостомозжечкового угла при невриноме слухового нерва), и многоочаговыми поражениями нервной системы различной природы.

К числу одноочаговых многосимптомных поражений, с которыми приходится дифференцировать РС относятся опухоли головного мозга, в первую очередь, ствола головного мозга, опухоли спинного мозга, ограниченные церебральные и спинальные арахноидиты, краниовертебральные аномалии, нарушения кровообращения, особенно хронические, в головном и спинном мозге, гранулемы базальной и спинальной локализации и др.

Главным отличием РС от этих заболеваний является многоочаговость процесса; кроме этого, каждое из этих заболеваний имеет признаки, не встречающиеся при РС. Так, при РС, в отличие от *опухолей*, не бывает синдрома внутричерепной гипертензии; в случаях РС компьютерная томография (КТ) головного мозга выявляет лишь признаки гидроцефалии и единичные очаги пониженной плотности без перифокального отека и дислокации мозга. РС отличает от ограниченных церебральных и спинальных *арахноидитов* отсутствие признаков внутричерепной гипертензии и воспалительных изменений ликвора, отсутствие признаков поражения корешков черепных и спинальных нервов, отсутствие деформации соответствующих ликворных пространств на ПЭГ и ПМГ. При РС отсутствуют аномалии развития костей краниовертебрального стыка и позвоночника, как правило, сопутствующие *врожденным аномалиям* ствола мозга, мозжечка и спинного мозга. Множественные симптомы РС обычно не удается уложить в какой-либо стволочной или спинальный сосудистый бассейн, что позволяет дифференцировать РС с *сосудистыми поражениями*; при РС отсутствуют признаки системного поражения сосудов. Отсутствие воспалительных изменений крови и ликвора, в ряде случаев, также серологические и иммунологические исследования, позволяют дифференцировать РС с *инфекционными гранулемами*.

Среди многоочаговых поражений нервной системы, с которыми приходится дифференцировать РС, следует указать, в первую очередь, воспалительные заболевания нервной системы: острый рассеянный энцефаломиелит, оптикомиелит Девика, острые энцефаломиелиты при общих инфекциях, параинфекционные и поствакцинальные энцефаломиелиты. РС отличает от *острого рассеянного энцефаломиелита* отсутствие признаков острой вирусной инфекции, менее острое начало, отсутствие общеинфекционных симптомов, хроническое прогрессирующее течение, отсутствие признаков поражения вещества головного и спинного мозга. РС отличает от многоочаговых поражений нервной системы при *системных васкулитах* (ревматизме, узелковом периартериите, других васкулитах иммунопатологического генеза, сифилитическом васкулите и др.) отсутствие системного поражения сосудов (т.е. сочетанного поражения сосудов нервной системы,

внутренних органов и периферических сосудов). РС отличается от *подострого* склерозирующего панэнцефалита Ван-Богатра и X-сцепленной адренолейкодистрофии преимущественным поражением длинных проеционных путей при относительной сохранности ассоциативных и комиссуральных волокон, что определяет отсутствие значительных апрактоагностических расстройств.

РС отличается от *гепато-церебральной дистрофии* отсутствием дефицита церулоплазмينا, нарушений обмена меди и семейного анамнеза; от *наследственных мозжечковых атаксий* – отсутствием, как правило, семейного анамнеза.

В отдельных случаях возникает необходимость дифференциального диагноза РС и *истерии*, РС и *нейротетического синдрома*, РС и *ал когольной энцефаломиелопатии*.

При проведении дифференциального диагноза следует учитывать встречающиеся в практике сочетания РС с другими заболеваниями иммунопатологического генеза – ревматизмом, красной волчанкой, миастенией.

*Заболевания, сходные с РС по клиническим критериям, но имеющие четкие отличия на МРТ* (Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н., 1997):

- Гранулематоз Вегенера;
- Болезнь Уиппла (Whipple's);
- Мальформация Арполяда-Киари;
- Изолированные синдромы поражения спинного мозга;
- Экстра- и интрамедулярные компрессионные поражения;
- Дефицит витамина В12;
- Внутричерепное новообразование;

**Таблица 14**

*Заболевания, сходные с РС по клиническим и МРТ-критериям (ЦСЖ не изменена или исследование невозможно)* (Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н., 1997)

<b>Заболевание</b>	<b>Исследования для подтверждения диагноза</b>
СПИД	Антитела к ВИЧ в сыворотке
Протромботические состояния	Экстракраниальная доплерография (сонных артерий) и эхокардиография Коагулограмма: определение протеина S, протеина С, антитромбина III, выявление люпусного антикоагулянта, определение концентрации тканевого активатора пламиногена, активность ингибиторов активатора пламиногена
Спиноцеребеллярные дегенерации	Клиническое течение и отсутствие изменений других лабораторных тестов
Митохондриальные энцефалопатии	Определение лактата и пирувата в плазме и ЦСЖ, определение мутаций митохондриальной ДНК, биопсия скелетных мышц для выявления михондриальных нарушений
Церебральная ауто-сомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией	Клиническое течение, анализ генетического сцепления, артериопатические проявления

**Таблица 15**

Заболевания, сходные с РС по клиническим, МРТ- и ЦСЖ-критериям (Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н., 1997)

Заболевания	Исследования для подтверждения диагноза
Васкулиты/Синдром Шегрена, узелковый периартериит, системная красная волчанка	Определение антикардиолипиновых антител, антинуклеарного фактора, антител к нативной ДНК, Ro/SS-A и La/SS-B. При необходимости – церебральная ангиография, ретинальная флюороангиография, исследо-
Болезнь Бехчета	Клинические проявления (кожно-слизистые изъязвления)
Нейроборрелиоз	Определение антител к <i>Borrelia burgdorferi</i> в сыворотке и ЦСЖ. Положительные реакции подтверждены Lues-ТРНА-
Саркоидоз	Тест Квейма, определение уровня ангиотензин-превращающего фермента в сыворотке и ЦСЖ, биопсия
Адренолейкодистрофия	Определение длинноцепочечных (высших) жирных кислот
Инфекция HTLV-I	Определение антител к HTLV-I
Зрительная атрофия Лебера	Анализ митохондриальной ДНК для исключения мутации в положении 11778
ОДЭМ (острый диссеминированный энцефаломиелит)	Повторное МРТ-исследование и клиническое течение

## РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ У ДЕТЕЙ

До недавнего времени рассеянный склероз считался заболеванием взрослых. И действительно, развернутая клиническая картина и все, связанные с ней, трагические события наблюдают взрослые неврологи. В то же время, работы, посвященные изучению клинико-патогенетических особенностей рассеянного склероза в детском возрасте немногочисленны и противоречивы (С.К.Евтушенко и соавт., 1998; Ruggieri et al., 1999).

На протяжении 10 лет С.К.Евтушенко и соавт. проводилось обследование и изучение возможности ранней диагностики РС в детском возрасте. Анализу подвергнуты данные обследования 97 детей в возрасте от 4 до 15 лет. В диагностике были использованы клинические критерии С.Poser и соавт.(1983). Применялись клинические и дополнительные методы обследования: зрительные вызванные потенциалы (программа «DX-4000»), КТ и МРТ, иммунологические и иммуногенетические (фенотипирование по HLA-системе) методы.

В результате комплексного обследования клинически достоверный рассеянный склероз был установлен у 25 детей (девочек – 16, мальчиков – 9) в возрасте от 4 до 15 лет. У 35 детей, у которых на начальных этапах подозревали РС, комплексное обследование позволило исключить РС и диагностировать другие заболевания: опухоли головного и спинного мозга, воспалительные заболевания нервной системы, лейкодистрофии, подострый склерозирующий панэнцефалит, спастический парапарез Штрюмпеля, болезнь Галлевордена-Шпатца, нейрофиброматоз, синдром Луи-Бар, нарушения спинального кровообращения и др.

Проведенные исследования показывают, что РС не только может встречаться в детском возрасте, но может также диагностироваться у детей. При этом частота достоверного детского РС составляет 4-5% от частоты взрослых. В то же время, в детском возрасте мы

встречаем инициальные и ранние проявления РС. Поэтому еще больше детей могут иметь только одну атаку, часто протекающую в виде моносимптома, проходить под маской другого заболевания (ретробульбарного неврита зрительного нерва, диффузного энцефалита или рассеянного энцефаломиелита и др.) и давать типичную клиническую картину заболевания РС уже у взрослых.

Исследование, проведенное Гузевой В.И. и Чухловиной М.Л. (2000), показало, что РС у детей обычно начинается постепенно, может провоцироваться острыми респираторными инфекциями, переохлаждением, стрессорными ситуациями. Характерно моносимптомное начало. Часто первым симптомом заболевания бывает кратковременное снижение зрения на один или оба глаза, нередко проходящее без лечения. Возможно развитие птоза и диплопии в начале болезни, что заставляет врачей заподозрить миастению, и только дальнейшее обследование с использованием МРТ головного мозга позволяет поставить правильный диагноз. Дебютом рассеянного склероза в детском возрасте может стать и поражение VII пары черепных нервов. В этих случаях развивается картина периферического пареза мимической мускулатуры, обычно с одной стороны, который быстро регрессирует с полным восстановлением функции мимических мышц. Нередко наблюдается рецидивирующее поражение VII пары черепных нервов, возможно и развитие поражения мимической мускулатуры с обеих сторон. Авторы наблюдали случаи, когда первым симптомом рассеянного склероза у детей была картина невралгии тройничного нерва. В связи с развитием выраженного болевого синдрома проводилась неоднократная экстракция зубов, которая больным детям не приносила облегчения. Данные МРТ головного мозга свидетельствуют, что причиной развития невралгии при РС может быть формирование бляшки в корешке V черепного нерва при прохождении его в варолиев мост. Первыми симптомами рассеянного склероза у детей могут быть и головокружение, и нистагм, и диплопия со сходящимся косоглазием. У таких пациентов при отсутствии парезов мышц конечностей обнаруживаются патологические стопные знаки, которые могут исчезать; через несколько дней снижаются и исчезают брюшные рефлексы. Возможно развитие преходящей атаксии или кратковременной слабости в нижних конечностях.

В связи с тем, что в детском возрасте рассеянный склероз обычно начинается моносимптомно, диагностика значительно затруднена. После первой атаки часто наступает длительная ремиссия, поэтому диагноз в большинстве случаев ставится ретроспективно, когда возникает обострение с развернутой картиной многоочагового поражения нервной системы. Среди факторов риска рассеянного склероза у детей особое внимание уделяется структурным изменениям в белом веществе головного мозга, которые обнаруживаются у новорожденных с гипоксической энцефалопатией. Отражением деструктивных процессов в головном мозге является продукция аутоантител к антигенам нервной ткани. По данным этих же авторов, к шестимесячному возрасту титры антител к галактоцереброзидам приближаются у большинства здоровых детей к границе нормы взрослых, в то же время, у 12% детей к 2-3 годам выявляются титры антител к галактоцереброзидам, в 2 раза превышающие нормальные показатели взрослых. Показано, что уровень выработки антител к глутаматным рецепторам также является возрастозависимым. У части детей длительно сохраняются высокие титры данных антител. Необходимо подчеркнуть, что повышенные титры антител к галактоцереброзидам, содержащимся в миелиновых мембранах и миелинпродуцирующих клетках, и к глутаматным рецепторам, активирующим выработку нейротрансмиттера окиси азота, обладающей прямым токсическим действием на олигодендроциты, создают предпосылки для развития демиелинизирующего процесса в ЦНС.

Вопрос о прогнозе рассеянного склероза, который дебютирует в детском возрасте, до настоящего времени остается нерешенным. В литературе имеются данные как о доброкачественном, так и о злокачественном течении рассеянного склероза у детей (Ефименко В.Н., 1998; Ghezzi B, 1997). Возможно, что противоречивость этих данных обусловлена гетерогенностью рассеянного склероза у детей, в основе которой лежит зависимость клинических проявлений РС от уровня становления иммунного статуса организма в момент запуска аутоиммунного процесса. Известно, что на раннем и позднем этапах

онтогенеза преобладают супрессорные популяции, что, по-видимому, препятствует развитию рассеянного склероза в данные возрастные периоды. Представленные результаты свидетельствуют о том, что дебют рассеянного склероза в возрасте до 10 лет в дальнейшем предполагает более благоприятное течение заболевания, тогда как начало проявлений в 12-14 лет характеризуется тяжелым течением с частыми обострениями. Данное предположение подтверждается и результатами, полученными Евтушенко С.К., Ефименко В.Н. (1998), при исследовании антигенов главного комплекса гисто-совместимости: у детей с дебютом рассеянного склероза в возрасте до 10 лет чаще встречается антиген HLA-B12, тогда как после 10 лет обнаруживали, в основном, антиген HLA-B7, как и у взрослых пациентов.

Учитывая сложность клинической диагностики рассеянного склероза в детском возрасте, только комплексный подход с использованием современных методов обследования позволяет проводить раннюю Диагностику, адекватное лечение, обеспечить соблюдение режима, необходимого для пациента с данным заболеванием, чтобы предупредить прогрессирование процесса и ухудшение состояния больных.

## НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Вопрос о нарушениях психической сферы при рассеянном склерозе длительное время не получал должного освещения в литературе. Между тем, эти нарушения занимают особое место в формировании клинической картины заболевания, являясь иногда причиной диагностических ошибок, и, в связи с этим, привлекают к себе в последние годы все большее внимание исследователей. Выраженность и качественные характеристики нарушений психической сферы при рассеянном склерозе варьируют в весьма широких пределах: от астенического синдрома до тяжелой деменции и психотических состояний. Так, по мнению ряда отечественных и зарубежных авторов, легкие интеллектуальные нарушения наблюдаются более чем у половины пациентов и 20-33% страдают тяжелыми расстройствами психической сферы. В некоторых случаях они являются первым и/или доминирующим симптомом заболевания (O'Connor MG, 1994), существенно влияют на работоспособность больных и эффективность лечения, часто усугубляя инвалидизацию, но далеко не всегда учитываются в практической неврологии, в том числе и в оценочных шкалах. (Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н., 1997).

**Астенический синдром** – наиболее часто встречающийся при рассеянном склерозе нейропсихологический синдром, характеризуется явлениями общей слабости, быстрой утомляемости при умственной и физической нагрузках умеренной и средней степени выраженности, однако, в отличие от депрессии, не сопровождается чувством отчаяния и безнадежности. Астеническим синдромом страдает до 80% больных, 70% испытывают его практически ежедневно. В 22% случаев он серьезно нарушает жизненную активность, независимо от выраженности физической инвалидизации больного, приводя к нетрудоспособности. В структуру астенического синдрома входят также нарастающие с увеличением длительности заболевания явления раздражительной слабости, склонность к эмотивным вспышкам. Фон настроения при этом слегка понижен или остается нормальным. У всех больных отмечаются те или иные нарушения сна (в фазе засыпания), поверхностный сон, чувство слабости по утрам.

На выраженность астенического синдрома на ранних этапах заболевания значительное влияние оказывают психогенные воздействия. При этом отмечается не только усиление отдельных проявлений синдрома, но и появление новых психопатологических явлений. Чаще всего это депрессивные реакции с оттенком тревоги. В рамках астенического синдрома такие реакции, однако, носят преходящий характер в отличие от депрессивного синдрома, где снижение фона настроения является доминирующим расстройством. Чаще астенические расстройства являются предвестником очередного обострения, однако, они могут возникать и независимо от манифестации неврологической картины болезни.

Патогенез развития астенического синдрома при рассеянном склерозе не известен. Ряд исследователей предполагают, что его развитие связано с нарушением нервно-мышечного

проведения в результате демиелинизации (Rolak LA, 1993). Другие предполагают, что его развитие предопределяется наличием очагов демиелинизации в премоторной и лимбической зонах, отвечающих за мотивацию и двигательную готовность (Sudarski L, 1993). Кроме того, на основе изучения вызванных потенциалов высказывается мнение о возможной дезинтеграции нейрональных процессов между оценкой стимулирующего воздействия и активацией моторных программ (Litvan I, Grafman J, Vendrell P, Martinez JM, 1988). При сравнении степени выраженности астенического синдрома с данными МРТ большинством исследователей отмечено, что больные с выраженным астеническим синдромом имеют большую площадь очагов демиелинизации в белом веществе лобных долей, по сравнению с остальной группой больных.

К наиболее тяжелым, но редким клиническим психическим нарушениям при рассеянном склерозе относятся **полиморфные психотические состояния**. Эти состояния могут включать в себя очень широкий спектр психопатологических проявлений – от отрывочных обманов восприятия. До ярких, иногда длительных, психотических эпизодов с полиморфной продуктивной симптоматикой. Чаще других таким больным ставится ошибочный диагноз «шизофрения». При этом отмечается, что практически во всех наблюдениях имеют место признаки органического поражения нервной системы. Причиной диагностических ошибок в подобных случаях является недооценка неврологической симптоматики, обусловленная превалированием психических расстройств, или недостаточно активные мероприятия по выявлению этой симптоматики. Больные с острыми психотическими нарушениями при рассеянном склерозе имеют достоверно большую площадь перивентрикулярных очагов на МРТ, преимущественно в темпоропаритетальной области (Ron MA, Logsdail SJ, 1989), особенно вокруг темпорального рога, при сравнении с группой больных рассеянным склерозом с той же длительностью и тяжестью заболевания (Feinstein A et al., 1992). При динамическом изучении метаболизма глюкозы посредством ПЭТ и картины МРТ у больного, с остро развившимися грубыми поведенческими нарушениями за период 9 месяцев отмечено прогрессирующее снижение метаболизма лобной и височной коры билатерально, а также в области скорлупы, таламуса и гиппокампа, на фоне прогрессирующего роста очагов демиелинизации (МРТ). Полученные результаты позволяют предположить, что в основе развития психических нарушений, возможно, лежит нарушение субкортикальных нейрональных взаимосвязей (за счет демиелинизации и последующей деафферентации), приведшее к ухудшению метаболизма вышеуказанных отделов мозга (Blinkenberg M, Rune K, Jonsson A et al, 1996).

### **Аффективные нарушения**

Наличие аффективных нарушений у больных рассеянным склерозом отмечено исследователями уже на самых ранних этапах изучения заболевания. Наиболее часто они проявляются в виде депрессивного синдрома. В настоящее время общепринятым является тот факт, что частота депрессивных реакций, в том числе и суицидов, в группе больных рассеянным склерозом значительно превышает этот показатель в общей популяции (по мнению различных авторов частота депрессивного синдрома у больных рассеянным склерозом на протяжении жизни варьирует от 37 до 54%).

Депрессивный синдром развивается чаще на фоне цереброспинальной формы рассеянного склероза (81%), реже – церебральной (9,5%) и спинальной (9,5%). В 13% наблюдений в преморбиде выявляются нерезко выраженные психастенические черты характера, в 10% – истерические и в 77% патологические преморбидные особенности не отмечаются. Психопатологическая окраска собственно депрессивного аффекта у отдельных больных неоднородна и складывается из комбинации трех основных компонентов: апатического, тоскливого и тревожного, соотношение которых по мере развития заболевания может меняться. При изучении когнитивных функций отмечено, что наличие депрессии оказывает на них отрицательное воздействие.

Природа депрессивного синдрома при рассеянном склерозе до настоящего времени окончательно не ясна. Длительное время одной из возможных этиологических причин



заболевания считали хронический стресс. Депрессивный синдром, в соответствии с этим, расценивался как реакция на хроническую стрессовую ситуацию. Кроме того, считалось, что депрессия является закономерной реакцией на наличие тяжелого прогрессирующего, инвалидизирующего заболевания. Однако, в последнее время рядом исследователей высказывается предположение об органической природе депрессии при рассеянном склерозе, так как по сравнению с другими тяжелыми хроническими прогрессирующими инвалидизирующими заболеваниями, в том числе и неврологическими, частота депрессивных расстройств у больных рассеянным склерозом значительно выше. Учитывая все вышесказанное, следует рекомендовать практикующим неврологам при лечении больных рассеянным склерозом обращать внимание на наличие/отсутствие у больных депрессивного синдрома и при необходимости включать в терапию антидепрессанты.

Во многих случаях при рассеянном склерозе наблюдаются состояния с повышенным фоном настроения – эйфория. Повышение фона настроения отличается стабильностью, длительностью (от нескольких месяцев до года и более). Показания к применению рациональной психотерапии и транквилизаторов в подобных ситуациях обусловлены, прежде всего, необходимостью выработки адекватного отношения пациента к болезни и последующим профилактическим курсам терапии рассеянного склероза. Эффективность такой психиатрической помощи, как правило, высока.

### **Когнитивные нарушения**

По данным различных клинических нейропсихологических исследований до 65% больных рассеянным склерозом имеют когнитивные нарушения различной степени выраженности. Эти нарушения развиваются независимо от степени и характера неврологического дефицита, приводя в наиболее тяжелых случаях к развитию деменции. В настоящее время факторы, позволяющие предсказать характер развития когнитивных нарушений у конкретного пациента, окончательно не выяснены. Нейропсихологическое тестирование больных рассеянным склерозом представляет собой сложную задачу в связи с широким спектром возможных когнитивных нарушений. В связи с этим велик объем предъявляемых больному тестов, что требует большой продолжительности тестирования и часто приводит к быстрому истощению пациента. Кроме того, целый ряд нейропсихологических тестов, например, корректурную пробу, пациент, страдающий рассеянным склерозом, выполнить не может из-за неврологического дефицита (зрительные нарушения, тремор и др.) или выраженной деменции. За рубежом проведены исследования с целью выбора оптимального перечня нейропсихологических методик для обследования этой группы больных. Наиболее часто для скрининговой оценки применяется Mini Mental Status Exam (MMSE) - краткое исследование ментального статуса (Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR., 1975) и Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) (Rao SM, 1990) – короткий повторяемый комплект нейропсихологических тестов, который был разработан специально для больных рассеянным склерозом. Тест BRB-N учитывает наиболее часто встречающиеся при рассеянном склерозе когнитивные нарушения и вышеуказанные особенности и трудности тестирования этих пациентов. Его проведение занимает в общей сложности 20 минут и не требует от исследователя специального образования психолога. В России подобные тесты для обследования больных рассеянным склерозом до настоящего времени не разработаны.

По данным зарубежных и отечественных исследователей наиболее часто при рассеянном склерозе встречаются следующие когнитивные нарушения:

1. Нарушения кратковременной и отсроченной памяти, особенно процессов воспроизведения. Они могут проявляться уже на самых ранних стадиях заболевания, часто при минимальном неврологическом дефиците;
2. Нарушение поддержания активного внимания и времени его переключения;
3. Нарушение скорости сенсомоторных реакций. Эти нарушения, как и мнестические, появляются одними из первых;
4. Нарушение абстрактного и концептуального мышления;
5. Нарушение зрительного восприятия.

В стадии обострения когнитивные нарушения могут нарастать, однако, у больных с небольшой выраженностью этих нарушений в стадии ремиссии происходит их регресс, в отличие от больных с тяжело выраженными нейропсихологическими расстройствами (Weinstein A., Steven I., Schiffer B.R., 1999; Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS et al, 1985; Peyser JM, Edwards KR, Poser CM, Filskov SB, 1980; Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G et al, 1998).

Учитывая значительную роль вышеперечисленных когнитивных нарушений, их происхождение активно изучается специалистами по рассеянному склерозу. Различными группами исследователей проводилось сопоставление степени тяжести когнитивных нарушений и картины МРТ (количеством, размером и локализацией очагов). Отмечены более тяжелые и распространенные изменения на МРТ, особенно в темпоропариетальных зонах и перивентрикулярно, у больных с выраженными когнитивными нарушениями. У этой группы больных большее количество сливных очагов. Полученные результаты позволяют предположить подкорковый характер деменции (Medaer R, Nelissen E, Appel B, 1987; Patti F, Di Stefano M, De Pascalis D et al, 1995). Однако, при проведении несколькими группами за рубежом ПЭТ-обследования больных РС с использованием в качестве радиофармпрепарата 2-[18F]Фтор-2-дезоксид-глюкозы, которое позволяет оценить метаболизм головного мозга, и, в первую очередь, его коры, отмечено локальное снижение метаболических процессов билатерально в лобной коре (преимущественно верхнемедиальных и дорзолатеральных отделах), височной и ассоциативной затылочной коре. Эти изменения наиболее ярко выражены у больных со значимыми когнитивными нарушениями. Таким образом, определенную роль в развитии когнитивных нарушений играет и непосредственное поражение коры. Вопрос о первичности поражения коры или подкорковых проводящих путей в настоящее время остается открытым (Blinkenberg M, Rune K, Jonsson A et al, 1996, Paulesu E, Perani D, Fazio F et al, 1996). Интересно, что при аналогичном сопоставлении степени физикальной инвалидизации по шкале EDSS и данных МРТ корреляций между степенью инвалидизации и количеством, размером и локализацией очагов не выявлено.

Таким образом, можно говорить о том, что когнитивные нарушения при рассеянном склерозе являются самостоятельным синдромом, характеризующим заболевание, развивающимся независимо от неврологического дефицита. Когнитивные нарушения во многом определяют степень инвалидизации больных, ограничивая их работоспособность и степень самообслуживания, что необходимо учитывать при оказании данной группе больных медицинской и социальной помощи.

В Институте мозга человека РАН в настоящее время проводится исследование, целью которого является сопоставление ПЭТ-данных с клиническими проявлениями РС, в том числе психологическими нарушениями, для выявления механизмов развития последних.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ СЕРОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Значительный интерес у специалистов вызывают исследования влияния высших отделов ЦНС на течение иммунологических реакций. Для психонейроиммунологов это означает обнаружение еще неизвестных афферентных и эфферентных каналов поступления информации от иммунной системы к нервной системе. Для клиницистов это означает попытку произвольного воздействия на течение заболеваний центральной нервной системы, связанных с деструкцией ткани мозга в результате аутоиммунного поражения и/или в результате сосудистых поражений – инсульта. Однако, в этой области, вызывающей столь большой интерес исследователей, сделаны лишь первые шаги.

Имеются основания полагать, что существует несколько механизмов взаимодействия нервной и иммунной систем не только на уровне эфферентного отдела нервной системы, но и на уровне афферентного отдела, представляющего собой структурно-функциональные образования, реагирующие на инициирующие сигналы со стороны иммунной системы.

Таким образом, возможны различные пути нейроиммунного взаимодействия в норме и

при патологии. Значение нарушения нормальных механизмов их взаимодействия особенно важно при повреждении или дисфункции глубоких структур мозга, нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера, развитии аутоиммунных процессов.

В лаборатории нейроиммунологии Института мозга человека РАН разработан новый подход, позволяющий одновременно с использованием наиболее специфичных иммунологических методов оценки деструкции клеток центральной нервной системы применять МРТ и ПЭТ для визуализации патологического процесса. Принципиальная новизна состоит в том, что данный подход позволяет одновременно оценивать как системные аутоиммунные нарушения при рассеянном склерозе, так и локальные функциональные и морфологические изменения в ЦНС. Комплексное исследование состояния прижизненных биохимических процессов в коре и ближайших подкорковых структурах головного мозга человека с одновременным анализом состояния аксонов и миелиновой оболочки на уровне магнитно-резонансного исследования, динамики клинических и функциональных иммунологических показателей, связанных с процессом демиелинизации показало наличие у больных РС многоочагового поражения ЦНС с поражением пирамидных и мозжечковых путей.

Были обследованы пациенты с достоверным диагнозом РС по шкале С.М.Poser, у которых установлены клинические признаки многоочагового поражения ЦНС с поражением пирамидных и мозжечковых путей (таблица 16).

**Таблица 16**

Частота встречаемости поражений отделов ЦНС у исследуемой группы пациентов с рассеянным склерозом (на основании клинических данных, n=10)

Отдел ЦНС	Частота встречаемости поражения данного отдела (%)
Грудной отдел спинного мозга	70
Шейный отдел спинного мозга	20
Зрительные нервы	60
Мозжечок	100
Мозолистое тело	10
Белое вещество полушарий (лобных, теменных, височных долей)	30
Внутренняя капсула	20
Кора теменно-височной доли	10
Кора лобной доли	10

У некоторых пациентов были выявлены клинические или анамнестические признаки вовлечения зрительной системы. Нарушения в корковых и подкорковых отделах больших полушарий клинически проявлялись в умеренной деменции со снижением памяти, концентрации внимания, скорости мышления, снижении критики в отношении своего состояния, наличии элементов эйфории и смешанной афазии, амнестической афазии и акалькулии.

МРТ была использована как метод выбора, поскольку рентгеновская компьютерная томография обеспечивает диагностику РС в 10 раз реже, чем МРТ.

ПЭТ, в отличие от других видов нейровизуализации (МРТ, КТ), позволяет оценить не структурные изменения, а различные виды биохимических и физиологических процессов головного мозга *in vivo*, обогащая анатомические представления о природе заболевания их функциональными последствиями. У каждого больного были получены аксиальные срезы изображений мозга толщиной 6,5 мм, обеспечивающие возможность визуализации базальных отделов мозга, включая мозжечок, привентрикулярного белого вещества, а также верхних отделов больших полушарий.

У всех больных при обследовании методами МРТ и ПЭТ были выявлены типичные для

РС изменения: бляшки имели вид очагов округлой или овальной формы однородной интенсивности сигнала, одиночные или в виде скоплений, расположенные в белом веществе обоих полушарий. Кроме локальных очаговых изменений у части больных были также выявлены и дистантные изменения, проявляющиеся в виде атрофических процессов различных локализаций. Так, например, в коре больших полушарий наиболее часто были вовлечены в процесс их парасагиттальные отделы.

При анализе ПЭТ изображений были выявлены зоны различной степени снижения метаболизма серого вещества, связь которых не имела четкой корреляции с данными МРТ. Возможно, снижение метаболизма может предшествовать явным анатомическим изменениям, выявляемым на МРТ. Наиболее убедительными выглядели изменения в медиальной коре лобных долей, не всегда симметричные, коре височной и базальных отделах лобной долей, формирующих края сильви-евой щели, теменной доле. Кроме того, установлено снижение метаболизма в зрительном бугре и коре мозжечка.

Таким образом, у пациентов, обследованных методами МРТ и ПЭТ с 18Р-дезоксиглюкозой обнаружены как ранее известные и широко используемые в диагностике МРТ-признаки, опирающиеся, главным образом, на характеристики патологических бляшек, так и дистантные изменения.

Нейроиммунологическая картина демиелинизирующего процесса характеризовалась изменением количественных и функциональных показателей Т- и В-звеньев иммунитета. Иммунодисфункция сопровождалась повышенной чувствительностью клеток крови к нейроспецифическим антигенам. Выявлена сенсibilизация иммунокомпетентных клеток к широкому спектру нейроспецифических антигенов: антигену нейрональных мембран, белку S-100, галактоцереброзидам-С первого типа, основному белку миелина, что свидетельствует о развитии иммунопатологического процесса не только на уровне миелиновых оболочек аксонов, но и на уровне нейронов и глии (таблица 17).

**Таблица 17**

Частота наличия положительной реакции сенсibilизации иммуноцитов к нейроспецифическим антигенам (РТАЛ) у исследуемой группы пациентов с рассеянным склерозом (n=10)

<b>Нейроспецифический антиген</b>	<b>Частота встречаемости положительного результата РТАЛ (%)</b>
Белок S- 100	70
Антиген нейрональных мембран	50
Основной белок миелина	90
Галактоцереброзид-с 1 типа	60

У пациентов с рассеянным склерозом было проведено также исследование продукции нейромедиаторов (цитокинов). Определялись следующие цитокины: ИЛ-1бета, ИЛ-6, ФНО-альфа. Было обнаружено повышение спонтанной и митоген-индуцированной продукции ФНО-альфа и ИЛ-1 бета у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению с уровнем этих цитокинов у пациентов с другими неврологическими невоспалительными заболеваниями, что свидетельствует об активации системы провоспалительных цитокинов.

Таким образом, комплексное нейроиммунологическое, инструментальное, клиническое обследование пациентов с рассеянным склерозом позволило установить важную роль поражений коры и подкорковых структур в патогенезе этого заболевания. Полученные приоритетные данные свидетельствуют о наличии зон локального гипометаболизма в коре больших полушарий, зрительном бугре, коре мозжечка, сопровождающегося выбросом нейроантигенов: антигена нейрональных мембран, белка S-100, основного белка миелина, галактоцереброзидов, а также значительно расширяют общепринятые представления о патогенезе рассеянного склероза.

## **ЛЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО**

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

### Лечение обострений

На ранних стадиях ремиттирующего РС нетяжелые обострения могут регрессировать самостоятельно без применения специфической терапии. Препаратами выбора для лечения тяжелых обострений РС остаются кортикостероиды. Действие этих препаратов направлено на уменьшение воспаления и снижение повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера, что позволяет сократить продолжительность обострения и уменьшить выраженность неврологических нарушений. Применение кортикостероидных препаратов обоснованно только в острой стадии экзacerbации, что связано с их иммуносупрессивным действием: снижением продукции провоспалительных цитокинов, экспрессии адгезионных молекул, миграционной способности иммунцитов. Кроме того, препараты данной группы могут восстанавливать проведение нервных импульсов по неповрежденным волокнам за счет нормализации электролитного баланса в ЦНС.

Наибольшего эффекта от применения кортикостероидов можно ожидать при длительности заболевания менее 5 лет. Более выражено влияние препаратов на нарушения зрения, парезы лицевой мускулатуры и конечностей, спастичность, в то время как тремор и мозжечковые нарушения купируются хуже.

К основным побочным эффектам кортикостероидов при коротких (менее 6 недель) курсах относятся: задержка воды в организме и отеки (вследствие минералокортикоидного действия), повышение аппетита и массы тела (хотя примерно с такой же частотой встречается анорексия) бессонница. Более серьезные осложнения терапии (язвы желудка, остеопороз, утончение кожи, повышение артериального давления, вторичный иммунодефицит, психозы, эйфория, гирсутизм) наблюдаются в основном при длительном приеме препаратов.

В настоящее время в мире получили широкое распространение схемы лечения обострений РС высокими дозами кортикостероидов в течение короткого времени (5-10 дней). Подобные схемы позволяют добиться наибольшего эффекта при существенно менее выраженных побочных эффектах по сравнению с длительным приемом препаратов внутрь. Чаще всего используется метилпреднизолон, который вводится внутривенно капельно в дозе 1000-2000 мг в день (на 400-500 мл физиологического раствора) в течение 3-10 дней в зависимости от тяжести обострения (Oliver RL, Valentino P et al., 1998). Затем, в некоторых случаях может назначаться короткий поддерживающий курс преднизолона перорально (10-20 мг через день с постепенным снижением дозы). Недавние исследования (Sellebjerg F, Frederiksen J et al, 1998) показали практически одинаковую эффективность внутривенного и перорально-го назначения метилпреднизолона при лечении обострений РС при том, что назначение препарата внутрь значительно дешевле и дает меньше побочных эффектов.

При отсутствии метилпреднизолона, при тяжелых обострениях возможно внутримышечное или внутривенное введение дексаметазона, сравнимого с ним по эффективности. В зависимости от тяжести состояния препарат назначают в дозе 8-16 (реже до 32-64) мг в день со снижением на 2-4 мг через день. Основным недостатком дексаметазона является более выраженное по сравнению с метилпреднизолоном подавление продукции кортикостероидов надпочечниками, в связи с чем, необходимо проведение более длительного поддерживающего курса преднизолоном *per os*.

Достаточно популярными для лечения обострений РС являются препараты адренкортикотропного гормона (АКТГ). Однако при сходной с метилпреднизолоном эффективности, АКТГ существенно чаще оказывает побочные эффекты, связанные с его минералокортикоидным действием (Thompson A, Kennard C et al., 1989).

Длительный пероральный прием преднизолона для лечения обострений РС существенно менее эффективен и более опасен в плане развития побочных эффектов, чем вышеописанные схемы, в связи с чем! применяется в мире очень редко. В России, однако, широко распространена схема, по которой больным дают 1,0-1,5 мг/кг массы тела преднизолона *per*

ос, через два дня на третий, в течение двух-трех недель, затем' постепенно снижая на 5 мг на прием, с полной отменой за 4-6 недель.

Описан положительный эффект плазмафереза, цитостатиков и их сочетания с кортикостероидами при тяжелых обострениях РС, однако, эти данные требуют подтверждения в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, тем более, что риск развития побочных эффектов существенно возрастает.

Патогенетически оправдано использование в качестве дополнительной терапии при обострениях РС ангиопротекторов, антиагрегантов, антиоксидантов (дипиридамол, пентоксифиллин, глутаминовая кислота, витамины А и Е), укрепляющих сосудистую стенку и снижающих проницаемость ГЭБ. Кроме того, показано положительное действие ингибиторов протеолитических ферментов (контрикал, гордокс, трасилол, эпсилонаминокапроновая кислота), которые непосредственно подавляют активность протеаз макрофагов, разрушающих миелин.

## **Лечение, направленное на профилактику обострений и предотвращение прогрессирувания заболевания**

### **Неселективные иммуносупрессоры**

Препараты, обладающие цитостатическим и антипролиферативным эффектом, а так же общее облечение лимфоцитов, применяют, как правило, при злокачественном, неуклонно прогрессирующем РС у пациентов с непереносимостью кортикостероидов. Это связано с наличием серьезных побочных эффектов данной группы препаратов.

Наибольшее количество (более 20, 7 из них – контролируемые) исследований эффективности цитостатиков для лечения РС проводилось с использованием азатиоприна (Goodkin DE, Baily RC et al., 1991). Анализ контролируемых исследований показал незначительное, но статистически достоверное снижение частоты обострений после 2-3 лет терапии, а так же некоторое замедление инвалидизации больных по сравнению с контрольной плацебо-группой (около 0,2 баллов по шкале EDSS за 2 года). Данных изучения изменений на повторных МРТ опубликовано не было.

Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому иммуносупрессивное действие азатиоприна связано с периферическим подавлением пролиферации незрелых клеток иммунной системы (в основном Т-клеток). Наиболее частыми и тяжелыми побочными эффектами являются: нарушение функции желудочно-кишечного тракта и печени, анемия и лейкопения вследствие угнетения костного мозга (10-12% больных). Повышение риска развития злокачественных заболеваний теоретически возможно, но ни в одном исследовании не наблюдалось.

Рекомендуемая доза 2,5 мг на кг веса больного. Оптимальная длительность курсов неизвестна, но может составлять от нескольких месяцев до пяти лет и дольше.

**Метотрексат** – противовоспалительный, иммуномодулирующий препарат, используемый в основном при лечении больных ревматоидным артритом. Подавляя синтез ДНК и РНК, метотрексат оказывает выраженное иммуносупрессивное действие на В и Т-клеточные системы иммунитета. Опубликованы результаты второй фазы двойного-слепого плацебо-контролируемого исследования метотрексата, в котором 60 пациентов с хронически прогрессирующим типом течения РС (18 -первично прогрессирующий и 42 – вторично прогрессирующий) получали низкие дозы препарата (7,5 мг в неделю перорально) в течение двух лет (Goodkin DE, Rudick RA et al, 1996; Goodkin DE, Rudick RA et al, 1995). Курс лечения достоверно замедлял прогрессирувание заболевания, однако, для рекомендации метотрексата в качестве препарата для лечения прогрессирующего РС необходимы дальнейшие, более широкие исследования.

По своим побочным эффектам препарат близок к азатиоприну. Кроме того, возможно развитие фиброза и даже цирроза печени, и реже – асептической пневмонии. Одновременное назначение фолиевой кислоты может уменьшать выраженность побочных эффектов, не снижая при этом иммуносупрессивное действие препарата.

**Циклофосфамид** – препарат, обладающий мощным цитостатическим и иммуно-

супрессивным действием, способный проникать через гематоэнцефалический барьер. Активный метаболит, образующийся в цитохромной системе р450 печени, связывает ДНК и убивает в основном быстро делящиеся клетки организма, в том числе лимфоциты. Результаты клинических испытаний препарата при РС весьма разноречивы. Наилучшие результаты были получены при комбинации циклофосамида с АКТГ (препараты вводились короткими курсами 2 раза в год на протяжении двух лет). Отмечалось замедление прогрессирования заболевания по сравнению с контрольной группой. Положительный эффект был наиболее выражен в группе больных до 40 лет с вторично-прогрессирующим типом течения РС (Werner HL, Mackin GA et al., 1993).

Серьезные побочные эффекты значительно ограничивают возможность применения препарата. К ним относятся: анемия, лейкопения, алоpecia, аменорея, олигоспермия, геморрагические циститы, желудочно-кишечные нарушения, повышение риска развития рака мочевого пузыря, грибковые заболевания. С целью улучшения переносимости циклофосамида предложена следующая схема применения: 8 мг на кг массы тела, внутривенно каждые 4 дня до снижения количества лимфоцитов на 50% от исходного.

**Митоксантрон** – цитостатик, наиболее часто используемый для лечения гормон-резистентного рака предстательной железы. Иммуно-супрессивное действие препарата проявляется в его способности подавлять пролиферацию В-клеток (непосредственно и опосредованно через действие на макрофаги), а так же CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. Недавно опубликованы предварительные результаты III фазы клинического испытания митоксантрона у больных с РС. 194 пациента с прогрессирующей формой заболевания получали препарат внутривенно один раз в три месяца в дозе 5 или 12 мг на м<sup>2</sup> на протяжении двух лет. Выявлено существенное снижение частоты обострений и замедление прогрессирования заболевания в обеих группах больных, получавших митоксантрон по сравнению с группой плацебо. Кроме того в первых двух группах не было прироста объема и количества очагов поражения на МРТ в динамике (Hartung HR, Gonsette RE, 1998). В связи с этим, некоторые авторы считают митоксантрон вторым (после бетаферона) препаратом с доказанной эффективностью при вторично-прогрессирующем РС (Jain KK, 2000).

Побочные эффекты препарата сходны с другими цитостатиками, кроме того, при длительном лечении возможно проявление кардиотоксичности.

**Кладрибин** – синтетический нуклеозид, обладающий относительно специфичным антилимфоцитарным и антимоноцитарным действием применяется для лечения волосатоклеточного и других лейкозов. Механизм действия препарата заключается в стимуляции апоптоза лимфоцитов. Кладрибин действует как на незрелые делящиеся, так и на зрелые клетки и приводит к развитию стойкой лимфопении. К серьезным побочным эффектам применения препарата относятся: подавление костного мозга (частое развитие выраженной тромбоцитопении) и оппортунистические инфекции, активизирующиеся на фоне вторичного иммунодефицита. В контролируемом исследовании кладрибина у 51 больного с прогрессирующим РС показано статистически достоверное замедление роста инвалидизации (шкала EDSS). Одновременное изучение МРТ в динамике продемонстрировало уменьшение количества очагов поражения белого вещества головного мозга у пациентов, получавших кладрибин, в то время как у больных плацебо-группы количество очагов на серийных МРТ увеличивалось (Sipe JC, Romine JS et al., 1994). Проведенное в Северной Америке мультицентровое контролируемое исследование эффективности подкожного введения кладрибина продемонстрировало замедление развития заболевания (Romine J, Sipe J et al. 1999).

**Тотальное облучение лимфоцитов (ТОЛ)** – метод, широко используемый для лечения лимфогранулематоза. В контролируемом исследовании на 40 больных с прогрессирующим РС показана возможность данного метода замедлять прогрессирование заболевания с одновременным замедлением прироста количества и объема очагов поражения на серийных МРТ (Cook SD, Devereux C et al., 1995). Продемонстрировано так же, что положительный клинический эффект ТОЛ наблюдается только у пациентов, снижение количества лимфоцитов в крови которых достигает 900 клеток в мм<sup>3</sup> и меньше. Иммуно-супрессивный эффект обусловлен преимущественной гибелью CD4<sup>+</sup> клеток и снижением иммунорегуляторного

индекса. Побочные эффекты (чаще незначительно выраженные и быстро преходящие): тошнота, диарея, алоpecia, тромбоцитопения, лейкопения и аменорея. Теоретически повышается риск заболевания раком кожи. В настоящее время проводится длительное мультицентровое исследование эффективности комбинированного лечения больных прогрессирующим РС ТОЛ и низкими дозами кортикостероидов, однако результаты его пока не опубликованы.

### Селективные иммуносупрессоры

Препараты данной группы отличаются от описанных выше цитостатиков тем, что обладают низкой цитостатической активностью и в основном функционально подавляют отдельные клетки иммунной системы, не снижая их количество.

**Циклоспорин А**, наиболее изученный агент из данной группы, получил широкое распространение в трансплантологии. Препарат избирательно подавляет активность Т-хелперов, снижает продукцию интерлейкина-2, гамма-интерферона, а так же уровень экспрессии рецептора к интерлейкину-2 и молекул основного комплекса гистосовместимости. Мультицентровые контролируемые исследования показали достоверное замедление развития заболевания у больных с прогрессирующим РС (The Multiple Sclerosis Study Group, 1990), однако выраженные побочные эффекты (нефротоксичность, артериальная гипертония, желудочно-кишечные расстройства, аменорея, гипертрихоз, активизация стафилококковой инфекции) делают массовое применение препарата при РС малоперспективным.

**Линомид** – синтетический иммуномодулятор, который повышает активность естественных киллеров, снижает продукцию ФНО-альфа и способен препятствовать антигенпредставлению. Положительный эффект препарата показан на животных моделях экспериментальный аллергический энцефаломиелит и в двух контролируемых исследованиях, в которых препарат получали около 30 пациентов с вторично-прогрессирующей и ремиттирующей формой РС. Положительный клинический эффект сопровождался снижением количества активных очагов на повторных МРТ. В 1996 году начаты два мультицентровых контролируемых исследования препарата у 700 больных с прогрессирующим и ремиттирующим типом течения заболевания, после окончания которых можно будет делать выводы об эффективности препарата при РС. Побочные эффекты препарата включают головные боли, тошноту, миалгии, артралгии.

**Деоксипергуалин** – иммуномодулятор, способный подавлять созревание антител-продуцирующих В- и цитотоксических Т-клеток. Два клинических испытания препарата продемонстрировали замедление прогрессирования заболевания у пациентов с вторично-прогрессирующим РС без статистически достоверного уменьшения активности и количества очагов при повторных МРТ.

### Интерфероновые препараты

Подтверждение многими исследованиями последнего десятилетия важной роли цитокинов в патогенезе РС послужило предпосылкой для разработки и клинических испытаний целого ряда цитокиновых препаратов для лечения больных РС.

#### Интерферон-бета

В иммунологических исследованиях было показано, что интерферон-бета (ИФН-бета) является антагонистом одного из основных провоспалительных цитокинов – интерферона-гамма. Действие ИФН-бета проявляется в снижении экспрессии молекул МНС класса II на мембране антигенпрезентирующих клеток, подавлении синтеза ИФН-гамма Т-клетками, уменьшении экспрессии липополисахаридных рецепторов на макрофагах и моноцитах и в нормализации продукции макрофагами медиаторов воспаления. Кроме того, ИФН-бета подавляет пролиферацию Т-клеток и восстанавливает Т-клеточную супрессорную активность, в основном за счет стимуляции Т-хелперов второго типа. Изучение действия ИФН-бета на животных моделях демиелинизации показало отчетливый положительный эффект на течение ЭАЭ, что послужило толчком к началу клинических испытаний



препаратов ИФН-бета у больных с РС.

### **Интерферон-бета-1b (бетаферон, бетасерон)**

Первым препаратом с доказанной эффективностью при РС, разрешенным к применению Комиссией по Медицинским и Пищевым Продуктам (FDA) в Соединенных Штатах в 1993 году, был интерферон-бета-1b. В России этот препарат (коммерческое название – бетаферон), производимый фирмой «Шеринг-АГ» (Германия) зарегистрирован в 1996 году. В настоящее время бетаферон зарегистрирован и разрешен к применению более чем в 50 странах мира, является наиболее изученным и широко применяемым препаратом для лечения больных, страдающих и ремиттирующей и вторично-прогрессирующей формой РС. На сегодняшний день бетаферон является единственным препаратом, эффективность которого доказана при этих двух формах РС. Высокая эффективность препарата продемонстрирована на тысячах пациентов.

Интерферон-бета-1b продуцируется штаммом *E.coli*, в геном которых генноинженерным путем пересажен человеческий ген, ответственный за продукцию интерферона-бета. По химическому строению этот белок несколько отличается от натурального интерферона-бета (является негликозилированным, отсутствует метионин в позиции 1 на М-концевом участке, в позиции 17 серии вместо цистеина).

Многолетние мультицентровые исследования у больных с ремиттирующей формой РС (375 больных) продемонстрировали статистически достоверное снижение частоты обострений на 31% у больных, получавших бетаферон подкожно через день в дозе 8 млн ММЕ по сравнению с контрольной группой больных, получавших плацебо или бетаферон по 1,6 млн ММЕ. Наблюдалось достоверное уменьшение количества больных с тяжелыми обострениями, требующими назначения кортикостероидов и времени стационарного лечения. Кроме того, наблюдалось достоверное уменьшение количества и объема очагов, резкое снижение активности процесса на повторных МРТ (IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993; IFNB Multiple Sclerosis Study Group, University of British Columbia MS/MRI Analysis Group, 1995; Oentrich W, DoseTetaL, 2001)

Результаты клинического испытания бетаферона у больных с вторично-прогрессирующим типом течения РС (718 больных), продемонстрировали несомненную эффективность препарата также и у данной группы больных (European Study Group on Interferon-beta 1b in Secondary Progressive MS. 1998; Zimmermann C, Walther EU et al, 1999). Было показано замедление развития инвалидизации (доля пациентов с симптомами ухудшения сократилась более чем на 20% за период 9-12 месяцев). Существенно увеличился период времени до наступления стадии болезни, когда больной вынужден пользоваться инвалидным креслом, частота обострений уменьшилась более чем на 30% по сравнению с исходными данными на момент начала исследования. Также наблюдалось снижение степени тяжести обострений, уменьшалось количество госпитализаций больных вследствие ухудшения течения РС. Повторные МРТ исследования продемонстрировали уменьшение количества и объема очагов поражения на 12,5% (Miller DH, Molyneux PD et al., 1999).

В России наибольший опыт применения бетаферона накоплен в Московском Центре РС (руководитель – проф. Демина Т.Л., 2000), на кафедре неврологии Российского Государственного медицинского университета (Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2000) и в отделении нейроинфекций НИИ неврологии РАМН (Завалишин И.А, Яхно Н.Н., Жученко Т.Д., Ниязбекова А.С., 1997).

В 1997-2000 гг. с целью сопоставления собственных результатов с Данными, полученными в течение последних лет за рубежом, нами проводился анализ терапии бетафероном больных РС. Оценка клинических данных больных РС с ремиттирующим (1 группа) и вторично-прогрессирующим (2 группа) течением, получавших бетаферон в течение 2 лет в клинике СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, показала следующее. В начале курса лечения EDSS составляла в среднем 3,0 балла в 1 группе пациентов и в среднем 6,0 баллов во 2 группе. По окончании курса лечения степень инвалидизации в первой группе не изменилась и составляла 3,0 балла. При анализе индивидуальных значений у 44% пациентов с ремиттирующим РС отмечено улучшение по шкале EDSS от 0,5 до 1,5 баллов. Снижение

частоты обострений было существенным (с 1.75 до 1 в год). У пациентов 2 группы к моменту окончания лечения средние значения EDSS ухудшились с 6,0 до 6,75 баллов. Но и в этой группе, несмотря на нарастание средних значений инвалидизации, при анализе индивидуальной эффективности стабилизация или улучшение по шкале EDSS отмечены у 3 из 7 больных. Следует отметить наличие субъективного улучшения у многих больных обеих групп, у которых не было зарегистрировано улучшения по шкале EDSS. Побочные эффекты в виде температурной реакции и гриппоподобного состояния в начальный период лечения наблюдались у всех больных, однако, были умеренными и преходящими.

Более детальное изучение изменений параметров МРТ при лечении больных РС бетафероном показало значительное снижение активности патологического процесса у пациентов, получающих и высокие (8 ММЕ) и низкие (1,6 ММЕ) дозы препарата по сравнению с группой плацебо (Zhao GJ, Koopmans RA et al, 2000). Кроме того, показано отсутствие нарастания МРТ активности в течение 6-10 месяцев после окончания курса лечения бетафероном (Richert ND, Zierak MC et al, 2000). У пациентов с вторично-прогрессирующим типом течения РС на фоне лечения бетафероном продемонстрировано значительное замедление атрофии мозга (Molyneux PD, Karpos L et al, 2000) и замедление развития гипointенсивных очагов на T1 взвешенных изображениях (Barkhof F, van Waesberghe JH et al, 2001), что является показателем замедления аксональной гибели и может частично объяснять положительный клинический эффект применения бетаферона у данной группы больных.

По современным представлениям механизмы действия бетаферона изучены недостаточно (Hohlfeld R., 2000). В настоящее время ведутся активные работы, направленные на изучение тонких механизмов реализации клинического эффекта бетаферона и выявление возможных предикторов его эффективности у больных РС.

На экспериментальных моделях показано, что бетаферон индуцирует продукцию ИЛ-10 в культуре ОБМ-специфических CD4+ Т-клеток (Weber F. et al., 1999) и в модели межклеточного взаимодействия Т-клетки – микроглия (Chabot S, Yong VW, 2000). Параллельно снижается продукция иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 бета, ИЛ-4, ИЛ-12, ИЛ-13, ФНО-альфа. Сходный эффект на соотношение ИЛ-1 О/ИЛ-12 назначение бетаферона оказывает и при проведении курса лечения пациентам с РС (Wang X, Chen M et al, 2000). Результаты исследования потенциальных мишеней действия бетаферона (ИЛ-10, ИЛ-12) были доложены на семинаре исследователей РС в Noordwijkerhout (Нидерланды) и в ИМЧ РАН (Санкт-Петербург) (Nagelkerken L. et al., 2000). Изучение возможных иммунологических маркеров клинической эффективности бетаферона (уровень матриксной металлопротеиназы, уровень экспрессии мРНК, кодирующей субъединицу ИЛ-12p35) (Kracke A, von Wussow P et al., 2000; van Boxel-Dezaire AH, van Trigt-Hoff SC et al, 2000) является приоритетным и перспективным направлением ряда исследовательских групп в мире, однако, о включении данных методик в широкую клиническую практику говорить преждевременно.

Немногочисленные сравнительные исследования эффективности бетаферона и других препаратов, разрешенных к применению при РС (авонекс, копаксон), продемонстрировали существенно большую эффективность бетаферона на снижение частоты обострений у больных с ремиттирующей формой РС и замедление нарастания изменений на повторных МРТ (Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA, Garbern JY, Lewis RA, Lisak RP., 2001). Результаты единственного на сегодняшний день контролируемого сравнительного исследования эффективности применения бетаферона (8 ММЕ подкожно через день) и авонекса (6 ММЕ внутримышечно один раз в неделю) были доложены учеными Независимой Группы по Сравнительному Исследованию Интерферонов (IN-COMIN) на 53 съезде Американской Академии Неврологии (5-11 мая 2001 года, Париж) (Durelli L., Ferrero B., Oggero A. et al and the INCO-MIN Trial Study Group. 2001). В группе больных, получавших бетаферон по сравнению с группой авонекса, отмечено достоверное снижение частоты обострений заболевания, также как снижение активности и количества очагов при повторных МРТ исследованиях. Авторы высказывают предположение о возможной связи полученных результатов с более высокими применяемыми дозами бетаферона по сравнению с авонексом:

875 мкг и 30 мкг в неделю соответственно.

Косвенным подтверждением большей клинической эффективности бетаферона по сравнению с другими препаратами для лечения РС может служить и «деловая игра», проведенная для оценки предпочтений американских и европейских неврологов среди участниковECTRIMS и ACTRIMS в Базеле (1999), когда в «стандартном» случае начала РС более 90% из 600 участников конференции предпочли проведение терапии бетафероном, который, таким образом, остается не только первым, но и одним из наиболее эффективных средств патогенетической терапии РС. Наиболее частыми побочными эффектами введения бетаферона являются местные воспалительные реакции и гриппоподобное состояние (озноб, лихорадка, мышечные и суставные боли), которые однако хорошо купируются приемом ацетаминофена, нестероидных противовоспалительных средств (например, парацетамола – 500-1000 мг в день) (Munschauer FE 3rd, Kinkel RP, William C., 1997) или пентоксифиллина, который к тому же усиливает действие бетаферона, повышая экспрессию ИЛ-10 мРНК и сывороточный уровень ИЛ-10 (Weber F, Polak T, Gunther A, Kubuschok B, Janovskaja J, Bitsch A, Poser S, Ri-eckmannP., 1998).

### **Бетаферон-бета-1а**

Позднее был синтезирован и исследован у больных с РС другой бета-интерферон — интерферон-бета-1а. Данный белок был получен путем пересаживания гена, кодирующего бета-интерферон в культуру клеток млекопитающих и по химической структуре не отличается от натурального интерферона-бета. В настоящее время для лечения ремиттирующей формы рассеянного склероза зарегистрированы два препарата интерферона-бета-1а: авонекс производства фирмы Биоген, США и ребиф фирмы Сероно, Швейцария.

Первые результаты исследования влияния интерферона бета-1а с учетом его влияния на инвалидизацию были представлены на совместной конференции Американской ассоциации неврологов и Ассоциации британских неврологов в октябре 1994 года. Результаты проведенных работ и описание методологии представлены Jacobs et al. (1995, 1996). Проводимое исследование не предусматривало отмену симптоматического лечения, при обострениях, в случае необходимости, использовались кортикостероидные препараты, ранние побочные эффекты применения интерферона бета-1а предупреждались профилактическим применением ацетаминофена. 301 пациент с клинически достоверным РС в фазе обострения с уровнем 1-3,5 по шкале EDSS получали плацебо или интерферон бета-1а. Каждый имел два или более документированных специалистом обострения в предыдущие три года, но не в течение предыдущих двух месяцев. Уровень динамики нарастания по шкале EDSS были больше 0,67 за год.

Снижение частоты обострений среди пролеченных пациентов составило 18%. В группе пациентов, которых наблюдали в течение двух лет, снижение частоты обострений составило от 1,2 до 0,61 за год (-0,59) сравнительно со снижением с 1,2 до 0,9 за год (-0,3) в группе плацебо. Соотношение пациентов без обострений, в течение 2 лет принимавших интерферон бета-1 а, с пациентами в группе плацебо составило 38% и 26% соответственно. Кроме того, лечение интерфероном бета-1а сопровождалось замедлением нарастания инвалидизации.

К концу первого года исследования было зафиксировано снижение количества и объема усиливающихся гадолинием очагов на МРТ в группе пациентов с терапией интерфероном бета-1 а было меньше (30%) сравнительно с плацебо-группой (43%). Рост объема T2 очагов составлял 628 мм<sup>2</sup> в группе, получавшей интерферон бета-1а, по сравнению с 1410 мм<sup>2</sup> в контроле.

В 1998 году были опубликованы результаты мультицентрового исследования препарата ребиф у больных с ремиттирующей формой РС (PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. 1998). 560 пациентов с ремиттирующим течением с двумя или более обострениями за два года до начала терапии, но не в течение последних двух месяцев, с EDSS 0-5, получали подкожные инъекции (6 ММЕ или 12 ММЕ) ребифа или плацебо 3 раза в неделю в течение 2 лет. Применение обеих доз препарата сопровождалось значительным уменьшением частоты обострений сравнительно с контролем (1,7; 1,8 и 2,6 в течение 2 лет соответственно). Число

пациентов без обострений составило 32%, 26% и 15% в двух группах с препаратом и у контрольной группы соответственно. Применение обеих доз интерферона бета-1а сопровождалось снижением тяжести обострений. Тяжесть заболевания увеличилась на 11% у контрольной группы и снизилась на 1% и 4% у пациентов с низко- и высокодозной терапией интерфероном бета-1 а.

Все пациенты были исследованы с помощью МРТ дважды за время исследования. Снижение активности процесса составляло примерно 70%, но, в большей степени, снижение было выражено у пациентов со средним количеством активных очагов в каждой исследуемой группе сравнительно с контролем.

Побочные эффекты препаратов интерферона бета-1а сходны с бетафероном (местные воспалительные реакции в местах инъекций, гриппоподобное состояние), однако менее выражены, в связи с чем пациенты реже нуждаются в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. Основным лимитирующим фактором использования интерфероновых препаратов является выработка нейтрализующих антител (НАТ). Проблема синтеза НАТ к препаратам рекомбинантного интерферона нашла свое отражение в докладах на последних конференциях Европейского Комитета по лечению и исследованиям РС (ECTRIMS) (Стокгольм, 1998, Базель, 1999, Тулуза, 2000) и ряде обзоров по результатам исследования в Европе и Северной Америке (Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2000). Причина появления этого вопроса – недостаточная эффективность интерфероновой терапии при ремиттирующем течении (20%) и при вторичном прогрессировании. В иммуноэндокринологических исследованиях было выявлено, что снижение эффективности инсулиновой терапии при сахарном диабете связано с образованием антител к инсулину. Остается открытым вопрос, в какой степени данная аналогия приемлема для интерфероновой терапии РС. Так, при введении бетаферона у 44% пациентов обнаружены соответствующие антитела (Bertolotto et al., 1999). НАТ обнаружены у 15% пациентов после двухлетнего лечения бетафероном (Rio E. et al., 1999). Авторы не обнаружили корреляцию между наличием НАТ и клиническим эффектом терапии. Указывается, что наличие НАТ является транзиторным, т.е. титры могут спорадически увеличиваться и падать (Arnason B. et al., 1997). Не исключая полностью клиническую значимость НАТ, автор ссылается на низкую или отсутствие корреляции титров НАТ с клинической картиной.

### **Интерферон-альфа, стимуляторы выработки интерферона и комбинированные препараты**

**Интерферон-альфа** обладает иммуномодулирующими свойствами сходными с ИФН-бета. Однако, в экспериментальных моделях и в клинических испытаниях, он обладал меньшим положительным эффектом на течение демиелинизирующего процесса. В то же время, в пилотных клинических испытаниях на небольшом количестве пациентов продемонстрировано достоверное снижение частоты обострений РС и уменьшение количества новых очагов на повторных МРТ. Большие контролируемые исследования, проводимые в настоящее время в нескольких клинических центрах в мире, позволят сделать окончательное заключение об эффективности ИФН-альфа для лечения ремиттирующего РС.

Для лечения РС теоретически возможным является применение препаратов, стимулирующих выработку эндогенных интерферонов организме человека. К ним относятся: пропер-мил, циклоферон, амиксин, продигозан и другие. Достоинствами данной группы препаратов являются их сравнительно невысокая стоимость, незначительный риск развития серьезных побочных эффектов, отсутствие снижения эффективности лечения при повторных курсах (за счет отсутствия нейтрализующих антител к эндогенным интерферонам). Однако, перечисленные препараты не обладают избирательностью действия, что может приводить к индукции выработки ИФН-гамма и провокации обострения заболевания. Эта же проблема актуальна для комбинированных интерфероновых препаратов (реоферон, виферон и др.). Таким образом, необходимо проведение тщательных клинических исследований, которые позволят судить о целесообразности применения этих препаратов при РС.

### **Активация эндогенных механизмов иммунорегуляции**

Еще одним препаратом, снижающим частоту обострений у больных ремиттирующей формой рассеянного склероза, является кополимер-1 (Коп-1, Копаксон), который представляет собой синтетический полимер из четырех аминокислот: L-аланина, L-глутамина, L-лизина и L-тирозина. Первоначально препарат был синтезирован как полимер, сходный по антигенной структуре с основным белком миелина, но в дальнейшем было показано его иммунорегуляторное действие при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите. Данный эффект был связан со стимуляцией антигенспецифичной супрессорной активности иммунцитов, вследствие чего подавлялась пролиферация клонов Т-лимфоцитов, сенсibilизированных к ОБМ. Коп-1 специфично связываясь с МНС класса II на мембране антиген-представляющих клеток способен угнетать связывание и даже вытеснять молекулы ОБМ из состава тримолекулярного комплекса, что приводит к подавлению иммунного ответа на ОБМ (Gran B, Tranquill LR, Chen M, Bielekova B, Zhou W, Dhib-Jalbut S, Martin R., 2000)

Контролируемые клинические испытания, в которых больные с ремиттирующим течением РС ежедневно получали 20 мг препарата подкожно, показали достоверное снижение частоты обострений заболевания, а при длительном применении препарата (более двух лет) и замедление прогрессирования РС (по шкале EDSS). Наиболее эффективно применение копаксона в начальных стадиях заболевания у пациентов с индексом по EDSS не более трех (Liu C, Blumhardt LD, 2000). При изучении изменений на повторных МРТ было выявлено статистически достоверное уменьшение количества и объема очагов демиелинизации (Mancardi GL, Sardanelli F, Parodi RC et al., 1998; Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, Sormani MP, Wolinsky JS, Comi G; European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group, 2001). Кроме того, отмечалось значительное снижение активности патологического процесса по данным МРТ (Comi G, Filippi M, Wolinsky JS., 2001).

Лечение копаксоном достаточно хорошо переносится больными: в большинстве случаев наблюдается лишь местная воспалительная реакция в месте инъекции, значительно менее выраженная по сравнению с препаратами интерферонов (Francis DA., 2001). Около 10% пациентов непосредственно после введения препарата отмечают побочные реакции в виде покраснения лица, затруднения дыхания, потливости, однако эти симптомы кратковременны и не требуют назначения дополнительной терапии (в редких случаях показан прием антигистаминных препаратов). Нейтрализующие антитела к препарату не вырабатываются. Положительный эффект копаксона на течение РС сохраняется и при длительных сроках наблюдения – до 6 лет (Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Pruitt A, Rose JW, Kachuck N, Wolinsky JS, 2000). В настоящее время ведутся работы по изучению эффективности копаксона при прогрессирующих формах РС, а так же по возможности перорального приема препарата.

## **Новые и экспериментальные методы лечения рассеянного склероза**

### **Внутривенные иммуноглобулины**

Внутривенное введение высоких доз иммуноглобулинов (ВВИ) широко используется для лечения ряда аутоиммунных и инфекционных заболеваний, в том числе в неврологической практике. В последние годы несколькими группами исследователей изучается возможность применения данного метода лечения у больных РС. Описано как уменьшение активности патологического процесса на повторных МРТ (Teksam M, Tali T, Kocog B, Isik S, 2000; Sorensen PS, 2000), так и снижение частоты обострений и замедление прогрессирования заболевания (при повторной оценке клинических диагностических шкал) (Strasser-Fuchs S, Fazekas F, Deisenhammer F et al, 2000; Stangel M, Boegner F, Klatt CH et al., 2000). Кроме того, показана возможность применения ВВИГ у пациенток с РС в послеродовой период для снижения риска развития обострения после рождения ребенка (Orvieto R, Achiron R, Rotstein Z et al, 1999; Haas J, 2000). Результаты различных исследований, однако, неоднозначны, а часто и противоположны, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования этого перспективного направления терапии РС.

### **Системная энзимотерапия**

В литературе описано иммуномодулирующее действие препаратов оральных энзимов (в состав которых входят гидролитические ферменты животного и растительного происхождения) при различных аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Рейтера и другие. В ряде публикаций отмечен положительный эффект системной энзимотерапии у больных РС (Neu-hofer, 1988, 1991). В настоящий момент в Европе проводится мультицентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности применения данных препаратов при РС (Mertin J, Vaumbachl U, 1999).

В лаборатории нейроиммунологии Института мозга человека был проведен анализ иммунологических перестроек у больных РС в ходе терапии препаратом из группы оральных энзимов – *флогэнзимом*.

В опытную группу вошли 30 больных (20 женщин и 10 мужчин) в течение 12 месяцев получавшие ежедневно стандартную дозу препарата (по 2 таб. 3 раза в день). Во всех наблюдениях диагноз РС был установлен как достоверный согласно критериям Позера. Длительность заболевания составляла от 7 до 14 лет. У 19 пациентов тип течения был определен как ремиттирующий, а у 11 – вторично прогрессирующий (в начальной стадии перехода в прогрессирующую форму). Все больные были ходячими. Возраст больных колебался от 29 до 53 лет. Степень инвалидизации по шкале EDSS (расширенная шкала инвалидизации) До начала лечения составляла от 3 до 6 баллов. Обязательным условием для включения в опытную группу было наличие не менее двух обострений за последние 2 года, время, прошедшее с последнего обострения не менее 3 месяцев.

Группу сравнения составили 30 больных РС со сходными показателями (16 женщин, 14 мужчин, возраст от 24 до 49 лет, от 2 до 6 баллов по EDSS), не получавшие препаратов с известным иммуностропным действием. Контрольную группу при изучении иммунологических перестроек составляли 30 практически здоровых лиц.

Неврологическое и иммунологическое обследование больных опытной группы и группы сравнения проводилось до курса терапии и каждые 3 месяца в дальнейшем.

Параметрами оценки клинической эффективности применения флогэнзима являлись: число обострений заболевания на пациента и прогрессирование инвалидности по шкале EDSS.

Исходно у больных выявлено снижение общего количества зрелых Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) и дисбаланс между субпопуляциями Т-клеток. Количество  $CD3^+$  лимфоцитов снижалось до 85,6% от нормы в основном за счет уменьшения уровня субпопуляции хелперных/индукторных  $CD4^+$  клеток (75,4% от нормы). В тоже время уровень эффекторных/цитотоксических лимфоцитов  $CD8^+$ , достоверно не отличался от нормальных показателей. Наличие иммунорегуляторного дисбаланса отражалось на величине соотношения хелперных/индукторных и цитотоксических лимфоцитов ( $CD4/CD8$ ), которое составляло 80% от нормы. Кроме того, отмечено увеличение количества клеток, несущих активационный маркер CD25 при одновременном снижении количества и цитотоксической активности естественных киллеров (ЕК). Количество В-лимфоцитов ( $CD22$ ) несколько превышало нормальные значения, однако различие с контролем не было достоверным.

Фагоцитарная активность нейтрофилов в НСТ-тесте характеризовалась снижением РК до 29% по сравнению с контрольной группой, в основном за счет повышения базального НСТ, который составил 321% от нормы.

При изучении уровня спонтанной и митоген-индуцированной продукции иммунocyтaми основных провоспалительных цитокинов было выявлено значительное повышение спонтанной и индуцированной продукции ФНО-альфа (280 и 390%) и ИЛ-1бета (234 и 200%) от нормы. При этом базальный уровень продукции ИЛ-6 был также несколько повышен (120%), однако различие с контролем не было достоверным. В тоже время, стимулированная продукция ИЛ-6 была достоверно снижена (70% от нормы).

Изменения субпопуляционного состава и цитокинового статуса сопровождалась гиперчувствительностью иммунокомпетентных клеток к нейроспецифическим антигенам: белку S-100, ОБМ, АНМ и галактоцереброзидам. Индекс адгезии в РГАЛ достоверно отличался от показателей контрольной группы.

По окончании 12 месячного курса терапии флогэнзимом у больных рассеянным склерозом наблюдалось увеличение общего числа Т-лимфоцитов, преимущественно за счет хелперных/индукторных клеток, количество которых не имело достоверных отличий от контроля, но достоверно отличалось от группы сравнения. Нормализация субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток сопровождалась повышением исходно сниженного соотношения хелперных/индукторных и цитотоксических лимфоцитов (CD4/CD8), повышением количества ЕК и нормализацией их цитотоксической активности. Также имело место достоверное снижение количества активированных иммуноцитов (С025).

При анализе показателей фагоцитарной активности нейтрофилов установлено, что за счет снижения показателей базального НСТ значительно увеличивался РК, который достигал 57% от нормы.

Изучение уровня продукции иммуноцитами цитокинов показало существенное снижение как спонтанной, так и индуцированной продукции ФНО-альфа и ИЛ-1бета, которые достоверно отличались от показателей группы сравнения. В тоже время наблюдалось значимое повышение индуцированной продукции ИЛ-6 при одновременном снижении спонтанной продукции последнего.

Адгезивная активность клеток в присутствии протеина S-100 несколько усиливалась, а при постановке реакции с ОБМ, АНМ и галактоцереброзидами, ИА повышался и после курса терапии достоверно не отличался от показателей контрольной группы.

При оценке клинической эффективности применения флогэнзима было показано достоверное замедление прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS, в тоже время снижение частоты обострений хотя и наблюдалось в опытной группе, но было недостоверным.

Таким образом, применение флогэнзима у больных РС сопровождалось:

- нормализацией субпопуляционной структуры иммуноцитов за счет повышения исходно сниженного количества и активности индукторных клеток;
- снижением чрезмерной активации эффекторного звена Т-клеточного иммунитета;
- тенденцией к восстановлению фагоцитарной активности нейтрофилов; восстановлением баланса цитокинового профиля пациентов;
- повышением индекса адгезии в реакции с основными нейроспецифическими антигенами, свидетельствующим об уменьшении гиперчувствительности лимфоцитов к данным нейроспецифичным антигенам и подтверждающим ослабление активности иммунопатологических процессов.

Положительные изменения со стороны иммунной системы сопровождались достоверным замедлением прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS.

Полученные нами данные свидетельствуют о перспективности применения препаратов оральных энзимов в патогенетической терапии рассеянного склероза. В настоящий момент нами проводится исследование, целью которого является разработка и оптимизация практических критериев назначения препаратов оральных энзимов больным рассеянным склерозом при различных стадиях и формах заболевания, а также, в зависимости от фоновых иммунологических показателей.

### **Трансплантация эмбриональной нервной ткани**

В последние годы активно разрабатывается принципиально новый подход к лечению большой группы заболеваний ЦНС нейродегенеративного характера, получивший в литературе название нейротрансплантация эмбриональной нервной ткани (НЭНТ). На сегодняшний день считается доказанным, что у человека существует несколько иммунологически «привилегированных» мест, в которых из-за особенностей гистогематологических барьеров введение трансплантатов не вызывает отторжения. К ним относятся: ЦНС, нервные стволы, костный мозг, семенники, передняя камера глаза. Считается также установленным, что НЭНТ не вызывает ни воспалительных, ни опухолевых процессов и представляет опасность для реципиента не более, чем обычная хирургическая операция (Галанин И.В., 1998).

Обычно пересадку делают стереотаксически, в строго определенное место мозга

реципиента, руководствуясь атласом мозга. Трансплантацию производят внутрь паренхимы мозга (интрапаренхимально), на поверхность мозга (экстрапаренхимально) или в полости желудочков мозга или искусственно сделанные полости в мозге. При правильно проведенной операции трансплантаты приживляются в 80-95% случаев. Тяжелыми заболеваниями, при которых была применена НЭНТ, являются паркинсонизм и эпилепсия, различные виды деменции. Хорошие результаты получены после, пока еще немногочисленных, операций с применением НЭНТ при таких заболеваниях, как детский церебральный паралич, последствия ишемических инсультов, тяжелые черепно-мозговые травмы, болезнь Альцгеймера, хорея Гентингтона, шизофрения. Стоит упомянуть, что речь идет о тяжелых формах болезней, не поддающихся традиционным формам терапии. Высокую эффективность в условиях клиники показали результаты операций ТЭНТ в спинной мозг у больных с частичным или полным перерывом спинного мозга.

17 марта 1988 года на медицинском Ученом Совете Минздрава СССР было получено разрешение на проведение операций по трансплантации эмбриональной нервной ткани больным в Институте мозга человека РАН. Была изучена динамика иммунологических параметров до и после ТЭНТ у 39 пациентов с различными нозологическими формами поражений ЦНС (из них 5 пациентов – с РС) (Гурчин Ф.А., Акимова И.М., Столяров И.Д. и др., 2000). Периферическую кровь исследовали до трансплантации и на 7-10 сутки после операции. Для получения информации о состоянии иммунной системы произведена оценка субпопуляций лимфоцитов  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD22^+$ , определены фагоцитарная активность нейтрофилов в тесте восстановления нитросинего тетразолия и чувствительность иммуноцитов к нейроантигенам (мембранозный антиген, глиальный белок S-100, галактоцереброзиды-C 1 типа и основной белок миелина) с помощью реакции торможения адгезии лимфоцитов. Всем больным проведены контрольные неврологические осмотры и электроэнцефалографический (ЭЭГ) мониторинг.

Отчетливый клинико-физиологический эффект достигнут в 84% наблюдений. Выявлено, что ТЭНТ в ранние сроки после операции способствует нормализации иммунологических показателей в 69% наблюдений, что может служить одним из прогностических критериев оценки эффективности лечения.

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности использования трансплантации эмбриональной нервной ткани головного и спинного мозга человека в лечении различных нозологических форм неврологических заболеваний, в том числе РС, и открывают, наряду с традиционным медикаментозным лечением, возможности клинического применения этого метода.

Помимо ТЭНТ, в последние годы обсуждается возможность пересадки миелинообразующих клеток в очаги демиелинизации. Экспериментальные модели могут служить базисом для разработки стереотаксической ауто трансплантации в зоны очагов поражения ЦНС. Возможно использование предшественников глиальных клеток, получаемых из эмбриональных стволовых клеток. В настоящее время подобная техника разработана на клетках грызунов. Ее адаптация с целью получения предшественников глиальных клеток человека сможет реализовать гипотетическую возможность создания ремиелинизирующей терапии для лечения РС. Из ткани периферических нервов для аутологичной трансплантации может быть извлечено значительное количество шванновских клеток. Возможности данных клеток во многом зависят от наличия астроцитов. В настоящее время дискутируется вопрос об ингибирующем влиянии микроокружения очага деструкции на трансплантируемые клетки и возможные клинические эффекты, связанные с наличием или отсутствием разрушения аксонов (Blakemore W, 2000).

### **Трансплантация костного мозга**

Теоретической предпосылкой для разработки данного метода терапии послужили экспериментальные исследования, показавшие, что при РС стволовая полипотентная клетка является генетически стабильной, а аутореактивный клон Т-лимфоцитов формируется на более низком уровне дифференцировки клеток. Следовательно, путем применения иммуноаблативной терапии с последующей трансплантацией костного мозга или



периферических стволовых кроветворных клеток, возможно добиться радикальной санации лимфатической системы от патологического клона Т-лимфоцитов, а затем реконструировать нормальную иммунную систему. В ряде экспериментальных и клинических работ было показано, что проведение активных курсов иммуносупрессии (высокие дозы цитостатиков, тотальное облучение лимфоцитов) с последующей трансплантацией костного мозга или стволовых кроветворных клеток периферической крови приводит к положительному эффекту на животных моделях ЭАЭ и у больных РС (Burt RK, Traynor AE, Cohen B et al, 1998; Karussis D, Vourka-Karussis U, Mizrachi-Koll R, Abramsky O, 1999; van Bekkum DW, 2000).

В феврале 1998 года в Милане проводилась первая согласительная конференция Европейской группы трансплантации костного мозга, участие в которой приняли представители 16 европейских стран, США и государств Южной Америки. Целью Конференции были разработка основных критериев отбора пациентов, определение оптимальных схем терапии, стандартизация оценки эффективности лечения, создание интернациональной рабочей группы для оценки эффективности и безопасности данного метода лечения больных РС (Blood and Marrow Transplantation and the MS Study Group, 2000).

На сегодняшний день в мире проведено около ста пересадок у пациентов с неэффективностью традиционной терапии, активным прогрессирующим заболеванием (Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A et al, 2000; Mandalfino P, Rice G, Smith A et al, 2000; Kozak T, Navrdova E, Pit'hajetal, 2000).

В России первая операция по трансплантации стволовых кроветворных клеток периферической крови при РС по протоколу Европейской группы трансплантации костного мозга была проведена на кафедре гематологии и клинической иммунологии, совместно с кафедрой нервных болезней Военно-Медицинской Академии в 1999 году. По данным Новика А.А. и др. (Новик А.А., Одинак М.М., Мельниченко В.Я. с соавт., 2001) на начало 2001 года выполнены три подобные операции. У всех больных после операции достигнута стабилизация в неврологическом статусе с отчетливой положительной динамикой показателей качества жизни.

В связи с высокой вероятностью развития серьезных побочных эффектов, трансплантации стволовых кроветворных клеток проводятся, как правило, при злокачественных, быстро прогрессирующих вариантах течения рассеянного склероза при отсутствии эффекта от комбинированной иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, хотя и показана перспективность данной технологии в лечении РС, необходимы дальнейшие многолетние исследования, которые позволят определить место этого метода лечения в клинической практике.

### **Воздействие на цитокиновый статус и молекулы адгезии**

Клинические испытания, продемонстрировавшие эффективность применения ИФН-бета при РС, послужили толчком к активному исследованию возможности применения препаратов – антагонистов провоспалительных и индукторов продукции противовоспалительных цитокинов у этих больных. Особое внимание привлекают ключевые провоспалительные цитокины: ФНО-альфа, ИФН-гамма, ИЛ-12 (Hohlfeld R, 1996). На разных стадиях доклинического и первых этапах клинического испытания находятся антагонисты ФНО-альфа, растворимые рецепторы, блокирующие ФНО-альфа, ИФН-гамма, блокирующие антитела к данным цитокинам (Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2001).

С другой стороны, исследуется возможность применения ключевых противовоспалительных цитокинов: ТРФ-бета и ИЛ-10. На экспериментальных моделях показано, что ТРФ-бета замедляет развитие и препятствует обострениям ЭАЭ (Ishikawa M, Jin Y, Guo H et al, 1999). Основными механизмами положительного действия цитокина являются уменьшение инфильтрации макрофагами тканей мозга, блокирование сигнала ИЛ-12 на Т-клетки и апоптоз CD4+ Т-лимфоцитов, индуцированный повышением продукции NO дендритными клетками (Bright JJ, Sriram S, 1998; Drescher KM, Murray PD, Lin X et al, 2000; Jin YX, Xu LY, Guo H et al, 2000). Однако, при применении у больных ВП-РС в первой фазе клинического исследования была показана высокая нефротоксичность ТРФ-бета при отсутствии замедления прогрессирующего заболевания (Calabresi PA, Fields NS, Maloni HW et

al, 1998). ИЛ-10 обладает сходным с ТРФ-бета клиническим действием у животных с ЭАЭ. Основным механизмом в данном случае является подавление экспрессии мРНК и секреции иммуноцитами ИФН-гамма, а также снижение инфильтрации ЦНС иммуно-компетентными клетками (Xu LY, Ishikawa M, Huang YM et al, 2000). В последние годы важное значение в развитии воспалительных изменений при аутоиммунных заболеваниях (в том числе при РС) придают хемокинам – местным медиаторам воспаления. Недавно опубликованы результаты исследования, продемонстрировавшего ключевую роль хемокина CXCL10 в воспалительной демиелинизации на животной модели РС (Liu MT, Keirstead HS, Lane TE, 2001). Блокирование данного хемокина нейтрализующими антителами значительно замедляло прогрессирование демиелинизации. По мнению авторов, применение нейтрализующих антител к ключевым хемокинам можно рассматривать, как новую стратегию в терапии РС и других хронических аутоиммунных заболеваний.

Блокирующие антитела к молекулам адгезии также могут оказать противовоспалительное действие при РС за счет селективного влияния на проницаемость ГЭБ иммунокомпетентными клетками. Наиболее интересными на сегодняшний день представляются результаты II фазы клинического испытания препарата Antegren – рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к молекуле адгезии альфа-4-бета интегрину (Miller D, Khah O, Sheremata W et al, 2001). Установлено, что препарат блокирует VLA-4/VCAM-1 путь, предотвращая миграцию лимфоцитов через эндотелий в ткани, снижая тем самым, возможность образования новых воспалительных очагов в головном мозге. 213 больных РР и ВП-РС в 26 центрах США, Канады и Великобритании получали Antegren (3 или 6 мг на кг массы тела) или плацебо, внутривенно каждые 4 недели в течение 6 месяцев. После окончания курса терапии отмечено достоверное снижение частоты образования новых очагов на МРТ в обеих группах пациентов, получавших препарат по сравнению с плацебо. Также в обеих группах по сравнению с группой плацебо достоверно выше было количество больных без обострений. Основываясь на этих данных организуется III этап двойного-слепого плацебо-контролируемого клинического исследования препарата Antegren у больных РС. Предполагается, что пациенты не будут получать иную иммуномодулирующую терапию. Возможность стероидной терапии при обострении не исключается.

Необходимо отметить, что недостатком вышеописанных методик является их неспецифичность и системность действия. В связи с этим возможно развитие серьезных побочных эффектов, связанных с воздействием на другие органы и системы.

### **Т-клеточные вакцины**

Данный метод основан на возможности сенсibilизации собственных Т-лимфоцитов больного к аутореактивным (сенсibilизированным к ОБМ) Тх1. В первоначальных исследованиях для вакцинации животных применялись инактивированные клоны ОБМ-специфических Т-клеток. В настоящее время предпочтение отдается вакцинам на основе пептидов ТКР с вариабельной частью BV5S2, BV6S5, and BV13SI (как наиболее часто встречающимся у больных РС). Применение данных вакцин у 171 больного РС (Van-denbark AA, Morgan E, Bartholomew R et al, 2001) показало наличие положительного клинического эффекта, хорошую переносимость и безопасность метода.

**Оральная толерантность** – давно известный метод индукции антигенспецифической иммунной толерантности. Механизм выработки оральной толерантности связан с воздействием пептидов, принимаемых *per os* на иммунокомпетентные клетки ЖКТ и носит дозозависимый характер. Прием низких доз антигена индуцирует регуляторные Т-клетки, которые секретируют противовоспалительные цитокины (ТРФ-бета, ИЛ-10, ИЛ-4). Более высокие дозы антигена индуцируют анергию или деплецию клеток, специфичных к данному антигену. Попытки применения смеси пептидов ОБМ и ПЛП у больных рассеянным склерозом (препарат милорал) не дали достоверных положительных результатов (Francis G, Evans A, Panitch H, 1997), что связано, по мнению ряда авторов (Howard L, 1999) с применением смеси различных недостаточно специфичных пептидов. Решением проблемы может стать пероральное применение копаксона, являющегося аналогом наиболее

энцефалитогенного и иммуногенного участка в составе ОБМ (Teitelbaum D, Arnon R, Sela M, 1999).

### **Другие перспективные методы иммунотерапии РС**

Помимо вышеописанных методик, в настоящее время ведутся исследования в области разработки и возможности применения при РС агентов, блокирующих передачу информации с антигенпрезентирующих клеток на лимфоциты, нейтрализующих антител к поверхностным рецепторам Т-клеток, препаратов, имитирующих фрагменты тримолекулярного комплекса. Большое внимание привлекают возможности геннотерапии (Croxford JL, Triantaphyllopoulos K, Podhajcer OL et al, 1998) и использование ростовых нейротрофических факторов, способствующих регенерации нервной ткани (Villoslada P, Nau-ser SL, Bartke I et al, 2000).

### **СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

Заболевание включает в себя множество различных симптомов и осложнений, снижающих качество жизни больных. Наиболее частыми симптомами при РС являются: нарушения чувствительности, головокружения, патологическая хроническая усталость, нарушение функции тазовых органов, спастичность. Терапия, направленная на снятие или смягчение симптомов болезни, может значительно повысить качество жизни пациентов и замедлить развитие инвалидизации.

Необходимо отметить, что неспецифические для РС неблагоприятные факторы – стресс, тревога, депрессия, нарушения сна, дефицит витаминов и микроэлементов, несбалансированная диета и другие – могут значительно ухудшать состояние больного и способствовать нарастанию симптоматики. В связи с этим, перед назначением специфической медикаментозной терапии, необходимо провести коррекцию образа жизни, диеты и психологического состояния больного.

#### **Нарушения чувствительности**

В виде различных парестезии, дизестезий и гиперпатий – достаточно частый симптом РС. Медикаментозное лечение обычно назначается только при выраженных болях или дизестезиях. Положительным эффектом обладают комбинированные препараты витаминов группы В (нейромультивит, мильгамма). Пароксизмальные болевые симптомы, такие как «электрические» прострелы, синдром Лермитта хорошо купируются антиэпилептическими препаратами (карбамазепин, фенитоин). При хронических болях в конечностях по типу дизестезий положительный эффект может достигаться назначением антидепрессантов (амитриптилин, имипрамин и др.).

#### **Патологическая хроническая утомляемость (усталость)**

Симптом часто встречающийся даже на ранних стадиях РС, у больных без выраженного неврологического дефицита, и значительно снижающий работоспособность и качество жизни пациентов. В терапии хронической усталости используются как немедикаментозные (специальные физические упражнения, психотерапия, закаливающие процедуры), так и медикаментозные средства. Из лекарственных средств чаще всего используются амантадин (дофаминергическое средство, обычно применяется 200 мг/сутки) и пемолин (стимулятор ЦНС, суточная доза – 18,75-187,5 мг). Проводятся испытания новых препаратов для лечения хронической усталости – это селегилин, 4-амидопиридин, семакс, глицин, антидепрессанты, антагонисты кальция и др.

#### **Нарушения мочеиспускания**

В той или иной степени встречаются у 70–90% пациентов с РС и являются инвалидизирующим, для многих больных наиболее тяжелым симптомом заболевания, ограничивающим их социальную активность и снижающим качество жизни. Кроме того, нарушения мочеиспускания могут стать причиной такого серьезного осложнения как урологическая инфекция.

Для медикаментозной коррекции нарушений мочеиспускания используются в основном следующие препараты.

Оксибутин – антихолинергический препарат, блокирующий в основном мускариновые рецепторы подтипа М3, за счет чего снижается сократимость гиперрефлекторного мочевого пузыря. Препарат используется для лечения учащенного мочеиспускания и периодического недержания мочи у больных с гиперрефлексией детрузора. Терапию оксибутином начинают с 2,5 мг с постепенным повышением до 10-15 мг в сутки. Побочные эффекты связаны с системным действием препарата на мускариновые рецепторы в других органах и включают в себя сухость во рту, запоры, нечеткость зрения.

Толтеродин (детрузитол) также относится к классу антихолинергических препаратов. По сравнению с оксибутином, препарат обладает большей избирательностью действия на М2 и М3 рецепторы мочевого пузыря, в связи с чем реже вызывает побочные эффекты. Оптимальная дозировка – 2 мг 2 раза в день. Также как для оксибутина, противопоказанием к применению детрузитола является закрыто-угольная форма глаукомы.

При непереносимости или отсутствии эффекта от перечисленных препаратов, возможно применение блокаторов кальциевых каналов (нифедипин), агонистов ГАМК (диазепам) или трициклических антидепрессантов (имипрамин).

Десмопрессин – синтетический аналог антидиуретического гормона, уменьшает образование мочи за счет повышения реабсорбции в собирательных канальцах почек. Чаще всего препарат назначается интраназально у больных с двигательными проблемами и частыми императивными позывами и эпизодами недержания мочи. Побочные эффекты (гипонатриемия, периферические отеки, повышение артериального давления) встречаются достаточно редко.

Из немедикаментозных методов лечения нарушений мочеиспускания при РС могут применяться вибрационная стимуляция, периодическая катетеризация, электрические и магнитные стимуляции, тренировка мышц тазового дна. К хирургическим методам лечения дисфункции мочевого пузыря при РС относят надлобковую цистотомию, сфинктеротомию, сфинктерные стенты, цистопластику, неполную везикотомию и суправезикальную нефростому.

## **Нарушения стула**

Механизмы развития дисфункции кишечника при РС не вполне ясны. Основными симптомами, эпизодически отмечаемыми более чем половиной больных, являются запоры и недержание кала. Специфического лечения данных больных не разработано — применяются традиционные способы, такие как средства, размягчающие стул и увеличивающие его объем в сочетании со стимулирующими слабительными. При отсутствии эффекта от этих препаратов прибегают к клизмам. Важное значение придается диетам с большим содержанием балластных веществ, растительных масел, употреблению достаточного количества жидкости.

## **Спастичность**

Ограничение подвижности больных РС часто связано со значительным повышением мышечного тонуса по спастическому типу, преимущественно в нижних конечностях. Основой лечения нарушений мышечного тонуса должны быть специальные упражнения под руководством и контролем специалиста по лечебной физкультуре. Лекарственная терапия должна играть роль дополнительной и подбираться индивидуально каждому больному. Это связано с тем, что большинство препаратов, снижающих тонус, увеличивают слабость парализованных конечностей и могут приводить к ухудшению состояния пациента. Поэтому доза антиспастического препарата постепенно увеличивается с минимальной до оптимальной, когда уменьшается спастичность, но нет нарастания слабости. Для лечения спастичности чаще всего используются препараты: мидокалм, баклофен, сирдалуд, диазепам.

Мидокалм – антиспастический препарат центрального действия, угнетающий каудальную часть ретикулярной формации и обладающий Н-холинолитическим действием, начальная доза препарата – 150 мг/ день (можно увеличивать до 1,0 г с шагом 150 мг в два дня). При необходимости более сильного антиспастического действия, возможно применение ампулированной формы препарата – 1-3 мл внутримышечно, как монотерапия, или

в сочетании с приемом внутрь. Необходимо учитывать, что мидокалм обладает сосудорасширяющим действием, в связи, с чем возможно развитие артериальной гипотонии.

Баклофен (лиоресал) – агонист ГАМК-В рецепторов. Препарат оказывает угнетающее действие на моно и полисинаптические рефлексy на уровне спинного мозга. Баклофен снижает мышечную ригидность и выраженность болезненных мышечных спазмов. Оптимальная суточная дозировка препарата 15-60 мг (начиная с 5 мг/день, увеличивать на 2,5-5мг каждые три дня). К основным побочным эффектам относятся: сонливость, депрессия, гипотония и головокружения. Сирдалуд (tizанидин) – относительно новый антиспастический препарат - оказывает воздействие на центральные альфа-2-адренорецепторы, предотвращая выброс возбуждающих аминокислот из пресинаптических окончаний спинальных интернейронов. Оптимальная суточная доза – 6-8 мг (до 30 мг/день) в 2-3 приема. Препарат уменьшает выраженность клонусов. Основные побочные эффекты – гипотензия, сонливость и сухость во рту.

Бензодиазепины (диазепам, клоназепам) снижают спастичность, активизируя ГАМК-А рецепторы в различных отделах ЦНС. Вероятный механизм действия препаратов связан с повышением пресинаптического торможения на спинальном уровне и снижением влияния нейронов ствола мозга на спинномозговые нейроны. Применение препаратов данной группы ограничивается побочными эффектами в виде нарастания мышечной слабости, атаксии, сонливостью и нарушениями ритма сна, лекарственной зависимости при длительном приеме препаратов.

Дантролен оказывает периферическое действие на уровне скелетных мышц через подавление выброса ионов кальция из саркоплазматического ретикулума. Дантролен снижает повышенный мышечный тонус и может уменьшать выраженность мышечных спазмов. Препарат нашел свое применение у тяжелых больных, уход за которыми осложняется выраженной спастичностью. Основные побочные эффекты – тошнота, сонливость, гепатотоксичность (при высоких дозах).

В последние годы для лечения локальных мышечных гипертонусов активно используются инъекции ботулотоксина. При введении препарата блокируется выброс ацетилхолина и нарушается передача нервного импульса в нейромышечном соединении. Этот метод является наиболее эффективным из описанных и используется даже при развитии спастических контрактур. Лимитирующими факторами являются высокая стоимость и необходимость специальных навыков при введении препарата. Побочные эффекты наблюдаются редко, это в основном, гриппоподобный синдром и распространение мышечной слабости на соседние группы мышц.

В случаях тяжелой спастичности у длительно болеющих обездвиженных больных возможно применение необратимых методов, такие как введение фенола или алкоголя интратекально или по ходу нервных стволов, задняя и передняя ризотомия, миотомия, периферическая избирательная нейротомия, ортопедические вмешательства с тенотомией.

## **Головокружение**

Для лечения постоянных головокружений при РС наиболее часто назначаются антигистаминные препараты, использующиеся для предупреждения «укачивания» (морской болезни). Это дименгидринат (драмина), дифенгидрамин (бонин) и другие. Также могут применяться препараты скопаламина и бензодиазепиновые транквилизаторы (диазепам, клоназепам). В последние годы широкое применение получают препараты бетагистина (микрозер, бетасерк).

## **Тремор**

У больных РС чаще всего наблюдается тремор действия, так называемый интенционный тремор, связанный с поражением мозжечка и его эфферентных путей. Тремор при РС очень плохо поддается лечению. Предлагаемые различные схемы медикаментов обладают малой эффективностью и непродолжительным действием. Наиболее часто используются высокие дозы витаминов группы В (в основном В6), бетаблокаторы (чаще анаприлин),

трициклические антидепрессанты. Исследуются новые противоэпилептические препараты, блокаторы кальциевых каналов и антагонисты серотонина.

Разрабатываются немедикаментозные методы лечения тремора: кинезиотерапия, электростимуляция вентролатерального ядра таламуса, стереотаксические операции, однако все эти методы находятся на стадии клинических испытаний.

### **Метаболическая терапия**

Способствующая регенерации пораженной ткани и поддержанию баланса в иммунорегуляции достаточно широко применяется в комплексном лечении больных РС. Применение стандартных схем метаболических препаратов разных групп (ноотропов, антиоксидантов, адаптогенов, витаминов и др.) широко распространено, хотя их эффективность при РС и не доказана в контролируемых исследованиях.

В связи с этим, большой интерес представляет поиск новых средств метаболической терапии РС (в том числе препаратов традиционной восточной медицины, еще не получивших в России и странах Запада широкого распространения).

Нами проведено пилотное исследование аюрведического фитопрепарата «Стресском» у больных рассеянным склерозом (Ильвес А.Г., Столяров И.Д. 2001). «Стресском» представляет собой капсулы, содержащие по 300 мг сухого экстракта корней ашвагандха (*Withania somnifera*), высокую биологическую активность которой связывают с высоким содержанием фитостероидов, лигнанов, флавоногликозидов, а также особых азотистых соединений, называемых витанлоидами (сомниферин и витанон). По представлениям аюрведической медицины, ашвагандха обладает широким спектром действия на человеческий организм и может использоваться как «расаяна», то есть растение с выраженным омолаживающим эффектом (адаптоген, ноотроп, антиоксидант, анаболик, иммуномодулятор). Препараты на основе ашва-гандхи в последние годы прошли клинические испытания и разрешены к применению в России, США и ряде стран Западной Европы.

Целью нашего исследования была оценка переносимости и безопасности препарата у лиц, страдающих рассеянным склерозом, а также его эффект на субъективные жалобы больных.

15 пациентов (11 женщин и 4 мужчин) с достоверным РС согласно критериям Позера получали препарат «Стресском» в суточной дозе 900мг (1 капсула 3 раза в день) ежедневно в течение 20 дней. У всех больных была диагностирована ремиттирующая форма течения заболевания, стадия ремиссии. Средний возраст пациентов составлял 34,3 (5,6) лет. Длительность заболевания от 2 до 14 лет. Инвалидизация по шкале EDSS колебалась от 1,5 до 5,5 баллов.

Переносимость препарата была хорошей. За время наблюдения не было отмечено ни одного случая побочных эффектов. Все больные, получавшие «Стресском», отмечали улучшение самочувствия: 13 пациентов – уменьшение утомляемости и повышение работоспособности, 9 больных – улучшение сна и нормализацию настроения, 5 – уменьшение головокружения и шаткости походки, 2 – уменьшение парестезии в руках, одна пациентка отметила значительное урежение императивных позывов и снижение тонуса в нижних конечностях.

Таким образом, применение препарата «Стресском» у больных рассеянным склерозом сопровождалось уменьшением выраженности субъективных симптомов без наличия каких-либо нежелательных эффектов.

Представляется целесообразным проведение контролируемых клинических испытаний данного препарата, который потенциально может занять важное место в симптоматической терапии рассеянного склероза.

Перспективным направлением метаболической терапии рассеянного склероза является применение высокодозных комбинированных препаратов витаминов группы В. В России наибольшее распространение получил «Нейромультивит» (производство фирмы Ланнахер – Австрия), в состав одной таблетки которого входят: 100 мг тиамин, 200 мг пиридоксин и 200 мг цианкобаламина. Высокая нейрометаболическая активность нейромультивита связана

с комплексным воздействием витаминов, входящих в его состав на различные звенья патогенеза заболеваний нервной системы. Тиамин (витамин В1) в организме превращается в кокарбоксилазу – кофермент многих энзимных реакций. Тиамин препятствует гликозилированию белков, обладает антиоксидантной активностью, регулирует проведение нервного импульса, влияя на передачу возбуждения. Пиридоксин (витамин В6) участвует в биосинтезе нейромедиаторов (дофамин, норадреналин, серотонин, ГАМК и др.), декарбоксилировании, дезаминировании аминокислот, препятствует накоплению аммиака, ускоряет регенеративные процессы в нервной ткани. Цианкобаламин (витамин В12) необходим для нормального кроветворения и созревания эритроцитов, участвует в синтезе миелиновой оболочки.

Наиболее часто нейромультивит применяется при лечении полинейропатий различного генеза (иммуноопосредованных, токсических, эндокринных, дефицитарных). При рассеянном склерозе нейромультивит может применяться, как профилактическими курсами – по 4-6 недель весной и осенью (назначается по 1 таблетке 3 раза в день после еды), так и при обострениях заболевания, в комплексе с другими препаратами. По нашим наблюдениям, включение нейромультивита в схему лечения РС, приводит к быстрому улучшению субъективного состояния пациентов, регрессу неврологической симптоматики и уменьшению длительности обострения. К достоинствам препарата относятся также отличная переносимость, пероральный способ применения, сравнительно невысокая курсовая стоимость лечения.

### **Электромагнитная стимуляция головного и спинного мозга**

В настоящее время актуальной проблемой остается использование эффективного и в тоже время экономически доступного метода симптоматического лечения РС. В решении этой задачи представляется перспективным применение импульсных магнитных полей. Воздействие импульсных магнитных волн синусоидального типа приводит к стабилизации потенциала покоя нервной клетки и оптимизации системы  $Ca^{2+}$  каналов, нормализации синтеза нейротрансмиттеров – серотонина и гамма-аминомасляной кислоты. Благодаря этому разрешается дисфункция синаптической проводимости, определяющая во многом выраженность неврологического дефицита.

Рядом зарубежных исследователей получены положительные результаты транскраниальной магнитной стимуляции у больных с РС (Holzknecht C et al, 1999). Магнитная стимуляция применялась у 29 пациентов РС с различной степенью выраженности спастичности и мышечной слабости. У 18 пациентов (62%), прошедших полный курс лечения, отмечен значительный регресс мышечного гипертонуса, увеличение силы в конечностях и положительные изменения в чувствительной сфере. Применение низкочастотных магнитных полей пТл-диапазона у 34 больных с РС (Sandyk R et al, 1992-1999) способствовало полному восстановлению способности самостоятельного передвижения и самообслуживания (если такие нарушения были до лечения), частичному регрессу неврологического дефицита, улучшению когнитивных функций.

С 1993 года в Институте мозга человека РАН исследуются возможности применения импульсной электромагнитной стимуляции при неврологической патологии. В проведенных в ИМЧ пилотных исследованиях показано, что применение импульсных транскраниальных магнитных стимуляций может быть использовано в комплексной реабилитации неврологических больных (Лысков Е.Б., Алексанян З.А., Столяров И.Д. и др., 2000). Положительный эффект связан с нормализацией нейрофизиологических и иммунологических показателей и психоэмоционального статуса пациентов. С 2001 года при поддержке Российского Гуманитарного Научного Фонда в ИМЧ проводится исследование, основной целью которого является разработка оптимальных режимов импульсной магнитной стимуляции головного и спинного мозга, позволяющих проводить медицинскую реабилитацию инвалидов с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС.

## РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Медико-социальная реабилитация является одной из наиболее важных составляющих медицинской помощи больным рассеянным склерозом. Состояние больных РС тесно связано с их нейропсихологическим состоянием, участием в повседневной жизни и производственной деятельности. В прошлом пациентам с РС предписывалось резкое сокращение всех видов деятельности и даже строгий постельный режим в течение длительного времени, что приводило к усилению спастического тонуса, инфекционным и другим осложнениям. Сейчас клиницисты придерживаются другого мнения. Они рекомендуют пациентам сохранять максимальную, но соответствующую состоянию пациента и исключающую частое переутомление активность во всех областях жизнедеятельности. Доказано, что изоляция неблагоприятно влияет на течение заболевания и может повысить частоту осложнений. Важным шагом вперед явилось понимание того, что нормальные проявления жизнедеятельности (физические и психологические) и возникший на их основе нормальный стресс не играют существенной роли в процессе развития заболевания и ухудшения клинической картины.

Реабилитационный процесс складывается из пяти основных направлений – психо-социальной, социально-медицинской, социально-бытовой, профессиональной и гражданско-правовой реабилитации. Уровни проведения реабилитационного процесса предполагают работу с различными категориями реабилитируемых: а) внутрисемейная реабилитация – индивидуально с самим инвалидом, больным РС, членами семьи инвалида (отдельно супружеская часть реабилитации), детьми инвалидов; б) реабилитация в трудовых коллективах, во внесемейном окружении инвалида.

Наиболее важным в РП представляется (Власов Я.В., 2001):

- вовлечение в процесс медико-социальной реабилитации реабилитационных центров и обучение их персонала работе с этой группой инвалидов;
- формирование понятия «социальной реабилитации инвалидов, больных рассеянным склерозом» с позиции «внутрисемейной реабилитации инвалидов»;
- разработка комплекса социальных, медицинских, психологических и юридических мероприятий для всестороннего подхода к вопросу социальной адаптации инвалида, больного РС к социальной среде.

Существует *активная* реабилитация, в ходе которой больной самостоятельно осуществляет действия по восстановлению утраченных функций, и *пассивная* реабилитация, которая включает в себя особые формы лечения, осуществляемые в отношении больного силами специалистов или при помощи специального медицинского оборудования, которые сам больной провести не в состоянии (Майда Е., 1999). В процессе течения заболевания только медикаментозного лечения недостаточно. Если постоянно не прилагать усилия по восстановлению нарушенных функций или по крайней мере по сохранению имеющихся, используя все возможности восстановительного лечения в рамках нейрореабилитации, то поврежденная нервная постепенно будет утрачивать свои способности даже если у больного нет обострения заболевания.

Характер реабилитации зависит от типа течения заболевания (Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н., 1997). При ремиттирующем течении РС трудно предвидеть время следующего обострения. Поэтому, неопределенность для некоторых больных оказывается хуже, чем сама реальность. На ранних стадиях заболевания долгосрочный прогноз труден. Существует мнение, что результаты иммунологического исследования и особенно данные МРТ имеют



определенное прогностическое значение, хотя наиболее информативный показатель – особенности течения РС в первые 5 лет. На стадии полной стойкой ремиссии решающее значение имеют психокорректирующие мероприятия, нейропсихологическое консультирование, создание адекватной обстановки в семье. Необходимо предупредить больного о возможных неблагоприятных влияниях, таких как инфекции, психоэмоциональные перегрузки, интоксикации, беременность, перегревание (горячий душ, прямые солнечные лучи, физиотерапевтические процедуры).

Новые достижения симптоматического лечения РС, антибактериальной терапии инфекционных осложнений, патогенетического лечения (в меньшей степени) привели к увеличению средней продолжительности жизни в среднем более 40 лет с момента установления диагноза РС до смерти по причине данного заболевания. Во всем мире популяция больных с РС стала значительно старше. Поэтому особенно важна реабилитация больных с длительным течением заболевания, которое выражается неврологическими нарушениями и медленной прогрессией РС.

Цель *реабилитации* при рассеянном склерозе состоит в функциональной независимости больного, сведении его нетрудоспособности к минимуму. Важно сохранить роль больного в семье, на работе и в обществе. Желательно настроить пациента и членов его семьи на более активное участие больного в домашних делах, а также применение максимальных усилий при самообслуживании. Многие приемы, способствующие адаптации больного к имеющимся нарушениям, приближаются по эффективности к симптоматической терапии. Например, временная повязка на глаз при диплопии (двоении) может быть более эффективна, чем некоторые дорогостоящие метаболические препараты. По общему мнению, необходимо максимально сохранить участие больного в производственной деятельности, даже при высокой степени инвалидности. В большинстве случаев эффективным методом медико-социальной реабилитации и стабилизации течения заболевания является работа на дому. Рекомендации по ограничению производственной деятельности надо давать крайне осторожно, учитывая высокий процент случаев с доброкачественным течением заболевания. У пациентов, относящихся к специалистам умственного труда, работоспособность может долго сохраняться и поэтому ранний перевод на инвалидность часто приносит только вред. По нашим данным, наиболее существенно на трудоспособность влияют нейропсихологические изменения, нарушения функции тазовых органов, зрения и только потом нарушения движений. Большое значение здесь имеет активность общества больных РС. Обратим внимание, что на трудоспособность больных РС и процесс реабилитации существенно влияют нарушение познавательной способности и повышенная утомляемость.

В процессе реабилитации пациента с РС навыков невролога нередко оказывается недостаточно. Поэтому наиболее эффективные методы реабилитации основаны на междисциплинарном подходе (Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н., 1997). В рабочую группу специалистов, участвующих в нейрореабилитации при РС, кроме невролога должны входить физиотерапевт, специалист по лечебной физкультуре, нейропсихолог, логопед, диетолог, при необходимости – нейроофтальмолог, отоневролог и другие специалисты, медицинская сестра, представители социальных служб и общества больных РС, а также сам больной, его родственники и друзья. В некоторых случаях необходимо привлечение бухгалтера или юриста. Руководителем междисциплинарной бригадой является невролог.

### Таблица 18

Долгосрочные задачи реабилитации при РС в стационаре (по Н.А.Тоголян, 1999)

Задача	Исполнитель
Профилактика обострений болезни и вторичных осложнений	Все члены бригады
Симптоматическое лечение	Невролог
Информирование пациента (родственников) о проблемах, связанных с заболеванием, о возможностях их коррекции	Все члены бригады
Обучение приемам передвижения и безопасного перемещения	Физиотерапевт

Физиотерапия для уменьшения спастичности, нарушений координации, поддержания адекватного состояния мышц, нормализации тазовых функций, профилактики вторичных осложнений	Физиотерапевт
Переобучение бытовым и профессиональным навыкам для улучшения выполнения социальных ролевых обязанностей пациента	Трудотерапевт
Диагностика и коррекция дисфункции тазовых органов	Невролог, медсестра
Психологическая адаптация к проблемам, связанным с заболеванием	Все члены бригады

Наиболее перспективной формой реабилитации является реабилитация в условиях стационара (специализированные палаты или отделения). Ее преимущества (Тотолян Н. А., 1999):

- возможность использования бригадного подхода с одновременной всесторонней оценкой проблем больного и правильной постановкой задач данного курса реабилитации;
- эффективное использование рабочего времени членами мультидисциплинарной бригады;
- эффективное использование времени (расписание) и физических возможностей пациента;
- возможность занятий в группе;
- возможность для ухаживающих лиц за время пребывания пациента в стационаре решить домашние проблемы (психологическая передышка, ремонт, переезд);
- возможность гибкой смены режима «стационар – дневной стационар».

В условиях стационара не могут быть эффективно решены проблемы повседневной деятельности пациента в конкретных домашних условиях, его досуга.

Необходимость непрерывности реабилитации при РС определяет вторую по значимости форму ее проведения – систематическую реабилитационную помощь на дому. У этой формы реабилитации при РС следующие преимущества (Тотолян Н.А., 1999):

- пациент находится в привычной обстановке, в условиях психологического комфорта, в результате чего меньше выражена физическая истощаемость и занятия более эффективны;
- имеются максимальные возможности для трудотерапии;
- по данным опроса пациентов, этот вид помощи наиболее привлекателен из-за непригодности больниц к нуждам больных РС, необходимости их присутствия дома (маленькие дети) и т.д.

Амбулаторная форма реабилитации в сегодняшних условиях оказывается менее приемлемой для больных РС: у большинства пациентов есть резкие ограничения способности к передвижению, нарушения функции мочевого пузыря (повелительные позывы и недержание мочи) и быстрая истощаемость. В этих условиях физические усилия, затраченные на посещение поликлиники и эмоциональные переживания, связанные, например, с дисфункцией мочевого пузыря, могут свести до минимума потенциальную пользу занятий в амбулаторных условиях.

Психо-социальная реабилитация инвалидов, больных РС является одним из наиболее важных направлений РП и основана на личностно-ориентированной психотерапии (Власов Я.В., 2001).

Для организации психотерапевтической помощи инвалидам, больным рассеянным склерозом, предполагается проведение как индивидуальной, так и групповой психотерапии. Ведущими рабочими методами для психосоциальной реабилитации инвалидов являются метод Лурии и психологического тестирования. Обследования и рекомендации по лечению выполняются психоневрологом, психотерапевтические методики исполняются психологом. Сеансы индивидуальной психотерапии производятся по предварительной записи. Групповая психотерапия проводится с гомогенными по составу предварительно набранными группами больных. Работа с группами проводится психоневрологом (отбор инвалидов по

выраженности неврологической симптоматики, проявлению психологического дефицита и выбор методики психотерапевтического воздействия), психологом (идентификация психических нарушений, создание гомогенных групп по психоневрологическому статусу и рекомендации по методам психотерапевтического воздействия). Непосредственную работу по реабилитации инвалидов, больных РС в этом виде реабилитационных мероприятий проводит врач-психоневролог.

Для нормального проведения нейрореабилитации необходимо не пассивное, а активное участие в этом самого больного. Во многих случаях это представляется затруднительным из-за негативного отношения больного, которое является следствием недостаточной эффективности этиологической и патогенетической терапии, депрессии, нейрофизиологических изменений и высокой степени инвалидности. Поэтому одним из возможных подходов для привлечения больного в союзники является предоставление ему полной информации о его заболевании, о ходе и ожидаемых результатах лечения. Для человека, больного РС, крайне важно участвовать в программе поддерживающей терапии, которая должна быть разработана с учетом его конкретных нужд. При применении такой программы уменьшается вероятность появления проблем в будущем. Врачей необходимо обучить стратегии внесения изменений в определенные назначения. Это важно, так как пациент, страдающий РС, иногда становится крайне требовательным по отношению к исполнению его просьб. Многие врачи воспринимают такое состояние как кризисное и не пытаются бороться с ним до того, как оно превращается в основную проблему.

Следует с осторожностью относиться к рекламным обещаниям. Необходима конструктивная критика преждевременных необоснованных обещаний, которое время от времени появляется в печати, в том числе и медицинской. Для психологического состояния больного нет ничего хуже очередной несбывшейся надежды. Крушение очередных надежд, как и любой психологический стресс, при РС способствует раннему переходу к неблагоприятному вторичному прогрессированию.

Лечебная физкультура – важнейший компонент реабилитационной программы – направлена на восстановление силы в мышцах, снижение спастического тонуса и восстановление координации движений. Методист по лечебной физкультуре разрабатывает индивидуальный план лечения, ориентируясь на состояние пациента и объем нарушения движений. Комплекс лечебной физкультуры включает в первую очередь упражнения на координацию движений, являющихся частью нормальной ежедневной жизнедеятельности.

В ряде случаев эффективна методология Бобат (таблица 19).

**Таблица 19**

Основные этапы методологии Бобат в применении к лечению больных РС в зависимости от тяжести клинического состояния пациента (Mertin JM, Paeth B, 1994, с изменениями и дополнениями Гусева Е.И., Деминой Т.Л., Бойко А.Н., 1997)

<b>Тяжесть заболевания согласно шкале Куртцке (EDSS или DSS)</b>	<b>Мероприятия</b>
0-2 балла	Нормализация постурального контроля Восстановление координированной последовательности движений
3-5 баллов	Нормализация постурального контроля Торможение или уменьшение компенсаторных приемов, разработанных самим больным (например, излишнее использование рук) Восстановление координированной последовательности движений Восстановление нормального равновесия в вертикальном положении и при ходьбе
6-7 баллов	Восстановление координированной последовательности движений, упражнения на сохранение максимального диапазона движений Использование компенсаторных приемов больного и разработка новых методов, позволяющих поддерживать максимальную эффективность повседневной жизнедеятельности больного, обучение

	<p>больного этим методам Упражнения на сохранение оптимального равновесия в вертикальном положении Улучшение постурального тонуса в группах мышц, имеющих максимальные нагрузки Обучение лиц, осуществляющих уход за больным</p>
Более 7 баллов	<p>Обучение лиц, осуществляющих уход за больным (основные методы поддержания правильного положения, поддержки передвижения, использования технических средств передвижения) Упражнения и лечебные воздействия, направленные на предотвращение контрактур мышц и суставов, инфекционных и других осложнений (пневмоний, пролежней и т.п.) Адаптация комплекса упражнений к возможностям больного и ухаживающего лица</p>

Этот метод регуляции постурального мышечного тонуса основан на принципе реципрокной иннервации. Используются команды на сокращение отдельной мышцы или группы мышц (концентрическое сокращение агониста), сопровождающиеся командой на растягивание (эксцентрическое сокращение антагониста). Такая взаимная иннервация является основным фактором взаимодействия между мышечными группами и отдельными мышцами, например, вокруг одного или двух суставов (Mertin J.M. и Paeth B. 1994). В соответствии с концепцией Бобат, нарушения мышечного тонуса можно уменьшить при помощи воздействия на ключевые точки постурального контроля: центральные ключевые точки туловища, плечевого и тазового пояса, периферические ключевые точки кистей рук и стопы. Используя эти точки, физиотерапевт может усилить контроль мышечной активности. Моделирование рефлекторного торможения двигательной функции способствует восстановлению нормальной последовательности движений. В результате регулярного повторения этих действий начинается процесс восстановления двигательных навыков. Здесь используется способность ЦНС к перераспределению функций. Лечение должно постоянно корректироваться в зависимости от состояния больного и имеющихся на данный момент времени двигательных нарушений.

Успех этой терапии основан на постоянном использовании данного метода. После выписки из специализированного центра терапия обязательно должна быть продолжена самим больным или ухаживающим лицом дома. Регулярные упражнения по этому методу в сочетании с комплексом лечебной физкультуры, а при легкой и средней степени тяжести заболевания – в сочетании с неустойчивыми занятиями спортом, является эффективным средством нейрореабилитации. В то же время любые упражнения, повышающие температуру тела, могут кратковременно ухудшать клиническое состояние больных РС, возможно преходящее ощущение усталости. Эти особенности являются причиной, что некоторые больные РС, особенно на фоне депрессии, отказываются выполнять реабилитационные упражнения. При наличии симптома усталости для сохранения работоспособности целесообразна коррекция режима труда и отдыха. Необходимо максимально использовать авторитет лечащего врача и родственников, чтобы убедить пациента, что эта терапия является столь же важной, как и прием фармакологических препаратов.

В заключение, следует отметить, что медико-социальная реабилитация является важным составляющим схемы лечения больных РС и должна проводиться при постоянном взаимодействии лечащего врача и пациента.

## МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ РАБОТА С БОЛЬНЫМИ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

**Медико-социальная работа (МСР)** – это комплекс интегрированных мероприятий (медицинских, социальных, психологических, юридических, педагогических), направленных на укрепление социальной защищенности населения и проводимых на государственном и муниципальном уровнях.

Особенность МСР состоит в том, что она формируется на стыке двух самостоятельных отраслей – здравоохранения и социальной защиты населения.

МСР имеет две направленности – профилактическую и патогенетическую.

Профилактическая направленность МСР включает следующие мероприятия:

- предупреждение социально зависимых нарушений здоровья;
- формирование установок на здоровый образ жизни; обеспечение доступа информации по вопросам здоровья;
- разработка программ медико-социальной помощи;
- социальное администрирование.

Патогенетическая направленность МСР включает следующие мероприятия:

- организация медико-социальной помощи; проведение медико-социальной экспертизы;
- осуществление медицинской, социальной и профессиональной реабилитации инвалидов;
- проведение коррекции психического статуса;
- создание реабилитационной инфраструктуры.

Функции, выполняемые в ходе МСР, могут быть представлены в виде трех групп:

### 1. Медико-ориентированные функции:

- организация медицинской помощи и ухода за больными;
- оказание медико-социальной помощи семье;
- медико-социальный патронаж;
- оказание медико-социальной помощи хроническим больным и умирающим;
- предупреждение рецидивов основного заболевания;
- санитарно-гигиеническое просвещение;
- просвещение о правах на медико-социальную помощь и порядок ее оказания.

### 2. Социально ориентированные функции:

- обеспечение социальной защиты прав граждан в вопросах охраны здоровья и оказания социальной и медицинской помощи;
- представление в органах власти интересов лиц, нуждающихся в медико-социальной помощи;
- содействие в предупреждении общественно опасных действий;
- оформление опеки и попечительства;
- участие в проведении социально-гигиенического контроля;
- участие в создании реабилитационной социально-бытовой инфраструктуры;

- обеспечение доступа к информации по вопросам качества продовольствия, состояния среды обитания;
- информирование о льготах, пособиях и других видах социальной защиты;
- содействие в решении жилищных вопросов, получении выплат, пенсий и пособий;
- семейное консультирование и семейная психокоррекция; психотерапия, психическая саморегуляция; коммуникативный тренинг, тренинг социальных навыков и др.

### 3. Интегративные функции:

- комплексная оценка социального статуса клиента;
- содействие выполнению профилактических мероприятий на индивидуальном, групповом, территориальном уровнях;
- формирование установок на здоровый образ жизни;
- планирование семьи;
- проведение медико-социальной экспертизы;
- социально-правовое консультирование;
- создание сообществ по взаимопомощи в реабилитации;
- участие в разработке медико-социальных программ для населения.

Во время «Декады инвалидов», проводившейся под эгидой ООН с 1983 по 1992 гг., были выработаны **Стандартные правила выравнивания жизненных возможностей здоровых людей и инвалидов**, рекомендованные правительствам всех стран. Правила не имеют силу закона международного права, но они основаны на духе таких признанных во всём мире документов, как Декларация прав человека, Соглашение против всех форм дискриминации детей и женщин, Международный договор о гражданских и политических свободах и др. Эти 22 правила могут быть основой для деятельности и Обществ РС:

1. Поддерживать в стране распространения информации о правах, потребностях и возможностях лиц с РС.
2. Содействовать гарантированной государством медицинской помощи лицам с РС.
3. Содействовать принятой в стране системе реабилитации инвалидов неврологического профиля с целью оптимального повышения и поддержке уровня их независимого существования.
4. Способствовать развитию системы повседневного обслуживания лиц с ограниченными способностями к передвижению, включая предоставление им адекватной инвалидной техники.
5. Способствовать доступности для лиц с РС всех сфер социальной жизни, для чего: а) поддерживать создание федеральных программ физического достижения окружающего пространства, б) принимать меры к обеспечению необходимыми информационными средствами связи.
6. Поддерживать интеграцию начального, среднего и высшего образования лиц с РС в общие образовательные системы государства.
7. Защищать стремление лиц с РС участвовать в сельскохозяйственном и промышленном производстве и доказывать полезность и выгодность труда инвалидов для создания общенационального рыночного продукта.
8. Помогать реализации прав лиц с РС на материальную поддержку и социальную защищённость со стороны различных общественных институтов.
9. Разъяснять всем возможность полноценного участия лиц с РС в построении своей семьи, руководствуясь «Семейным кодексом», исключая сексуальную, брачную и родительскую дискриминацию.
10. Показывать возможность участия лиц с РС в культурной жизни страны, как в качестве равноправных потребителей, так и в качестве творцов высококультурных ценностей.
11. Всячески содействовать участию лиц с РС и членов их семей в массовых спортивных мероприятиях, а также обеспечению этих людей со стороны государства санаторно-курортным обслуживанием и организацией их семейного отдыха в загородных и других рекреационных зонах.
12. Поощрять религиозные объединения лиц с РС и свободу вероисповедания.

13. Собирать и распространять информацию о том, что именно государство принимает на себя заботу о создании нормальных жизненных условий для лиц с РС, и именно государство всесторонне поддерживает научные исследования по этой теме, включая изучение причин, препятствующих нормальному жизнеобеспечению инвалидов.
14. Настойчиво требовать включения различных аспектов проблемы РС в программы политических партий и национальное планирование.
15. Способствовать созданию и развитию федеральной и муниципальной законодательной базы, обеспечивающей полноценное и равноправное участие лиц с РС в жизни гражданского общества.
16. Активно влиять на распределение государственных финансовых средств, выделенных на выполнение целевых программ и отдельных мероприятий, направленных на улучшение условий жизни лиц с РС.
17. Поддерживать идею об ответственности государства за работу координационных комитетов по проблемам инвалидов с РС.
18. Добиваться государственной поддержки Обществ РС на федеральном, региональном и местном уровнях.
19. Содействовать организации индивидуальной профессиональной переподготовки лиц с РС на местах и включению персонального обучения в образовательные программы всех уровней.
20. Постоянно отслеживать выполнение этого Стандарта правил в государственном масштабе и в зонах функционирования Обществ РС.
21. Содействовать технической и экономической кооперации индустриальных и развивающихся стран в деле обеспечения различных мероприятий, направленных на улучшение условий существования инвалидов с РС и их семей.
22. Способствовать участию государства в международном сотрудничестве по устранению существенных различий в жизнеобеспечении здоровых граждан и граждан с РС.

За последнее десятилетие в Российской Федерации наблюдается рост заболеваемости рассеянным склерозом, расширяются его возрастные и географические границы. Чаще стали болеть РС дети школьного возраста. Молодые трудоспособные люди быстро становятся инвалидами на десятки лет и практически исключаются из жизни нашего общества. Общество не использует их достаточно высокий интеллектуальный и творческий потенциал.

Рассеянный склероз не оставляет заболевшим в нашей стране надежды на приемлемое материальное обеспечение как себя, так и членов своих семей, на достойное пенсионное обеспечение. Социальная изоляция, невозможность активно участвовать в жизни общества, осознание своей «бесполезности» и не востребованности неблагоприятно влияет на течение заболевания, приводит к психологической дезадаптации больных и нарастанию социальной напряжённости в семьях.

Отсутствие мероприятий по ранней диагностике рассеянного склероза, его эффективного лечения, медицинской, социальной, профессиональной реабилитации и трудоустройства больных рассеянным склерозом, финансовой и социальной поддержки больных РС и членов их семей привело в 1992 г. к началу общественного движения в поддержку комплексного решения проблем, связанных с продлением срока жизни и работоспособности больных рассеянным склерозом и улучшением качества их жизни.

Развитие этого движения поддержано 7-м Всероссийским съездом неврологов в Нижнем Новгороде в 1995 г., в постановлении которого записано: «Рекомендовать Правлению Всероссийского общества неврологов и его региональным отделениям поддерживать ассоциации потребителей неврологической помощи, способствовать их созданию, а также сотрудничеству с ними, особенно в вопросах организации социальной поддержки больных и повышения культуры работы неврологических учреждений».

В настоящее время общественное движение РС представлено в 47 регионах России. За период существования движения установлены рабочие контакты с аналогичными обществами ближнего и дальнего зарубежья, особенно с Белорусской ассоциацией РС, с Обществами Венгрии, Хорватии, Болгарии, Италии, Германии, США. Проведено 9 Петербургских конференций и принято две Конвенции (Санкт-Петербург, 1997 и Москва,

1998). При содействии Обществ больных получили возможность получать современное лечение бетафероном (производитель фирма Шеринг АГ, Германия), ребифом (производитель фирма Арес-Сероно, Швейцария), копаксоном (производитель фирма ТЕВА, Израиль), амиксином (производитель фирма Лэнс-фарм, Москва).

Вместе с тем следует признать, что работа государственных органов здравоохранения и общественных организаций по всем аспектам обсуждаемой проблемы существенно отстают от европейского и мирового уровней:

- недостаточно масштабно ведутся научные исследования по демиелинизирующим заболеваниям с использованием отечественных приоритетов гетерогенности патологических процессов и мультифакторности их патогенеза, отечественных технологий производства средств диагностики и лечения РС;
- не разработано поэтапное и непрерывное обслуживание больных на амбулаторном, госпитальном, санаторно-курортном звеньях и в рекреационных зонах с целью продления ремиссий заболевания;
- не внедряются в плановом порядке новые способы медицинской реабилитации, современные приёмы социальной адаптации, бытовой и общественно полезной независимости лиц с РС и членов их семей.

Однако, история становления российского движения пациентов с РС убедительно доказывает возможность его продолжения.

15 марта 2001 года была создана Общероссийская общественная организация инвалидов – больных рассеянным склерозом (ОООИБРС) и зарегистрирована 3 мая 2001 года Министерством Юстиции РФ. Целью Организации является «оказание всесторонней помощи и поддержки инвалидам, больным РС, и содействие их оптимальной социальной адаптации в обществе». Руководит деятельностью ОООИБРС Президентский Совет организации, который возглавляет президент – Осадчих Анатолий Иванович. Исполнительным органом ОООИБРС является Генеральная дирекция, деятельностью которой руководит Генеральный директор организации Власов Ян Владимирович.

Первостепенными задачами ОООИБРС являются: создание комплексной Федеральной программы реабилитации инвалидов, больных рассеянным склерозом, и вступление во Всемирную Ассоциацию больных рассеянным склерозом.

Перспективы развития движения находятся прежде всего в совершенствовании законодательной базы и практики налогообложения в Российской Федерации, в наличии благотворительности и грантовой поддержки общественных движений в системе здравоохранения и социального обеспечения, а также бюджетного и внебюджетного финансирования медико-социальных программ по проблемам рассеянного склероза.



# ПРИЛОЖЕНИЯ

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

### Структура и функции иммунной системы

Основная функция иммунной системы – контроль за качественным постоянством генетически протерминированного клеточного и гуморального состава организма.

Иммунная система обеспечивает:

- защиту организма от внедрения чужеродных клеток и от возникших в
- организме модифицированных клеток (например, злокачественных);
- уничтожение старых, дефектных и поврежденных собственных клеток, а также клеточных элементов, не характерных для данной фазы развития организма;
- нейтрализацию с последующей элиминацией всех генетически чужеродных для данного организма высокомолекулярных веществ биологического происхождения (белков, полисахаридов, липополисахаридов и т.д.).

В иммунной системе выделяют центральные (тимус и костный мозг) и периферические (селезенка, лимфатические узлы, скопления лимфоидной ткани) органы, в которых осуществляется дифференцировка лимфоцитов в зрелые формы и происходит иммунный ответ.

Функционирующей основой иммунной системы является сложный комплекс иммунокомпетентных клеток (Т-, В-лимфоциты, макрофаги).

Т-лимфоциты происходят из полипотентных костномозговых клеток. Дифференциация стволовых клеток в Т-лимфоциты индуцируется в тимусе под влиянием тимозина, тимостимулина, тимопоэтинов и других гормонов, которые продуцируются звездчатыми эпителиальными клетками или тельцами Гассала. По мере созревания у пре-Т-лимфоцитов (претимических лимфоцитов) происходит приобретение антигенных маркеров. Заканчивается дифференциация появлением у зрелых Т-лимфоцитов специфического рецепторного аппарата распознавания антигенов. Образовавшиеся Т-лимфоциты через лимфу и кровь колонизируют тимусзависимые паракортикальные зоны лимфатических узлов или соответствующие зоны лимфоидных фолликулов селезенки.

По функциональным свойствам популяция Т-лимфоцитов разнородна. В соответствии с международной классификацией основные антигенные маркеры лимфоцитов обозначены как кластеры дифференцировки или CD (от англ. cluster differentiation). Соответствующие наборы моноклональных антител позволяют выявлять лимфоциты, несущие конкретные антигены. Зрелые Т-лимфоциты обозначаются маркером CD3<sup>+</sup>, являющимся частью Т-клеточного рецепторного комплекса. По функциям среди Т-лимфоцитов различают супрессорные/цитотоксические клетки CD8<sup>+</sup>, Т-лимфоциты индукторы/хелперы CD4<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> – естественные киллеры.

Особенность Т-клеточного рецептора – способность распознавать чужеродный антиген только в комплексе с собственными клеточными антигенами на поверхности вспомогательных антиген-представляющих клеток (дендритных или макрофагов). В отличие от В-лимфоцитов, способных распознавать антигены в растворе и связывать белковые,

полисахаридные и липопротеидные растворимые антигены, Т-лимфоциты способны распознать только короткие пептидные фрагменты белковых антигенов, представленные на мембране других клеток в комплексе с собственными антигенами главного комплекса гистосовместимости МНС (от английского Major Histocompatibility Complex).

CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты способны распознавать антигенные детерминанты в комплексе с МНС молекулами II класса. Они выполняют посредническую сигнальную функцию, передавая информацию об антигенах иммунокомпетентным клеткам. В гуморальном иммунном ответе Т-хелперы реагируют с несущей частью тимусзависимого антигена, индуцируя превращение В-лимфоцитов в плазмocyты. В присутствии Т-хелперов синтез антител усиливается на один-два порядка. Т-хелперы индуцируют образование цитотоксических/супрессорных Т-лимфоцитов. Т-хелперы – долгоживущие лимфоциты, чувствительны к циклофосфамиду, содержат рецепторы к митогенам. После распознавания антигена CD4<sup>+</sup> лимфоциты могут дифференцироваться в различных направлениях с формированием Т-хелперов 1-го, 2-го и 3-го типов.

CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты являются регуляторами антителообразования и Других иммунных процессов, участвуют в формировании иммунологической толерантности; их цитотоксическая функция состоит в способности разрушать инфицированные и злокачественно перерожденные клетки. Эти клетки способны распознавать широкий спектр антигенных детерминант, что можно объяснить низким порогом активации их рецепторного аппарата или наличием нескольких специфических рецепторов. Как и все другие субпопуляции тимоцитов, CD8<sup>+</sup> содержат рецепторы к митогенам. Очень чувствительны к ионизирующей радиации и имеют короткий период жизни.

Естественные киллеры распознают антигенные детерминанты в комплексе с МНС молекулами II класса, являются долгоживущими клетками, устойчивы к циклофосфамиду, очень чувствительны к радиации, имеют рецепторы к Fc-фрагменту антител.

Клеточная стенка **В-лимфоцитов** в своем составе имеет рецепторы CD19, 20, 21, 22. В-клетки происходят от стволовых клеток. Созревают они поэтапно – первоначально в костном мозге, затем в селезенке. На самой ранней стадии созревания на цитоплазматической мембране В-клеток экспрессируются иммуноглобулины класса М, несколько позже – в комплексе с ними появляются иммуноглобулины G или А, а к моменту рождения, когда происходит полное созревание В-лимфоцитов – иммуноглобулины D. Возможно, у зрелых В-лимфоцитов на цитоплазматической мембране присутствуют сразу три иммуноглобулина – М, G, D или М, А, D. Эти рецепторные иммуноглобулины не секретируются, но могут сливаться с мембраны.

Так как большинство антигенов тимусзависимые, то для трансформации незрелых В-лимфоцитов в антителопродуцирующие обычно недостаточно одного антигенного стимула. При попадании таких антигенов в организм В-лимфоциты дифференцируются в плазмocyты с помощью Т-хелперов при участии макрофагов и стромальных ретикулярных отростчатых клеток. При этом хелперы выделяют цитокины (ИЛ-2) -гуморальные эффекторы, которые и активируют пролиферацию В-лимфоцитов. Независимо от природы и силы антигена, который вызвал трансформацию В-лимфоцитов, образующиеся плазмocyты продуцируют антитела, специфичность которых аналогична рецепторным иммуноглобулинам. Таким образом, антигенный стимул надо рассматривать как пусковой сигнал для выработки генетически запрограммированного синтеза антител.

Макрофаги – основной тип клеток моноцитарной системы лимфоцитов. Они представляют собой гетерогенные по функциональной активности долгоживущие клетки с хорошо развитой цитоплазмой и лизосомальным аппаратом. На их поверхности имеются специфические рецепторы к В- и Т-лимфоцитам, Fc-фрагменту иммуноглобулина G, C3b-компоненту комплемента, цитокинам, гистамину. Различают подвижные и фиксированные макрофаги. Те и другие дифференцируются из стволовой кроветворной клетки через стадии монобласта, промоноцита, превращаясь в подвижные моноциты крови и фиксированные (альвеолярные макрофаги дыхательных путей, купферовские клетки печени, париетальные макрофаги брюшины, макрофаги селезенки, лимфатических узлов).

Значение макрофагов как антигенпрезентирующих клеток состоит в том, что они накапливают и подвергают переработке проникающие в организм тимусзависимые антигены и презентуют (представляют) их в трансформированном виде для распознавания тимоцитами, вслед за чем стимулируется пролиферация и дифференциация В-лимфоцитов в антителопродуцирующие плазмочиты. При определенных условиях макрофаги проявляют цитотоксическое действие на опухолевые клетки. Они также секретируют интерферон, ИЛ-1, ФНО-альфа, лизоцим, различные компоненты комплемента, факторы, дифференцирующие стволовые клетки в гранулоциты, стимулирующие размножение и созревание Т-лимфоцитов.

Антитела – это особый вид белков, называемых иммуноглобулинами (Ig), которые вырабатываются под влиянием антигенов и обладают способностью специфически связываться с ними. При этом антитела могут нейтрализовать токсины бактерий и вирусы (антитоксины и вируснейтрализующие антитела), осаждать растворимые антигены (преципитины), склеивать корпускулярные антигены (агглютинины), повышать фагоцитарную активность лейкоцитов (опсонины), связывать антигены, не вызывая каких-либо видимых реакций (блокирующие антитела), совместно с комплементом лизировать бактерии и другие клетки, например, эритроциты (лизины).

На основании различий в молекулярной массе, химических свойствах и биологической функции выделяют пять основных классов иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA, IgE и IgD.

Цельная молекула иммуноглобулина (или его мономера у IgA и IgM) состоит из трех фрагментов: двух Fab-фрагментов, каждый из которых включает переменный участок тяжелой цепи и связанную с ним легкую цепь (на концах Fab-фрагментов находятся гиперпеременные участки, формирующие активные центры связывания антигенов), и одного Fc-фрагмента, состоящего из двух константных участков тяжелых цепей.

Имуноглобулины класса G составляют около 75% всех иммуноглобулинов сыворотки крови человека. Молекулярная масса IgG минимальна – 150 000 Да, что обеспечивает ему возможность проникновения через плаценту от матери к плоду, с чем и связано развитие трансплацентарного иммунитета, защищающего организм ребенка от многих инфекций в первые 6 месяцев жизни. Молекулы IgG – наиболее долгоживущие из всех (период полураспада в организме составляет 23 дня). Антитела этого класса особенно активны против грамотрицательных бактерий, токсинов и вирусов.

IgM – эволюционно самый старый класс иммуноглобулинов. Содержание его в сыворотке крови составляет 5-10% от общего количества иммуноглобулинов. IgM синтезируется при первичном иммунном ответе: в начале ответа появляются антитела класса M, и лишь через 5 сут начинается синтез антител класса IgG. Молекулярная масса сывороточного IgM 900 000 Да.

IgA, составляющий 10-15% от всех иммуноглобулинов сыворотки крови, является обычно преобладающим иммуноглобулином секретов (слизистых выделений дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, слюны, слез, молозива и молока). Секреторный компонент IgA образуется в эпителиальных клетках и выходит на их поверхность, где присутствует в качестве рецептора. IgA, выходя из кровотока через капиллярные петли и проникая через эпителиальный слой, соединяется с секреторным компонентом. Образовавшийся секреторный IgA остается на поверхности эпителиальной клетки или сползает в слой слизи над эпителием. Здесь он осуществляет свою основную эффекторную функцию, состоящую в агрегации микробов и сорбции этих агрегатов на поверхности эпителиальных клеток с одновременным угнетением размножения микробов, чему способствует лизоцим и, в меньшей степени, комплемент. Молекулярная масса IgA около 400 000 Да.

IgE является минорным классом иммуноглобулинов: его содержание составляет всего около 0,2% от всех сывороточных иммуноглобулинов. Молекулярная масса IgE около 200 000 Да. IgE накапливается преимущественно в тканях слизистых и кожных оболочек, где сорбируется за счет Fc-рецепторов на поверхности тучных клеток, базофилов и эозинофилов. В результате присоединения специфического антигена происходит дегрануляция этих клеток и выброс биологически активных веществ.

IgD также представляет минорный класс иммуноглобулинов. Его молекулярная масса 180 000 Да. Отличается он от IgG только в тонких деталях структуры молекулы.

Ведущую роль в регуляции антигенпредставления, активности иммунцитов и воспаления играют цитокины – универсальные медиаторы межклеточного взаимодействия. Они могут непосредственно вырабатываться в ЦНС и имеют рецепторы на клетках нервной системы.

Цитокины делятся на две большие группы – провоспалительные и противовоспалительные. К основным провоспалительным цитокинам относятся ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО-альфа, к противовоспалительным - ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 и ТРФ-бета.

К цитокинам относятся и интерфероны, обладающие множеством биологических активностей, проявляющихся в противовирусном, противоопухолевом и иммуностимулирующем действии. Они блокируют внутриклеточную репликацию вируса, подавляют клеточное деление, стимулируют активность естественных киллеров, повышают фагоцитарную активность макрофагов, активность поверхностных антигенов гистосовместимости и в то же время тормозят созревание моноцитов в макрофаги.

Интерферон-альфа (ИФН-альфа) продуцируется макрофагами и лейкоцитами в ответ на вирусы, клетки, инфицированные вирусом, злокачественные клетки и митогены.

Интерферон-бета (ИФН-бета) синтезируется фибробластами и эпителиальными клетками под действием вирусных антигенов и самого вируса.

## Таблица 20

Основные эффекты цитокинов и их продуценты. (И.С.Фрейдлин, 1998, с изменениями)

<b>Цитокины</b>	<b>Продуценты</b>	<b>Основные эффекты</b>
Интерлейкин 1	Моноциты, макрофаги и др.	Индукцирует лихорадку; повышает продукцию гепатоцитами острофазных белков, продукцию и секрецию других цитокинов теми же или другими клетками, пролиферацию фибробластов и др. клеток, экспрессию интегринов на эндотелиальных клетках, хемотаксис гранулоцитов.
Интерлейкин 2	T-хелперы 1-го типа	Основной активатор клеточного и гуморального иммунитета, стимулирующий рост и дифференцировку T- и B-клеток
Интерлейкин 4	Тучные клетки, T-лимфоциты	Ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов: ИЛ- 1 , ФНО-альфа.
Интерлейкин 6	Моноциты, макрофаги, T-лимфоциты	Индукцирует синтез острофазных белков гепатоцитами, лихорадку; ингибирует пролиферацию и активацию макрофагов.
Интерлейкин 10	Макрофаги, T-лимфоциты	Ингибирует функции моноцитов, макрофагов, продукцию ими супероксидных и нитроксидных радикалов, продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ- 1, ИЛ-6, ФНО-альфа, ИФН-гамма разными клетками.
Интерлейкин 12	Моноциты, макрофаги, B-лимфоциты	Активирует естественные киллеры, их пролиферацию и продукцию ими ИФН-гамма.

Интерлейкин 13	Т-лимфоциты	Ингибирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-альфа моноцитами, макрофагами, усиливает антиген-презентирующую функцию моноцитов и макрофагов.
Фактор некроза опухоли (ФНО-альфа)	Моноциты, макрофаги и др.	Индукцирует лихорадку, лейкоцитоз, анорексию, кахексию, септический шок, синтез острофазных белков гепатоцитами, продукцию и секрецию ряда цитокинов; активирует гранулоциты, моноциты, макрофаги; оказывает цитотоксическое действие на некоторые клетки-мишени.
Трансформирующий ростовой фактор бета (ТРФ-бета)	Моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты	Ингибирует активацию моноцитов, макрофагов, пролиферацию естественных киллеров и их цитотоксическую функцию, но активирует фибробласты и способствует процессам заживления ран.

Интерферон-гамма (ИФН-гамма) продуцируется активированными Т-лимфоцитами в результате действия индукторов (Т-клеточные митогены, антигены). Для продукции ИФН-гамма требуются аксессуарные клетки – макрофаги, моноциты, дендритные клетки.

Каждый тип клеток характеризуется наличием на их мембране основных форм адгезивных молекул. Так, иммунные клетки идентифицируются по их рецепторам (например, CD4, CD8 и т.д.). Под воздействием различных стимулов (цитокиновая стимуляция, токсины, гипоксия, термические и механические воздействия и т.п.) клетки способны увеличивать плотность некоторых рецепторов (например, ICAM-1, VFC-1, CD44), а также экспрессировать новые типы рецепторов. В зависимости от функциональной активности клетки периодически изменяют вид и плотность поверхностных молекул. Эти феномены наиболее выражены у иммунокомпетентных клеток.

Наиболее активно изучена роль межклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1), которая экспрессируется на эндотелии сосудов мозга. Эта молекула играет основную роль в адгезии активированных лимфоцитов крови к эндотелию и в их последующем проникновении в ткань мозга. Воспалительные цитокины способны стимулировать экспрессию гена ICAM-1 и синтез этой молекулы в астроцитах.

Выделяют две основные формы специфического иммунного ответа – клеточный и гуморальный.

Клеточный иммунный ответ подразумевает накопление в организме клона Т-лимфоцитов, несущих специфические для данного антигена антиген-распознающие рецепторы и ответственных за клеточные реакции иммунного воспаления – гиперчувствительности замедленного типа, в которых кроме Т-лимфоцитов участвуют макрофаги.

Гуморальный иммунный ответ подразумевает продукцию специфических антител в ответ на воздействие чужеродного антигена. Основную роль в реализации гуморального ответа играют В-лимфоциты, дифференцирующиеся под влиянием антигенного стимула в антите-лопродуценты. Как правило, В-лимфоциты нуждаются в помощи Т-хелперов и антиген-презентирующих клеток.

Особой формой специфического иммунного ответа на контакт иммунной системы с чужеродным антигеном является формирование иммунологической памяти, которая проявляется в способности организма отвечать на повторную встречу с тем же антигеном так называемым вторичным иммунным ответом – более быстрым и сильным. Эта форма иммунного ответа связана с накоплением клона долгоживущих клеток памяти, способных распознать антиген и ответить ускоренно и усиленно на повторный контакт с ним.

Альтернативной формой специфического иммунного ответа является формирование иммунологической толерантности – неотвечаемости на собственные антигены организма (аутоантигены). Она приобретается в период внутриутробного развития, когда функционально незрелые лимфоциты, потенциально способные распознать собственные антигены, в тимусе вступают в контакт с этими антигенами, что приводит к их гибели или инактивации. Поэтому на более поздних стадиях развития иммунный ответ на антигены собственного организма отсутствует.

**Таблица 21**

Основные эффекты интерферонов

Наименование интерферона	Основные эффекты
ИФН-альфа	Активация макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, усиление представления антигена. Прямая и опосредованная противовирусная и противоопухолевая активность.
ИФН-бета	Противовирусная активность, снижение активности ИФН-гамма и представления антигена.
ИФН-гамма	Противовирусная активность, активация макрофагов, естественных киллеров, противоопухолевое действие. Активирует макрофаги, фагоцитирующие миелин, секретируя другие провоспалительные цитокины, поддерживает синтез антимиелиновых антител.

### **Взаимодействие нервной и иммунной систем**

Для двух основных регулирующих систем организма характерно наличие общих черт организации. Нервная система обеспечивает поступление и переработку сенсорных сигналов, иммунная – генетически чужеродной информации. В этой ситуации иммунный антигенный гомеостаз является компонентом в системе поддержания гомеостаза целостного организма. Поддержание гомеостаза нервной и иммунной системами осуществляется сопоставимым количеством клеточных элементов ( $10^{12}$ – $10^{13}$ ), а интеграция регулирующих систем в нервной системе осуществляется наличием отростков нейронов, развитого рецепторного аппарата, с помощью нейромедиаторов, в иммунной – наличием высоко-мобильных клеточных элементов и системы иммуноцитокинов. Подобная организация нервной и иммунной систем позволяет им получать, перерабатывать и сохранять полученную информацию (Петров Р.В., 1987; Адо А.Д. и др., 1993; Корнева Е.А. и др., 1993; Абрамов В.В., 1995). Поиск возможностей воздействия на течение иммунологических процессов через центральные регулирующие структуры нервной системы основывается на фундаментальных законах физиологии и достижениях иммунологии. Обе системы – нервная и иммунная – играют важную роль в поддержании гомеостаза. Последнее двадцатилетие отмечено обнаружением тонких молекулярных механизмов функционирования нервной и иммунной систем. Иерархическая организация регулирующих систем, наличие гуморальных механизмов взаимодействия клеточных популяций, точками приложения которых являются все ткани и органы, предполагают возможность обнаружения аналогий в функционировании нервной и иммунной систем (Ашмарин И.П., 1980; Лозовой В.П., Шергин С.М., 1981; Абрамов В.В., 1995-1996; Jerne N.K., 1966; Cunningham A.J., 1981; Golub E.S., 1982; Aarli J.A., 1983; Jankovic B.D. et al., 1986,1991; Fabry Z. et al., 1994).

В нервной системе полученная информация закодирована в последовательности электрических импульсов и архитектонике взаимного действия нейронов, в иммунной – в стереохимической конфигурации молекул и рецепторов, в сетевых динамических взаимодействиях лимфоцитов (Лозовой В.П., Шергин С.Н., 1981).

В последние годы получены данные о наличии общего рецепторного аппарата в иммунной системе к нейромедиаторам и в нервной системе к эндогенным иммуномодуляторам. Нейроны и иммунциты снабжены одинаковыми рецепторными аппаратами, т.е. эти клетки реагируют на сходные лиганды.

Особое внимание исследователей привлекает участие медиаторов иммунитета в нейроиммунном взаимодействии. Считается, что помимо выполнения своих специфических

функций внутри иммунной системы, медиаторы иммунитета могут осуществлять и межсистемные связи. Об этом говорит наличие рецепторов к иммуноцитокинам в нервной системе. Наибольшее количество исследований посвящено участию ИЛ-1, который не только является ключевым элементом иммунорегуляции на уровне иммунокомпетентных клеток, но и играет существенную роль в регуляции функции ЦНС.

Цитокин ИЛ-2 также оказывает множество различных эффектов на иммунную и нервную систему, опосредуемых путем аффинного связывания с соответствующими рецепторами клеточной поверхности. Тропность множества клеток к ИЛ-2 обеспечивают ему центральное место в формировании как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. Активирующее влияние ИЛ-2 на лимфоциты и макрофаги проявляется в усилении антителозависимой цитотоксичности этих клеток с параллельной стимуляцией секреции ФНО-альфа. ИЛ-2 индуцирует пролиферацию и дифференцировку олигодендроцитов, влияет на реактивность нейронов гипоталамуса, повышает уровень АКТГ и кортизола в крови. Клетками-мишенями для действия ИЛ-2 служат Т-лимфоциты, В-лимфоциты, НК-клетки и макрофаги. Помимо стимуляции пролиферации, ИЛ-2 вызывает функциональную активацию этих клеточных типов и секрецию ими других цитокинов. Изучение влияния ИЛ-2 на НК-клетки показало, что он способен стимулировать их пролиферацию с сохранением функциональной активности, увеличивать продукцию НК-клетками ИНФ-гамма и дозозависимо усиливать НК-опосредованный цитолизис.

Существуют данные о продукции клетками центральной нервной системы (микроглией и астроцитами) таких цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-альфа. Продукция ФНО-альфа непосредственно в ткани мозга специфична для типичного нейроиммунологического заболевания – рассеянного склероза (РС). Повышение продукции ФНО-альфа в культуре изолированных ЛПС-стимулированных моноцитов/макрофагов наиболее отчетливо выявляется у больных с активным течением заболевания.

Установлена возможность участия в продукции интерферонов клеток мозга, в частности нейроглии или эпендимы, а также лимфоидных элементов сосудистых сплетений.

В процессе формирования иммунного ответа включаются нервные окончания в соответствующих лимфоидных органах. Иницирующие сигналы могут передаваться от иммунной системы в нервную гуморальным путем, в том числе, когда продуцируемые иммунокомпетентными клетками цитокины непосредственно проникают в нервную ткань и изменяют функциональное состояние определенных структур и описано проникновение через неповрежденный ГЭБ самих иммунокомпетентных клеток с последующей модуляцией функционального состояния нервных структур.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ 2**

### **Диагностические критерии рассеянного склероза (РС), рекомендованные Международной экспертной группой**

(W.I.McDonald, A.Compston, G.Edan, D.Goodkin et al., 2001)

Международная экспертная группа была создана в Лондоне в июле 2000 г. при поддержке Национального общества РС (США) и Международной Федерации обществ РС с целью пересмотра и, при необходимости, внесения поправок в прежнюю диагностическую схему (1983). Изменения диагностических критериев приняты с учетом особой роли магнитно-резонансной томографии (МРТ) в подтверждении диагноза РС, решения главной задачи – выявления очагов демиелинизации во времени и в пространстве, а также с целью облегчить постановку диагноза у больных с различным началом заболевания, включая «моносимптоматический» вариант, типичный ремиттирующий и постепенно прогрессирующий. Кроме того, до недавнего времени имели место только две категории диагноза РС – «достоверный» и «вероятный». После принятия новых критериев стало возможным использование таких терминов, как «возможный РС» (когда риск РС достаточно высок, а имеющихся клинических данных недостаточно) или «не РС». Среди итогов обсуждения необходимо выделить следующие:

1. Важность подтверждения распространения очагов демиелинизации в пространстве и

во времени для правильной постановки диагноза, особенно, когда клинических данных недостаточно.

2. Клиническая картина определяется, прежде всего, клинической симптоматикой. Анамнестические сведения могут вызвать подозрение о возможном заболевании, но их недостаточно для верной постановки диагноза. Диагноз РС может быть выставлен только в случае, когда удастся выявить очаги демиелинизации, разделенные в пространстве и во времени.
3. Радиологические и лабораторные исследования, включая МРТ, анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) являются дополнительными методами, но могут быть и основными при недостаточности одной лишь клинической симптоматики. Перечисленные исследования имеют различную информативность, определенные границы чувствительности и специфичности. МРТ является наиболее информативным из указанных методов. Исследование ЦСЖ дает информацию о воспалительных и иммунологических нарушениях, что важно в тех случаях, когда клиническая картина атипична, а МРТ критерии неполные. Проведение исследования ЗВП особенно ценно в случаях, когда изменения на МРТ носят сочетанный характер (например, у больных с первично-прогрессирующей формой РС в сочетании с прогрессирующей миелопатией) или патология на МРТ не является специфичной (например, у пожилых пациентов с факторами риска ишемической болезни). В других случаях исследование ЗВП диагностически менее значимо.
4. В дебюте РС, когда еще недостаточно необходимых критериев, принимают формулировку «возможный РС». Использование таких субкатегорий, как «клинически достоверный», «лабораторно подтвержденный» РС, нежелательно.

Экспертная группа, просмотрев формулировки терминов в прежней диагностической схеме, предложила свое понимание следующих определений.

*Что называть атакой?* Атака (экзацербация, обострение) определяется как эпизод появления неврологической симптоматики и при клиническом исследовании соответствует очагам воспаления и демиелинизации. Длительность обострения – не менее 24 часов. Меньший по времени промежуток расценивается как псевдоатака и может быть вызван повышением температуры тела или инфекцией. Единичный пароксизмальный эпизод не должен расцениваться как обострение, а вот множество отмеченных эпизодов с длительностью не менее 24 часов требует тщательного обследования.

*Каков промежуток между атаками?* Интервал между обострениями (т.е. время с момента восстановления после 1-го обострения до начала 2-го (Poser SM et al, 1983)) должен составлять 30 дней.

## Таблица 22

### МРТ-критерии распространения очагов во времени

1.	Если МР томография проведена через 3 и более месяца от начала проявления клинической симптоматики, то наличие на данной томограмме очага, накапливающего парамагнитный контраст, достаточно для подтверждения распространения во времени, если этот очаг расположен в месте, связанным с предшествующим появлением клинических симптомов. Если такого очага нет, необходимо дальнейшее наблюдение с повторным обследованием, желательно через три месяца. Выявление на новой МР томограмме очага, накапливающего контраст, или новых очагов, гиперинтенсивных на T2 изображениях, достаточно для подтверждения распространения очагов во времени.
2.	Если МР томография проведена в сроки менее чем три месяца от начала проявления клинической симптоматики, необходимо повторное исследование через три и более месяцев. Если на второй МР томограмме выявлен очаг, накапливающий парамагнитный контраст, то этого достаточно для подтверждения распространения во времени. Если на второй МР томограмме нет таких очагов, то необходимо еще одно МРТ исследование не раньше, чем через три месяца от первого, при этом



	выявление на этой МР томограмме новых гиперинтенсивных очагов или очага, накапливающего контраст, является достаточным для подтверждения распространения во времени.
--	--

Что соответствует патологии при параклиническом тестировании?

**МРТ.** Определяющим при МРТ-исследовании является выявление очагов демиелинизации, разделенных во времени и в пространстве. Экспертная группа предпочла МРТ критерии, представленные в таблицах 23 и 24.

**Таблица 23<sup>1</sup>**

МРТ-критерии распространения очагов в пространстве (Barkhof F. et al., 1997, Tintore M. et al., 2000). Необходимо наличие 3 признаков из 4:

1	Один очаг, контрастированный гадолинием, или девять Т-2 гиперинтенсивных очагов (если очага, контрастированного гадолинием, нет).
2	Не менее одного инфратенториального очага.
3	Не менее одного юстакортикального очага.
4	Не менее трех перивентрикулярных очагов.

1 ●●●●● ● ●●●●●●●●● ●● ●●●●● 3 ●●

один очаг в спинном мозге может быть приравнен к очагу в головном мозге

Известно, что диагностическая роль очагов в спинном мозге недостаточно определена, хотя характеристики и распространение спинальных очагов при РС описаны в литературе. Установлено отсутствие таких очагов в контрольных группах и даже у пожилых лиц. В случаях, когда на Т-2-изображениях обнаруживаются гиперинтенсивные очаги размерами не менее 3 мм на протяженности двух сегментов, диагноз сомнений не вызывает. При клинически изолированном синдроме или медленно прогрессирующей форме выявление очагов демиелинизации в спинном мозге может служить дополнением к МР-томограммам головного мозга.

**Таблица 24**

Диагностические критерии (McDonald WI et al., 2001)

Клиническая картина	Необходимые дополнительные данные
Две и более атаки, объективные данные о наличии двух и более очагов	Не требуются
Две и более атаки, объективные данные о наличии одного очага	Доказанное с помощью МРТ распространение в пространстве или Два и более очагов на МРТ и характерные изменения в ЦСЖ или Ожидание следующей клинической атаки, указывающей на новое место поражения
Одна атака, объективные данные о наличии двух и более очагов	Распространение очагов во времени по данным МРТ или Вторая клиническая атака
Одна атака, клинические данные о наличии одного очага (моносимптомное начало; клинически изолированный синдром)	Распространение в пространстве по данным МРТ или Два и более очагов по данным МРТ и характерные изменения в ЦСЖ и Распространение очагов во времени по данным МРТ или Вторая клиническая атака
Постепенное прогрессирование	Характерные изменения ЦСЖ и Распространение очагов в пространстве, доказанное

неврологической симптоматики, схожее с РС	наличием: 1) 9-ти и более Т-2-очагов в головном мозге, <i>или</i> 2) 2-х и более очагов в спинном мозге, <i>или</i> 3) 4-8-ми очагов в головном мозге и 1 очага в спинном мозге. <i>или</i> Изменения ЗВП и 4-8 очагов в головном мозге ( <i>или</i> менее 4 очагов в головном мозге и 1 очаг в спинном мозге) по данным МРТ и Распространение очагов во времени по данным МРТ или Продолжающееся прогрессирование не менее 1 года
---	--

Обнаружение 2-х и более спинальных очагов, точно разделенных в пространстве и времени, при отсутствии очагов в головном мозге пока не считают соответствием принятым критериям. Исследования в этом направлении будут продолжены.

Исследование ЦСЖ. Изменения в ЦСЖ подтверждают иммуновоспалительную природу РС, особенно, в случаях недостаточности МРТ-критериев или их специфичности (например, у пожилых пациентов) и при атипичной клинической картине. Правда, анализ ЦСЖ не может подтвердить распространение очагов в пространстве и времени.

С диагностической целью используют метод изоэлектрического фокусирования ликвора, при котором определяют концентрацию в нем IgG, а затем соотносят результат с концентрацией IgG в сыворотке периферической крови. Лимфоцитарный плеоцитоз при этом должен быть менее, чем 50/мм<sup>3</sup>. Характерным для РС является повышение индекса IgG.

Известно, что качество проводимого исследования ЦСЖ различно среди лабораторий разных регионов и стран. В этом случае практический врач становится зависимым от технологических возможностей конкретного учреждения. А ненадежность при проведении этого исследования может привести к постановке неверного диагноза.

Исследование ЗВП. Для РС типично значительное увеличение латентности P100, что позволяет получить дополнительную информацию при клиническом обследовании, особенно, если очаги расположены в проекции зрительных путей. Как и при МРТ, и при исследовании ЦСЖ, необходима корректная интерпретация полученных данных.

Международная экспертная группа по РС подтверждает необходимость доказательства распространения (диссеминации) клинических эпизодов и очагов в пространстве и времени, подчеркивает этот основной критерий в предложенной диагностической схеме. Требование объективных данных об атаке или прогрессировании заболевания (единичные симптомы не учитываются) четко сформулировано; по мнению экспертной группы, клинические проявления РС являются основой при проведении лечения.

Критерии, представленные в данном сообщении, предназначены, главным образом, практическим врачам. Предполагается, что, в большинстве случаев, у клиницистов будет возможность использовать методы, требуемые при постановке диагноза. Однако, в некоторых странах применение таких исследований, как МРТ, ограничено и нет даже возможностей использовать альтернативные методы (исследование ЗВП и ЦСЖ). В таких случаях разрешена формулировка диагноза «возможный РС». В последующем фиксируют не менее двух атак с клинически подтвержденными ограниченными очагами.

Кроме этого, специфичность и точность указанных выше параклинических методов различна. Экспертная группа утвердила наиболее высокотехнологичные исследования для своей схемы, но здесь возникает новая проблема. Например, при проведении МРТ с целью визуализации диссеминации очагов необходимо точная установка ориентиров при регистрации, а это не всегда удается выполнить. В такой ситуации врач не может быть уверен в качестве и надежности полученной информации. И поэтому, в крайних случаях, основанием для диагноза остается клиническая симптоматика.

В большинстве случаев рекомендации экспертной группы позволяют поставить диагноз РС. При этом важно отметить, что предложенные критерии применительны для категории больных с типичными признаками РС и чей возраст ограничен 10-59 годами (наиболее подверженная заболеванию возрастная группа). Особое внимание стоит обратить на то, что у

пациентов, чей возраст выходит за эти границы (младше и старше), начало РС может быть атипичным (например, нарастающая деменция, эпилепсия или афазия). У таких пациентов дополнительные исследования (ЗВП и анализ ЦСЖ) оказываются более информативными, чем в типичных случаях. При постановке диагноза таким больным не требуется строгое следование критериям.

Некоторые заболевания и синдромы требуют проведения дифференциального диагноза с РС. К ним относят случаи мультифокальной ишемии или инфаркта у молодых пациентов с такими заболеваниями как антифосфолипидный синдром, СКВ, болезнь Такаясу, менинговаскулярный сифилис и даже каротидная диссекция. Различные инфекции, такие как HTLV1 и болезнь Лайма, могут дебютировать как РС. Паранеопластическая мозжечковая атаксия у пациентов молодого возраста может вызвать определенные сложности при дифференциальной диагностике, так как при этом заболевании часто выявляют повышенный уровень IgG в ЦСЖ. Монофазные демиелинизирующие заболевания (острый рассеянный энцефаломиелит, оптический нейромиелит), а также заболевания, генетически обусловленные нарушениями синтеза миелина (лейкодистрофии у детей и подростков), могут протекать по типу РС.

Предлагаемые диагностические критерии являются результатом десятилетнего труда экспертной группы. Основным положением является доказательство распространения очагов во времени и пространстве. Указана важность параклинических исследований, особенно МРТ. Представлены специфические МРТ-критерии. Однако, диагностика РС остается отчасти объективным и отчасти субъективным процессом. Диагноз может быть выставлен специалистом, хорошо знающим это заболевание, дифференциальную диагностику и способным интерпретировать параклинические методы (МРТ, исследование ЗВП, анализ ЦСЖ).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ — антиген
- АКТГ — адренокортикотропный гормон
- АТ — антитело
- ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
- ГКГ — главный комплекс гистосовместимости
- ГЦ — галактоцереброзиды
- ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
- ЕК — естественные киллеры
- ИА — индекс адгезии
- ИГ — иммуноглобулин
- ИЛ — интерлейкин
- ИС — индекс супрессии
- ИФН — интерферон
- Кон-А — конканавалин-А
- КСФ — колониестимулирующий фактор
- КТ — компьютерная томография
- ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
- МАГ — миелин-ассоциированный гликопротеин
- МАТ — моноклональные антитела
- МОГ — миелин-олигодендроглиальный гликопротеин
- МрС — магнитно-резонансная спектроскопия
- МРТ — магнитнорезонансная томография
- НСТ — нитросиний тетразолий
- ОБМ — основной белок миелина
- ПЛП — протеолипидный протеин
- ПНС — периферическая нервная система
- ПЭГ — пневмоэнцефалография

ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография  
РБТЛ — реакция бласттрансформации лимфоцитов  
РК — резервный коэффициент  
РС — рассеянный склероз  
РТАЛ — реакция торможения адгезии лейкоцитов  
РТМЛ — реакция торможения миграции лейкоцитов  
СМЖ — спинномозговая жидкость  
ТОЛ — тотальное облучение лимфоцитов  
ТРФ — трансформирующий ростовой фактор  
ТЭНТ — трансплантация эмбриональной нервной ткани  
ТТГ — тиреотропный гормон  
ФГА — фитогемагглютинин  
ФНО — фактор некроза опухолей  
ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы  
ЦНС — центральная нервная система  
ЦСЖ — цереброспинальная жидкость (то же, что СМЖ)  
ЭАЭ — экспериментальный аллергический энцефаломиелит  
С — комплемент  
CD3<sup>+</sup> — зрелые Т-лимфоциты  
CD4<sup>+</sup> — Т-лимфоциты-хелперы  
CD8<sup>+</sup> — Т-лимфоциты-цитотоксические  
CD22<sup>+</sup> — В-лимфоциты  
EDSS — Expanded Disability Status Scale (шкала инвалидности Куртцке)  
ICAM — intercellular adhesion molecules (межклеточная молекула адгезии)  
Ig — иммуноглобулин  
FS — Functional Systems (scale) (шкала функциональных систем Куртцке)  
HLA — human leukocytes antigens  
МНС — от англ. Major Histocompatibility Complex (главный комплекс гистосовместимости)  
MS — multiple sclerosis (рассеянный склероз)  
NK — натуральные киллеры  
PW — митоген лаконоса

