

# «Возможности диагностики и терапии рассеянного склероза в ДНР»

*Луцкий И.С., Ефименко М.В., Лютикова Л.В.*

Каф. детской и общей неврологии ФИПО

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет  
имени М. Горького»

# Определение

- **Рассеянный склероз (РС)** – тяжелое хроническое, прогрессирующее, дизиммунно – нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, поражающее, в основном, лиц молодого возраста и почти с неизбежностью приводящее, на определенной стадии своего развития, к инвалидизации.
- **Код(ы) МКБ-10: G 35-** Рассеянный склероз

- Выделение этого заболевания в отдельную нозологическую форму принадлежит французскому невропатологу **Жану Мартену Шарко** (Charcot), который обратил внимание на возникновение заболевания в молодом возрасте, ремиттирующий характер его течения и многоочаговость (рассеянность) поражения головного и спинного мозга в форме мелких островков глиосклероза (бляшек) и в 1868 г. описал известную «триаду» симптомов (нистагм, интенционный тремор, скандированная речь — триада Шарко), определявшую клиническую картину рассеянного склероза в течение столетия.
- В 1936 г. австрийский невропатолог **О. Марбург** (O. Marburg) предложил дополнить триаду Шарко такими симптомами, как отсутствие или вялость рефлексов и побледнение височных половин сосков зрительных нервов, а вместо скандированной речи ввел другой симптом — спастический парез (мышечная слабость) ног (пентада Марбурга).
- В 1976 г. **Д.А. Марков** расширил и эти критерии — секстада Д.А. Маркова (зрительные нарушения с сужением полей зрения на цвета, немотивированным колебаниями зрения, вестибулопатии, непостоянные глазодвигательные расстройства (преходящее двоение), поражение пирамидной системы, изолированное снижение вибрационной чувствительности, коллоидно-белковая диссоциация в ликворе).
- Описанные симптомы остаются основополагающими в клинической диагностике РС и на современном этапе.

# Эпидемиология

- Рассеянный склероз обычно возникает в возрасте около тридцати лет, но может встречаться и у детей.
- Первично-прогрессирующая форма чаще встречается в возрасте около 50 лет.
- Как многие аутоиммунные заболевания, рассеянный склероз чаще встречается у женщин и начинается у них в среднем на 1—2 года раньше, в то время как у мужчин преобладает неблагоприятная прогрессирующая форма течения заболевания.
- У детей распределение по полу может достигать до трёх случаев у девочек против одного случая у мальчиков.
- После 50-летнего возраста соотношение страдающих рассеянным склерозом мужчин и женщин приблизительно одинаковое.

# Различают инфекционные и неинфекционные факторы риска рассеянного склероза

- Географическая широта. РС чаще встречается у людей, живущих дальше от экватора, хотя существует много исключений. На территориях с меньшим количеством солнечного света высокий риск развития РС. Это объясняют снижением выработки эндогенного и потребления экзогенного витамина D.
- Стресс. Сильный стресс также может быть фактором риска рассеянного склероза, хотя доказательств этого недостаточно.
- Курение — независимый фактор риска развития рассеянного склероза.
- Вакцинация против гепатита В. До конца не изучена роль вакцинации в развитии рассеянного склероза. В некоторых работах доказывалась связь между вакцинацией от гепатита В и заболеваемостью рассеянным склерозом.
- Уровень мочевой кислоты. У больных РС обнаруживают низкий уровень мочевой кислоты. Это привело к гипотезе, что мочевая кислота защищает от РС, хотя точное значение этого остаётся неизвестным[



Карта распределения риска заболевания рассеянным склерозом.

- ♦ высокий риск
- ♦ вероятно высокий риск
- ♦ низкий риск
- ♦ вероятно низкий риск
- ♦ риск изменяется по градиенту с севера на юг

# Этиология

- Причина возникновения рассеянного склероза точно не выяснена.
- На сегодняшний день наиболее общепринятым является мнение, что рассеянный склероз может возникнуть в результате взаимодействия ряда неблагоприятных внешних и внутренних факторов.
- К неблагоприятным внешним факторам относят вирусные (например ННУ-6А) и/или бактериальные инфекции; влияние токсических веществ и радиацию (в том числе солнечную); особенности питания; геоэкологическое место проживания, особенно велико его влияние на организм детей; травмы; частые стрессовые ситуации.
- Генетическая предрасположенность к рассеянному склерозу, вероятно, связана с сочетанием у данного индивидуума нескольких генов, обуславливающих нарушения прежде всего в системе иммунорегуляции.

- В течение последних лет большое внимание исследователей привлекает проблема человеческих эндогенных ретровирусов (**HERV**, от *англ.* human endogenous retroviruses) и их роль в норме и при развитии различных заболеваний.
- В 1989 г. Н. Perron и соавт. выделили из лептоменингеальных клеток больных с РС так называемые РС-ассоциированные ретровирусы (**MSRV**, от *англ.* multiple sclerosis retroviruses).
- В настоящее время установлено, что экспрессия MSRV может индуцироваться провоспалительными факторами и некоторыми инфекционными агентами (например, герпес-вирусами 6-го типа), а белки MSRV, в свою очередь, также могут обладать провоспалительными свойствами.
- Предполагается, что некоторые белки – продукты экспрессии генов HERV могут играть роль суперантигенов и вызывать клональную продукцию Т-лимфоцитов.
- Этиотропная таргетная терапия - **препарат моноклональных антител GNbAC1** является гомонизированным рекомбинантным антителом, селективно связывающимся с эпитопом Su-домена MSRV-Env протеина.
- Основным механизмом действия препарата связан с предотвращением взаимодействия MSRV-Env с TLR-4 иммунокомпетентных клеток.
- В экспериментальных условиях показано, что введение GNbAC1 ингибирует воспалительные реакции и оказывает **протективный эффект на предшественники олигодендроцитов.**



- В настоящее время в многочисленных экспериментальных исследованиях убедительно показано наличие у **витамина D** иммуномодулирующих свойств.
- В условиях *in vitro* показано, что добавление 1,25-дигидроксивитамина D3 (1,25-(OH)2-D3) ингибирует экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости и молекул костимуляции на антигенпрезентирующих клетках.
- Кроме того, 1,25-(OH)2-D3 оказывает иммуномодулирующее действие путем ингибирования продукции цитокинов Т-хелперами 1-го типа (Th1) и увеличения продукции цитокинов Т-хелперами 2-го типа (Th2), которые обладают иммунорегуляторными свойствами.
- Также показана способность 1,25-(OH)2-D3 **ингибировать пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и синтез иммуноглобулинов.**
- В нескольких работах выявлено, что 1,25-(OH)2-D3 обладает также нейропротективными свойствами, **увеличивая синтез нейротрофических факторов и кальцийсвязывающих белков**, а также влияя на проницаемость потенциалзависимых кальциевых каналов.
- До настоящего времени отсутствуют общепринятые рекомендации относительно необходимости назначения препаратов витамина D пациентам с РС и влияния такой терапии на течение заболевания.

# Роль иммунной системы

- Подтверждено обязательное участие иммунной системы — первичное или вторичное — в патогенезе рассеянного склероза
- У больных рассеянным склерозом разных национальностей и этнических групп это генетическое своеобразие может обуславливать особенности дебюта заболевания, клинических форм типа лечения, длительности и исхода заболевания.
- На сегодняшний день пока нельзя считать рассеянный склероз полностью первичным аутоиммунным заболеванием.
- К эндогенным факторам прежде всего следует отнести комплекс локусов генов HLA II класса и, возможно, генов, кодирующих ФНО-а, обуславливающих генетическую несостоятельность иммунорегуляции.
- Среди внешних факторов могут иметь значение: зона проживания в детском возрасте, особенности питания, частота вирусных и бактериальных инфекций и др.
- Ни один взятый изолированно фактор не может иметь значение в возникновении рассеянного склероза, только определённое сочетание ряда факторов.
- Антиген-стимулированные макрофаги и активированные Т-хелперы фиксируются на клетках эндотелия гемато-энцефалического барьера (ГЭБ).
- Цитокины, выделяемые фиксированными клетками, экспрессируют на поверхности ГЭБ антигены основного комплекса гистосовместимости I и II класса (для представления антигена), а также молекулы клеточной адгезии.

# Роль ГЭБ

- У пациентов с РС проницаемость ГЭБ увеличивается, происходит миграция активированных Т-лимфоцитов в паренхиму мозга, повышение уровня провоспалительных цитокинов —  $\gamma$ -интерферона, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и других; активируются В-лимфоциты, которые начинают синтезировать противомиелиновые антитела, и таким образом формируется очаг воспалительной демиелинизации.
- Компенсация воспаления достигается за счёт выработки таких цитокинов, как ИЛ4, ИЛ10, ИЛ6, ТРФ.
- В исследовании Katerina Akassoglou et al. показана роль фибриногена проникающего через ГЭБ, в запуске аутоиммунных процессов и демиелинизации.
- Исследование ставит под сомнение давнюю парадигму о том, что аутоиммунную реакцию в головном мозге изначально вызывают проникшие в него Т-клетки, и позволяет по-новому взглянуть на механизм того, как иммунная система атакует головной мозг.
- В возникновении и прогрессировании болезни основное место занимает кровь.
- Открываются перспективы для новых видов терапии, направленных на факторы свертывания крови.

# Демиелинизация и ремиелинизация

- При рассеянном склерозе морфологические изменения могут регистрироваться не только непосредственно в очагах демиелинизации, но и в нормальной миелине на клеточно-молекулярном уровне.
- В зависимости от степени зрелости и времени возникновения у одного и того же больного можно выделить несколько типов бляшек: острые (активные новые очаги демиелинизации), старые (хронические, неактивные очаги) и старые хронические очаги с признаками активации, как правило, по периферии бляшки (W. Maethews и соавт., 1991), что можно расценить как продолжение роста бляшки. Некоторые авторы выделяют так называемые тени бляшек — зоны патологического утончения миелина. Предполагается, что это участки, где происходит ремиелинизация (H. Lassmann и соавт., 1991—1994).
- Располагаются очаги в любом отделе белого вещества головного и спинного мозга.
- Аутоиммунные реакции при рассеянном склерозе направлены исключительно против белков миелина, поэтому в белом веществе головного и спинного мозга поражается миелиновая оболочка проводников нервной системы, чаще в перивентрикулярном пространстве больших полушарий, стволе мозга, мозжечке, хиазме зрительных нервов, иногда в области гипоталамуса, подкорковых образований (O. A. Хондкариан и соавт., 1987).
- При длительно текущем рассеянном склерозе и выраженном разрушении миелина может происходить вторичная дегенерация осевых цилиндров нервных волокон, в последующем — нервных клеток и олигодендроцитов. Это приводит к атрофии головного и спинного мозга, расширению желудочков мозга.
- В настоящее время не вызывает сомнения наличие при рассеянном склерозе процесса ремиелинизации одновременно с демиелинизацией. В первую очередь это происходит по краям активной бляшки (G. Prineas и соавт., 1993; C. Raine и E. Wu, 1993). Процесс ремиелинизации очень медленный и ещё более замедляется по мере увеличения длительности заболевания.
- Степень потери нервных волокон на ранних стадиях рассеянного склероза — 10 — 20 %, может возрасти до 80 % при длительном течении заболевания (H. Lassmann и соавт., 1994).
- Острое развитие симптомов в начале воспалительной демиелинизации связано с отёком и нарушением проведения импульса по волокну. Эти изменения имеют обратимый характер, что, возможно, обуславливает ремиссии. Позднее основное значение в формировании клинических симптомов приобретает разрушение миелина. Необратимые клинические симптомы развиваются, вероятно, вследствие вторичной дегенерации осевых цилиндров и нейронов (D. Miller и соавт., 1989, 1991; D. Miller и W. McDonald, 1994; I. McDonald, 1995).

# Жалобы на:

- нарушение зрения одного или обоих глаз;
- головокружение;
- тошнота;
- расстройство речи;
- слабость и онемение в конечностях;
- повышенная утомляемость;
- импотенция;
- снижение памяти.

Клинические симптомы должны иметь преходящий характер, выполняя одно из следующих требований:

- два или более эпизодов ухудшения, разделённых периодом не менее 1 мес. и продолжительностью не менее 24 ч.;
- медленное, постепенное прогрессирование процесса на протяжении, по крайней мере, 6 мес.;
- заболевание начинается в возрасте от 10 до 50 лет включительно;
- имеющиеся неврологические нарушения не могут быть более адекватно объяснены другим патологическим процессом.

При осмотре выявляются признаки, по крайней мере, двух отдельно расположенных очагов:

- спастический парез одной или нескольких конечностей;
- атактическая походка;
- интенционный тремор;
- различные соматосенсорные нарушения;
- дисфункция мочевого пузыря и прямой кишки;
- психические расстройства.

## *Симптомы поражения пирамидного пути:*

- наиболее частое поражение при РС (85-97%);
- в зависимости от локализации очага возникают геми- или парапарезы, реже монопарезы;
- наиболее часто страдают нижние конечности, реже верхние; они вовлекаются позднее;
- клинически проявляются патологические пирамидные рефлекссы, повышение надкостничных, сухожильных рефлекссов, снижение или полное отсутствие брюшных рефлекссов. Последний симптом — это тонкое, раннее проявление заинтересованности поражения пирамидного пути.



## *Симптомы поражения мозжечка (в 62-87% случаев)*

- Больные жалуются на нарушение походки и равновесия.
- Характерно пароксизмальное нарастание атаксии до невозможности ходить.
- 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 затруднительным 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.

## *Симптомы поражения ствола мозга и черепных нервов (в 36-81% случаев)*

- Чаще поражаются III, V, VI, VII пары нервов.
- Наиболее частым клиническим симптомом поражения ствола мозга являются глазодвигательные нарушения, которые вызывают двоение.
- От легких признаков двоения и дрожания предметов перед глазами, мелкокоразмашистого монокулярного горизонтального нистагма при отведении глаз в сторону за молоточком врача до спонтанного ротаторного нистагма при взгляде прямо, выраженной дизартрии и поперхивании при еде, а в далеко зашедших случаях — до невозможности глотать и говорить.
- Характерен для РС синдром межъядерной офтальмоплегии, связанный с очагами демиелинизации в системе заднего продольного пучка.
- Типичны для РС дискоординированные движения глазных яблок, их разностояние по вертикали или горизонтали (косоглазие), недоведение глазных яблок кнутри и кнаружи.
- Типичным поражением верхних отделов ствола мозга является вертикальный нистагм.
- Часто при РС наблюдается горизонтальный нистагм, асимметричный нистагм с ротаторным компонентом, «саккадирующие» движения глазных яблок, односторонний нистагм.

## *Симптомы нарушения чувствительности (у 56-92% пациентов)*

- Один из наиболее частых симптомов РС — изменение глубокой и поверхностной чувствительности.
- Чаще на ранних стадиях отмечается небольшое расстройство болевой чувствительности, дизестезия в дистальных отделах конечностей. Ощущение ватных ног.
- Широкий диапазон проявлений от жалоб на онемение щеки, голени, пальцев ног или объективного снижения вибрационного чувства от лодыжек до реберных дуг, выявляемого с помощью камертона или паллиэстезиометра, до пароксизмальной тригеминальной невралгии, проприоцептивной атаксии, хронической дизестезии конечностей, ночных крампи синдрома Экбойма и мышечно-скелетных болей.
- Характерен чувствительный феномен Лермитта, заключающийся в ощущении удара электрического тока в руках или спине при резких поворотах или форсированном сгибании головы.
- Особенностью нарушений чувствительности является то, что больные не могут четко их описать и часто предъявляют жалобы на онемение и жжение в конечностях.

## *Симптомы зрительных нарушений (в 36-52% случаев):*

- снижение остроты зрения,
- изменение полей зрения,
- часто ретробульбарный неврит является первым симптомом заболевания.

При офтальмологическом исследовании выявляются:

- центральные скотомы,
- сужение полей зрения,
- преходящее снижение остроты зрения.

# Оптический неврит

- Большинство исследователей считают, что у 80% больных ретробульбарный неврит или оптический неврит (ОН) может быть первым, а иногда и единственным проявлением РС, при этом в 13% случаев ОН возникает уже на фоне общей клиники РС.
- Активное наблюдение за больными с односторонним ОН через 15 лет выявило в 60% случаев достоверный РС.
- Большую помощь в ранней диагностике РС и определении прогноза при наличии ОН оказывает МРТ.
- У пациентов с моносимптомным ОН МРТ в 40-70% случаев выявила очаги демиелинизации в других отделах мозга.

- Классическая картина ОН характеризуется острым снижением зрения в течение нескольких часов, иногда в течение 1-2-х дней или недели.
- Изменения зрения, как правило, сопровождаются появлением центральной или парацентральной скотомы, сужением полей зрения на 10-30%.
- Снижение зрения сопровождается изменением цветового зрения с потерей тона и цвета, преобладанием серого цвета, сужением полей зрения на зеленый и/или красный цвета.
- Пациенты могут отмечать разницу между глубиной восприятия и стереоскопическим зрением, что является патогномичным признаком РС.
- Возникает мелькание предметов и нарушение восприятия быстро перемещающегося объекта. Больных беспокоит повышенная чувствительность к яркому свету. Потеря яркости, нарушение контрастности выявляются более чем у половины больных РС.
- Диагноз ретробульбарного неврита ставится, когда на фоне зрительных нарушений пациенты предъявляют жалобы на боль, усиливающуюся при движении глаз или при надавливании на глазное яблоко, особенно при взгляде вверх.
- Болевые ощущения связаны с раздражением оболочек ЗН при тракции основаниями верхней и внутренней прямой мышц.
- Боль может сохраняться в течение нескольких часов или дней, предшествовать потере зрения или сопровождать ее.
- Частым симптомом является головная боль, локализующаяся в лобно-теменной или лобно-затылочной областях.

- Важным клиническим симптомом при ОН является нарушение зрачковых реакций, проявляющихся вялостью зрачковой реакции или даже парадоксальной реакцией — сужением зрачка на свет при длительном освещении.
- При впервые возникшем ретробульбарном неврите в первые недели на глазном дне, как правило, изменений не отмечается.
- Картина глазного дна зависит от локализации процесса в зрительном нерве; интенсивности воспалительных изменений; давности процесса.
- При папиллите диск зрительного нерва гиперемирован, границы стерты, отмечается его отек, иногда выраженный из-за коллатерального отека.
- Уже в острой стадии ОН могут появляться признаки нисходящей атрофии диска зрительного нерва: побледнение височных половин диска (преимущественно страдает папилло-макулярный пучок), сужение артерий и дистрофические изменения в макулярной области.
- При РС течение ОН имеет ряд особенностей: развитие билатеральных и повторных (возвратных) ретробульбарных невритов, как правило, восстановление зрения в последующем (полное или частичное); субклинические изменения глазного дна и изменения ЗВП у 80% больных; изменения ЗВП, полей зрения для интактного глаза при одностороннем ОН; наличие преходящего снижения остроты зрения, цветоощущения и изменения полей зрения под влиянием внешних факторов, например, повышения температуры тела (феномен Uhthoff); снижение контрастной чувствительности в области высоких пространственных частот.

## *Симптомы нарушения функции тазовых органов (в 26-53% случаев)*

- Это один из первых и наиболее часто встречающихся симптомов при РС.
- Наиболее рано проявляются нарушения мочеиспускания по центральному типу, могут быть как учащения, так и задержка мочи, а также императивные позывы.
- На более поздних стадиях это, как правило, недержание мочи.
- У мужчин может быть снижение потенции, связанное с повреждением спинного мозга очагом демиелинизации.
- Постоянным сопровождением спинального синдрома являются тазовые расстройства от легких императивных позывов к мочеиспусканию, запоров и задержек мочи до необходимости катетеризации мочевого пузыря и специальных приемов эвакуации кала.
- В финальных стадиях развивается недержание мочи и кала.



## *Нейropsихологические симптомы (в 65-95% случаев):*

- неврозоподобные, астенические и обсессивно-фобические синдромы;
- нарушение памяти, остроты мышления и всевозможные нарушения эмоционального характера;
- депрессия с состояниями апатии и тревоги;
- часто эйфория, сочетаемая со снижением интеллекта (эйфорическая деменция);
- у женщин истерические реакции, что является причиной несоответствия жалоб больной и объективной неврологической симптоматики.

# Формы РС по локализации

- **Церебральная форма** характеризуется развитием моно- или гемипареза центрального типа, нарушением зрения, координации движений, нейропсихологическими изменениями.
- **Спинальная форма** характеризуется симптомами поражения спинного мозга на различных уровнях. Ведущими в клинической картине являются нижний спастический парапарез, различной степени выраженности тазовые расстройства, нарушения чувствительности.
- **Цереброспинальная форма** характеризуется многоочаговостью поражения уже в начальной стадии, симптомами поражения мозжечковых и пирамидных образований в головном и спинном мозге, зрительной, глазодвигательной, вестибулярной и других систем.

# Редкие клинические проявления

1. Пароксизмальные состояния 5-17% (короткие сенсорные и моторные расстройства, тонические спазмы, гемифациальные спазмы, острые приступы икоты и зевоты).
2. Вегетативные нарушения (симптоадреналовые кризы, приступы гипотонии, брадикардии).
3. Симптомы поражения периферической нервной системы (синдром полинейропатии, множественные мононевропатии, развитие мышечной атрофии).

# СТАДИИ РС

- **Обострение (экзацербация)** — появление нового симптома или группы симптомов, усугубление уже имеющейся неврологической симптоматики после стабилизации или улучшения состояния на протяжении месяца и более. Длительность обострения — от 24-х часов до 8-ми недель, в этот период ни один из симптомов не регрессирует.
- **Ремиссия** — уменьшение выраженности или отчетливое исчезновение симптомов длительностью не менее суток. При длительности ремиссии более месяца она расценивается как стойкая.
- **Хроническое прогрессирование** — нарастание тяжести симптомов на протяжении не менее двух месяцев без стабилизации или улучшения.
- **Стабилизация** — отсутствие обострений, ремиссий и хронического прогрессирования на протяжении хотя бы одного месяца.
- **Дебют РС** — это впервые возникшие проявления заболевания, чаще всего в виде моносимптома.

Учитывая стадийный характер клинической картины РС, различают следующие варианты (типы) течения РС:

- **ремиттирующее** — когда обострение сменяется ремиссией;
- **первично-прогрессирующее** — с самого начала заболевания наблюдается неуклонное прогрессирование, без четких периодов обострений и ремиссий;
- **вторично прогрессирующее** — когда после обострений и ремиссий в анамнезе наступает стадия хронического прогрессирования с периодами стабилизации, но с остаточной неврологической симптоматикой.

## При ремиттирующем течении могут быть варианты:

- **Рецидивированно-ремиттирующее течение (РРРС) (25-51%)** — наиболее частый вариант, протекающий с обострениями и полными или частичными ремиссиями без признаков хронического прогрессирования, который в 2/3 случаев в последующем трансформируется в неуклонно прогрессирующий, на который могут наслаиваться обострения. Время от первых клинических проявлений до начала прогрессирования — в среднем 10-15 лет.
- **Ремиттирующе-прогрессирующее** — углубление имеющихся неврологических симптомов, наличие остаточной неврологической симптоматики после каждого обострения. На фоне постоянного прогрессирования возникают четкие периоды обострения. Во время ремиссии отмечается постепенное усиление симптомов заболевания.
- **Прогрессирующее (прогрессирующее) течение** — с незначительными облегчениями в самочувствии на фоне постоянного, но медленного ухудшения функций нервной системы — 40%.

# Типы прогрессии

- **вторично-прогрессирующий РС (ВПРС)** является последующей стадией ремиттирующего РС, отличается характерной динамикой клинических симптомов с постепенным нарастанием двигательных, координаторных нарушений без четких ремиссий;
- **первично-прогрессирующий РС (ППРС)** — неуклонное прогрессирование с самого начала заболевания без четко очерченных ремиссий и обострений. ППРС отличается тяжелым течением с локализацией очагов демиелинизации и дегенеративно-дистрофических изменений в стволе, коре головного мозга, спинном мозге с более быстрой инвалидизацией больных. При данном типе течения РС в центральной нервной системе преобладает дегенеративный процесс над воспалительным, с начала заболевания имеет место нарастание неврологических симптомов, преимущественно спинальных, редко вовлекается оптическая сфера.

## Кроме того, выделяют:

- клинически изолированный синдром (КИС);
- радиологически изолированный синдром (РИС);
- доброкачественное (клинически мягкое), с длительными и глубокими ремиссиями, практически отсутствие инвалидизации через 15 лет от начала заболевания — 20% случаев;
- злокачественное (болезнь Марбурга) — быстрое развитие выраженных нарушений (вплоть до смертельного исхода) при массивном поражении ствола мозга — 15%.



# Для обследования пациентов с подозрением на РС определен оптимальный диагностический алгоритм:

1. Клиническая картина, выявление неврологического поражения.
2. Офтальмологическое обследование.
3. МРТ головного мозга, спинного мозга.
4. Исследование вызванных потенциалов мозга.
5. Наличие олигоклональных IgG-связей в ликворе.

## Лабораторные исследования:

- **ОАК:** норма или небольшие воспалительные изменения;
- **ОАМ:** при наличии расстройств мочеиспускания: увеличение количества лейкоцитов, появление белка в моче.

## Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- биохимические анализы крови (АСТ, АЛТ, креатинин, мочевины, глюкоза, липиды, РФ, АНА, СРБ, АНСА, определение иммуноглобулинов к антигенам вирусов Эпштейн – Барра, простого герпеса, ЦМВ, скрининговое исследование на системные заболевания соединительной ткани методом ИФА).

# Лабораторные исследования

- В ЦСЖ может отмечаться небольшой плеоцитоз (>50 лейкоцитов в 1 мм<sup>3</sup>), преимущественно лимфоцитарный с наличием нейтрофилов и иногда эозинофилов – в 30%; повышение уровня белка в пределах 45–75%.
- **Олигоклональные IgG** при анализе ЦСЖ встречаются при РС в 90% случаев.
- Наиболее интенсивно изучаемым потенциальным антигеном при РС является **миелин-олигодендрогликовидный гликопротеин (МОГ)**. Важна специфичность к определенному эпитопу МОГ.
- Высокие уровни антител к **протеолипидному белку (ПЛП)** и **основному белку миелина (ОБМ)** были обнаружены в спинномозговой жидкости, а также антитела к ОБМ наблюдаются в сыворотке больных РС.
- Низкие титры антител к **миелин-ассоциированному гликопротеину (МАГ)** обнаруживались в спинномозговой жидкости больных РС, что указывает на низкий уровень гуморального иммунитета к МАГ, и предполагалась возможная связь с прогрессированием заболевания.

# Инструментальные исследования:

- **МРТ исследование:** наличие не менее 3-4 очагов демиелинизации в белом веществе головного и/или спинного мозга или появление хотя одного нового очага при контрастировании.
- **Критерии Фазекас** (F.Fazekas и соавт., 1988): для рассеянного склероза характерно не менее трёх областей с повышенной интенсивностью сигнала, две из них должны быть в перивентрикулярном пространстве и по крайней мере один — супратенториально; размеры очагов должны быть не более 5 мм в диаметре.
- **Критерии Пати** (D.Paty и соавт., 1988): должно быть не менее четырёх очагов гиперинтенсивности на T2-изображениях, размерами более 3 мм, или три очага, один из которых расположен перивентрикулярно.

Таблица 1. Критерии диагноза рассеянный склероз (С.М. Poser et al., 1983)

КАТЕГОРИЯ	КРИТЕРИИ
Клинически достоверный	1) 2 обострения + 2 клинических очага; 2) 2 обострения + 1 клинический очаг + 1 параклинический очаг*
Достоверный, подтвержденный лабораторно	1) 2 обострения + 1 клинический или параклинический очаг + олигоклональные полосы или повышенный синтез IgG в ЦСЖ; 2) 1 обострение + 2 клинических очага + олигоклональные полосы или повышенный синтез IgG в ЦСЖ; 3) 1 обострение + 1 клинический очаг + 1 параклинический очаг + олигоклональные полосы или повышенный синтез IgG в ЦСЖ
Клинически вероятный	1) 2 обострения + 1 клинический очаг; 2) 1 обострение + 2 клинических очага; 3) 1 обострение + 1 клинический очаг + 1 параклинический очаг
Вероятный, подтвержденный лабораторно	2 обострения + олигоклональные полосы или повышенный синтез IgG в ЦСЖ

\* — очаг, зарегистрированный методами МРТ или вызванных потенциалов

# Диагностические критерии Макдональда (2010)

Клиническая картина	Необходимые дополнительные данные
Два или более обострений, клинические проявления двух и более очагов	Не требуется никаких дополнительных данных (если проводится МРТ, данные не должны исключать рассеянный склероз)
Два и более обострений, объективные данные о наличии 1 очага	<b>«Диссеминация в месте»</b> , доказанная с помощью критериев: один или более T2 очаг при МРТ в двух из 4 областей, типично поражающихся при рассеянном склерозе: перивентрикулярно, юстакортикально, инфратенториально, в спинном мозге или ожидание второго обострения, вовлекающего другую область ЦНС
Одно обострение и объективные признаки 2 и более очагов	<b>«Диссеминация во времени»</b> , доказанная с помощью критериев: одновременное наличие на МРТ бессимптомных очагов усиления контрастом гадолинием и неконтрастируемых очагов в любое время или появление новых T2 и/или контрастируемых гадолинием очагов на повторных МРТ, независимо от периода заболевания, в который была сделана первая МРТ или ожидание повторного обострения

<p>Одно обострение, клинические данные о наличии 1 очага (моносимптомное проявление, клинкоизолированный синдром)</p>	<p>Подтверждение <b>«Диссеминации в месте»</b> и <b>«Диссеминации во времени»</b>  Для подтверждения «Диссеминации в месте»:  один или более T2 очаг при МРТ в двух из 4 областей, типично поражающихся при рассеянном склерозе: перивентрикулярно, юстакортикально, инфратенториально, в спинном мозге или ожидание второго обострения, вовлекающего другую область ЦНС  Для подтверждения «Диссеминации во времени»:  одновременное наличие бессимптомных очагов усиления контрастом гадолинием и неконтрастируемых очагов в любое время или появление новых T2 и/или контрастируемых гадолинием очагов на повторных МРТ, независимо от того, была ли сделана первая МРТ во время обострения или ремиссии или ожидание второго обострения</p>
<p>Постепенное прогрессирование неврологических симптомов, подозрительных на рассеянный склероз (первично прогрессирующий тип)</p>	<p><b>Прогрессирование болезни в течение 1 года</b> (ретроспективно или проспективно) и <b>наличие 2 из 3 следующих критериев</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Доказательство «Диссеминации в пространстве» в головном мозге, то есть обнаружение одного или более T2 очагов при МРТ головного мозга в типичных для РС регионах (перивентрикулярно, юстакортикально или инфратенториально)</li> <li>• Доказательство «Диссеминации в пространстве» в спинном мозге, то есть обнаружение двух или более T2 очагов при МРТ спинного мозга</li> <li>• Положительные данные анализа ЦСЖ (обнаружение олигоклональных полос иммуноглобулинов G при изоэлектрическом фокусировании и/или повышенный индекс IgG)</li> </ul>

## Диагностические критерии РИС [10]

---

А. Наличие случайно выявленных изменений в белом веществе ЦНС, отвечающих следующим МРТ-критериям:

1. Очаги округлой формы с четкими контурами с или без вовлечения мозолистого тела
2. Гиперинтенсивные очаги в режиме T2 размером более 3 мм и соответствующие критериям Barkhof (три из четырех) для подтверждения диссеминации патологического процесса в пространстве
3. Очаговые изменения, вероятнее всего, не сосудистого происхождения
4. Структурные изменения не объясняются другим патологическим процессом

В. Отсутствие подтверждения ремиттирующих неврологических симптомов

С. Изменения на МРТ, не проявляющиеся клинически, не оказывают никакого влияния на социальную, профессиональную и общую сферы деятельности

Д. Изменения на МРТ не являются проявлениями действия каких-либо веществ (лекарственных препаратов, токсического воздействия) или вследствие медицинского влияния

Е. Исключение пациентов с МРТ-картиной лейкоареоза и выраженных изменений белого вещества без вовлечения мозолистого тела

Ф. Изменения на МРТ не могут быть интерпретированы какой-либо другой патологией

---

## МРТ-критерии Barkhof для РС [11]

T2-очаги	≥9 T2-очагов или ≥1 Gd+	
Инфратенториальные очаги	≥1	10. Okuda D, Mowry E, Beheshtian A et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. <i>Neurology</i> . 2008;72(9):800-805.
Субкортикальные очаги	≥1	
Перивентрикулярные очаги	≥3	11. Barkhof F. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. <i>Brain</i> . 1997;120(11):2059-2069.

источник: статья «Радиологически изолированный синдром (МРТ-критерии и тактика ведения больного)» В.В. Брюхов, Е.В. Попова, М.В. Кротенкова, А.Н. Бойко; ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; Межотделное отделение рассеянного склероза на базе ГБУЗ «ГКБ № 24», Москва, Россия; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия (Журнал неврологии и психиатрии, №10, 2016)

---



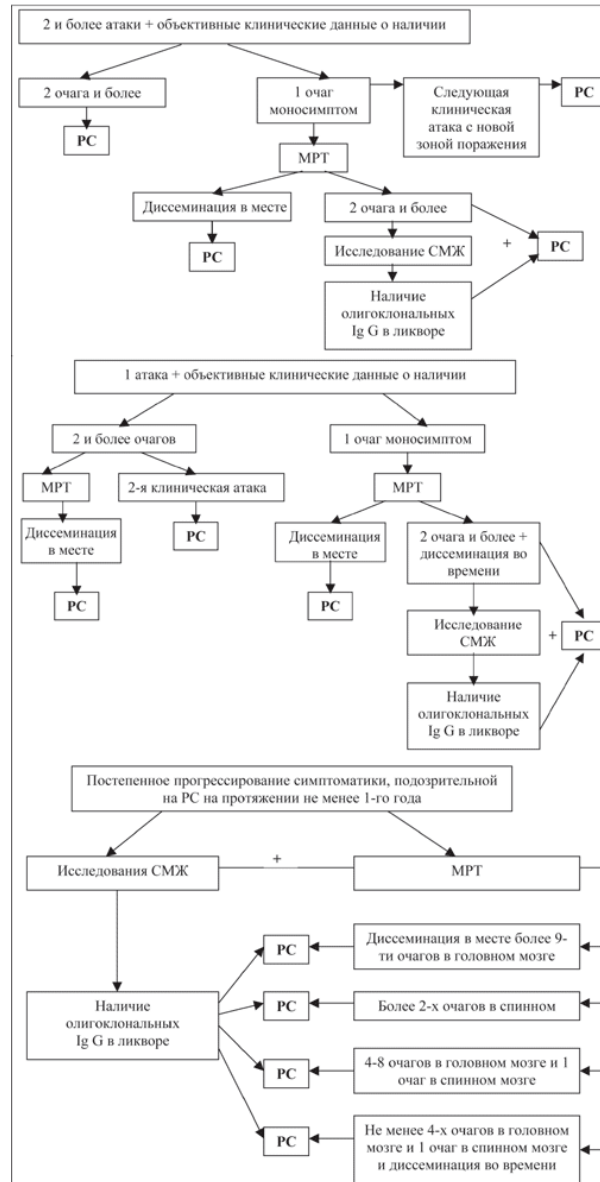
# Клинически изолированный синдром

- Примерно в 90% случаев РС первый эпизод демиелинизации протекает в виде так называемого «клинически изолированного синдрома», когда признаков «диссеминации во времени» еще нет, а признаки «диссеминации в пространстве» либо есть, либо отсутствуют.
- **КИС** – это монофазно (т.е. впервые с относительно быстрым началом) развившаяся симптоматика, а точнее - развившийся отдельный клинический эпизод, который вызван предположительно воспалительным демиелинизирующим заболеванием:
  - тип **1** - клинически монофокальный; по меньшей мере 1 асимптомный МРТ-очаг;
  - тип **2** - клинически мультифокальный; по меньшей мере 1 асимптомный МРТ-очаг;
  - тип **3** - клинически монофокальный; МРТ может быть без патологии; нет асимптомных МРТ-очагов;
  - тип **4** - клинически мультифокальный; МРТ может быть без патологии; нет асимптомных МРТ-очагов;
  - тип **5** - нет клинических проявлений, предполагающих демиелинизирующее заболевание, но есть наводящие МРТ-данные

# Вызванные потенциалы в диагностике рассеянного склероза

- Выявление 2-3-х бессимптомных очагов позволяет трансформировать вероятный диагноз рассеянного склероза в определенный вследствие доказательства диссеминации очагов демиелинизации в пространстве.
- ЗВП в виде исчезновения или увеличения латентных периодов преимущественно основного пика P100, а также снижения его амплитуды и нарушения формы ответа.
- Удлинение латентности и снижение амплитуды пиков N140 и P190 также свидетельствует о замедлении проведения, а следовательно о поражении зрительных трактов.
- Изменение параметров ЗВП не обладает специфичностью и определяется и при других заболеваниях.
- ЗВП дополняют данные МРТ и повышают точность ранней диагностики РС до 78%.
- Диагностическое значение коротколатентных стволовых ВП на акустическую стимуляцию имеет исчезновение I, III и/или V пиков или значительное увеличение латентности III и V пиков с увеличением межпикового интервала I-V. Данное исследование особо информативно при выявлении субклинических очагов в стволе мозга.
- Соматосенсорные ВП (ССВС) при стимуляции срединного нерва обращают внимание на увеличение латентности, снижение амплитуды и деформацию пиков P13, P22, P37, при стимуляции заднего малоберцового нерва регистрируются пики N 22, P37. Наибольшая информативность этого исследования имеется при спинальной форме РС.

Рисунок 1. Алгоритм постановки диагноза РС (рассеянный склероз)



# Показания для консультации специалистов:

- консультация ревматолога (дифференциальный диагноз с васкулитами, заболеваниями соединительной ткани, АФС);
- консультация инфекциониста (дифференциальный диагноз с нейроборрелиозом, нейросифилисом, ВИЧ, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, герпесвирусными, экзантемными энцефалитами и энцефаломиелиитами, нейробруцеллезом);
- консультация терапевта (для исключения терапевтической патологии);
- консультация офтальмолога (нарушение остроты и полей зрения);
- консультация уролога или нефролога (при наличии патологических изменений в моче);
- консультация акушера-гинеколога (при наличии беременности или генитальной патологии).

## Клинико-патоморфологические варианты

- Диффузный миелнокластический склероз Шильдера
- Болезнь Марбурга — стремительно развивающееся демиелинизирующее заболевание головного мозга, предположительно, является очень тяжелым течением рассеянного склероза. Часто со смертельным исходом в течение нескольких месяцев.

**Ранее считались вариантами течения РС, но в настоящее время являющиеся самостоятельными заболеваниями:**

- Концентрический склероз Бало
- Острый рассеянный энцефаломиелит — почти всегда однофазное демиелинизирующее заболевание, которое иногда может являться манифестацией рассеянного склероза.
- Оптикомиелит (болезнь Девика) — демиелинизирующее заболевание, при котором поражается зрительный нерв и спинной мозг, и очень редко появляются очаги демиелинизации в белом веществе головного мозга. Вызвано аутоиммунной агрессией к аквапорину-4.

# Оптикомиелит Девика

- **Оптикомиелит (ОМ)** – идиопатическое, иммунно-опосредованное воспалительное заболевание ЦНС, которое проявляется сочетанием демиелинизирующего и некротического поражения зрительных нервов и спинного мозга при минимальном вовлечении других отделов нервной системы (ОМ относится к редким заболеваниям, при этом в литературе нет точных данных о заболеваемости и распространенности ОМ).
- Заболевание впервые было описано в 1894 г. французским неврологом E. Devic и его учеником F. Gault.
- Затем это заболевание в течение длительного времени рассматривалось как один из вариантов злокачественного течения рассеянного склероза, и только после выделения в 2004 г. V. Lennon и соавт. специфичных для ОМ антител к аквапорину-4 – NMO-IgG и уточнения его патогенеза **ОМ был определен как отдельная болезнь.**

- Поражения зрительных нервов и спинного мозга в некоторых случаях могут возникать одновременно, но чаще – с временным интервалом, который может составлять месяцы, годы и даже десятилетия.
- Атаки оптического неврита нередко (по некоторым данным почти в 80% случаев) являются первым проявлением заболевания, предшествуя миелиту.
- Поражение зрительных нервов обычно тяжелое, может быть одно- либо двусторонним.
- При офтальмоскопии обнаруживается либо нормальная картина глазного дна, либо небольшая ступенчатость дисков зрительных нервов и отек, в хронических случаях – атрофия и бледность дисков.
- В редких случаях имеется асимптомное поражение зрительных нервов, которое обнаруживается на аутопсии либо регистрируется путем исследования зрительных вызванных потенциалов на ранних стадиях болезни.

- Миелит при ОМ характеризуется как тяжелый и острый (манифестирует на протяжении часов-дней) с развитием симметричных грубых двигательных, чувствительных и сфинктерных нарушений («полный поперечный миелит»); при рецидивирующем миелите типичными симптомами являются пара- либо квадрипарез, пароксизмальные мышечные спазмы, радикулярная боль, симптом Лермитта.
- Летальный исход ОМ может наступить в результате тяжелой атаки миелита с вовлечением шейного отдела спинного мозга и развитием острой дыхательной недостаточности.



- На сегодняшний день выделяют 2 отдельные формы ОМ: монофазную – более редкую (15 - 25%), и рецидивирующую (75 - 85%).
- При монофазном типе течения у пациента одновременно развивается одно- либо двусторонний неврит зрительного нерва и поперечный миелит, затем повторные эпизоды миелита и/или оптического неврита не регистрируются.
- При рецидивирующем течении, наоборот, первые атаки оптического неврита и миелита могут быть разделены между собой по времени неделями.
- Неврологические нарушения при монофазном течении ОМ более тяжелые, но прогноз при этой форме лучше, так как каждое обострение рецидивирующего ОМ оставляет после себя определенный неврологический дефицит, и через 5 лет при отсутствии терапии около половины больных полностью теряют зрение на один или оба глаза и передвигаются с посторонней помощью.
- Прогностическими факторами рецидивирующего течения являются женский пол, более поздний возраст, в котором заболевание возникает, незначительный двигательный дефект после дебюта, наличие сопутствующего аутоиммунного заболевания и наличие в сыворотке крови антител (АТ) к аквапорину-4.

## Приложение

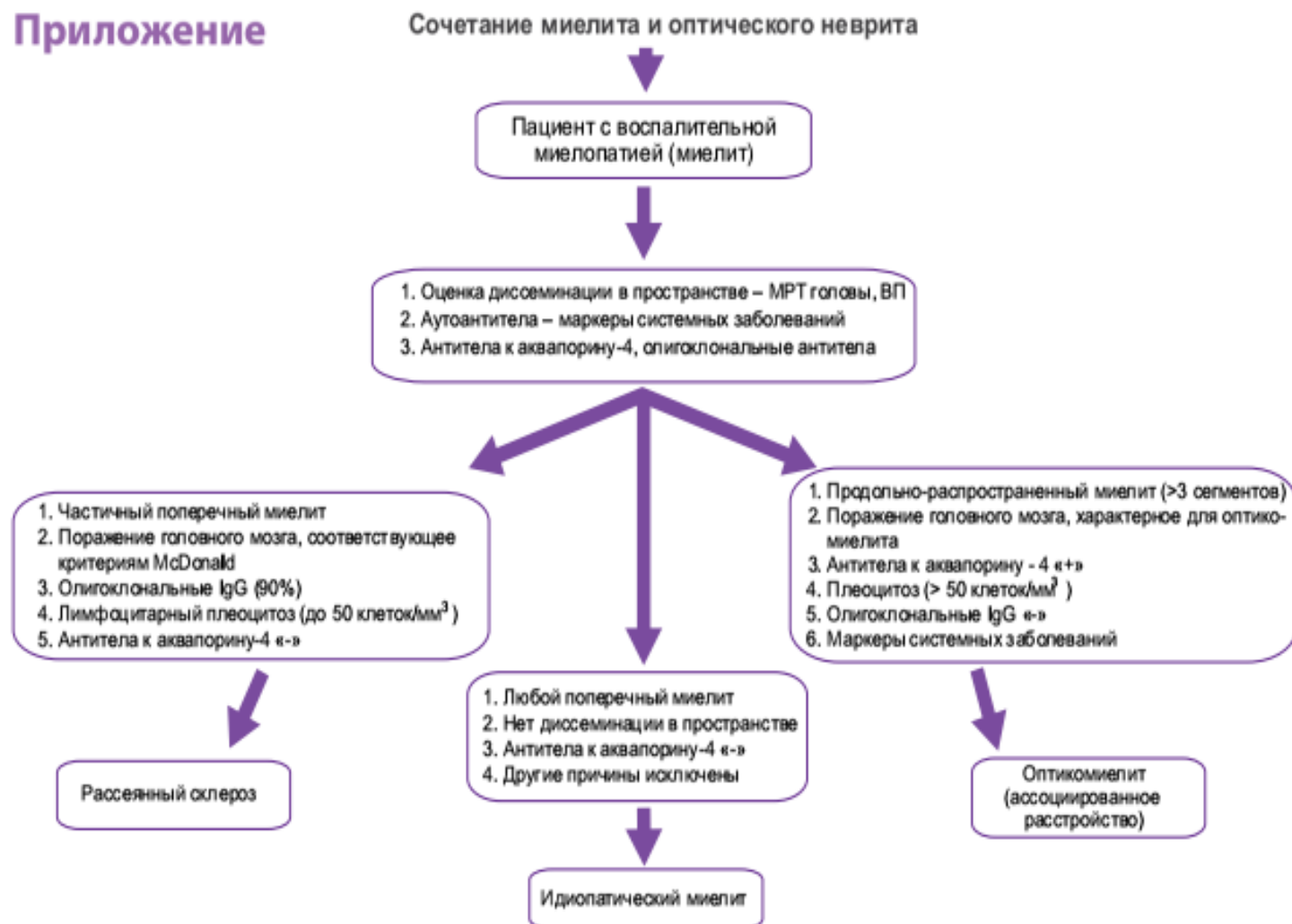
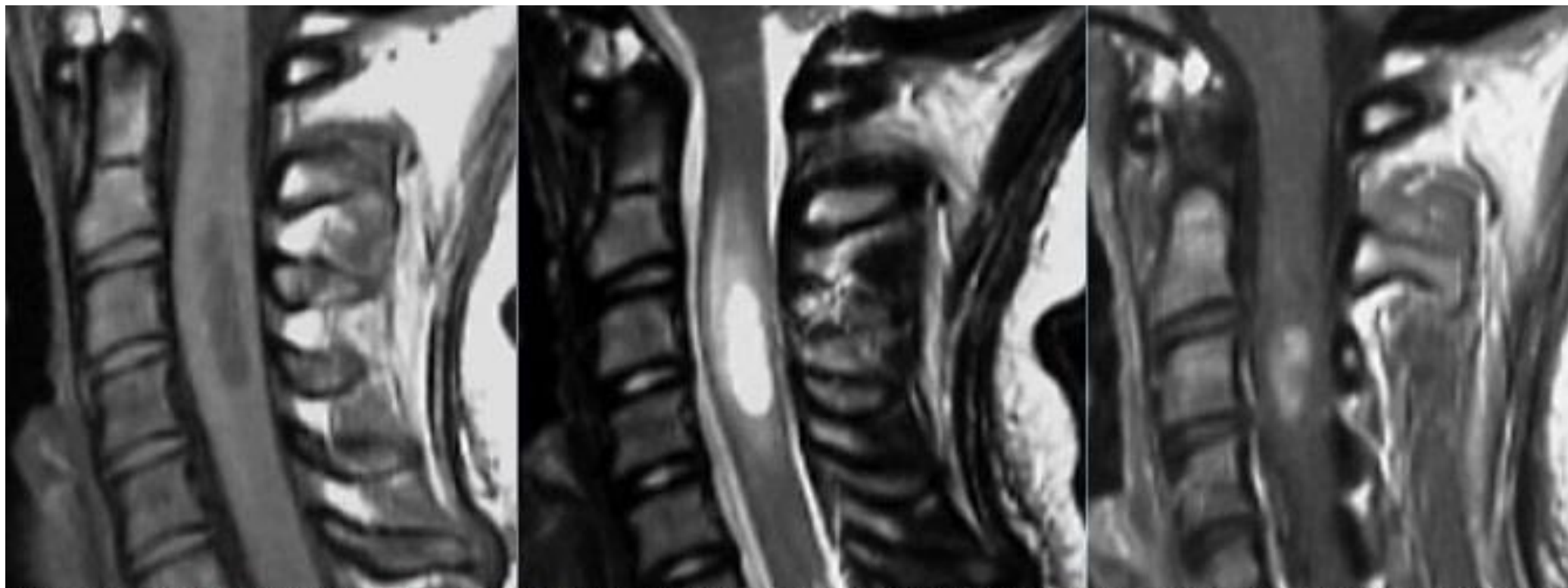


Рис. 1. Алгоритм дифференциальной диагностики воспалительных миелопатий: ВП – вызванные потенциалы, ОМ – оптикомиелит.



МРТ: сагиттальные T1-зависимая, T2-зависимая и T1-зависимая томограммы с контрастированием. Поражение спинного мозга при оптикомиелите (очаг занимает 3 и больше сегментов).

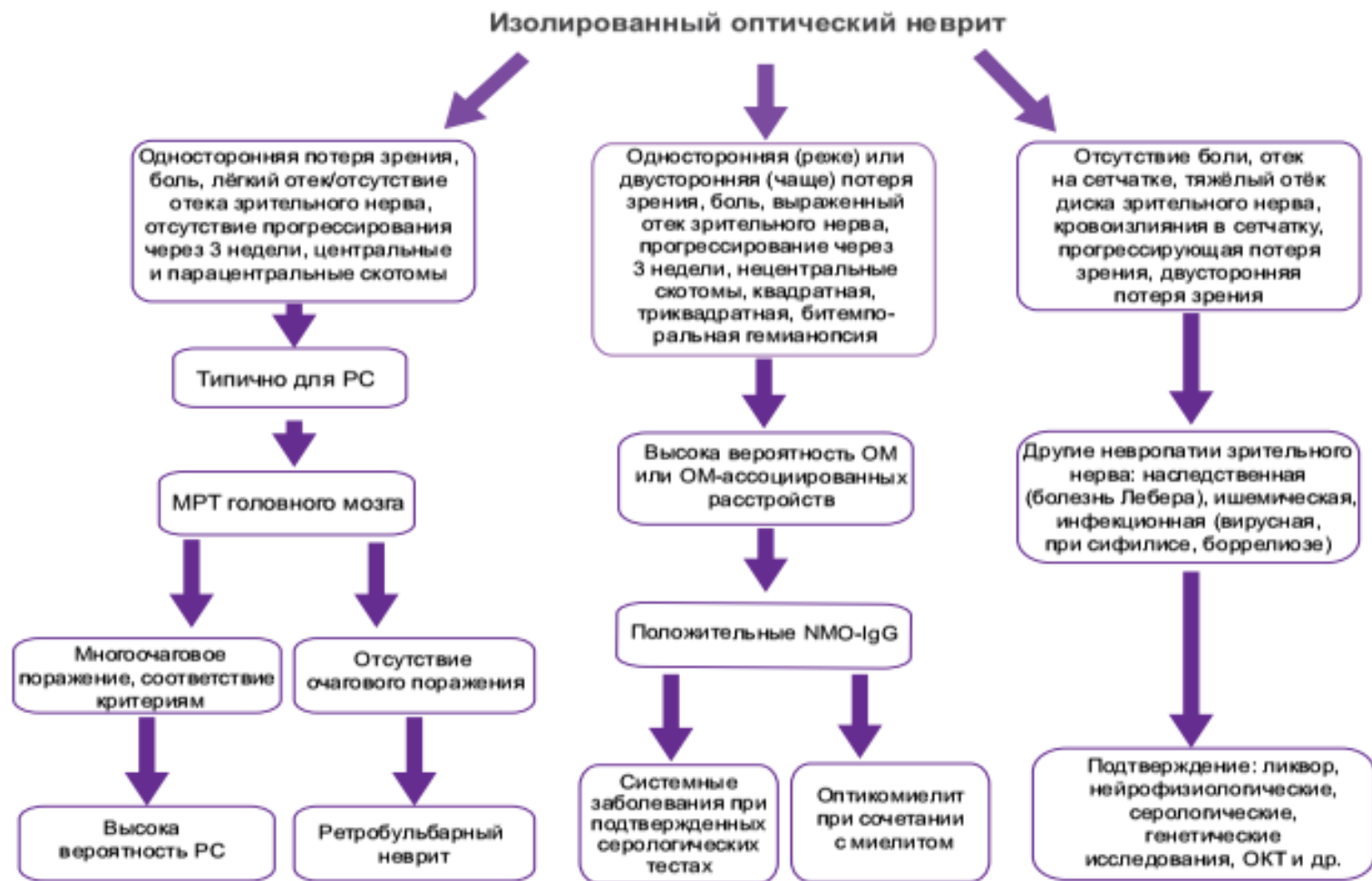


Рис.2 Алгоритм диагностики оптического неврита.

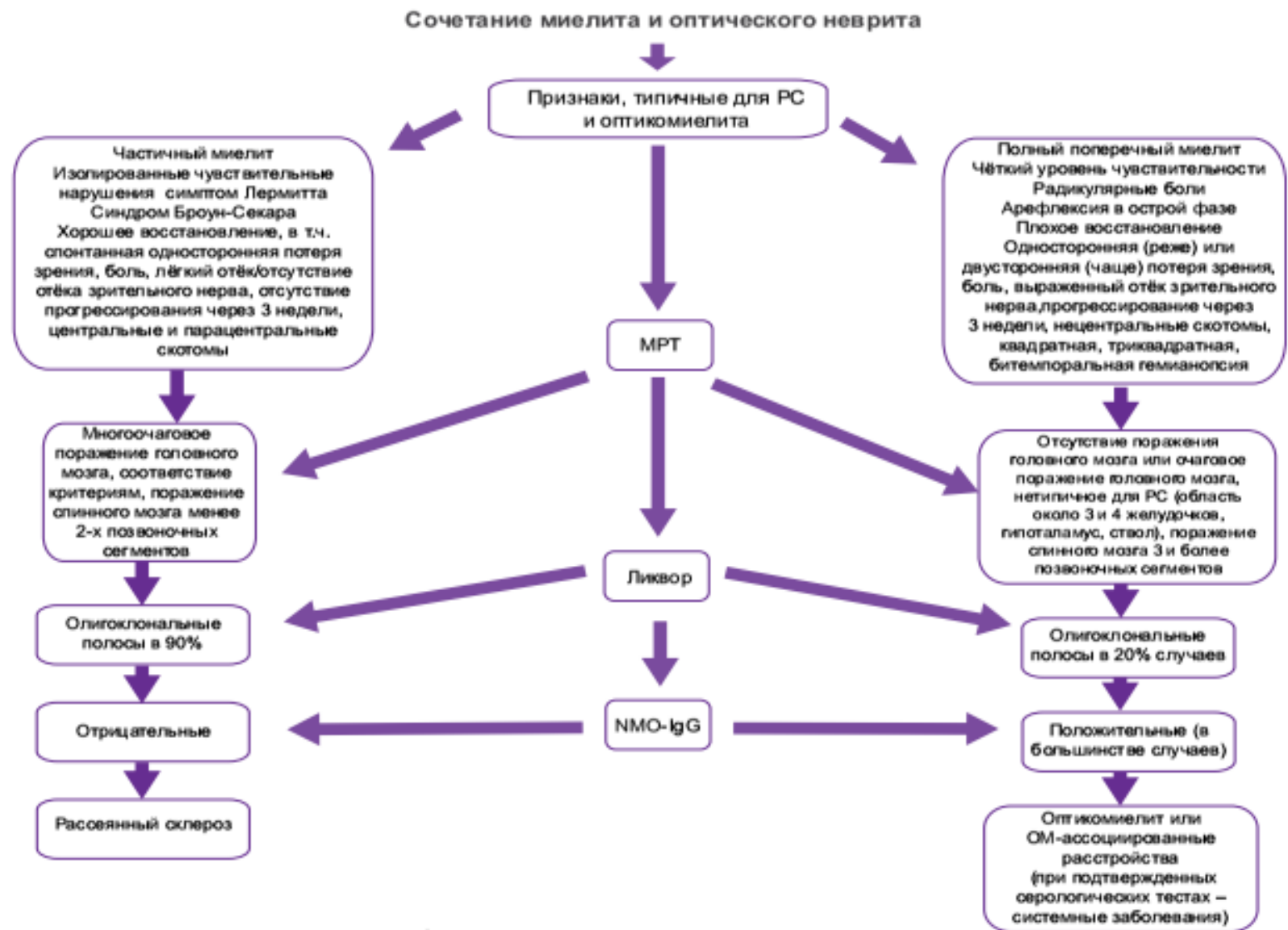


Рис. 3. Алгоритм диагностики оптикомиелита.

# Заболевания, сходные с рассеянным склерозом по клиническим и МРТ-критериям:

Заболевание	Исследования для подтверждения диагноза
Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ)	<p>МРТ: один большой очаг (1-2 см в диаметре), очаги множественные, часто сливные и с положительным масс-эффектом, могут быть в базальных ганглиях, таламусе, сером веществе.</p> <p>Располагаются супра и/или инфратенториально. Необязательное накопление контраста во всех очагах (одновременное накопление контраста в нескольких очагах увеличивает вероятность ОРЭМ)</p>
СПИД	Антитела к ВИЧ в сыворотке
Протромботические состояния	<p>Экстракраниальная доплерография (сонных артерий) и эхокардиография.</p> <p>Коагулограмма: определение протеина S, протеина C, антитромбина III, выявление люпусного антикоагулянта, определение концентрации тканевого активатора плазминогена, активность ингибиторов активатора плазминогена</p>
Спиноцеребеллярные дегенерации	Клиническое течение и отсутствие изменений других лабораторных тестов
Митохондриальные энцефалопатии:	<p>Определение лактата и пирувата в плазме и ЦСЖ, определение мутаций митохондриальной ДНК,</p> <p>биопсия скелетных мышц для выявления митохондриальных нарушений</p>
КАДАСИЛ (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией)	Клиническое течение, анализ генетического сцепления, артериопатические проявления

# Заболевания, сходные с РС по клиническим, МРТ- и ЦСЖ критериям:

Заболевания	Исследования для подтверждения диагноза
Васкулиты: синдром Шегрена, узелковый полиартериит, системная красная волчанка	Определение антител к кардиолипину, антинуклеарного фактора, волчаночного антикоагулянта, антител к нативной ДНК, Ro/SS-A и La/SS-B. При необходимости – церебральная ангиография, ретинальная флюороангиография, исследование с помощью щелевой лампы и биопсия
Болезнь Бехчета	Клинические проявления (язвенное поражение слизистых оболочек глаз, полости рта, кожи половых органов и нервной системы)
Нейроборрелиоз	Определение антител к <i>Borrelia burgdorferi</i> в сыворотке и ЦСЖ. Положительные реакции подтверждены Lues-ТРНА-тестом
Саркоидоз	Тест Квейма, определение уровня ангиотензин превращающего фермента в сыворотке и ЦСЖ, биопсия любого доступного очага (гранулемы, состоящие из эпителиоидных, гигантских клеток и макрофагов).
Адренолейкодистрофия	Определение длинноцепочечных (высших) жирных кислот
Инфекция HTLV-I (тропический спинальный паразитоз)	Определение антител к HTLV-I
Зрительная атрофия Лебера	Анализ митохондриальной ДНК для исключения мутации в положении 11778

## Заболевания, сходные с рассеянным склерозом по клиническим критериям, но имеющие четкие отличия на МРТ:

- **Гранулематоз Вегенера** – гранулематоз глазницы, придаточных пазух носа, мультифокальное поражение белого вещества больших полушарий;
- **Болезнь Уиппла (Whipple's)** – множественные очаговые изменения, церебральная атрофия, расширение желудочков;
- **Мальформация Арнольда-Киари** – опущение миндалин мозжечка, продолговатого мозга, четвертого желудочка через большое затылочное отверстие в позвоночный канал, гипоплазия мозжечка, энцефалоцеле в затылочной области с внедрением мозжечка в грыжевой мешок;
- **Экстра- и интрамедуллярные компрессионные поражения** – метастатическая опухоль, лимфома, миеломная болезнь, эпидуральные абсцесс, гематома, туберкулезный спондилит, первичные опухоли спинного мозга, подвывих в атлантаксиальном сочленении;
- **Внутричерепное новообразование** – опухоль, перифокальный отек, смещение срединных структур, сдавление желудочков, гидроцефалия.



# Ведение пациентов

**Показания для экстренной госпитализации:** нет

**Плановая госпитализация:**

- впервые выявленный рассеянный склероз;
- обострение заболевания с усилением неврологического дефицита, появление новой очаговой симптоматики.

**Цели лечения:**

- купировать обострение заболевания;
- предотвратить или отдалить развитие новых обострений.

## **Медикаментозное лечение:**

**В настоящее время основным направлением патогенетической превентивной терапии РС является применение одного из препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС).**

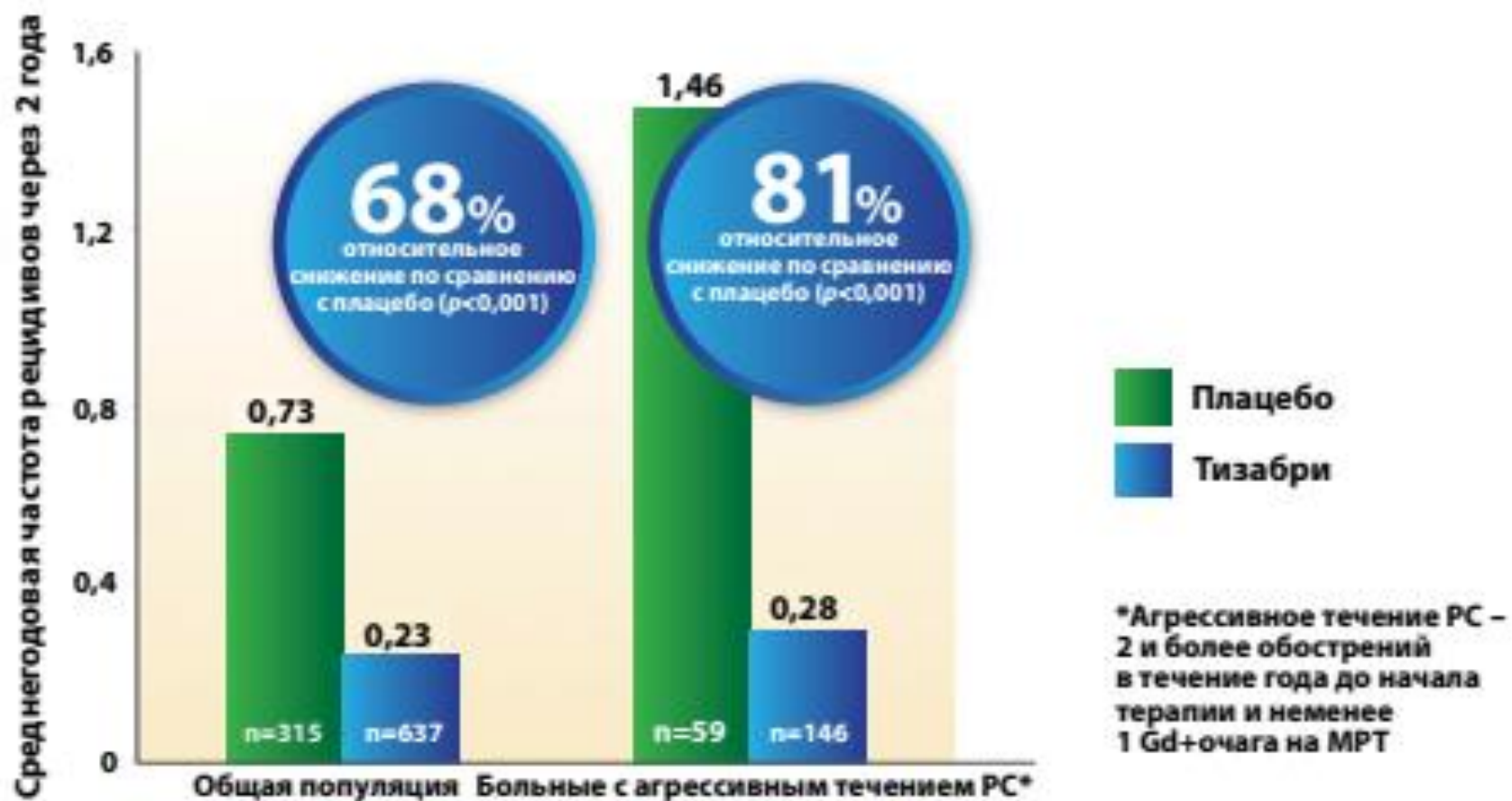
### **Интерфероны бета:**

- интерферон - бета-1b , 9,6 млн. МЕ п/к, ч/д (Бетаферон) или
- интерферон - бета - 1a, 22мкг и 44мкг п/к ,3 р/нед (Ребиф) или
- интерферон - бета - 1a, ампулы, 6 млн. МЕ в/м , 1р/нед. (Авонекс) или

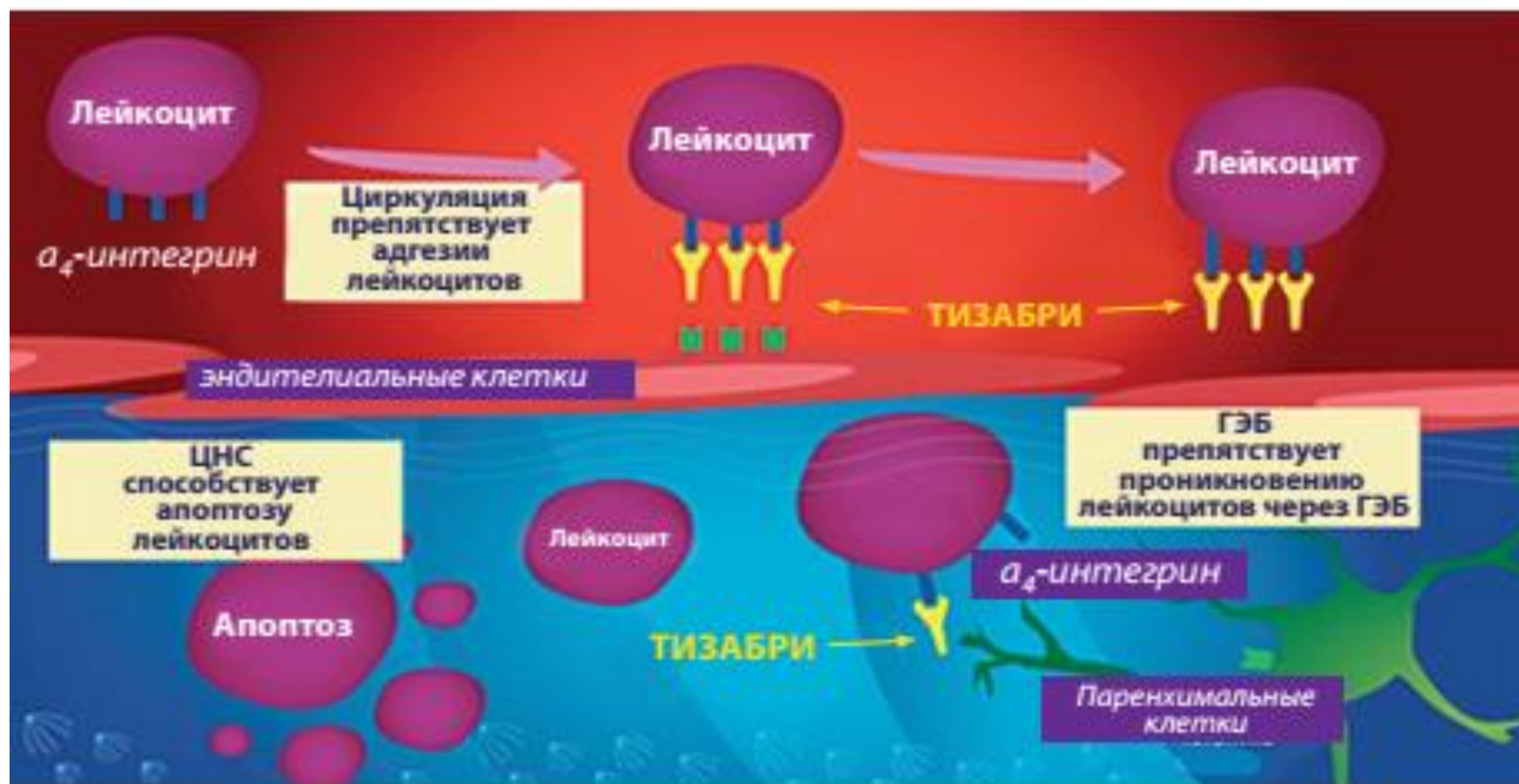
**Синтетический полимер четырёх аминокислот – глатирамера ацетат, 20 мг п/к, ежедневно (Копаксон).**

### **Препарат второй линии ПИТРС для лечения РРС:**

- натализумаб, 300 мг – внутривенная инфузия 1 раз в 4 недели (Тизабри).



**Рис. 2.** Относительное снижение среднегодовой частоты обострений в общей популяции больных РС и с агрессивным течением РС на фоне терапии натализумабом (Тизабри) в исследовании AFFIRM [12]: Hutchinson et al., The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL, J Neurol, 2009; 256(3): 405–15.



**Рис. 1.** Механизм действия натализумаба (Тизабри) [12].

## Патогенетическое лечение обострений:

- метилпреднизолон по 500-1000 мг на 400-500 мл физиологического раствора от 3 до 7 инфузий ежедневно в утренние часы;
- метилпреднизолон с курсом в течение 3-5 дней по 500 мг или 1 г/сут., ампулы (уровень А).

Синтетический аналог АКТГ ([тетракозактид](#)) целесообразно назначать больным с обострением средней или легкой степени (Синактен Депо): 1 мл препарата вводится внутримышечно 3 дня подряд, затем в той же дозе через 2 дня на 3-й. Общий курс лечения: 10 — 15 — 20 инъекций в зависимости от выраженности обострения и получаемого эффекта.

В лечении первично- и вторично-прогрессирующего РС больным со злокачественным быстро прогрессирующим течением можно рекомендовать:

- циклофосфамид 0,8-1г/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в месяц в течение года;
- азатиоприн 50-100-150 мг/сут. внутрь;
- метотрексат 7,5 мг, внутрь или митоксантрон 20 мг в месяц в сочетании с метилпреднизолоном 1000 мг в месяц.

При противопоказаниях для применения кортикостероидов (например, при беременности и в послеродовом периоде):

- иммуноглобулины по 0,15-0,2 г/кг в 1-2 месяца или 1 г/кг x 2 дня в течение 6 месяцев, в/в, ампулы.

В послеродовом периоде 0,4 г/кг/сут в течение 5 суток на 1, 6, 12 неделях после родов.

# Медикаментозная терапия спастичности

- **Баклофен (Лиорезал)** является производным гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которое способно проникать через ГЭБ.
- ГАМК является основным ингибирующим трансммиттером в ЦНС. Возможный эффект баклофена заключается в торможении высвобождения возбуждающих медиаторов, угнетении моно- и полисинаптических рефлексов.
- В трех кроссовер-исследованиях с оценкой эффективности баклофена и плацебо отмечалось снижение спастичности, измеряемой по модифицированной шкале Ашфорта (МША) или другим шкалам у достоверно большего количества пациентов в группе терапии.
- В двух исследованиях, использующих низкие дозы баклофена (20 мг) не было получено значимого эффекта на спастичность.
- Побочные эффекты приема баклофена – сонливость, слабость, парестезии, сухость во рту.
- Также баклофен способен снижать судорожный порог и должен с осторожностью применяться у пациентов с эпилепсией.



# Тизанидин

- Тизанидин является агонистом  $\alpha_2$ -адренорецепторов. Он тормозит возбуждающие спинальные интернейроны и пути от голубого пятна. Максимальная суточная доза – 36 мг. Побочные эффекты – сухость во рту, желудочно-кишечные расстройства, гипотензия, острый гепатит.
- С. Smith и соавт. не выявили значимой разницы в уровне спастичности у пациентов с РС после курса тизанидина (Сирдалуд) и плацебо. Однако у 91% из группы терапии встречались побочные эффекты, по сравнению с 61% из группы плацебо.
- В исследовании UKTG (United Kingdom Tizanidine trial Group) в 1994 г. выявили достоверное улучшение показателей (по МША) после курса лечения тизанидином на 1 пункт и более у 71% пациентов, по сравнению с 50% в группе плацебо; 12 пациентов прекратили прием препарата ввиду его неэффективности.

# Ботулотоксин

- Ботулотоксин вызывает паралич мышц за счет блокады высвобождения ацетилхолина из нервных окончаний.
- Препарат вводится в спастичные мышцы. M. Grazko и соавт. выявили улучшение показателей МША в среднем на 2 балла после лечения спастичности ботулотоксином пациентов с РС, по сравнению с отсутствием какого-либо эффекта в группе плацебо.
- В другом исследовании снижение спастичности, по МША, было достигнуто как в группе терапии, так и плацебо.
- Из побочных эффектов встречаются синяки в области инъекции, возможно при использовании больших доз появление чрезмерной мышечной слабости.
- Данный препарат продемонстрировал свою эффективность при наличии небольшого количества побочных эффектов.
- Ограничениями могут являться стоимость, болезненность инъекции в спастичные мышцы.
- С учетом имеющихся данных можно присвоить класс III (B) применению ботулотоксина для снижения уровня спастичности при РС.

## Бензодиазепины (диазепам, клоназепам)

- Миорелаксирующее действие диазепама связано с его взаимодействием с ГАМК-рецепторами нейронов спинного мозга и увеличением нейрональной гиперполяризации.
- Наиболее частыми побочными эффектами являются сонливость, головокружение, неустойчивость при ходьбе, а также седация и слабость, что затрудняет использование данных препаратов в дневное время.
- Как правило, начальная доза – 500 мг с последующим повышением до 1,0 г.
- Для этой группы препаратов в настоящее время не возможно достоверно установить класс доказательности в снижении спастичности.

# Габапентин и прегабалин

- Габапентин относится к группе антиконвульсантов. По своему строению близок к ГАМК, но он не связывается с ГАМК-рецепторами. Так же, как и прегабалин, связывается с  $\alpha 2$ -субъединицей вольтаж-зависимых кальциевых каналов в ЦНС.
- В проведенных исследованиях (рандомизированных слепых с плацебо-группой) была показана эффективность габапентина в снижении спастичности как по МША, так и по субъективным шкалам.
- Прегабалин является агонистом ГАМК-рецепторов.
- Bradley и соавт. (2008) провели ретроспективный анализ эффективности прегабалина на снижение спастичности. Отмечено снижение спастичности по субъективным показателям у некоторых пациентов.
- Таким образом, для прегабалина на настоящий момент невозможно достоверно определить класс доказательности в снижении спастичности.
- Наиболее частыми побочными эффектами данных препаратов являются спутанность сознания, желудочно-кишечные расстройства, депрессия, нарушение сна, увеличение массы тела.

# Инtrateкальное введение баклофена

- Применяют специальную помпу, имплантируемую субарахноидально, которая обеспечивает дозированное введение препарата.
- Использование данного метода ограничивается его высокой стоимостью, а также риском возможных серьезных осложнений (инфекцией или несостоятельностью помпы).
- По данным S. Beard и соавт., в 15 найденных триалах по изучению данного метода лечения был получен положительный эффект на спастичность. В. Middel и соавт. в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании отметили преимущество инtrateкального введения баклофена перед плацебо.
- Средняя величина эффекта, по МША, через 3 мес от начала терапии составляла 1,4; улучшений по параметрам жизнедеятельности получено не было.
- Через год после начала терапии (исследование изменилось на открытый дизайн) также отмечалось значительное снижение спастичности по МША и улучшение по шкалам общей жизнедеятельности.

# Каннабиноиды

- Согласно рекомендациям по препаратам при РС, пероральные каннабиноиды и тетрагидроканнабинол (ТГК) способны приводить к снижению спастичности, основанному на субъективных ощущениях пациентов.
- Продолжительность эффекта составляла до 1 года. Тем не менее данные препараты возможно неэффективны для объективного снижения спастичности по МША.
- G. Killestein и соавт. не выявили достоверной разницы между каннабиноидами и плацебо в снижении спастичности.
- Побочные эффекты приема каннабиноидов – тошнота, слабость, сухость во рту, изменение поведения и настроения, суицидальные попытки, галлюцинации, головокружения, вазовагальные симптомы, усталость, чувство интоксикации. Реже – психозы, дисфория, тревога, миалгия, судорожные припадки, слабость в ногах, увеличение мышечного тонуса, геморрагический цистит, дегидротация, эрозии ротовой полости.
- На настоящий момент каннабиноиды не разрешены к использованию в Российской Федерации.

# Транскраниальная магнитная стимуляция

- Показана эффективность высокочастотной стимуляции моторного представительства спастичной ноги.
- Так, в исследовании F. Mori и соавт. был продемонстрирован данный эффект.
- В исследовании F. Mori отмечено снижение уровня спастичности стимулируемой ноги при проведении ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) зоны M1 как iTBS, так и iTBS в комбинации с ЛФК у пациентов с РС.
- Такой метод лечения, как ТМС, может быть рекомендован к клиническому использованию, так как показал свою эффективность в том числе и в наших собственных наблюдениях.
- Данный метод может быть использован при наличии фармакорезистентной спастичности, а также при выраженном повышении мышечного тонуса.
- При выраженной спастичности и наличии фармакорезистенции можно рекомендовать к применению терапию ботулотоксином.

# Немедикаментозные методы лечения

- **Акупунктура и рефлексотерапия**

R.E. Miller исследовал влияние акупунктуры на спастичность у 4-х женщин с РС. В качестве оценочной шкалы была выбрана МША. Улучшение показателей было отмечено только у одного пациента [47]. Siev-Ner и соавт. в своем рандомизированном исследовании с группой контроля оценивали эффективность 45-минутных сеансов рефлексотерапии 1 раз в неделю на протяжении 11 недель. Отмечено снижение спастичности, по МША, в группе, получавшей рефлексотерапию [48].

- **ЛФК и массаж**

H. Negahban и соавт. в своем пилотном рандомизированном исследовании оценивали эффективность массажа, лечебной физической культуры (ЛФК), комбинации массажа и ЛФК на симптоматическое лечение пациентов с РС [49]. В группе контроля пациенты продолжали принимать свою терапию, исключая массаж и ЛФК. Продолжительность лечения составляла 15 сеансов (по 3 в неделю). Отмечено достоверное снижение спастичности, по МША и другим шкалам, в группе, получавшей массаж или ЛФК, но не в контрольной.



# Индикаторы эффективности лечения:

- снижение или восстановление нарушенных функций ЦНС (зрительных расстройств, двигательных, координаторных, чувствительных, тазовых функций, психических нарушений);
- продление полноценной трудоспособной жизни людей, страдающих РС и возможность максимально отсрочить развитие инвалидности.

# Шкалы при РС

- Расширенная шкала оценки степени инвалидизации (EDSS) Куртцке является наиболее распространенным стандартизированным и утвержденным инструментом для измерения прогрессирования заболевания.
- Для расчета EDSS (изменение неврологического статуса) требуется провести объективную оценку индекса ходьбы, которая укажет, способен ли пациент пройти расстояние 100-500 метров без посторонней помощи (20-100 метров при использовании посторонней помощи) и т.д.
- Для оценки степени выраженности неврологических нарушений используется балльная шкала функциональных систем (FS).