

Рассеянный склероз:

диагностика, лечение, реабилитация

Монография

Под редакцией профессора Ф.А. Хабирова

Казань 2018

**КАЗАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ – ФИЛИАЛ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**



**РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ:
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, РЕАБИЛИТАЦИЯ**

Монография

Под редакцией профессора Ф.А. Хабирова

Казань 2018 г.

УДК 616.832-004.2
ББК 56.127, 42.7
ISBN
Р 24

Печатается по решению ученого совета КГМА-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от «15» марта 2017 г. (протокол №3 от 15 марта 2017 г.).

Авторы:

Хабилов Фарит Ахатович — зав. кафедрой неврологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д-р мед. наук, профессор; врач-невролог; руководитель Республиканского клинико-диагностического центра по демиелинизирующим заболеваниям МЗ РТ;

Евдошенко Евгений Петрович — канд. мед. наук; врач-невролог, к.м.н., Руководитель городского центра рассеянного склероза Санкт-Петербург. ГБУЗ ГKB№31, Президент Медицинской Ассоциации врачей и Центров РС.

Аверьянова Людмила Аркадьевна — канд. мед. наук; врач-невролог Республиканского клинико-диагностического центра по демиелинизирующим заболеваниям МЗ РТ;

Ахмедова Гузель Марсовна — доцент кафедры неврологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, канд. мед. наук; врач-невролог Республиканского клинико-диагностического центра по демиелинизирующим заболеваниям МЗ РТ;

Бабичева Наталья Николаевна — канд. мед. наук; врач-невролог Республиканского клинико-диагностического центра по демиелинизирующим заболеваниям МЗ РТ;

Гранатов Евгений Валерьевич — канд. мед. наук; врач-невролог Республиканского клинико-диагностического центра по демиелинизирующим заболеваниям МЗ РТ;

Макшаков Глеб Сергеевич — врач-невролог, заведующий отделением неврологии №1 с реабилитацией Городского центра рассеянного склероза ГБУЗ ГKB №31;

Хайбуллин Тимур Ильдучович — доцент кафедры неврологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, канд. мед. наук; доцент, врач-невролог Республиканского клинико-диагностического центра по демиелинизирующим заболеваниям МЗ РТ;

Шакирзянова Софья Ринатовна — врач-невролог Республиканского клинико-диагностического центра по демиелинизирующим заболеваниям МЗ РТ;

Шумилина Мария Васильевна — канд. мед. наук; врач-невролог, заведующая АКО с дневным стационаром Городского центра рассеянного склероза Санкт-Петербург. ГБУЗ ГKB №31.

Рецензенты:

Е.Г. Менделевич — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

В.Ф. Прусаков — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детской неврологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Минздрава России.

«Рассеянный склероз: диагностика лечения». Монография / под. редакцией Ф.А. Хабилова, Т.И. Хайбуллина — Казань: 2018. — __ с.

В монографии представлены современные данные и собственный опыт сотрудников кафедры неврологии КГМА, а также врачей Республиканского центра по демиелинизирующим заболеваниям МЗ РТ по основным аспектам рассеянного склероза и патогенетически близких демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. Акцент сделан на особенно значимых для практической деятельности аспектах, а именно на вопросах эпидемиологии, патогенеза,

диагностики и лечения пациентов с рассеянным склерозом. Авторский коллектив надеется, что монография окажется востребованной и полезной для целевой аудитории — в первую очередь, врачей неврологов, но также и врачей смежных специальностей.

© под редакцией Хабирова Ф.А., 2018
© КГМА, 2018

Оглавление

№№	Название главы / авторы	Страницы
	Введение. Историческая справка	
Глава 1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	
Глава 2	Клиническая картина	
2.1.	Клинические синдромы в дебюте рассеянного склероза	
2.1.1.	Оптический (ретробульбарный) неврит	
2.1.2.	Миелит	
2.1.3.	Стволовые синдромы	
2.1.4.	Двигательные нарушения	
2.1.5.	Сенсорные нарушения	
2.1.6.	Мозжечковые нарушения	
2.1.7.	Другие симптомы	
2.2.	Клинические синдромы в развернутой стадии заболевания	
2.2.1.	Поражения черепных нервов	
2.2.2.	Поражения пирамидных путей	
2.2.3.	Поражения сенсорных путей	
2.2.4.	Мозжечковые нарушения	
2.2.5.	Тазовые нарушения	
2.2.6.	Когнитивные и психоэмоциональные расстройства	
2.3.	Типы течения и клинические фенотипы рассеянного склероза	
2.3.1.	Рецидивирующее-ремиттирующее течение	
2.3.2.	Вторично-прогрессирующее течение	
2.3.3.	Первично-прогрессирующее течение	
2.3.4.	Прогрессирующе-рецидивирующее течение	
2.4.	Временные стадии развития заболевания	
2.5.	Особые фенотипы рассеянного склероза	
Глава 3.	Диагностика	
3.1.	Общие принципы диагностики	
3.2.	Магнитно-резонансная томография	
3.3.	Нейрофизиологические методы	
3.3.1	Зрительные вызванные потенциалы	
3.3.2	Акустические стволовые вызванные потенциалы коротколатентные	
3.3.3	Соматосенсорные вызванные потенциалы	
3.3.4	Транскраниальная магнитная стимуляция	
3.3.5	Мигательный рефлекс	
3.3.6	Транскортикальные длиннолатентные рефлексy	
3.4.	Исследование ликвора	

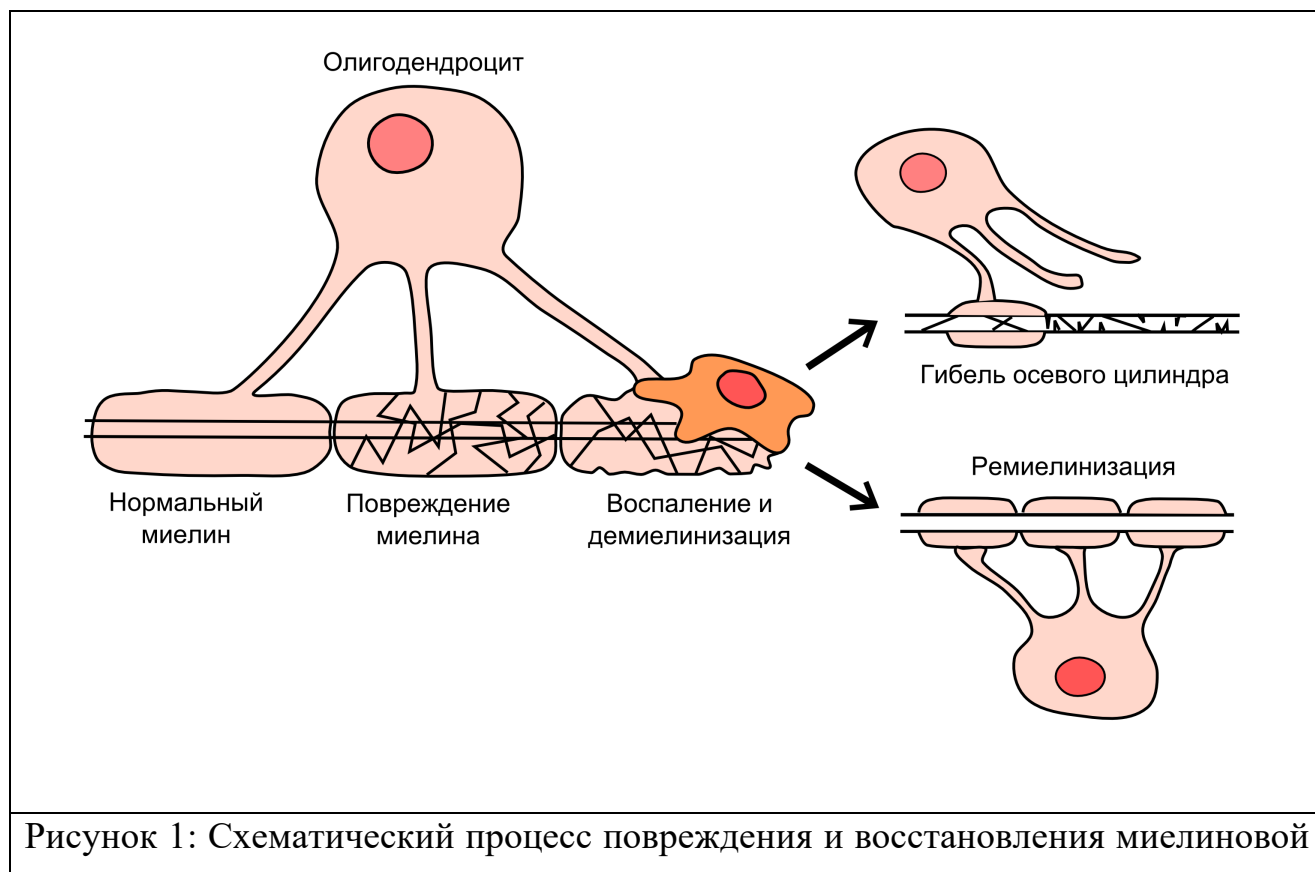
3.4.1	Олигоклональные полосы иммуноглобулинов класса G
3.4.2	Перспективные ликворные биомаркеры
3.5.	Диагностические критерии рассеянного склероза: эволюция и современное состояние
3.5.1	Диагностические критерии МакДональда 2010 года пересмотра
3.5.2	Диагностические критерии МакДональда 2017 года пересмотра
Глава 4.	Дифференциальная диагностика
Глава 5.	Лечение рассеянного склероза
5.1.	Общие принципы терапии рассеянного склероза
5.2.	Купирование обострений
5.3.	Патогенетическая терапия
5.4.	Перспективные методы лечения
5.4.1	Лечение прогрессирующих форм рассеянного склероза
5.4.2	Лечение, направленное на ремиелинизацию
5.5.	Симптоматическая терапия и реабилитация
	Список литературы
	Приложения
Приложение 1	Шкала EDSS
Приложение 2	Терминологический справочник
Приложение 3	Диагностические критерии рассеянного склероза
Приложение 4	Рекомендации Всероссийского общества неврологов по лечению рассеянного склероза
Приложение 5	Лекарственные препараты

ВВЕДЕНИЕ. ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся развитием диссеминированных во времени и в пространстве очагов воспалительной демиелинизации и атрофических изменений, что клинически проявляется различными неврологическими нарушениями с вовлечением практически всех функциональных систем нервной системы.

На начальных стадиях для наиболее распространенного варианта РС (рецидивирующе-ремиттирующего) характерно волнообразное течение заболевания с обострениями и ремиссиями, в последующем течение, как правило, сменяется на неуклонно прогрессирующее с развитием тяжёлой инвалидизации больного и социально-бытовой дезадаптацией.

РС относят к группе демиелинизирующих заболеваний, морфологическую основу которых составляет поражение белого вещества центральной нервной системы вследствие повреждения олигодендроцитов и образованной им миелиновой оболочки (рисунок 1).



Среди демиелинизирующих заболеваний выделяют две большие группы: миелинопатии — наследственные болезни, обусловленные генетически детерминированными дефектами закладки и развития миелиновых структур, которые включают обширную группу лейкодистрофий и схожих нозологий, и миелинокластии — болезни, характеризующиеся разрушением уже синтезированного миелина под действием тех или иных патогенных факторов.

Поражения белого вещества при миелинокластиях могут быть обусловлены множеством этиологических факторов — токсическими и метаболическими, травматическими, гипоксически-ишемическими и др. [Van der Кнаар М., Valk J., 2005]. Одну из наиболее значимых подгрупп занимают неинфекционные воспалительные заболевания, также называемые идиопатическими демиелинизирующими заболеваниями, из которых, в свою очередь, наиболее распространенным и практически значимым является РС.

Ранее полагали, что РС характеризуется преимущественным демиелинизирующим поражением ЦНС. В настоящее время принято считать, что уже на ранних стадиях болезни происходит повреждение не только миелиновой оболочки, но и осевого цилиндра нервных волокон, поэтому РС правильнее рассматривать как демиелинизирующе-дегенеративное заболевание. В большинстве случаев воспалительная активность сохраняется на протяжении всей жизни больного, что подтверждается появлением новых очагов демиелинизации. В тоже время на развернутых стадиях ведущее значение приобретают процессы нейродегенерации, клиническим отражением которой является прогрессирующее нарастание неврологической симптоматики, а на МРТ — нарастающая атрофия и уменьшение объема головного мозга [Hartung Н-Р., Aktas О., Menge Т., Kieseier В.С., 2014] (рисунок 2). С учетом того, что заболевание наиболее распространено среди лиц молодого и трудоспособного возраста РС представляет большое социальное и экономическое значение, принося ежегодно огромные финансовые убытки,

связанные как с потерей способности пациентов сохранять свою трудовую деятельность, так и с необходимостью проводить им регулярное дорогостоящее лечение и реабилитацию.

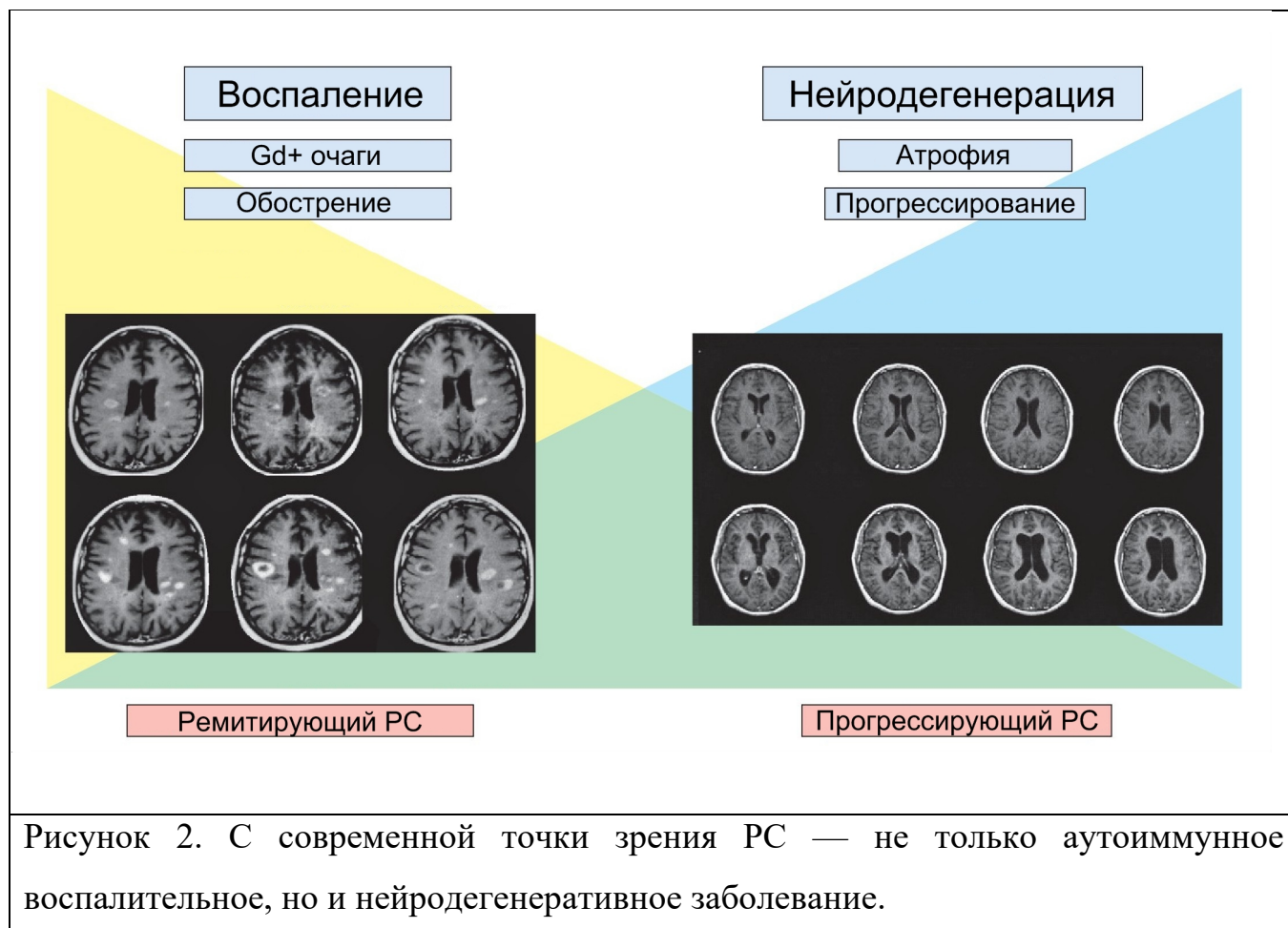


Рисунок 2. С современной точки зрения РС — не только аутоиммунное воспалительное, но и нейродегенеративное заболевание.

Случаи, напоминающие РС, известны очень давно. Так, Т.Т. Murray (2005) приводит ряд описаний субъектов из летописей и прочих источников, относящихся к периодам средневековья и Нового времени, страдавших каким-то хроническим заболеванием ЦНС, которое характеризовалось чередованием периодов появления разнообразных симптомов со стороны глаз, глазодвигательных структур, чувствительности, двигательной сферы. Подобные нарушения могли полностью или частично исчезать, но затем возникать вновь, в конечном итоге приводя к полной обездвиженности субъекта и/или его смерти. Несмотря на явную схожесть подобных случаев с классическим рецидивирующе-ремитирующим РС, однозначная

нозологическая интерпретация подобных описаний, конечно же, невозможна, тем более известно множество неврологических заболеваний с аналогичным или идентичным РС типом течения.

Исходя из этого, принято считать, что одно из первых медицинских описаний РС, по всей видимости, принадлежит профессору патологической анатомии Роберту Карсвеллу (R. Carswell, 1793–1857), который зарисовывал в цвете демонстрируемые на занятиях анатомические и патоморфологические препараты. Его рисунки в дальнейшем (1837) были изданы в виде атласа (рисунок 3).



На одном из этих рисунков представлены спинной и продолговатый мозг, а также мост мозга, на поверхности которых заметны многочисленные беспорядочно расположенные бляшки. Указанный препарат был описан

Карсвеллом как «особое болезненное состояние спинного мозга и варолиевого моста, сопровождающееся их атрофией...». Приблизительно в то же время сходное состояние было описано Жаном Крювелье (J. Cruveilhier, 1791–1874) (рисунок 4). Описание случая относится к 1835 г., однако публикация о нем была не ранее 1841 г. Автор дал заболеванию название «серая дегенерация» и отметил, что для него характерно появление поверхностных «пятен» (или «островков») на белом веществе, которые распространяются вглубь и иногда его полностью замещают («sclerose en taches»): «... эта новая ткань отличается плотностью — много большей, чем у спинного мозга. Я не могу сравнить ее с какой-либо иной патологической тканью из тех, что мне известны».



Рисунок 4. Французский патологоанатом Жан Крювелье (J. Cruveilhier, 1791–1874).

Крювелье принадлежит бесспорный приоритет в клиническом описании РС. Пациентка Крювелье, 54-летняя женщина, в течение последних 10 лет жизни находившаяся в Сальпетриере, была практически полностью обездвижена из-за «утраты волевого контроля над мышцами» (грубый тетрапарез), которые «испытывали властное влияние какой-то произвольной причины, и конфликт между волей и какой-то произвольной причиной

приводил к появлению некоординированных движений, наподобие тех, что возникают при хорее» (по всей видимости, тремор Холмса). Описание Крювелье примечательно еще и тем, что он задолго до классических описаний флексорных пирамидных стопных знаков обратил внимание на часто возникающее у больной выраженное сгибание пальцев стоп.

В дальнейшем подробное патоморфологическое и клиническое описание РС привел Фридрих Фрерихс (F. Frerichs) в 1849 г., отметивший начало заболевания в молодом возрасте, его постепенное прогрессирование с чередованием эпизодов обострений и ремиссий, преобладание двигательных симптомов над сенсорными, раньше возникающее и более выраженное поражение нижних конечностей, а также ряд других особенностей (**рисунок 5**).



Рисунок 5. Немецкий клиницист Фридрих Фрерикс (F. Frerichs, 1819-1885)

Тем не менее, заслуга выделения РС в отдельную нозологию принадлежит Ж.М. Шарко (Jean Marten Shako, 1825–1893), до работ которого заболевание практически не дифференцировали от спинной сухотки, синингомиелии и других заболеваний спинного мозга (рисунок 6). В серии публикаций 1860–1870-х гг. Шарко привел детальную характеристику симптоматики и патоморфологии спинальной, церебральной и цереброспинальной форм заболевания, описал классическую триаду

развернутой стадии цереброспинальной формы РС (нистагм, интенционный тремор, скандированная речь), отметил относительную сохранность осевых цилиндров и высказал предположение об эндогенной природе болезни в противовес господствующему тогда мнению о вторичности РС.



Рисунок 6. Французский невропатолог Жан Мартен Шарко (Jean Marten Sharko, 1825-1893).

В диссертации ученика Шарко Леопольда Орденштайна (L. Ordenstain, 1835–1902) в 1862 г. РС впервые был дифференцирован от дрожательного паралича. В формирование классических представлений о симптоматике РС большой вклад также внесли Х. Оппенхайм (H. Oppenheim), подробно охарактеризовавший сенсорные нарушения при данном заболевании; Э.А.Г. Штрюмпель (E.A.G. Strtimpell), изучивший состояние рефлексов и обративший внимание на раннее исчезновение поверхностных брюшных рефлексов; В. Ухтофф (W. Uhthoff), опубликовавший в 1899 г. подробную монографию о глазных симптомах РС, в том числе о ретробульбарном неврите [Murray T.J., 2005].

С самых первых этапов изучения РС сформировались различные точки зрения на этиологию и патогенез РС. Оппенгейм сформулировал токсическую

теорию происхождения РС, Штрюмпель высказал предположение о существовании врожденной предрасположенности к РС, а П. Мари рассматривал РС как инфекционную патологию. В первой половине XX в. доминировала именно инфекционная теория развития РС, однако, начатые Буллоком (Bullock), Куном (Kuhn) и Штайнером (Steiner) поиски возбудителя РС (первый сообщил о возможности передачи заболевания от человека кроликам в 1913 г.; вторые обнаружили в ликворе больных РС спирохеты в 1920 г.) не увенчались успехом. Изучение роли инфекционных факторов не потеряло актуальности и в настоящее время, хотя роль вирусов и других микроорганизмов, естественно, понимается в ином аспекте, нежели в начале XX в. В свою очередь, представления Штрюмпеля о врожденных особенностях тканей ЦНС как первопричине РС получили свое развитие в современных представлениях о полигенном наследовании предрасположенности к развитию заболевания. Теория инфекционно-аллергического происхождения РС, составляющая основу современных представлений об аутоиммунном патогенезе заболевания, была сформулирована в 1970–1980-х гг., что стало возможным благодаря изучению аллергического энцефаломиелита, впервые экспериментально вызванного Томасом Ривером в 1933 г. и ставшего классической животной моделью РС. В изучении роли инфекционных и аллергических факторов патогенеза РС существенная роль принадлежит отечественным ученым — Н.В. Коновалову, М.С. Маргулису, В.Д. Соловьеву, А.К. Шубладзе, А.Г. Панову, А.П. Зинченко, Д.А. Маркову, О.А. Хондкариану и др.

РС в настоящее время является одним из наиболее интенсивно изучаемых заболеваний нервной системы, тем не менее, заболевание по-прежнему относится к неизлечимым. В тоже время разработка и внедрение в клиническую практику современных иммуномодулирующих препаратов, совершенствование методов симптоматической терапии и реабилитации значительно улучшило его прогноз. Прогресс в понимании клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе поражения миелина и нейронов, позволяет надеяться на

появление новых эффективных подходов в терапии этого тяжелого заболевания.

Наиболее многообещающими представляются разработка индивидуализированной иммуномодулирующей терапии с учетом фармакогенетических аспектов и особенностей патогенеза заболевания у каждого пациента, создание методов коррекции нейродегенеративного процесса, стимуляции репарации и регенерации миелина и клеточных элементов нервной ткани ЦНС.

Глава 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболеваемость и распространенность РС зависит от расово-этнического состава популяции (особо подвержены люди европеоидной расы), степени развития медицинской помощи и географических факторов. Установлено, что распространенность РС увеличивается к северу и югу от экватора, что в свою очередь коррелирует с расположением развитых стран и населением преимущественно европеоидной расы (рисунок 7). Также существует менее выраженный градиент с запада на восток. Зоны высокого риска, характеризующиеся наиболее высокой заболеваемостью и распространенностью РС, включают скандинавские государства, Канаду, северные регионы США, страны Центральной Европы, юг Австралии, Новую Зеландию (**таблица 1**). В этих регионах распространенность РС значительно превышает 50 случаев на 100 000 населения, и могут достигать более 200 больных на 100 000 населения. В зонах среднего риска (Южная Европа, Америка, Средиземноморье, юг США) распространенность РС составляет 10–50 случаев на 100 000 населения. В зонах низкого риска (Северо-Восточная Африка, Карибский бассейн, Мексика, Китай) — менее 10 случаев на 100 000 населения [Goodin D.S., 2014].

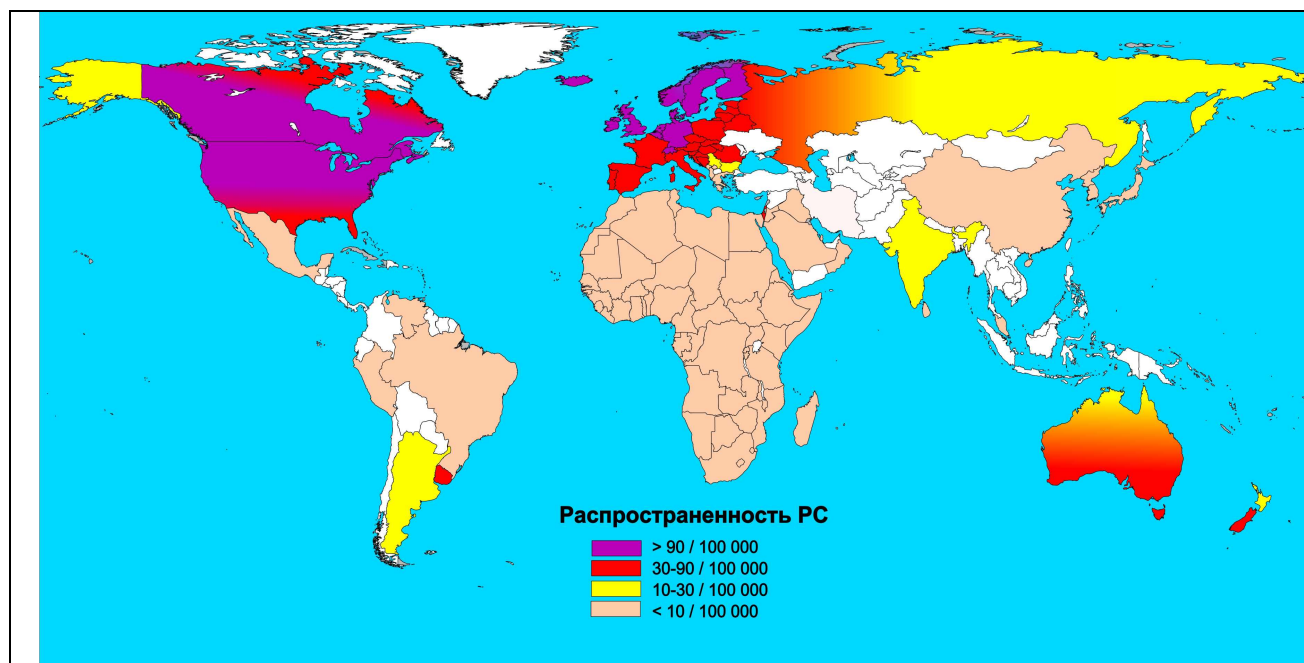


Рисунок 7. Распространённость рассеянного склероза в разных регионах мира (зоны Куртцке; адаптировано из [Goodin D.S., 2014])

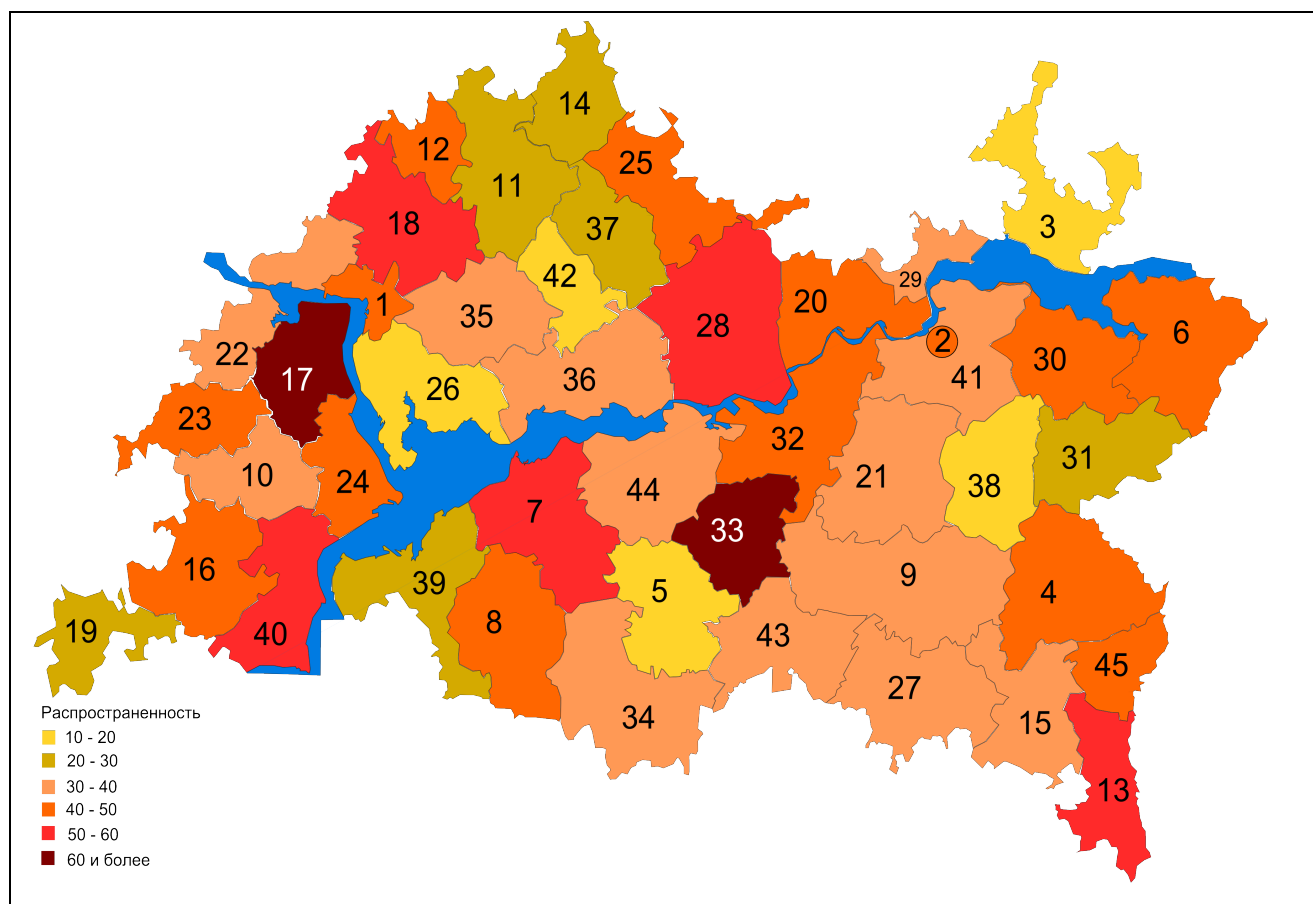


Рисунок 8. Распространённость РС в городских округах (Казань — 1; Набережные Челны — 2) и муниципальных образованиях Республики Татарстан [Бабичева Н.Н., 2014].

Таблица 1. Примеры государств с высокой распространенностью рассеянного склероза [Alla S., Pearson J., Debernard L. et al., 2014; Svenningsson A., Salzer J., Vagberg M. et al., 2015; Kingwell E., Zhu F., Marrie R.A. et al., 2015; Dilokthornsakul P., Valuck R.J., Nair K.V. et al., 2016; Foulon S., Maura G., Dalichampt M. et al., 2017].

Государство	Распространенность (на 100 тыс. населения)	Год оценки показателя
Дания	173	2005
Канада	180	2010
Новая Зеландия	71.9	2006
Норвегия	203	2012
США	149,2	2012
Франция	151,2	2012
Швеция	189	2008
Швеция (лен Вестерботтен)	215	2010

В Российской Федерации (РФ) распространенность РС в различных регионах варьирует от 30 до 60 случаев на 100 000 населения, при этом она выше в западных и центральных областях и несколько ниже в Сибири и на Дальнем Востоке. В Республике Татарстан (РТ) на конец 2016 г. зарегистрировано более 1800 больных РС: распространенность и заболеваемость РС находились соответственно на уровне более 44 (рисунок 8) и 3,5 больных на 100 000 населения в год (соответствует средней степени риска). Женщины почти в 2,5 раза болеют РС чаще, чем мужчины [Бабицева Н.Н., 2014].

На заболеваемость РС оказывают влияние не только географические, но и этнические факторы. Чаще всего РС развивается у представителей

европеоидной расы, и напротив, заболеваемость минимальна среди коренных жителей Америки, Китая, Японии, в некоторых других этнических группах.

РС может возникнуть в любом возрасте, но более чем в 50% случаев дебют заболевания приходится на период между 20 и 40 годами. Начало РС до 10-летнего возраста отмечается менее чем у 1% больных, в 10 — 20 лет — у 15 — 20%, после 50 лет — менее чем у 1%. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших составляет приблизительно один к двум. Случаи истинного начала рецидивирующе-ремитирующего РС в возрасте 60 лет и старше если и имеют место, то являются исключительно редким явлением [Gelfand J.M., 2014]

На данный момент предполагается, что в мире насчитывается от 2,5 до 3 млн. больных РС. По данным ВОЗ, среди неврологических заболеваний РС является основной причиной стойкой инвалидизации лиц молодого возраста [Karussis D., 2014]. Через 10 лет от начала заболевания 30–37% больных способны передвигаться только с посторонней помощью, 50% испытывают трудности в выполнении профессиональных обязанностей, более 80% вынуждены сменить работу. Через 15 лет только 50% больных сохраняют способность работать, обслуживать себя и свободно передвигаться без посторонней помощи.

Распространенность РС из года в год увеличивается на большинстве территорий. До определенной степени это связано с совершенствованием методов ранней диагностики заболевания. В то же время не вызывает сомнения факт истинного увеличения заболеваемости РС, объяснение этого часто связывают с ростом распространенности аллергических и аутоиммунных заболеваний вследствие изменения условий жизни большей части населения, в первую очередь — урбанизации и ухудшения экологических характеристик.

Этиология развития РС, несмотря на многолетние исследования, до настоящего времени остается неизвестной. Принято считать, что РС относится к мультифакторным заболеваниям, для развития которого необходимы как генетическая предрасположенность, так и воздействие внешних факторов. Не вызывает сомнения значение наследственной предрасположенности к

заболеванию, что подтверждается существенно большей распространенностью РС среди родственников больного [Cree В.А.С., 2014].

Установлено, что РС — мультигенное заболевание, причем вклад отдельных локусов варьирует в разных этнических группах. Выявлена ассоциация повышенного риска развития РС с некоторыми аллельными генами 6 пары хромосом, кодирующих и определяющих свойства главного комплекса гистосовместимости II типа (МНС II), цитокинов, иммуноглобулинов, белков миелина и т.д. [Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., 2011; Cree В.А.С., 2014].

Заболеваемость РС повышается с увеличением географической широты: она минимальна в тропиках и достигает максимума в странах с умеренным климатом. Причины зависимости заболеваемости РС от географической широты остаются не вполне понятными. Отчасти географические различия могут быть объяснены этническими факторами — РС чаще развивается у лиц европеоидной расы (особенно у выходцев из Северной Европы). Существуют популяции, проживающие в зоне высокого риска РС, но относительно устойчивые к заболеванию (например, маори в Новой Зеландии, индейцы в США и Канаде). С другой стороны, установлено, что риск развития РС у лиц, мигрировавших из области с высокой частотой заболевания в область с низкой, остается высоким, если переезд произошел после периода пубертата, и снижается, если перемещение было в раннем детстве. В связи с этим сформулирована гипотеза, что повышенная инсоляция в детстве и в подростковом периоде снижает риск развития РС в дальнейшем.

В последнее время большое значение придают дефициту витамина D вследствие недостаточной инсоляции в критические периоды формирования иммунной системы [Goodin D.S., 2014], хотя существуют и другие гипотезы [Mehta В.К., 2010].

Из факторов внешней среды наибольшее значение в развитии РС имеют инфекции. Установлено, что риск обострения РС повышается во время инфекционных заболеваний и в течение нескольких недель после их окончания.

Предполагают, что инфекции играют роль триггерного фактора, воздействуя на генетически предрасположенного субъекта в критические периоды. В то же время до настоящего времени не существует убедительных доказательств прямой связи между РС и каким-либо возбудителем, или он пока неизвестен. Существует много сообщений об ассоциации РС и некоторых инфекций. Например, выявлен повышенный риск развития РС после инфекционного мононуклеоза; причем заболевание очень редко развивается у лиц, у которых отсутствуют сывороточные АТ к вирусу Эпштейна–Барр. Высокий титр и повышенная афинность этих антител может быть фактором риска развития РС в детском возрасте. Вирус герпеса типа 6 был обнаружен в очагах демиелинизации, а АТ к нему в высоких титрах — у части больных РС. Помимо герпес-вирусов в качестве возможных «возбудителей» РС также предполагаются *Chlamydia pneumoniae*, вирусы кори и других детских инфекций, ретровирусы и др. [Venkatesan A., Johnson R.T., 2014].

Проведено множество эпидемиологических исследований, посвященных изучению других возможных факторов риска РС, начиная от вполне традиционных, таких как курение, бытовые и профессиональные интоксикации, особенности диеты, и заканчивая весьма необычными, чью предполагаемую ассоциацию с заболеванием обосновать сложно. Время от времени в литературе появляются новые сообщения об ассоциации тех или иных эндогенных или средовых факторов с РС, однако результаты этих исследований, как правило, неубедительны и отличаются низкой воспроизводимостью. По всей видимости, они в большей степени справедливы для определенных этнических групп или географических регионов.

Патогенез РС во многом остается нераскрытым. Очевидно, он намного сложнее, чем представлялось ранее. Традиционное воззрение на РС как на хроническое воспалительное заболевание ЦНС, характеризующееся образованием ограниченных очагов демиелинизации с сохранностью аксонов и формированием реактивного астроцитарного рубца (иначе говоря, фокальный воспалительный процесс белого вещества, патогенез которого сводится к

воспалению, демиелинизации и ремиелинизации) — сильное упрощение. После широкого внедрения высокопольного МРТ, МР-спектроскопии, МРТ с переносом магнетизации и других методов, а также накопление результатов патоморфологических исследований выяснилось, что:

1) фокальное поражение белого вещества — только часть спектра патологии РС, выраженные нарушения присутствуют и в нормально выглядящем белом веществе, и в сером веществе, и они сопровождаются прогрессирующим снижением объёма мозга;

2) патологические изменения затрагивают не только миелин, но и аксоны, и нейроны;

3) прогрессирующее поражение головного мозга может протекать и при слабой выраженности воспаления.

Механизм повреждения нервной ткани при РС включает два основных процесса: иммуновоспалительную демиелинизацию с олигодендропатией и нейродегенерацию. Упрощая ситуацию, в патогенезе РС условно можно выделить 5 стадий патологического механизма [Хайбуллин Т.И., Хабиров Ф.А., Девликамова Ф.И. и соавт., 2010] (рисунок 9).

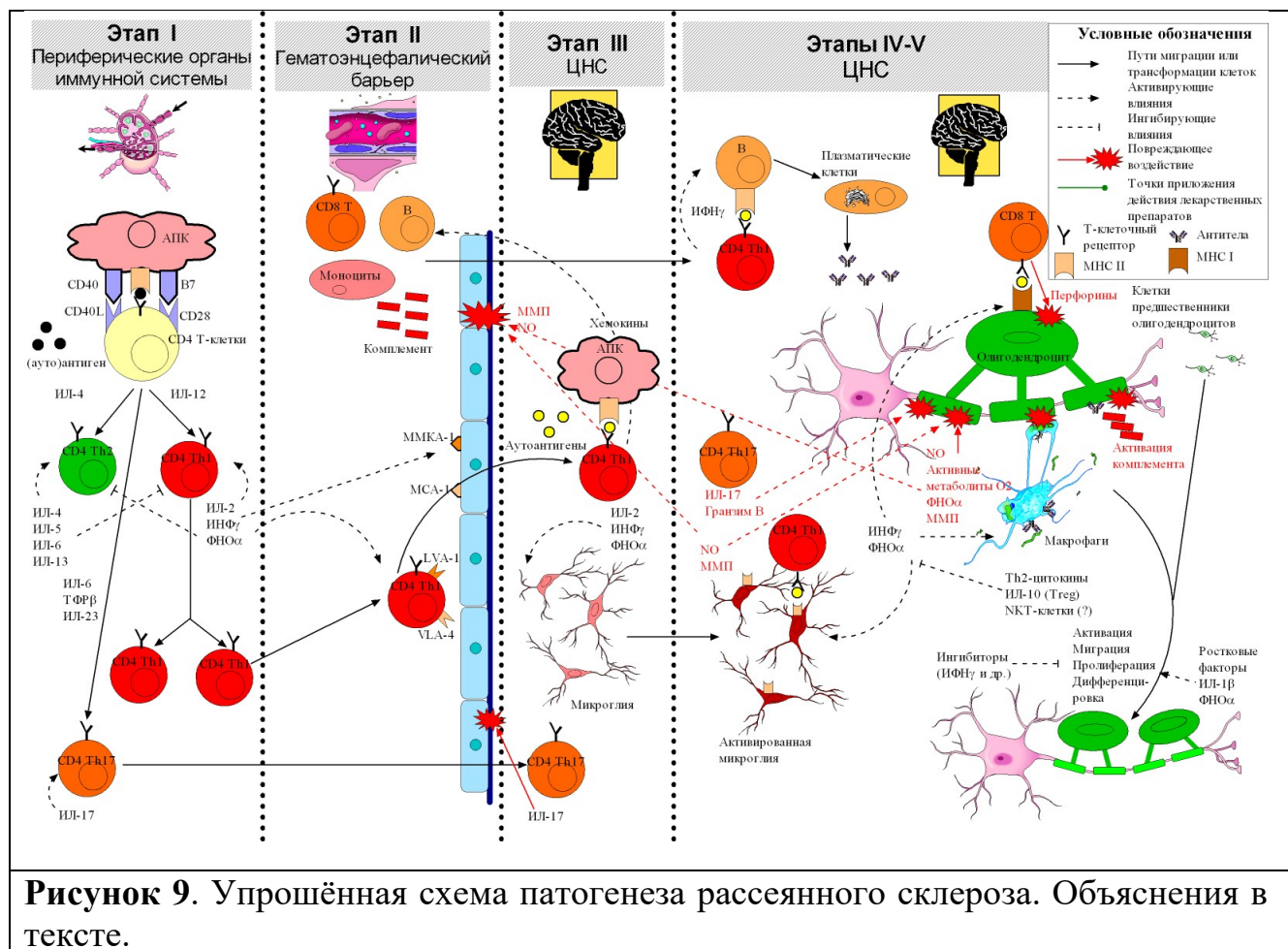


Рисунок 9. Упрощённая схема патогенеза рассеянного склероза. Объяснения в тексте.

I стадия — активация аутореактивных лимфоцитов Т-хелперов I типа (Th I). Установлено, что аутореактивные Th полностью не удаляются в тимусе и в небольшом количестве циркулируют в крови. Предполагают, что вследствие генетических факторов у больных РС аутореактивные Th обладают функциональными особенностями, в частности, повышенной способностью к активации. В индуцировании аутоиммунного процесса при РС основное значение придают феноменам молекулярной мимикрии и расширению эпитопов, способствующие сенсibilизации Th к собственным антигенам. Дальнейшее развитие аутоиммунного процесса во многом определяется путём дифференцировки Th. При РС преобладает иммунный ответ, индуцируемый Th I. Также установлена роль Th 17 в индуцировании процессов апоптоза олигодендроцитов и Treg-лимфоцитов в нарушении способности подавлять аутоиммунный процесс.

II стадия — миграция аутореактивных Th в ЦНС через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Активированные Th на поверхности клеточной мембраны экспрессируют очень поздний антиген-4 (VLA-4) и антиген, ассоциированный с функцией лейкоцитов (LFA-1), в качестве лигандов которых выступают экспрессируемые под действием провоспалительных медиаторов на эндотелии сосудов молекулы сосудистой адгезии (MCA-1, VCAM-1) и межклеточной адгезии-1 (ICAM-1). Межрецепторное взаимодействие способствует фиксации Th на эндотелии и проникновению через ГЭБ. Впрочем, Th способны проникать и транцеллюлярно вне воспалительного процесса, таким образом, в настоящее время принята концепция, что иммунно-привилегированный статус ЦНС обеспечивается активным взаимодействием нейронов и макроглии с иммунной системой, то есть совокупностью механизмов, посредством которых регулируется активность Th.

III стадия — развитие аутоиммунного воспаления. Проникнув в пределы ЦНС Th при встрече с аутоантигеном реактивируются, начинают пролиферировать и секретировать комплекс первичных провоспалительных цитокинов: интерлекин 1 бета, интерлекин 2, фактор некроза опухоли альфа, интерферон гамма, которые запускают каскад секреции вторичных медиаторов воспаления. Вследствие этого процесса повышается экспрессия эндотелиальных рецепторов адгезии, повышается проницаемость ГЭБ, происходит миграция в ЦНС макрофагов, цитотоксических лимфоцитов и В-лимфоцитов. Также активируется микроглия (играют роль клеток, презентующих аутореактивным Th компоненты миелиновой оболочки), активно участвующие в поддержании воспалительного процесса, что служит критическим моментом в хронизации воспалительного процесса.

IV стадия — воспалительный демиелинизирующий процесс. Активированные В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки, которые, проходя через стадии пролиферации и селекции, начинают секретировать олигоклональные иммуноглобулины класса G (Ig G),

связывающиеся с целевыми антигенными мишенями миелиновой оболочки и олигодендроцитов, вызывая их повреждение, преимущественно за счёт активации комплемента с образованием мембрано-атакующего комплекса и индукции антителозависимой клеточной цитотоксичности. Параллельно этому активированные моноклеарные фагоциты секретируют метаболиты кислорода и NO, фагоцитируют разрушенный миелин. В части случаев демиелинизацию обуславливают цитотоксические Т-лимфоциты CD8+. Они вызывают не только лизис олигодендроцитов и демиелинизацию, но и гибель аксонов (процессы нейродегенерации).

По результатам исследований С.Ф. Lucchinetti и др. (2000) при РС было выделено 4 механизма демиелинизации: макрофаг-ассоциированная, антителоиндуцированная, дистальная олигодендропатия, первичная олигодендроцитарная дегенерация. При первых двух вариантах демиелинизации основной мишенью служит миелиновая оболочка, при последних двух происходит первичное повреждение олигодендроцитов (хотя, по последним данным, описанные паттерны могут существенно перекрываться и наблюдаются только в самых недавно возникших очагах, а с течением времени различия между ними могут полностью исчезать) [Kutzelnigg A., Lassmann H., 2014].

Во многом, локализация очагов демиелинизации в ЦНС и вариант поражения олигодендроцитов и миелина определяется доминирующей направленностью воспалительного процесса против антигенных мишеней (белковые, липидные молекулы), что в свою очередь находится в зависимости от антигенной специфичности аутореактивных Т-лимфоцитов.

Для всех стадий РС характерно сочетание воспалительной демиелинизации и нейродегенеративного процесса — повреждения нервных клеток как непосредственно в области очагов, так и диффузно в ткани мозга. Доказано, что повреждение нервных волокон (преимущественно аксонов) начинается в первые 1–2 года после клинического дебюта РС. Процесс повреждения аксонов наблюдают как в острых и хронических очагах, так и в

неизмененном белом и сером веществе. Эти данные позволили говорить об очаговом и диффузном поражении нервного волокна. Условно выделяют два основных типа аксонального повреждения при РС: непосредственно связанное с воспалением и независимое от него. Под первым понимают массивное повреждение аксонов в зонах активной демиелинизации под воздействием различных факторов воспаления — макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов, антител.

Повреждения аксонов становятся обратимыми по мере стихания воспаления в очаге. С другой стороны, этот процесс запускает последующую, вторичную дегенерацию аксонов, протекающую с развитием каскада событий, подобных запрограммированной клеточной гибели, и уже не связанную с активностью воспаления, а определяемую отсутствием трофического влияния белков миелина на аксон, повышением уровня внутриаксонального кальция, нарушением процессов фосфорилирования белков цитоскелета и аксонального транспорта. В этих случаях прогрессирование заболевания протекает по типу нейродегенеративного процесса с прогрессированием стойкого неврологического дефицита.

Очаги демиелинизации белого вещества представляют собой основной патоморфологический субстрат РС. Они локализуются в различных отделах белого вещества головного и спинного мозга, наиболее часто их выявляют перивентрикулярно, в боковых и задних канатиках спинного мозга, стволе мозга, черве и белом веществе мозжечка, зрительных буграх, под эпендимой боковых желудочков. Размер бляшек колеблется от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Количество бляшек нарастает по мере прогрессирования заболевания. Морфологическое строение бляшки зависит от давности ее образования. Выделяют свежие бляшки, характеризующиеся преобладанием очаговой и пучково-сегментарной демиелинизации при относительной сохранности осевых. В более старых очагах наблюдаются дегенеративные изменения в осевом цилиндре, а также в нервных клетках. По

мере старения бляшки изменения претерпевает и нейроглия; ее реактивная пролиферация приводит к формированию глиозного рубца.

Наряду с морфологическими изменениями в области бляшек гистологические и гистохимические изменения обнаруживаются в так называемой неизменной ткани. По мере нарастания демиелинизации, дегенерации аксонов и нервных клеток прогрессирует атрофия головного и спинного мозга.

V стадия — процесс ремиелинизации. Посредством противовоспалительных механизмов активность воспалительного демиелинизирующего процесса с течением времени снижается, присоединяются процессы ремиелинизации, обеспечиваемые активацией, миграцией и дифференцировкой клеток-предшественников олигодендроцитов [Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В. и соавт., 2016]. Данное явление проходит в несколько последовательных стадий, требующих определенного набора ростковых факторов. Ремиелинизацию при РС несовершенная, повреждением чего служат морфологические и функциональные особенности вновь образованной миелиновой оболочки (меньшая толщина миелина, сниженная скорость проведения нервного импульса).

Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина РС очень разнообразна, при этом нет ни одного конкретного признака, характерного для этой нозологической единицы, что объясняет высокую частоту диагностических ошибок. Установлено, что даже в настоящее время у 5–10% пациентов, которым выставляют диагноз РС, на самом деле этого заболевания нет [DeAngelis T.M., Miller A., 2014].

Наиболее сложным является установление диагноза при дебюте РС. Истинное начало заболевания зачастую ускользает из поля зрения исследователя, чему способствует значительный период времени между клиническим дебютом патологического процесса и дальнейшим течением. Важное значение имеют анамнестические данные, которые почти всегда содержат указание на полисимптомность заболевания, нестойкость симптомов,

а также на прогрессирующее или ремиттирующее течение. Особенно важно выявить самые начальные, хотя и очень отдаленные симптомы заболевания. Всегда нужно иметь в виду возможность неправильной интерпретации предшествующих обострений (при сборе анамнеза) — наличие односторонней утраты зрения, паралича Белла, тригеминальной невралгии, эпизодического системного головокружения или «синдрома запястного канала» с сенсорными нарушениями, не соответствующими области иннервации срединного нерва.

Период, в течение которого больные считают себя здоровыми, забывая о произошедшем эпизоде, может составлять несколько лет. Таким образом, самые начальные признаки заболевания часто не фиксируются, а иногда длительная ремиссия заставляет расценивать начальные симптомы, имевшие место много лет назад, как не имеющие ничего общего с основным заболеванием. Зачастую пациенты попадают к врачу после второго и последующих обострений, как правило, проявляющихся большим количеством симптомов, которые имеют более стойкий характер, чем при первой атаке. Первые проявления заболевания часто моносимптомны, нестойки, отдалены от второго обострения более длительной ремиссией и часто не учитываются.

2.1. Клинические синдромы в дебюте рассеянного склероза

Теоретически, в дебюте РС возможно развитие практически любой неврологической симптоматики в зависимости от уровня поражения ЦНС (таблица 2). Тем не менее, определенные части ЦНС при РС поражаются чаще других. Например, несмотря на относительно малое количество миелина в зрительных нервах его поражение в форме оптического (ретробульбарного) неврита в начале заболевания наблюдают в 15–20% случаев. К другим частым первым клиническим проявлениям РС относятся синдром поперечной (как правило, неполной) миелопатии (10–15%), глазодвигательные нарушения, чаще в форме неполной межъядерной офтальмоплегии (7–10%), симптомы поражения пирамидного тракта на разных уровнях (10%), расстройства глубокой и поверхностной чувствительности (33%), а также нарушения

функций мозжечка и его проводящих путей [DeAngelis T.M., Miller A. , 2014; Gelfand J.M., 2014].

Таблица 2. Основные клинические проявления рассеянного склероза в дебюте заболевания [Хайбуллин Т.И., Хабилов Ф.А., Гранатов Е.В. и соавтр. 2015].

Структуры ЦНС	Клинические проявления поражения
Зрительный нерв	Ретробульбарный (оптический) неврит
Ствол головного мозга и мозжечок	Межъядерная офтальмоплегия Нистагм Страбизм Мозжечковая симптоматика Стволовая дисфункция лицевого нерва Стволовая дисфункция тройничного нерва Вертиго Пирамидный синдром Пароксизмальные неэпилептические приступы
Полушария головного мозга	Пирамидный синдром Сенсорные нарушения по гемитипу Несистемное головокружение Когнитивные расстройства Симптоматические эпилептические приступы
Спинной мозг	Неполный поперечный миелит с развитием, например, центрального поперечного парапареза, синдрома Броун-Секара,

	изолированной заднестолбовой симптоматики или нарушения функций тазовых органов.
--	--

2.1.1. Оптический (ретробульбарный) неврит проявляется тусклостью или размытостью зрения, болью при движениях глазных яблок, иногда фотофобией. Характерны односторонность поражения, острое или подострое развитие, а также обратимость снижения зрения. Объективно обнаруживают снижение остроты зрения, афферентный зрачковый дефект, цветовую десатурацию (особенно на красный цвет), центральную скотому. Для выявления слабовыраженного поражения весьма чувствительным методом является исследование низкоконтрастного зрения, которое выявляет аномалии даже при полностью нормальной остроте зрения; в острой стадии при иногда развивающемся папиллите на глазном дне обнаруживают отек диска зрительного нерва, но при «чистом» ретробульбарном неврите изменений в острый период отсутствуют (позже обычно развивается бледность диска нерва). Не типичные для оптического неврита при РС включают следующие симптомы: полное отсутствие болезненности, полная утрата зрения, сверх острое начало (типична для васкулярной этиологии невропатии), двустороннее вовлечение (типичны для оптикомиелита, невропатии Лебера), наличие на глазном дне нейроретинита, ретинальных кровоизлияний, наличие лихорадки или плохое клиническое восстановление в течение одного месяца или более после начала симптомов.

2.1.2. Миелит обычно неполный поперечный (нарушение не всех трех основных функциональных трактов спинного мозга — чувствительных, двигательных и регулирующих тазовые функции). Типичны опоясывающие ощущения покалывания в груди или животе, отражающие поражение задних столбов и часто сочетающееся с горизонтальным уровнем сенсорных расстройств. Нетипичные для миелита при РС симптомы включают

сверхострое начало, наличие продольного или полного поперечного миелита, выраженные корешковые боли, развитие спинального шока.

2.1.3. Стволовые синдромы обычно представлены неполной межъядерной офтальмоплегией, но также возможны лицевая миокимия или слабость, системное головокружение, расстройства чувствительности на лице (также могут отражать очаги в верхнешейном отделе спинного мозга или субкортикально) и другие синдромы.

2.1.4. Двигательные нарушения представлены пирамидными парезами, чаще односторонними и чаще поражающими нижние конечности, могут ассоциироваться со спастичностью, тугоподвижностью, спазмами, крампи и нарушением походки (указанные симптомы иногда развивается в отсутствие формальных парезов).

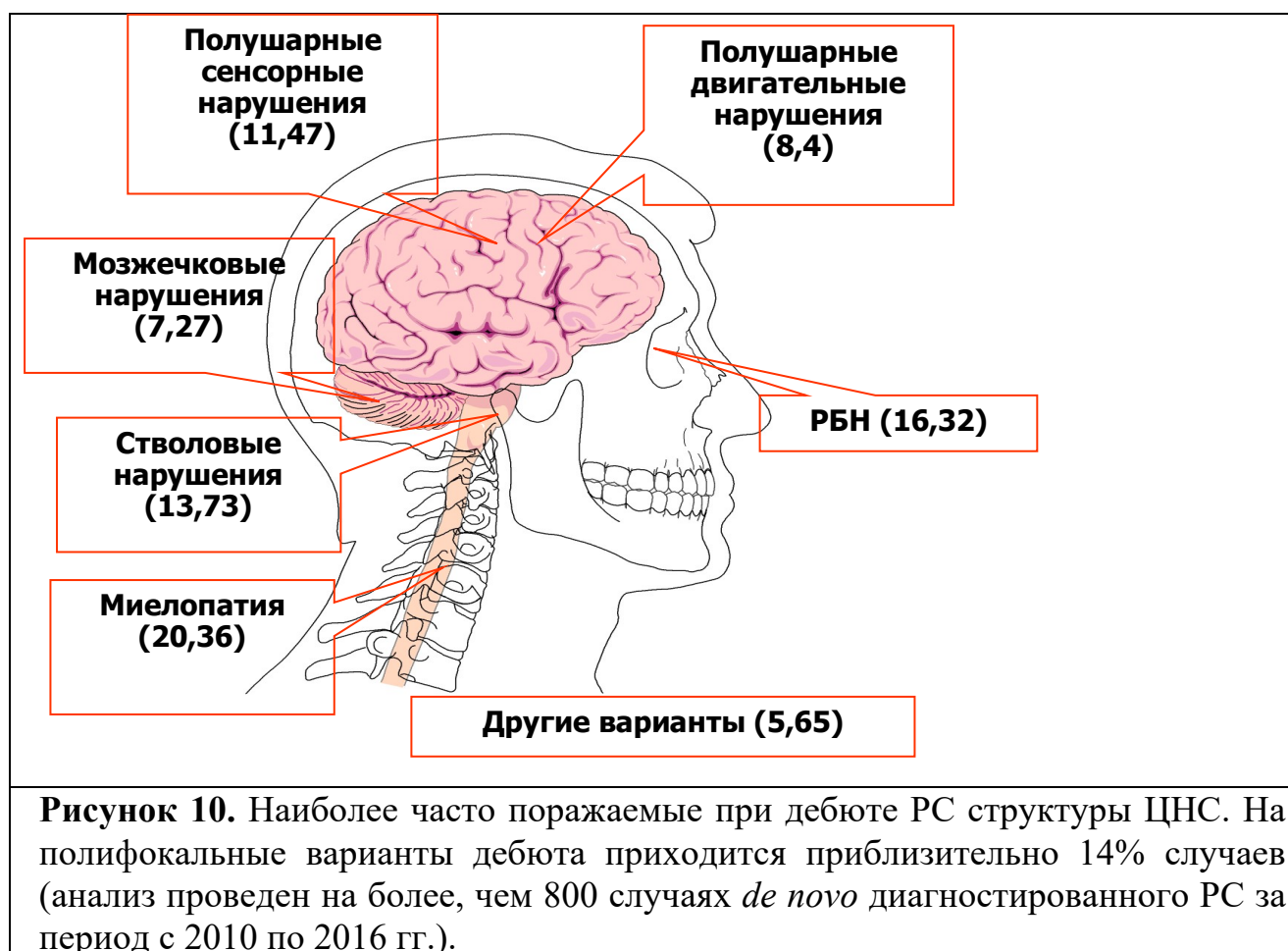
2.1.5. Сенсорные нарушения в дебюте по большей части отражают очаги в задних столбах, а не в спиноталамических путях, и снижение вибрационной чувствительности обычно развивается на ранних стадиях, и всегда до нарушения мышечно-суставного чувства; сенсорные расстройства могут быть негативными или позитивными — покалывание, жжение, зуд, парестезии, гиперпатия, аллодиния, дизестезии, иногда трудно поддаются описанию (к примеру, ощущение отека конечности, или ощущение того, что кожа окружена тканью одежды).

2.1.6. Мозжечковые нарушения проявляются системным головокружением, неустойчивостью (последняя, впрочем, может отражать расстройство глубокой чувствительности, вестибулярной системы, спастичность или общую слабость), неуклюжестью, утратой равновесия, тремором. Объективно обнаруживают скандированную речь, феномен отдачи, атаксию конечностей или походки, дисметрию и интенционный тремор; часто сообщают о симптоме Ромберга, но обычно постуральные нарушения присутствуют и при открытых, и при закрытых глазах [Хабилов Ф.А., Аверьянова Л.А., Бабичева Н.Н., Гранатов Е.В., Хайбуллин Т.И., 2015].

2.1.7. Другие симптомы. Для РС, особенно в дебюте, характерны пароксизмальные синдромы. Из последних хорошо охарактеризованы тонический судороги и пароксизмальная атаксия и дизартрия, в обоих случаях приступы очень короткие — от 10 с до 2 мин, частотой до 10–40 в день, провоцируются движениями гипервентиляцией; тоническим судорогам спинального происхождения (флексия кисти и руки) часто предшествуют сенсорные нарушения (жар, боль) в противоположной конечности; если спазм захватывает и лицо, то сенсорные нарушения обычно отсутствуют, а очаг располагается в стволе; то же самое касается к очень кратковременным эпизодам дизартрии и атаксии. Единичные случаи указанных синдромов описан при поражении ЦНС при СКВ, но в целом они настолько специфичны для РС, что считаются почти патогномоничными. Менее специфичны другие пароксизмальные симптомы — языкоглоточная невралгия, пароксизмальные зуд, внезапная утрата тонуса, кинезиогенный атетоз, икота, сегментарный миоклонус, к пароксизмальным также относится феномен Лермитта и тригеминальная невралгия; последняя развивается при РС в более молодом возрасте и часто бывает двусторонней, но в общем, в отличие от многих других пароксизмальных симптомов, РС обуславливает очень незначительную часть случаев тройничной невралгии, наблюдаемой в рутинной практике. Помимо неэпилептических, в дебюте РС описаны и истинные эпилептические приступы, как правило в рамках синдрома энцефалопатии при ОРЭМ-подобном дебюте РС.

По нашим собственным данным, наиболее частыми синдромами в дебюте РС (рисунок 10) с топической точки зрения были оптический неврит (16%) и синдром миелопатии (20%), реже отмечены стволые нарушения и мозжечковые нарушения (13 и 7% соответственно). Полушарные сенсорные и двигательные нарушения выявлены у 11 и 8% пациентов, а различные варианты полифокального дебюта — у 14%. Другие варианты начала заболевания мы наблюдали менее, чем в 6% случаев (преимущественно, пароксизмальные неэпилептические симптомы, эпилептические приступы и синдром

энцефалопатии в рамках ОРЭМ-подобного начала РС) [Хабилов Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В., Аверьянова Л.А., Бабичева Н.Н., Шакирзянова С.Р., 2015].



2.2. Клинические синдромы в развернутой стадии заболевания

Как и в дебюте заболевания, характерная особенность РС — многообразие его клинических проявлений. Болезнь характеризуется образованием в ЦНС рассеянных очагов воспаления, поэтому обычно проявляется набором симптомов, связанных с поражением различных проводниковых систем.

Для РС очень характерен синдром «клинической диссоциации» («расщепления»), отражающий несоответствие между симптомами поражения одной или нескольких функциональных систем. Например, при центральном парезе с повышением проприорефлексов и наличием патологических пирамидных знаков вместо ожидаемой спастичности обнаруживают

гипотонию. Другой типичный для РС симптом — феномен «горячей ванны» (феномен Ухтоффа), характеризующийся временным усилением или появлением симптоматики при повышении температуры окружающей среды (горячая ванна, баня, прием горячей пищи, гиперинсоляция) или подъеме температуры тела у больного (физические упражнения, лихорадка).

Качественную оценку неврологических нарушений РС в соответствии с международными стандартами проводят с помощью расширенной шкалой инвалидизации (EDSS), включающей систематизированную оценку неврологического статуса по 7 функциональным системам Куртцке, а также по способности больного к ходьбе и самообслуживанию (рисунок 11).

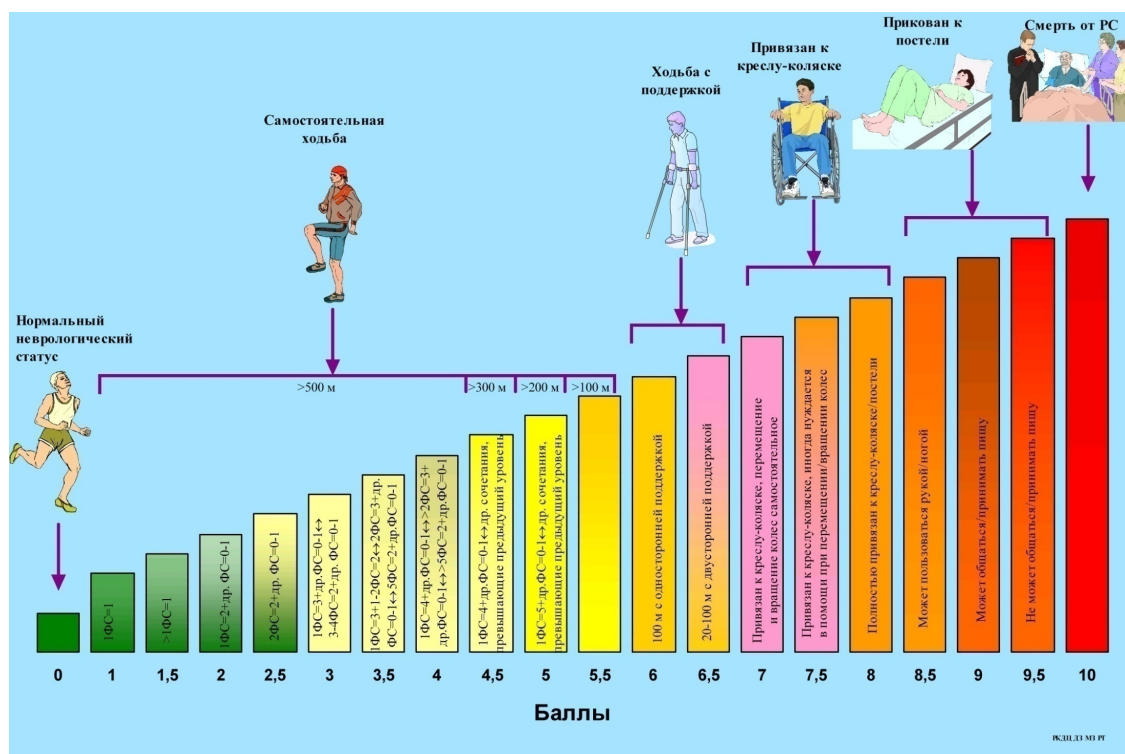


Рисунок 11. Шкала EDSS для оценки тяжести неврологических нарушений у больных РС.

Группой авторов (Хабиров Ф.А., Гранатов Е.В., Хайбуллин Т.И., Ахмедова Г.М.) впервые разработан автоматизированный EDSS калькулятор, доступный в онлайн режиме в форме веб-сайта (URL: <http://edss.ru>), позволяющий производить расчет балла EDSS на основе выбранных оценок степени инвалидизации по функциональным системам шкалы Куртцке и способности к передвижению (рисунок 12). Данный калькулятор

функционирует на основе оригинального алгоритма определения балла EDSS в соответствии с обновленными правилами ресурса www.neurostatus.net.

Приложение в качестве экспертного инструмента и справочника полезно для врачей-неврологов, специализирующихся на диагностике и лечении рассеянного РС и других демиелинизирующих заболеваний, и ежедневно применяющих шкалу EDSS. Для расширения круга пользователей программа доступна на 3 языках (английский, русский, немецкий), а интерфейс одинаково удобен в использовании, как на экране компьютеров, так и смартфонов. На EDSS-калькулятор получено Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016610500 от 13 января 2016 г.

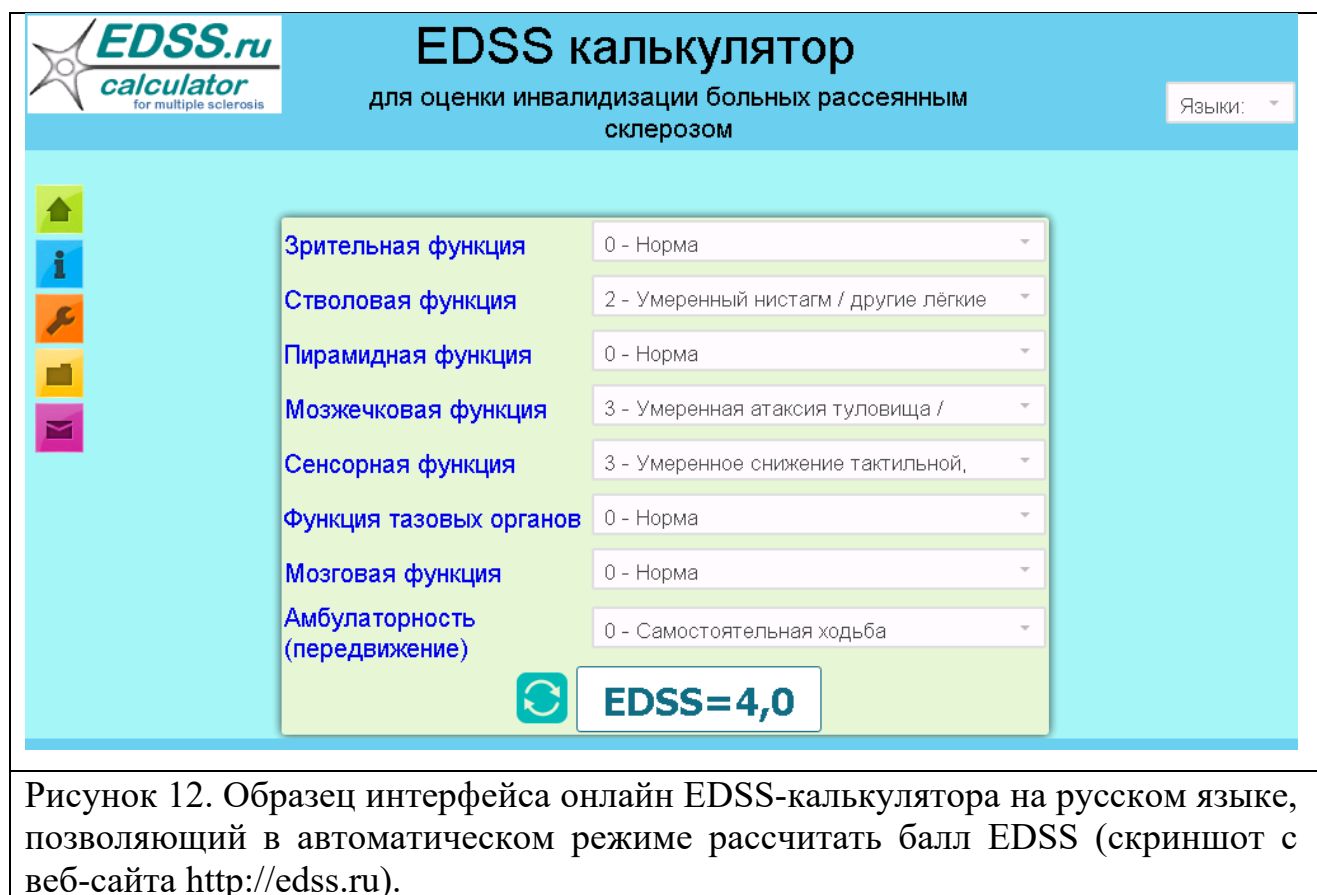


Рисунок 12. Образец интерфейса онлайн EDSS-калькулятора на русском языке, позволяющий в автоматическом режиме рассчитать балл EDSS (скриншот с веб-сайта <http://edss.ru>).

Соответственно патогенезу заболевания в развернутой клинической картине доминируют полиморфные симптомы поражения ЦНС вследствие воспалительного и нейродегенеративное поражения проводящих путей, особенно с развитой быстропроводящей миелиновой оболочкой: зрительные пути, пирамидные тракты, мозжечковые пути, задний продольный пучок,

ассоциативные волокна полушарий головного мозга, задние столбы спинного мозга и т.д. Таким образом, в неврологическом статусе наблюдают различные сочетания асимметричного поражения зрительных нервов (оптический неврит с возможной последующей их частичной атрофией), дисфункцию глазодвигательных нервов (различные варианты косоглазия, двоение в глазах, патологические рефлекторные глазодвижения в виде нистагма), псевдобульбарный синдром, центральные парезы и параличи со спастичностью, мозжечковую симптоматику (шаткость в положении стоя и при ходьбе, дрожь в конечностях, замедленность и скандированность речи, снижение мышечного тонуса), различные варианты дрожательных гиперкинезов (дрожь головы, туловища, конечностей), сенсорные нарушения, нарушения функций тазовых органов (задержка мочи, императивные позывы, запоры, недержание), когнитивно-эмоциональный симптомокомплекс (расстройства абстрактного мышления, внимания, повышение настроения, снижение критики и самокритики).

2.2.1. Поражение черепных нервов

Оптический неврит нередко развивается как единственное или одно из проявлений очередного обострения РС и типично проявляется односторонним снижением остроты зрения. Зрение обычно частично или полностью восстанавливается в различные сроки — от нескольких дней до нескольких месяцев, но при частых повторных невритах в конечном итоге развивается частичная атрофия зрительных нервов с более или менее выраженным перманентным зрительным дефектом (который, впрочем, обычно не достигает полной слепоты)

Из других черепных нервов наиболее часто поражаются глазодвигательные. Помимо непосредственного поражения демиелинизирующим процессом внутристволовых участков самих нервов глазодвигательные нарушения часто обусловлены поражением заднего продольного пучка в стволе мозга с развитием одно- или двусторонней межъядерной офтальмоплегии (диплопия при латеральном взоре, при этом

наблюдают невозможность приведения глазного яблока на стороне очага, и горизонтальный нистагм в отводимом глазу). Очень частым симптомом РС является нистагм, который может быть представлен практически всеми вариантами в зависимости от локализации очага демиелинизации. Например, горизонтальный нистагм, нередко с ротаторным компонентом, связывают с поражением ствола мозга, монокулярный — с вовлечением в процесс мозжечка, а вертикальный — с поражением оральных отделов ствола мозга. При наличии нистагма больные часто предъявляют жалобы на нечеткость зрения или иллюзию дрожания предметов (осциллопия).

Нередки и симптомы со стороны V и VII пар черепных нервов, связанные с поражением формирующих их волокон в стволе мозга. Так, поражение внутристволовой порции лицевого нерва проявляется периферическим парезом лицевой мускулатуры, который в некоторых случаях является частью альтернирующего гемиплегического синдрома. Характерным для поражения лицевого нерва при РС является отсутствие признаков грубого поражения, нестойкость симптомов, а также частое сочетание с поражением других ЧН. При преобладании ирритации волокон лицевого нерва возможно появление лицевой миокимии или лицевого гемиспазма. Поражение тройничного нерва может проявляться невралгией либо нарушением чувствительности на лице и парезом жевательных мышц.

Поражение связей вестибулярных ядер с другими стволовыми структурами и мозжечком проявляется системным головокружением, сопровождающимся тошнотой и рвотой; при одновременном поражении волокон, относящихся к слуховой порции VIII пары ЧН, возможны шум в ухе и/или снижение слуха (последние симптомы не относятся к частым проявлениям РС).

Поражение внутристволовых порций нервов бульбарной группы приводит к развитию паралича мышц мягкого неба, глотки, гортани и языка, что проявляется дизартрией, дисфагией и дисфонией, которые, впрочем, чаще являются следствием надъядерных поражений, т.е. возникают в рамках

псевдобульбарного паралича, сопровождаясь насильственным смехом или плачем.

2.3.2. Поражение пирамидных путей

Симптомы поражения пирамидного тракта — наиболее частое проявление РС и основная причина инвалидизации больных. В зависимости от расположения очага у больных могут быть центральные моно-, геми-, три- и тетрапарезы, но в наибольшей степени для РС характерен нижний парапарез. Парезы, как правило, сопровождаются спастичностью, повышением проприорефлексов, клонусами стоп и коленных чашечек, патологическими стопными знаками (чаще разгибательного типа) и снижением кожных рефлексов, в первую очередь брюшных. Тем не менее, нередко наблюдают сочетание центрального пареза с выраженной мышечной гипотонией (вследствие поражения мозжечка и/или проводников глубокой чувствительности) или с дистонией, в таких случаях проприорефлексы могут быть сниженными или даже отсутствовать.

2.2.3. Нарушения сенсорных путей

Нарушения чувствительности наблюдают более чем у 80% больных РС. Наиболее частые симптомы, которые больные РС предъявляют во время осмотра, это чувство онемения, жжения, ощущение «ползания мурашек». Эти нарушения нередко носят нестойкий характер, часто сопровождаются болевыми ощущениями. Расстройства чувствительности могут быть проводниковыми или, реже, сегментарными. Нередко наблюдают и мозаичные расстройства чувствительности. Для РС типичны нарушения глубокой чувствительности, в частности вибрационной, и мышечно-суставного чувства, что сопровождается развитием сенситивной атаксии и сенситивного пареза. При локализации очагов демиелинизации в спинном мозге, особенно в пределах задних столбов, возможен симптом Лермитта — возникновение при наклоне головы пароксизмального ощущения прохождения электрического тока вдоль позвоночника, иногда иррадиирующего в конечности.

2.2.4. Мозжечковые нарушения

Мозжечковые нарушения при РС могут быть представлены статической и динамической атаксией, дис- и гиперметрией, асинергией, мимопопаданием в координаторных пробах, скандированной речью и мегалографией, снижением мышечного тонуса, атактической походкой. Часто наблюдают интенционный тремор; в случае поражения волокон, связывающих зубчатые и красные ядра, развивается тремор Холмса (тремор покоя, который усиливается в постуральных условиях а при попытке целенаправленных движений трансформируется в крупноразмашистые произвольные движения, которые могут распространяться на голову и туловище. При поражении червя мозжечка, помимо тяжелой статической атаксии возможен аксиальный тремор головы и/или туловища (титубация) [Аверьянова Л.А., 2014].

2.2.5. Тазовые нарушения

У подавляющего большинства больных, особенно при поражении спинного мозга, на определенном этапе заболевания возникают расстройства функций тазовых органов. В результате нарушается синхронная работа детрузора и сфинктеров мочевого пузыря: гипер- или арефлексия детрузора, детрузорно-сфинктерная диссинергия.

Симптомы гиперрефлексии детрузора — учащенное мочеиспускание, императивные позывы и недержание мочи. Арефлексия детрузора — отсутствие позывов к акту мочеиспускания, переполнение мочевого пузыря и недержание мочи, затрудненное мочеиспускание вялой струей, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря. Для детрузорно-сфинктерной диссинергии характерно неполное опорожнение мочевого пузыря с остаточной мочой (возможность развития воспалительных осложнений), прерывистость струи мочи, задержки мочеиспускания, сопровождающиеся болью в нижних отделах живота и промежности.

Нарушения функции прямой кишки наблюдают несколько реже, чем патологию мочеиспускания. Они обычно представлены запорами, более или менее стойкими, реже — императивными позывами на опорожнение

кишечника и недержанием кала (при локализации очагов демиелинизации в пояснично-крестцовой части спинного мозга).

Нарушения функций тазовых органов у мужчин обычно сочетаются с сексуальной дисфункцией (нарушением эрекции и эякуляции).

2.2.6. Когнитивные и психоэмоциональные расстройства

Расстройства психических и интеллектуально-мнестических функций как следствие самого заболевания или как психологическую реакцию на болезнь отмечают часто. Они могут быть представлены эмоционально-аффективными нарушениями: депрессией, эйфорией, невротоподобными состояниями, реже — психозами. У части больных РС наблюдают панические атаки. При более легких вариантах течения заболевания отмечают лабильность настроения, акцентуацию врожденных особенностей личности, апатические или тревожные состояния. Наряду с этим могут развиваться когнитивные расстройства: нарушения памяти, внимания, абстрактного мышления, снижение скорости мышления, скорости оценки информации. По мере прогрессирования заболевания может формироваться легкая или даже умеренная деменция.

Для РС очень характерен синдром хронической усталости — быстрая физическая утомляемость с необходимостью в частом отдыхе, эмоциональная истощаемость, неспособность долго ждать, ограничение мотиваций, сонливость. Особенностью этого синдрома при РС является то, что усталость больных не адекватна физической или какой-либо другой нагрузке.

2.3. Типы течения и клинические фенотипы рассеянного склероза

В зависимости от типа течения традиционно принято выделять четыре основных типа течения РС [Lublin FD, Reingold SC., 1996; Confavreux C., Vukusic S., 2014].

2.3.1. Рецидивирующее-ремиттирующий РС характеризуется наличием ясно определяемых обострений с полным восстановлением или с последствиями и резидуальным дефицитом, периоды между обострениями характеризуются отсутствием прогрессирования заболевания. Это наиболее частый вариант РС, на него приходится от 80 до 90% всех случаев заболевания.

2.3.2. Вторично-прогрессирующий РС характеризуется наступлением после начального рецидивирующее-ремиттирующего течения прогрессированием, сопровождающимся или не сопровождающимся время от времени возникающими обострениями, минорными ремиссиями или периодами плато. Период от начала заболевания до наступления стадии прогрессирования варьирует и может составлять в среднем от 9 до 20 лет и более.

2.3.3. Первично-прогрессирующий РС характеризуется прогрессированием с начала заболевания, возможны время от времени возникающие периоды плато или временные минорные улучшения. На эту более редкую форму приходится до 10% всех случаев заболевания.

2.3.4. Прогрессирующе-рецидивирующий РС характеризуется прогрессированием с начала заболевания, с ясными острыми обострениями, с полным восстановлением или без него, периоды между обострениями характеризуются продолжающимся прогрессированием. Такое течение отмечают у незначительной части пациентов с первично-прогрессирующим заболеванием.

При этом под обострением РС подразумевают развитие новой или усиление уже имевшейся неврологической симптоматики, типичной для острого воспалительного демиелинизирующего поражения ЦНС, продолжительностью не менее 24 часов, при отсутствии лихорадки или инфекционного процесса. Симптомы обострения РС могут быть как постоянными, так и пароксизмальными (множество эпизодов пароксизмальных расстройств в течение не менее 24 часов). Критерии обострения РС EDSS обычно включают повышение оценки на 1 балл по меньшей мере в 2 функциональных системах или на 2 балла в 1 функциональной системе или повышение оценки EDSS не менее чем на 0,5 балла. Два обострения РС считаются отдельными, если временной интервал между завершением первого и развитием второго обострения составляет не менее 30 дней. Под прогрессированием заболевания обычно понимают постепенное нарастание степени неврологических расстройств в течение 1 года и более.

Наряду с перечисленными признанными большинством исследователей вариантами течения иногда выделяют ещё несколько дополнительных. Например, доброкачественное течение РС с развитием минимальных неврологических симптомов на протяжении 10 и более лет, транзиторно-прогрессирующее течение (рисунок 13).

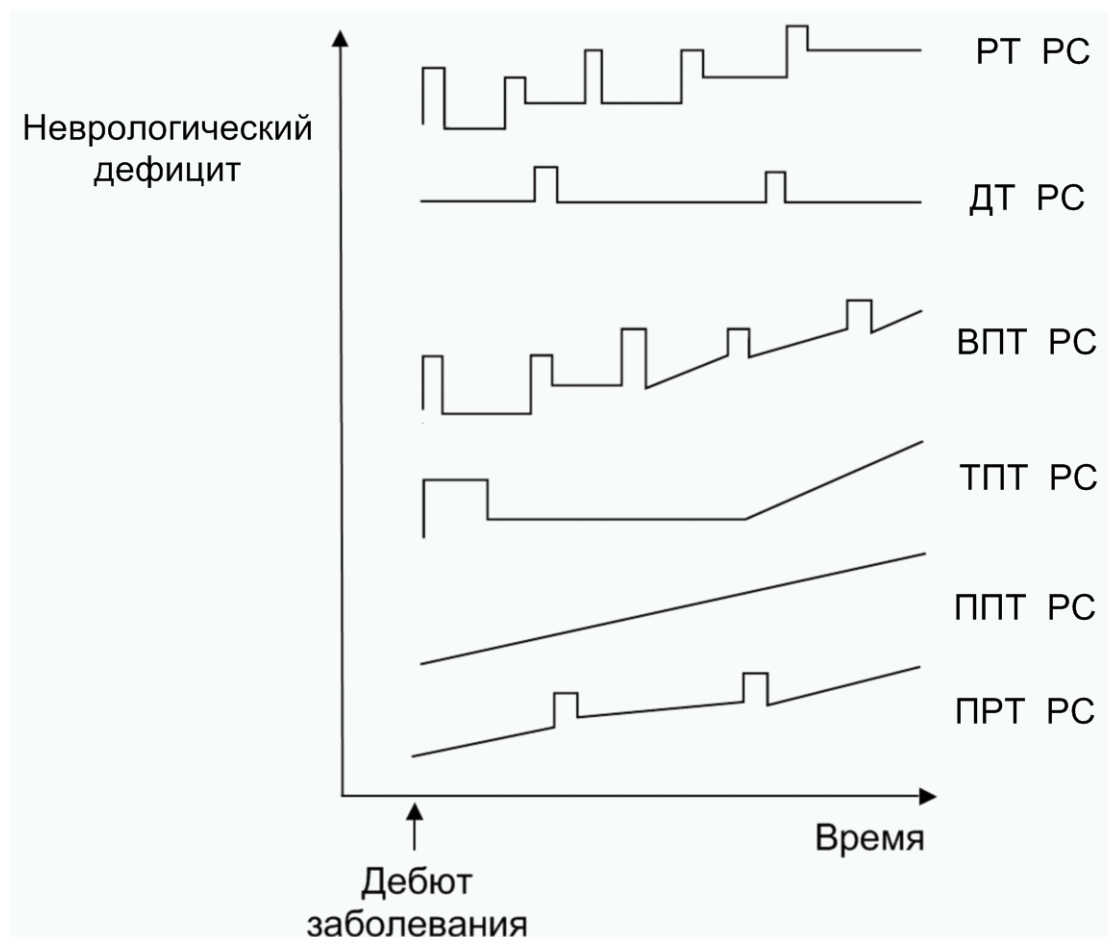


Рисунок 13. Типы течения рассеянного склероза (РС). «Классические»: РР РС — рецидивирующее-ремитирующее течение РС; ВПТ РС — вторично-прогрессирующее течение РС; ППТ РС — первично-прогрессирующее течение РС; ПРТ РС — прогрессирующе-рецидивирующее течение РС. Дополнительные: ДТ РС — доброкачественное течение РС; ТПТ РС — транзиторно-прогрессирующее течение РС. Адаптировано из [Lublin FD, Reingold SC., 1996; Bitsch A., Bruck W., 2002].

В последние годы в связи с необходимостью более адекватно отражать современное понимание патогенеза РС, а также с целью широкого распространения термина КИС и необходимостью учитывать не только клиническую, но и МРТ активность заболевания, классические типы течения

были пересмотрены и в 2013 г. Определение новых фенотипов течения и их соотношение с традиционными представлено на рисунке 14 [Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A. et al., 2014].

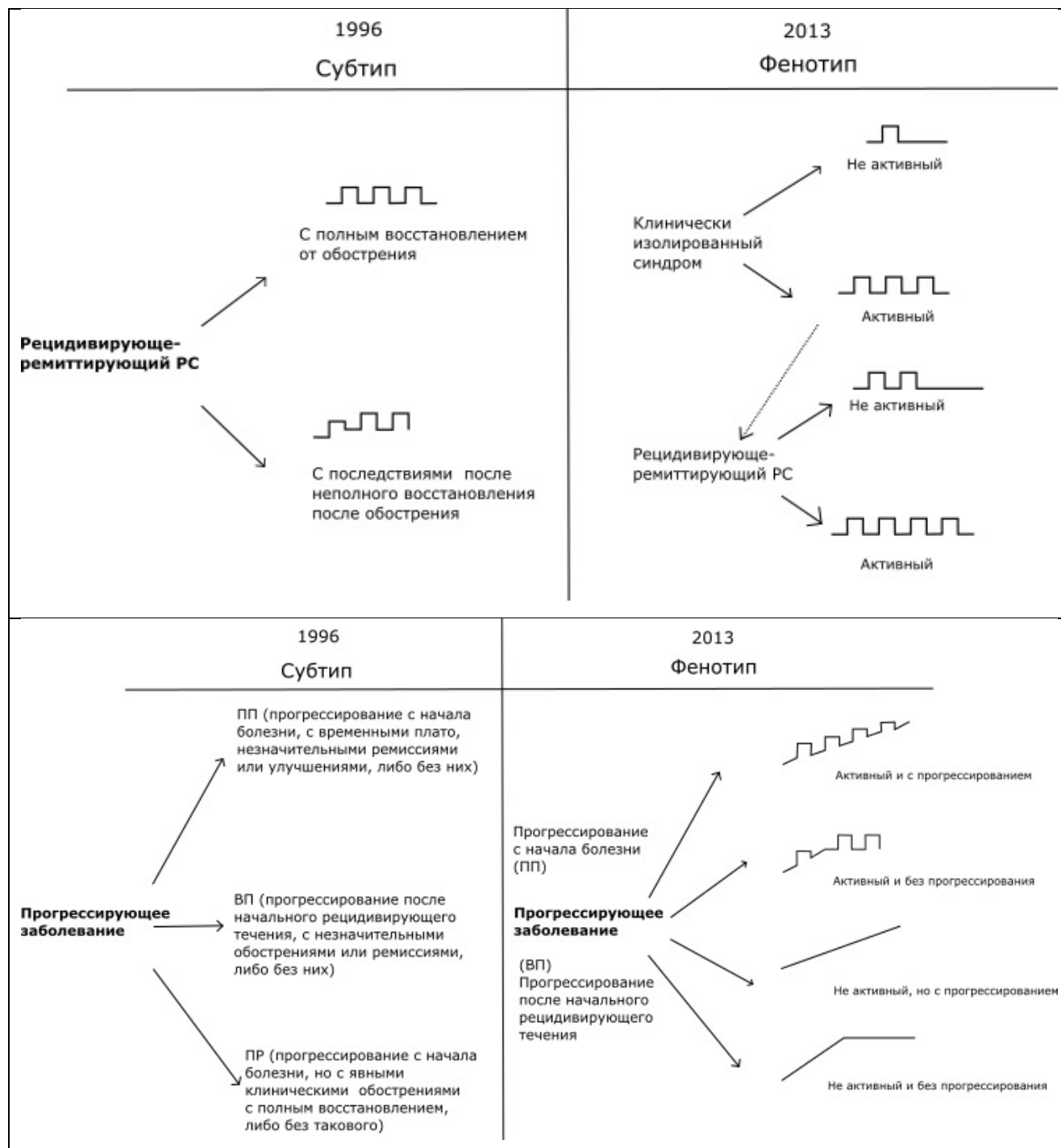


Рисунок 14. Новые определения типов течения РС. Сохраняется разделение типа течения на рецидивирующе-ремиттирующее и прогрессирующее. Определения рецидивов и прогрессирования не изменились, однако дополнительно введен фенотип КИС и дескриптор «активности» под которой подразумевают наличие либо клинических обострений, либо контрастируемых, новых или явно увеличенных T2 очагов на МРТ, которую проводят не реже,

чем 1 раз в год. (очевидно, что активный КИС переходит в фенотип рецидивирующе-ремиттирующего течения РС). Адаптировано из публикации Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A. et al., 2014.

2.4. Временные стадии развития

Широкое внедрение термина «клинически изолированный синдром» (КИС), а затем и термина «Радиологически изолированный синдром» послужило основой для разработки концепции о временных стадиях развития РС. Под КИС понимают первый эпизод неврологических нарушений, обусловленных воспалительным демиелинизирующим поражением ЦНС, которое, тем не менее, не удовлетворяет формальным диагностическим критериям рецидивирующе-ремиттирующего РС, обычно в связи с отсутствием критерия диссеминации во времени. Естественно, чрезвычайно важно проведение тщательной дифференциальной диагностики и исключение других причин такого поражения ЦНС. КИС может быть моно- или мультифокальным, моно- или полисимптомным. Наиболее частые монофокальные варианты КИС — оптический неврит, неполная поперечная миелопатия, всевозможные стволовые синдромы, полушарные очаговые поражения. На сегодняшний день не существует ни одного надёжного способа, с помощью которого можно было бы определить, может ли (и когда) КИС перейти в РС, хотя и предложено множество различных биомаркеров и прогностических факторов.

Что касается термина «радиологически изолированный синдром» (РИС), то под ним подразумевают случайно обнаруженные при МРТ изменения, типичные для РС, но в отсутствие каких либо клинических проявлений. Для констатации наличия у субъекта РИС необходимо выполнение следующих критериев [Karussis D., 2014].

- А. 1. овоидной формы, хорошо отграниченные, гомогенные очаги с вовлечением мозолистого тела или без такового;

2. размер T2 гиперинтенсивных очагов более 3 мм и они удовлетворяют критериям Баркова (не менее 3 из 4) в плане диссеминации в пространстве;
3. аномалии белого вещества не соответствуют васкулярному паттерну;
- Б. В анамнезе отсутствуют ремитирующие клинические симптомы неврологической дисфункции;
- В. МРТ аномалии не ассоциируются с клиническим очевидными нарушениями социальной, профессиональной или общей сфере функций;
- Г. Аномалии на МРТ не связаны напрямую с воздействием субстанций (наркотики, токсины бытовые) или медицинскими состояниями;
- Д. МРТ фенотип не соответствует лейкоареозу или распространенным аномалиям белого вещества без захвата мозолистого тела;
- Е. Не могут быть объяснены иными патологическими процессами.

Риск трансформации РИС в КИС точно неизвестен, но он повышается при наличии спинальных очагов [Gelfand J.M., 2014]. Таким образом, *de facto* РИС представляет собой субклиническую форму РС, исходя из этого, временные стадии заболевания можно представить как следующую последовательность: РИС → КИС → рецидивирующе-ремиттирующий РС → вторично-прогрессирующий РС.

2.5. Особые фенотипы рассеянного склероза

Выделяют несколько вариантов РС, которые отличаются от обычных случаев либо особенностями течения, либо МРТ (или патоморфологической картины). Так, выделяется злокачественный вариант РС — **болезнь Марбурга**. Для неё типичны острое начало с преимущественным поражением ствола мозга, быстрое прогрессирование заболевания, отсутствие ремиссий. Необратимые неврологические нарушения очень быстро усиливаются, и через короткие сроки больной уже испытывает трудности, связанные с передвижением и самообслуживанием (оценка 6 баллов и более по шкале EDSS через 3 года и ранее от начала заболевания).

Таким образом, заболевание характеризуется острым началом, тяжелым течением с быстрым наступлением выраженных нарушений функций, вплоть до летального исхода. На МРТ обнаруживают множественные очаги демиелинизации различного размера, в том числе крупные, с перекрывающимися друг друга зонами перифокального отека. Характерно контрастное усиление очагов, их локализация в стволе мозга.

Концентрический склероз (болезнь Бало) — относительно редкий, быстропрогрессирующий вариант РС у лиц молодого возраста, при котором отмечается образование больших очагов демиелинизации в белом веществе полушарий, иногда с вовлечением серого вещества. Очаги состоят из чередующихся областей полной и частичной демиелинизации, расположенных концентрически или хаотично, что создает типичную патоморфологическую картину, в большинстве случаев визуализируется при МРТ (бляшки представлены чередующимися концентрическими участками). В части случаев заболевание может иметь относительно доброкачественное течение, в особенности при своевременном проведении пульс-терапии глюкокортикоидами.

Псевдотуморозный вариант течения рассеянного склероза характеризуется клинической картиной подостро развивающегося объемного процесса, как правило — церебральной локализации; отмечают у пациентов с достоверным рассеянным склерозом. Иногда такое течение возможно и в дебюте демиелинизирующего процесса. В отдельных случаях псевдотуморозный синдром может рецидивировать. Ряд особенностей (например, характер накопления контраста в форме открытого кольца) позволяют дифференцировать этот вариант с опухолевидным поражением ЦНС, однако во многих случаях необходимо проведение ПЭТ, специальных методов МРТ, или исследование биоптата.

Глава 3. ДИАГНОСТИКА

В отсутствие патогномоничной симптоматики или подтверждающих лабораторных тестов диагноз РС остаётся сложной задачей для невролога.

Следует подчеркнуть, что со времен Шарко РС диагностировали преимущественно клиническим, опираясь на наличие множественных рассеянных поражений белого вещества ЦНС. В прежние времена их выявление базировалось на данных анамнеза и результатах неврологического исследования, которое зачастую приходилось дополнять данными катамнеза, то есть достаточно длительным наблюдением за пациентами. В настоящее время появилось множество дополнительных методов исследования, результаты некоторых из них могут служить суррогатными маркерами диссеминации во времени и/или пространстве. Не умаляя их значимости, всё же следует признать, что до настоящего времени диагностический приоритет остается за клиническими методами [DeAngelis T.M., Miller A., 2014; Karussis D., 2014].

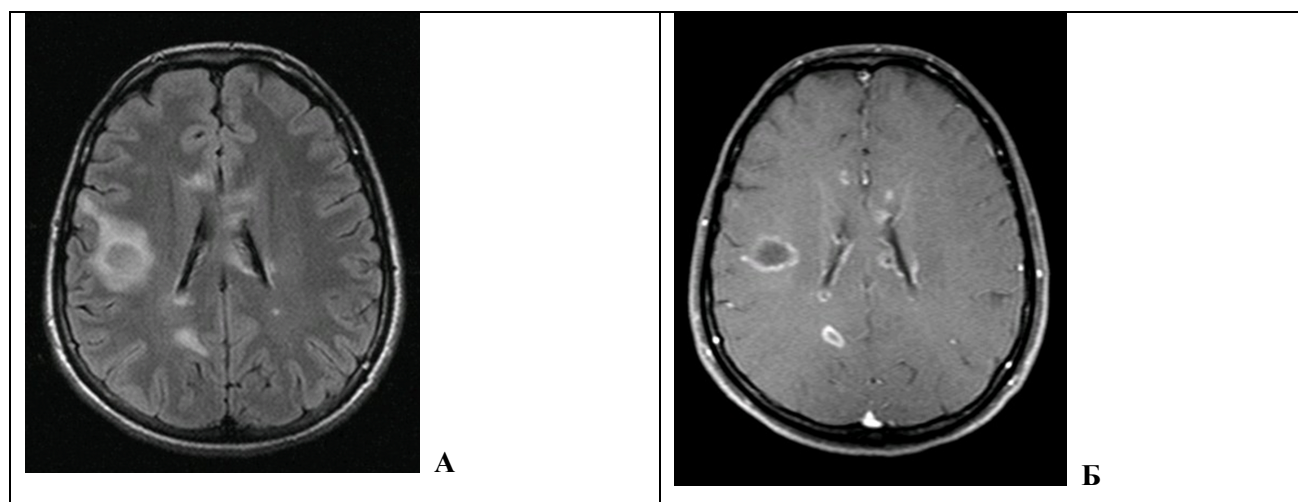
3.1. Общие принципы

В настоящее время диагноз РС является формализованным, то есть основывается на международных диагностических критериях. Как настоящие, так и все предшествующие диагностические критерии подразумевают демонстрацию доказательств воспалительно-демиелинизирующего поражения в пределах ЦНС, которое рассеяно как во времени, так и в пространстве. Актуальные на данный момент критерии МакДональда 2010 г., помимо клинического анамнеза и неврологического исследования, из параклинических методов подразумевают использование только МРТ и исследований ликвора [Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al., 2011]. Тем не менее, это не означает, что все прочие дополнительные исследования — нейрофизиологические, биохимические и даже молекулярно-генетические не имеют место в диагностике РС. Заболевание было и остаётся «диагнозом исключения», то есть диагностический процесс обязательно подразумевает исключение альтернативных причин наблюдаемых нарушений. В части случаев (типичные анамнез, данные неврологического статуса и характерные МРТ изменения) применение дополнительных методов действительно не нужно, однако в диагностических сложных случаях объём необходимых исследований может быть очень широким.

3.2. Магнитно-резонансная томография

Наиболее информативным дополнительным методом диагностики РС является МРТ головного и спинного мозга. Минимальный объём исследования должен содержать режимы T2/PD, T1 до и после введения контрастного средства, FLAIR, которые обычно дополняют режимом DWI для исключения ишемических нарушений [Sicotte N.L., 2011].

МРТ, при условии адекватного выполнения на аппарате с достаточной (1,5–3 Т) напряженностью магнитного поля является очень чувствительным методом в выявлении церебральных и спинальных очагов в белом веществе при РС, которые гиперинтенсивны на T2 и FLAIR, их характерная морфология, паттерн распределения или вовлечение определенных структур позволяют поддержать диагноз РС (табл. 3, рисунок 15). В то же время важно помнить об их неспецифичности и возможности развития очень похожих изменений при многих других заболеваниях. Из практически особенно важных аспектов следует обратить внимание на то, что едва ли не наиболее частая причина дифференциальной диагностики РС по МРТ изменениям — гипоксически-ишемическая болезнь мелких сосудов, особенно у лиц среднего и пожилого возраста, среди которых весьма распространена.



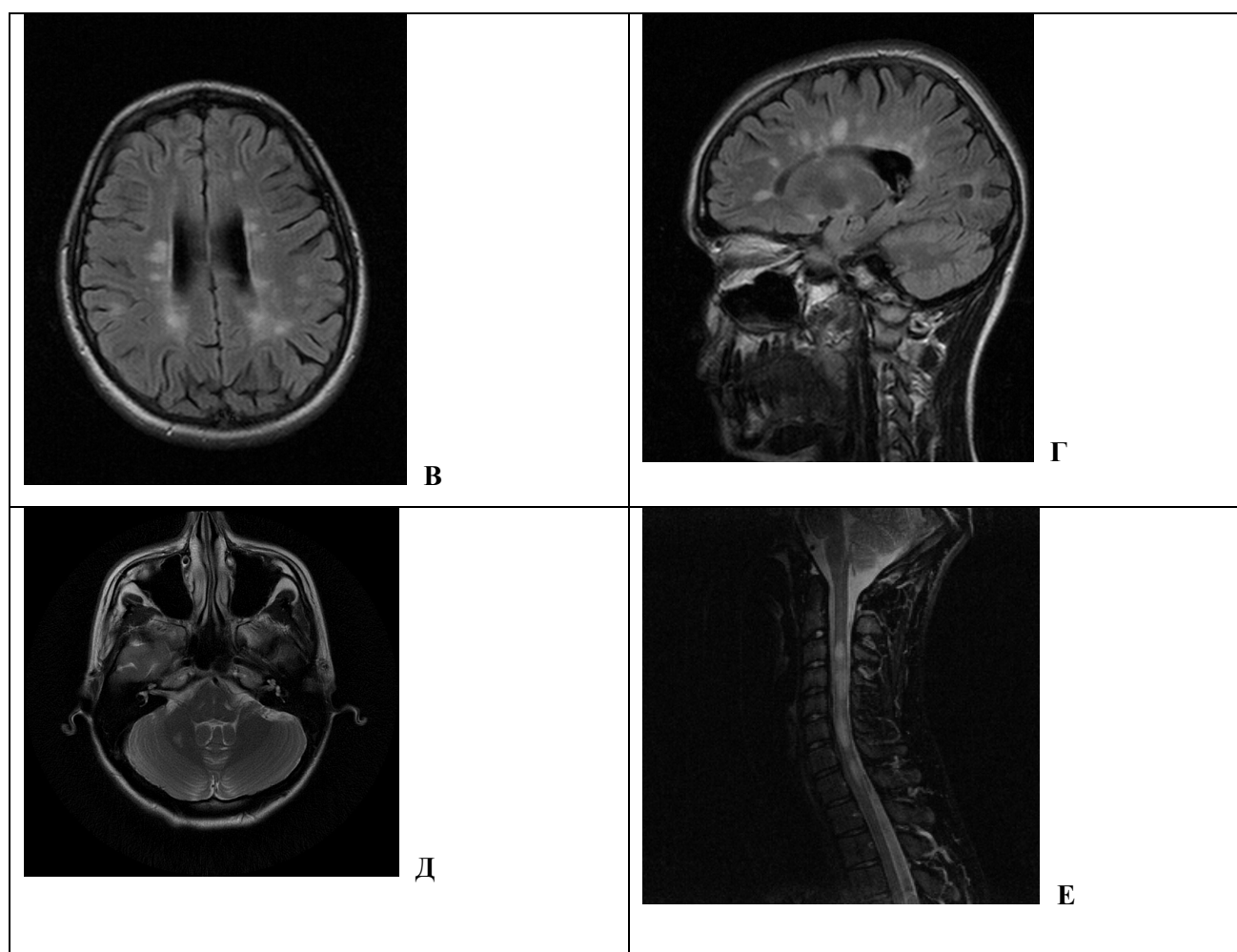


Рисунок 15. Типичные для РС изменений на МРТ: одновременное присутствие контрастируемых и неконтрастируемых очагов (А и Б); юкстакортикальные очаги (В); перивентрикулярные очаги (Г), инфратенториальные очаги (Д), очаги в спинном мозге (Е). Собственные наблюдения.

Исходя из этого важно помнить, что из супратенториальных очагов для РС типичны юкстакортикальные очаги (с вовлечением U-волокон), очаги в мозолистом теле и проводящих путях, прилегающих к области тригонуна (коллатерального треугольника) и височным рогам боковых желудочков, а из инфратенториальных очагов — на дне четвертого желудочка, мозжечковых ножках, продолговатом мозге, интрааксиальном сегменте тройничного нерва и на пиальной и вентрикулярной поверхности моста (то есть на периферии). Не менее важно обнаружение очагов в спинном мозге, которые для гипоксически-ишемических васкулопатий не характерны, а при РС часто обнаруживаются в шейном отделе и мозговом конусе. При первично прогрессирующем РС время

от времени выявляют диффузное несильное усиление сигнала от спинного мозга в режимах PD/T2 на протяжении более 3 сегментов. МРТ-признаки, не типичные для РС, суммированы в табл. 4. [Aliaga E.A., Barkhof F., 2014].

Таблица 3. Типичные МРТ характеристики очагов демиелинизации у пациентов с РС (адаптировано из [Aliaga E.A., Barkhof F., 2014])

Признак	Характеристики
Расположение	Супратенториальные: юкстакортикальные (вовлечение U-волокон), перивентрикулярные (мозолистое тело, тригонум, височные рога боковых желудочков) Инфратенториальные: четвертый желудочек, мозжечковые ножки, продолговатый мозг, интракстиальный сегмент тройничного нерва, пиальная и вентрикулярная поверхность моста. Кортикальные очаги 3D FLAIR, DIR). Редко располагаются в базальных ганглиях.
Морфология	Резко отграниченные края, овальной или округлой формы, перивентрикулярные (пальцы Давсона). Двусторонние, слегка асимметричные. На более поздних стадиях могут сливаться.
Интенсивность сигнала:	T2 — гиперинтенсивные; T1 — промежуточный, низкий (черные дыры — интенсивность ниже, чем серого вещества)
Контрастирование	Узелковое/гомогенное или кольцевидное. Частое сочетание контрастируемых и неконтрастируемых очагов. Псевдопухолевые очаги: неполное кольцевидное (паттерн раскрытого кольца)
Оптический нерв	Гиперинтенсивный на STIR (short T1 inversion recovery). Может контрастироваться
Спинной мозг	Обычно в шейном отделе, короткие (меньше двух позвоночных сегментов), меньше половины диаметра спинного мозга, обычно располагаются на периферии, чаще в белом веществе боковых и задних столбов. Могут контрастироваться и сопровождаться локальным отеком

Таблица 4. Нетипичные для РС изменения на МРТ (адаптировано из [Aliaga E.A., Barkhof F., 2014])

Признак	Характеристики
Тромбоз мозговых синусов	Болезнь Бехчета, васкулит, хронический менингит, АФС
Кровоизлияние или микрокровоотечение	Амилоидная ангиопатия, болезнь Мойя-Мойя, CADASIL, васкулит
Контрастирование оболочек	Хронический менингит, саркоидоз, васкулит ЦНС
Кортикальные инфаркты	Эмболическая болезнь, васкулит
Селективное вовлечение передних височных, нижних лобных областей	CADASIL
Лакуны	Гипертоническая ишемическая болезнь, CADASIL, синдром Сусак
Персистенция контрастного усиления или продолжающееся увеличение очагов	Лимфома, глиома, васкулит, саркоидоз
Одновременное контрастное усиление всех очагов	Васкулит, лимфома, саркоидоз
Большие и инфильтрирующие стволовые очаги	Болезнь Бехчета, глиома моста, эмболический инфаркт, васкулит, ПМЛ
Преимущественные очаги в кортико-субкортикальных областях	Эмболические инфаркты, васкулит, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

3.3. Нейрофизиологические методы в диагностике рассеянного склероза

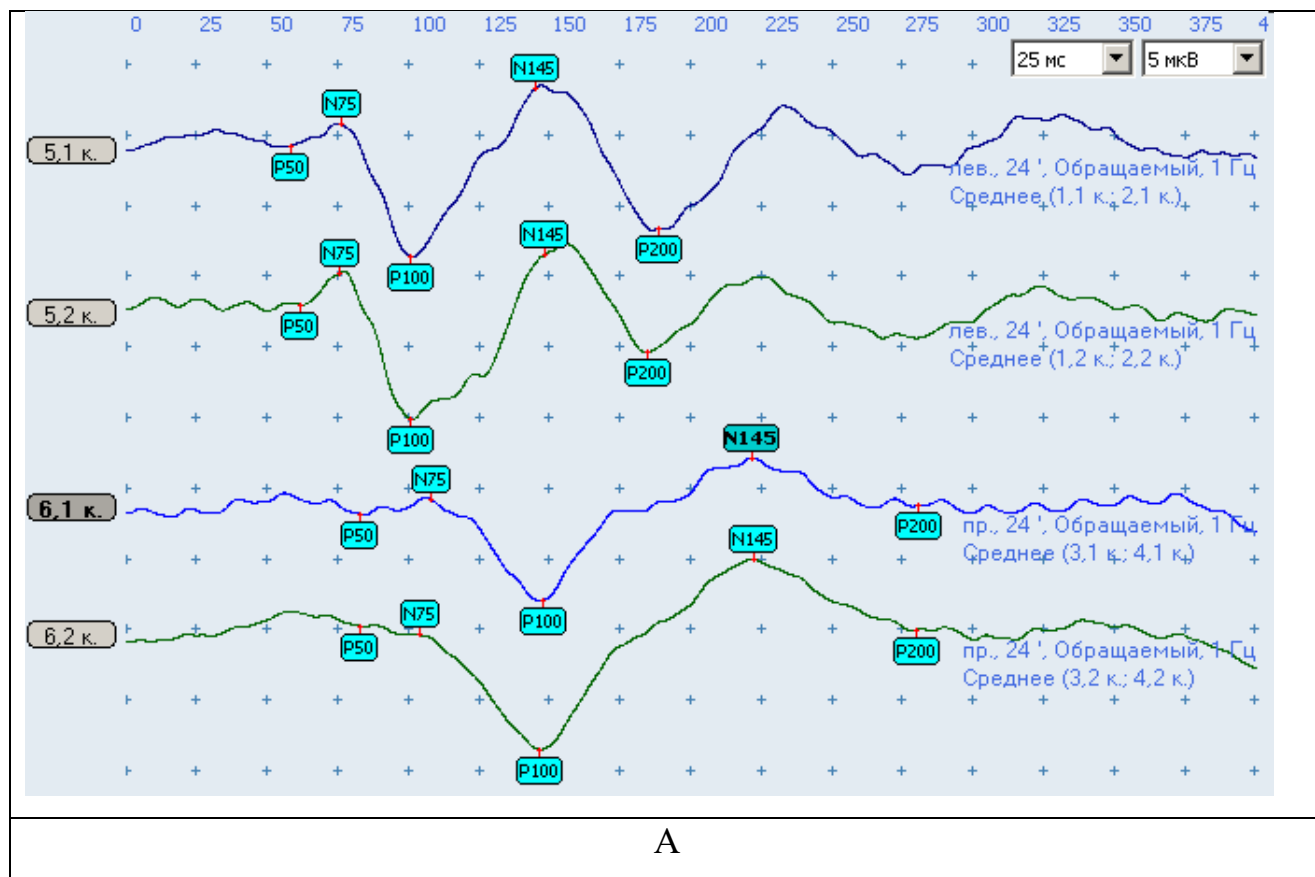
Для объективизации бессимптомных очагов в ЦНС используется метод регистрации вызванных потенциалов (ВП) мозга: слуховые ВП при

акустической стимуляции, зрительные ВП в ответ на вспышку или обращение шахматного паттерна, соматосенсорные ВП при стимуляции периферических нервов. При РС происходит увеличение латентности пиков и межпиковых интервалов, снижение амплитуды и деформация пиков, что свидетельствует о степени поражения соответственно слуховых, зрительных, соматосенсорных проводящих путей. Исследование у больных ВП трех модальностей увеличивает возможности объективизации клинически «немых» очагов в ЦНС [Schaeffler N., Koeperke S., Winkler L. et al., 2011].

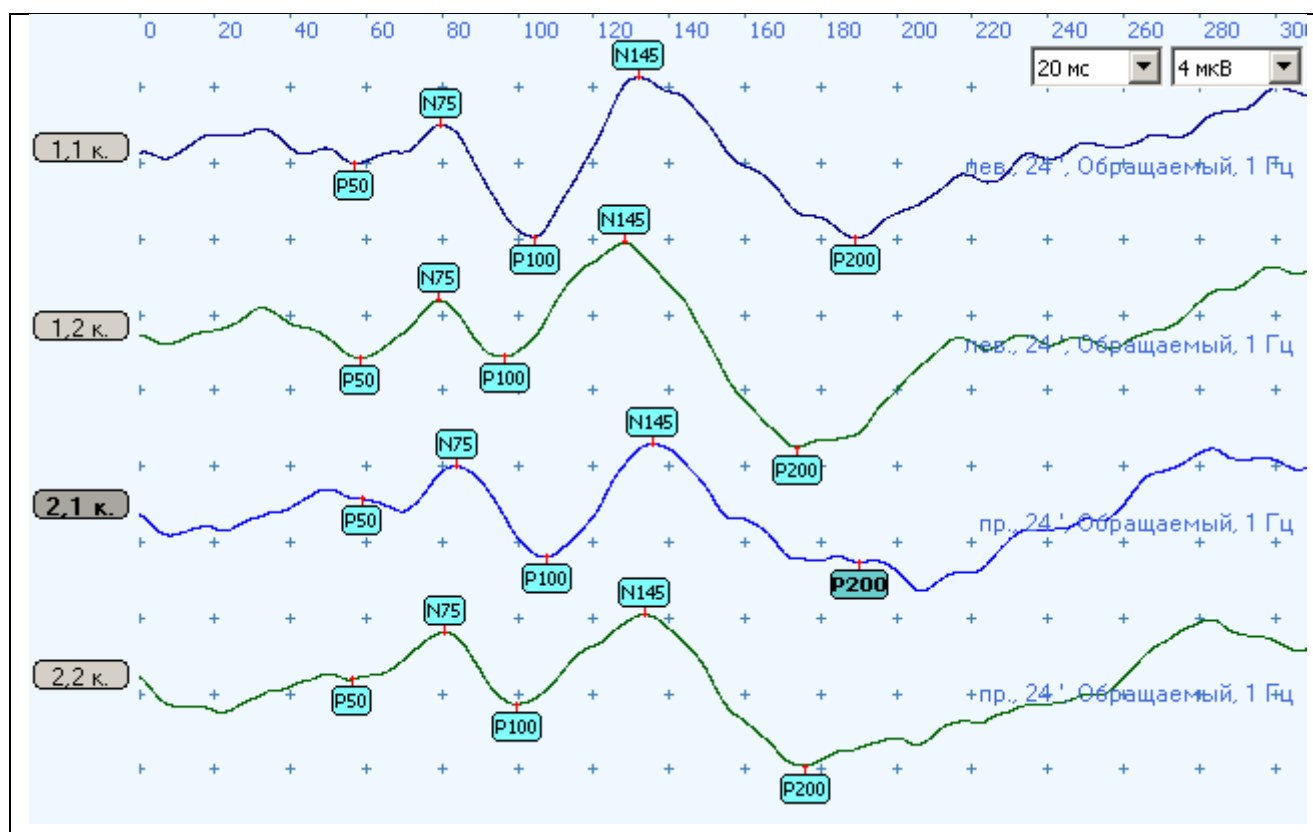
3.3.1. Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) — нейрофизиологический метод оценки проводимости по зрительным путям. Особую ценность ЗВП приобрел из-за высокой специфичности выявляемых нарушений проводимости, вызванных поражением миелиновой оболочки ЦНС в рамках РС. В процессе исследования активные электроды закрепляют на коже затылочной области головы пациента в проекции коркового зрительного анализатора (проекция O1, O2). На глаза последовательно воздействуют следующим образом: обследуемый смотрит на экран монитора, где отображается шахматная доска, белые и черные клетки которой быстро реверсивно меняются местами, активируя тем самым сетчатку глаза. При этом регистрируется временной период между зрительным стимулом и регистрацией электрического импульса активными электродами отдельно для каждого глаза.

В процессе анализа оценивают форму зарегистрированных потенциалов, латентность пиков и амплитуду компонентов. Особый интерес представляют характеристики пика P100, а именно его латентность (нормативный показатель 100 ± 8 мсек), межполушарную или межполушарную асимметрию латентностей пика P100 (в норме не более 3% в обоих случаях). ЗВП позволяет оценить проводимость по зрительным путям как на прехиазмальном уровне (зрительные нервы), так и на постхиазмальном уровне (зрительный тракт, зрительная лучистость). Если проводящая способность зрительных путей нарушена из-за наличия демиелинизации, то активация зрительной коры возникает с запозданием, то есть латентность пика P100 превышает 108 мсек. В случае

поражения зрительного нерва при ретробульбарном неврите, то возникает асимметрия латентностей на прехиазмальном уровне, если поражены зрительный тракт и зрительная лучистость — на постхиазмальном уровне (рисунок 16).



А



Б

Рисунок 16. Изменения вызванных потенциалов при РС. А — Прехиазмальное одностороннее демиелинизирующее поражение зрительных путей при остром правостороннем ретробульбарном неврите: при стимуляции правого глаза отмечается увеличение латентностей пика P100 почти до 150 мсек от отведений О1 (6,1 к) и О2 (6,2 к) и межкокулярная асимметрия латентностей пиков P100 до 50% за счет правого глаза. Собственное наблюдение.

Б — Постхиазмальное демиелинизирующее поражение зрительных путей характеризуется изменением показателей от ипсилатеральных отведений (на стороне поражения) при стимуляции обоих глаз. В нашем собственном наблюдении у больного РС с очаговым поражением зрительной лучистости левого полушария головного мозга отмечено увеличение латентности пика P100 с левого отведения О1 до 108 мсек с межполушарной асимметрией в 7,8%.

Почти у 3/4 больных РС при измерении ЗВП обнаруживаются патологические нарушения. По нашим наблюдениям в подавляющем большинстве у больных РС наблюдается либо одностороннее прехиазмальное, либо двустороннее поражение с прехиазмальной асимметрией латентностей пика P100. Изолированный постхиазмальный уровень поражения зрительных путей при РС отмечается крайне редко (менее 5% от всех наблюдений).

Почти у 15% больных РС, у которых во время первого обострения заболевания возникает не ретробульбарный неврит, а другие неврологические нарушения, могут быть зарегистрированы изменения ЗВП. В этих случаях исследование уже на ранней стадии выявляет дополнительный очаг поражения, не обнаруженный во время клинических обследований, и этим подтверждается многоочаговость поражения, что имеет важное значение для ранней диагностики РС, особенно при его первично-прогрессирующем течении (ППРС).

3.3.2. Акустические стволовые вызванные потенциалы (АСВП). При регистрации АСВП обнаруживаются очаги в стволе мозга. Во время этого исследования измеряется период времени между слуховым раздражением и поступлением электрического импульса на электрод, укрепленный на сосцевидном отростке. Это исследование не отличается такой точностью, которая характерна в отношении ЗВП, поэтому метод АСВП имеет ограниченное применение в диагностике РС.

3.3.3. Соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) позволяет оценить проводимость по путям глубокой чувствительности периферических нервов и ЦНС. Методика представляет особый интерес для качественной характеристики очаговых поражений, локализованных в задних столбах спинного мозга. Так у больных РС отмечается увеличение латентности корковых компонентов и времени центрального сенсорного проведения. В тоже время чувствительность и особенно специфичность метода достаточно низкие, поэтому ССВП возможно применять только в рамках комплексного нейрофизиологического обследования в особенности при исследовании транскортикальных длиннolatентных рефлексов.

3.3.4. Транскраниальная магнитная стимуляция (ТКМС) — метод, основанный на индуцировании электрохимического тока в аксонах корковых мотонейронов двигательной области коры головного мозга посредством воздействия направленного магнитного поля. Затем вызванный импульс начинает ортодромно распространяться по пирамидным путям, в итоге вызывая

непроизвольное сокращение исследуемых мышц, которое регистрируется поверхностными электродами (в руках с мышц тенара или гипотенара, с ног — короткий сгибатель пальцев). Оценка скорости проведения по пирамидным путям позволяет получить важную информацию об их функциональном состоянии. Для этого определяют два показателя: латентность двигательного вызванного потенциала (ДВП) — время, затраченное от момента подачи стимула до момента возникновения М-ответа; время центрального моторного проведения (ВЦМП) — время прохождения импульса от коркового мотонейрона до спинального мотонейрона. Латентность ДВП зависит от роста испытуемого, его нормативные показатели составляют 21 ± 3 мсек. Нормативные показатели ВЦМП в зависимости от роста в среднем составляют 9 ± 2 мсек. В ходе анализа также важна оценка наличия разницы в показателях.

В случае демиелинизирующего поражения пирамидного пути ТКМС позволяет с большой точностью выявить нарушение проводимости, что проявляется увеличением латентности ДВП и ВЦМП, что не характерно для аксонального поражения (рисунок 17). ТКМС — высокочувствительный метод диагностики, но в тоже время обладает низкой специфичностью, что обуславливает применение это исследования только в комплексном обследовании пациента.

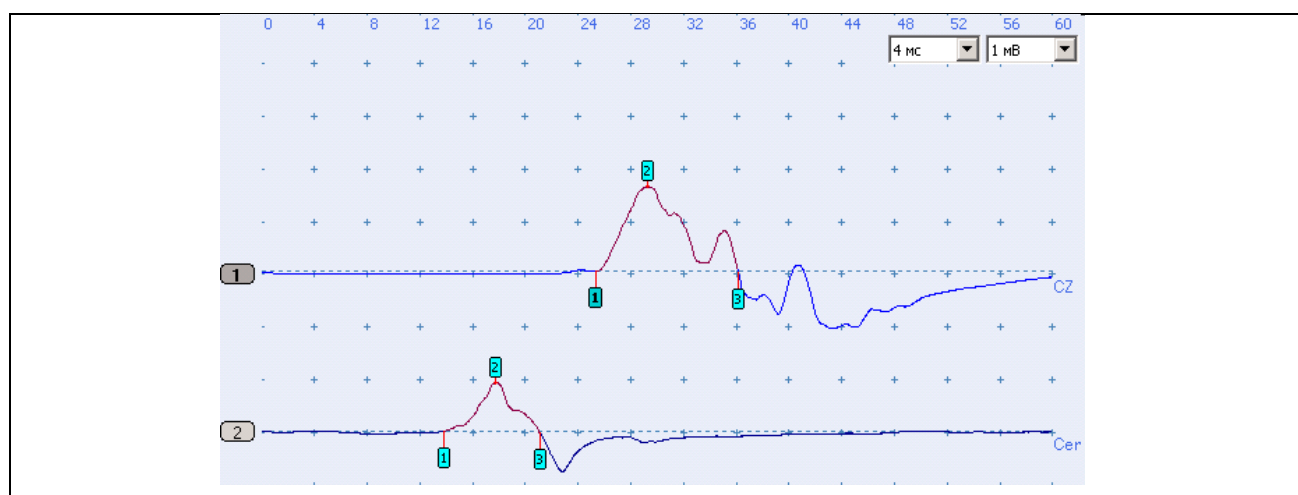


Рисунок 17. Образец результата ТКМС. МВП при РС: вследствие очагового демиелинизирующего поражения пирамидного пути отмечено увеличение латентности ДВП до 25,6 мс (на здоровой стороне 23,6 мс) и увеличения ВЦМП до 11 мс (на здоровой стороне 9 мс). Собственное наблюдение.

3.3.5. Мигательный рефлекс. Регистрация мигательного рефлекса (МР) методом электростимуляции быстропроводящих волокон глубокой чувствительности верхней ветви тройничного нерва, представляет большой интерес в плане качественной характеристики очагового поражения на уровне моста головного мозга. При электростимуляции ветви тройничного нерва возникает видимое моргание, что регистрируется в форме раннего хорошо воспроизводимого компонента R1 (латентность 10–13 мс). Изменения нейрофизиологических показателей МР переменны, к наиболее объективным отклонениям можно отнести изменение амплитудных и латентных характеристик компонента R1. У больных РС с мостовым очаговым поражением (с клиническими проявлениями либо без них), возможно одностороннее или двустороннее увеличение латентности R1, что свидетельствует о вовлечении в демиелинизирующее воспаление внутримозговых тригеминальных волокон [Kimura J., 1975] (рисунок 18). Данный метод можно применять в качестве скринингового исследования у больных с остро развившимися сенсорными нарушениями или миокимиями в области лица. Также МР полезно сочетать с проведением МРТ головного мозга для сопоставления нейрофизиологических отклонений с визуализированными очаговыми стволовыми поражениями.

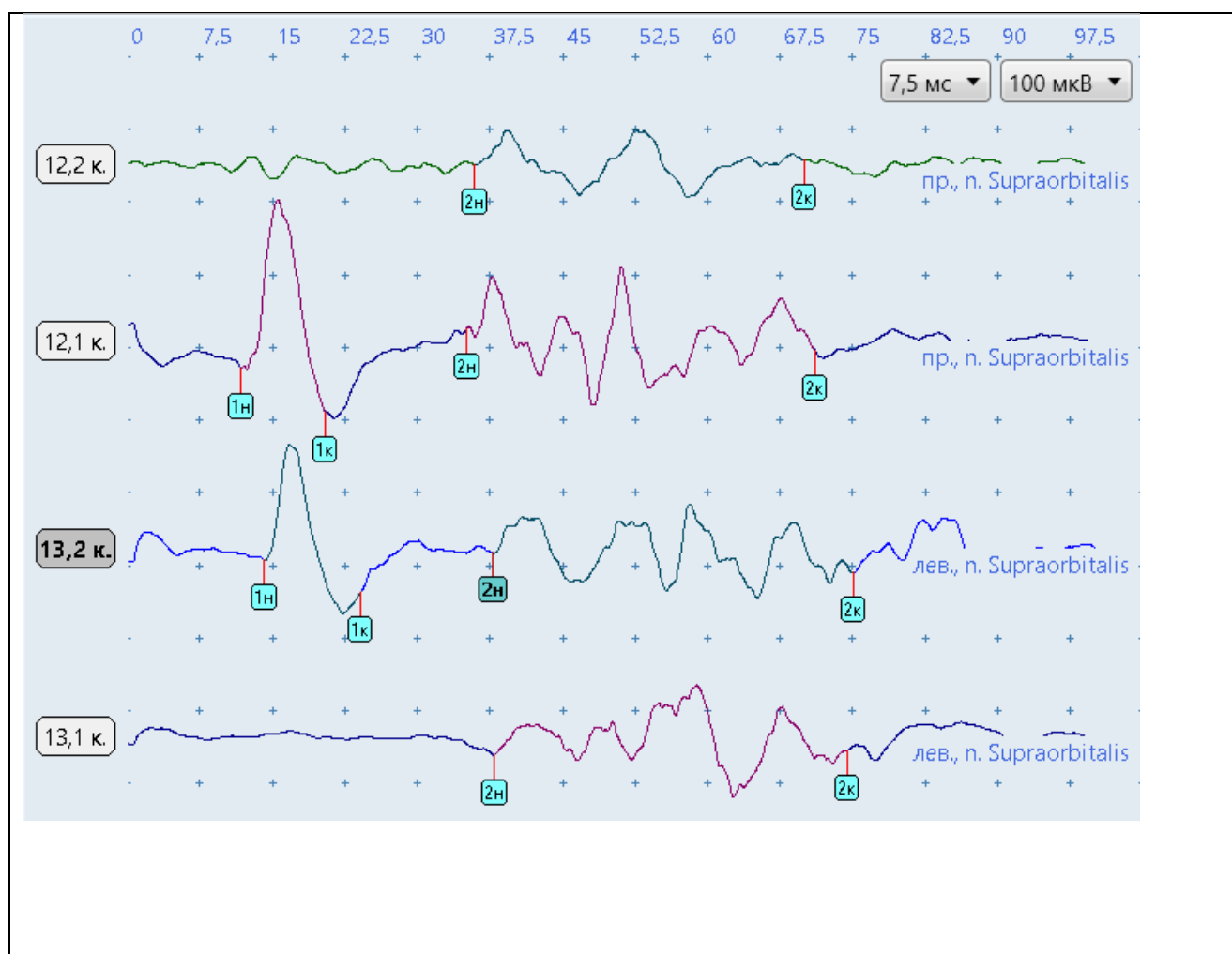


Рисунок 18. У больной РС в обострении развились миокимии мимических мышц слева (преимущественно периорбитально), легкий периферический прозопарез слева. По данным МР при стимуляции I ветви левого тройничного нерва отмечено патологическое увеличение латентности левого R1 на 40% (14 мс против 10 мс). Собственное наблюдение.

3.3.6. Транскортикальные длиннотентные рефлекс (ДЛР)

достаточно просто вызываются электростимуляцией срединного нерва по специальной методике. При этом регистрируются комплекс сигналов, состоящий состоит из нескольких компонентов: моносинаптического спинального коротколатентного рефлекса ХOFFMANNA, за которым обычно следует длиннотентный рефлекс (ДЛР) с нормативной латентностью 45–60 мсек (в зависимости от роста испытуемого). Рефлекторная дуга ДЛР (LLR2) замыкается на уровне коры пре- и постцентральной извилин посредством коммуникантных U-волокон, где афферентная часть рефлекторной дуги

представлена путями глубокой чувствительности, а эфферентная часть — пирамидными путями. При РС паттерн изменения ДЛР характеризуется увеличением его латентности либо полным редуцированием [Deuschl G., Strahl K., Schenck E., Lücking C.H., 1988] (рисунок 19). Выявлена прямая зависимость увеличения латентности ДЛР от увеличения латентностей пика N20 при ССВП и ДВП при ТКМС. Также для РС характерно увеличение коркового релейного времени (КРВ), рассчитываемое путем вычитания из значения латентности ДЛР значения латентностей N20 и двигательного вызванного потенциала посредством ТКМС ($KPB = LLR2 - N20 - ДВП$). В норме длительность КРВ варьирует от $8,1 \pm 1,6$ мс до $10,4 \pm 1,9$ мс. Тогда как у больных РС показатель КРВ часто значимо пролонгирован [Michels R., Wessel K., Klöhn S., 1993]. Таким образом, ДЛР можно применять в качестве скринингового метода оценки проводимости по волокнам как путей глубокой чувствительности, так и пирамидных трактов. В случае комплексного применения ТКМС и ССВП определение КРВ позволяет проводить качественную оценку очагов, расположенные юкстакортикально в проекции пост- и прецентральных извилин головного мозга.

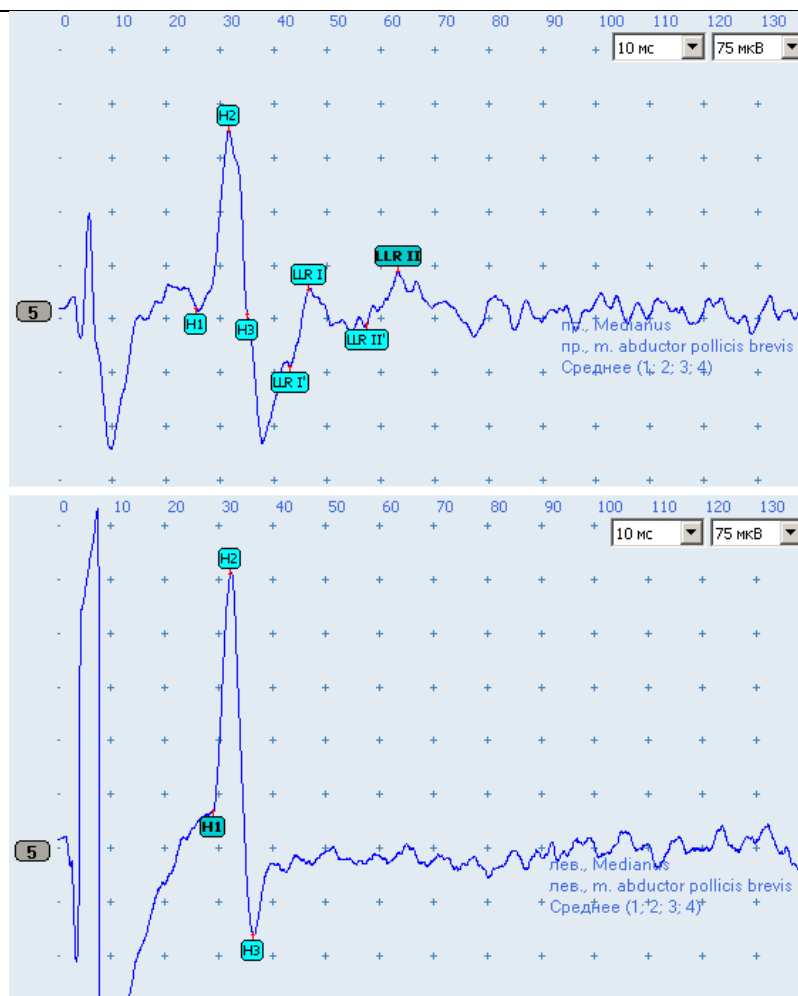


Рисунок 19. У больного РС при электростимуляции левого срединного нерва зарегистрирован КЛР (маркеры Н1–Н3) с нормальной латентностью (32 мс). ДЛР2 (LLRII) не зарегистрирован (с правой руки зарегистрирован LLRII латентностью в 57 мсек). С учетом нормальных результатов ССВП (латентность пика N20 составила 18,9 мсек) и патологических показателей ТКМС (латентность ДВП=26,9 мсек, ВЦМП=11,8 мсек) с этой же левой руки, то можно констатировать, что прерывание ДЛР, по всей видимости, произошло на уровне эфферентных путей. Собственное наблюдение.

3.4. Исследования ликвора

3.4.1. Олигоклональные полосы иммуноглобулинов класса G

У больных РС в процессе длительно протекающего демиелинизирующего воспалительного процесса с патологической активацией иммунной системы в пределах ЦНС в ликворе начинают циркулировать иммунные белки. При этом речь идет преимущественно об определенных подгруппах неспецифических антител IgG, синтезируемых несколькими клонами (олигоклональными)

плазматических клеток. Для их выявления на специальном оборудовании проводят исследование ликвора и сыворотки крови больного методом геле-электрофореза с изоэлектрофокусированием (ИЭФ) и иммуноблотингом IgG. После ферментативного окрашивания в итоге можно визуализировать патологические олигоклональные полосы белковых концентратов IgG в ликворе, отсутствующие в сыворотке крови — II паттерн синтеза IgG (рисунок 20). При этом олигоклональные IgG выявляются даже при нормальной их концентрации в ликворе, то есть это исключительно качественный способ диагностики патологического процесса (рисунок 21).

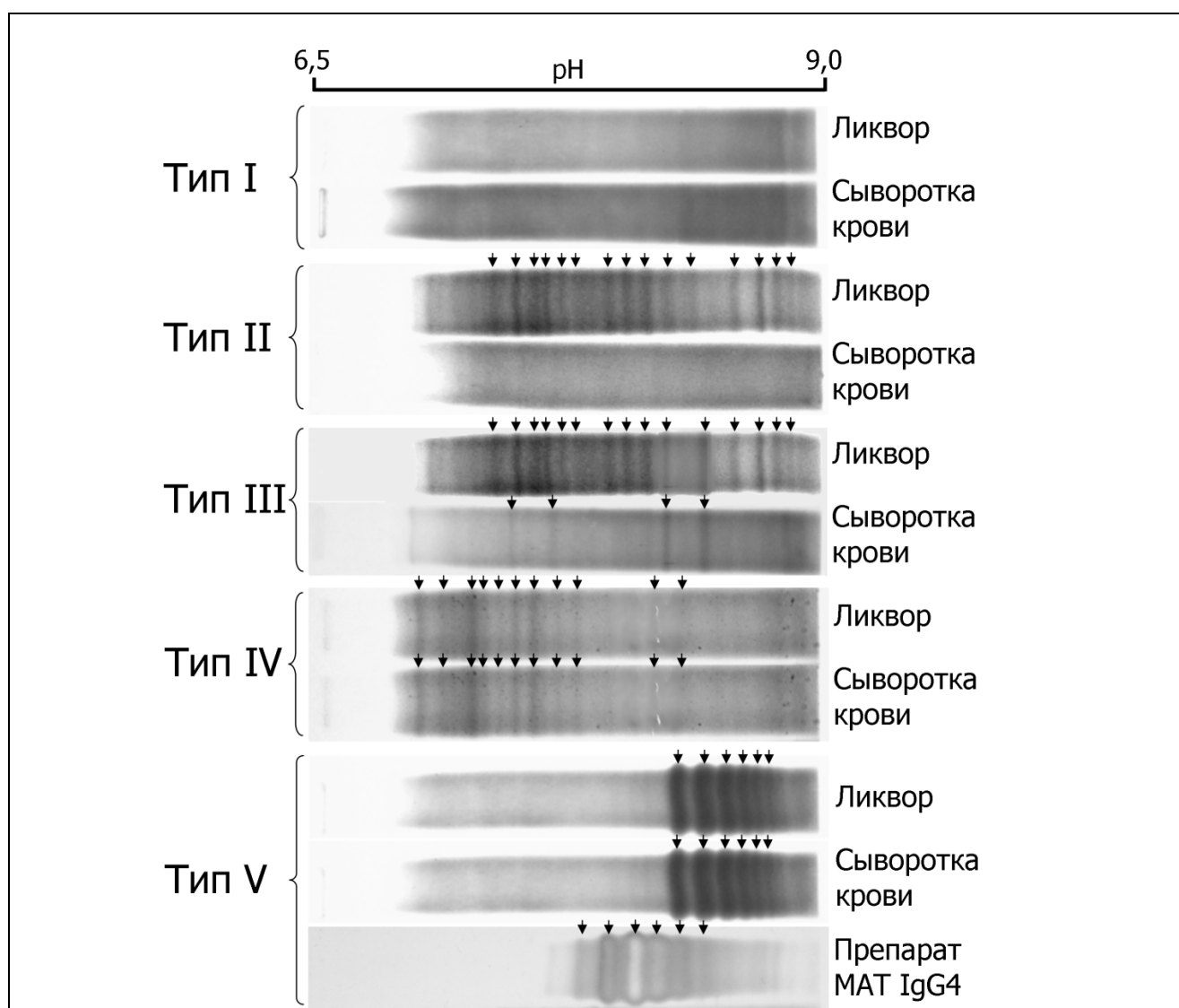


Рисунок 20. Классические паттерны распределения IgG в процессе геле-электрофореза с изоэлектрофокусированием и иммуноблотингом [Ахмедова Г.М., Аверьянова Л.А., Хабилов Ф.А. и соавт., 2013].

Тип I — Отсутствие моно- и олигоклональных фракций IgG в ликворе и сыворотке крови (поликлональные Ig). Наблюдается в норме или на начальных стадиях РС при наличии очевидной неврологической симптоматики.

Тип II — Олигоклональные фракции IgG в ликворе, отсутствующие в сыворотке крови, что указывает на изолированный интратекальный синтез IgG. Олигоклональные IgG характеризуются наличием множества фракции Ig с неравномерным разбросанным распределением их в пространстве с отсутствием тенденции к сохранению градиенту концентрации. Наличие олигоклональных IgG в ликворе характерно для РС, подострого склерозирующего панэнцефалита Людо ван Богарта, нейросифилиса, реже для острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ). При РС паттерн распределения олигоклональных IgG достаточно стабильный, а количество фракций IgG с течением времени только возрастает (расширение спектра эпитопов) в независимости от лечения.

Тип III — Олигоклональные фракции IgG в ликворе, отчасти присутствующие в сыворотке крови. Также указывает на интратекальный синтез IgG. Часто выявляют при ОРЭМ, хронических нейроинфекциях, РС.

Тип IV — Идентичные олигоклональные фракции IgG в ликворе и в сыворотке крови, указывающие на хронический системный дизиммунный процесс с повышенной проницаемостью ГЭБ. Признак может быть ассоциирован с ОВДП, ОРЭМ, системной красной волчанкой, антифосфолипидным синдромом, хроническим инфекционным воспалением ЦНС.

Тип V — Моноклональные фракции IgG в ликворе и сыворотке крови указывает на дис- или парапротеинемическую моноклональную гаммапатию. Моноклональные IgG характеризуются наличием множества фракции Ig с равномерным распределением в пространстве с сохранением градиента концентрации при ИЭФ, что связано с особенностями синтеза парапротеина (посттрансляционные модификации, например, гликозилирование, несколько изменяющие изоэлектрическую точку фокусирования моноклональных Ig). Моноклональные IgG — специфичный признак миеломной болезни, моноклональной гаммапатии неопределенного значения, ассоциирован с некоторыми формами ХВДП и с заболеваниями спектра оптикомиелита.

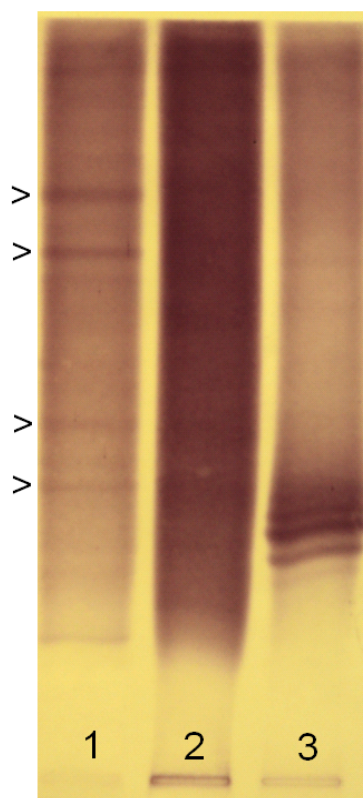


Рисунок 21. Образец результата гель-электрофореза с изоэлектрофокусированием ликвора (дорожка № 1) и сыворотки крови (дорожка № 2) больной РС, проведенного в условиях РКДЦ ДЗ МЗ РТ. На дорожке № 1 выявлены фракции (отмечены >) олигоклональных Ig G в ликворе, отсутствующие в сыворотке крови, что свидетельствует об их интратекальном синтезе. Дорожка № 3 приведена в качестве контроля и демонстрирует наличие моноклональных Ig G в сыворотке крови у больного хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатией, ассоциированной с М-гаммапатией. Собственные наблюдения.

Олигоклональные полосы в ликворе обнаруживаются у 98% больных, страдающих РС 10 и более лет [Gelfand J.M., 2014]. Данное исследование относят к «золотому» стандарту лабораторного метода подтверждения РС и представляет большую ценность для ранней постановки диагноза или проведения дифференциальной диагностики с другими клинически и параклинически схоже протекающими заболеваниями. Следует отметить, что наличие интратекальных олигоклональных IgG не является строго характерным для РС. Так данный процесс может быть выявлен при некоторых других

хронических воспалениях ЦНС: нейросифилисе, подостром склерозирующем панэнцефалите и т.п. Тем не менее, в связи с редкостью других причин в наше время, специфичность положительного результата исследования остается крайне высокой именно для РС [Ахмедова Г.М., Аверьянова Л.А., Хабиров Ф.А. и соавт., 2013].

3.4.2. Перспективные ликворные биомаркеры

Выявление специфичных для РС сывороточных и ликворных биомаркеров — перспективная и до конца нерешенная задача современной неврологии, решение которой позволит не только диагностировать заболевания на ранних стадиях (особенно на стадии РИС или КИС), но и поспособствует разработке объективных методов мониторинга активности и эффективности лечения болезни. Ниже представлены современные данные о наиболее перспективных кандидатах на роль ликворных биомаркеров РС.

Нейрофиламент — главный компонент цитоскелета нейронов и повышение его концентрации в ликворе и сыворотке крови ассоциируется с поражением периферической или центральной нервной системы. У больных РС также отмечено, что концентрация **легких цепей нейрофиламента** в ликворе значимо выше, чем у здоровых людей. Данный показатель в перспективе может быть использован в качестве прогностического биомаркера для мониторинга активности и прогрессирования заболевания, а также эффективности лечения [Cai L, Huang J. 2018].

Остеопортин — экстрацеллюлярный матриксный белок, широко экспрессируемый на иммунных клетках, таких как Т-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги. Белок способствует воспалению путем увеличения продуцирования IL-12, IL-17, интерферона гамма (IFN- γ) и ингибирования экспрессии IL-10. Выявлено, что при РС повышается концентрация остеопортина в ликворе и сыворотке крови. Также его высокая концентрация свидетельствует об активном воспалительном процессе. На основании этого предлагается применять данный показатель в качестве диагностического и прогностического биомаркера [Agah E., Zardoui A., Saghazadeh A. et al., 2018].

Хроническое поражение ЦНС часто сопровождается сниженной концентрацией фрагментов **бета-амилоида** в ликворе. Особенно данный процесс характерен для болезни Альцхаймера. Интересно отметить, что при РС также отмечается уменьшение содержания бета-амилоида в ликворе, по паттерн изменений отличается от болезни Альцхаймера. Выявлено, что РС сопровождается одновременным снижением концентрации фрагментов бета-амилоида 1-40 и 1—42. В то время как для болезни Альцхаймера характерно снижение концентрации именно бета-амилоида 1-42, соответственно соотношение бета-амилоида 1-42/1-40 уменьшается только при болезни Альцхаймера. Данный факт не только отражает разный паттерн патогенеза снижения ликворного содержания бета-амилоида, но и может послужить в качестве ещё одного биомаркера РС [Spitzer P., Lang R., Oberstein T.J. et al., 2018].

СС-хемокиновый лиганд 27 (CCL27) — цитокин, принадлежащий к семейству хемокинов СС, принимающий участие в регуляции активности Т-лимфоцитов. Отмечено повышение его содержания в ликворе у больных РС, что отражает его важную провоспалительную роль в патогенезе заболевания. Выявление факта повышения содержания CCL27 в перспективе может послужить основанием рассматривать данную особенность в качестве одного из биомаркера РС [Khaibullin T., Ivanova V., Martynova E. et al., 2017].

Следует отметить, что, не смотря на предложенные варианты биомаркеров, не один из них не обладает высокой специфичностью именно для РС. Данный факт можно объяснить тем, что патогенез РС из-за своей многогранности не отличается какой-либо специфической особенностью.

3.5. Диагностические критерии рассеянного склероза

Диагностические критерии РС прошли долгий путь создания, однако все они были построены на принципе доказательства диссеминации процесса во времени и пространстве, а также на обязательном исключении альтернативных диагнозов. Первые критерии Шумахера [Schumacher GA, Beebe G, Kubler RF et

al., 1965] были сугубо клиническими, в них впервые были формализованы временные характеристики обострения, а также предложены градации диагностической точности (достоверный, вероятный, возможный РС, достоверным РС считался при наличии 5 или 6 критериев, но обязательно с выполнением условия отсутствия альтернативных объяснений) (см. Приложение 3).

После внедрения нейровизуализации и нейрофизиологических исследований стало возможным обнаруживать субклинические очаги; помимо этого обнаружилось, что повышенный индекс IgG и олигоклональные полосы в ликворе выявляются при РС в 65–70 и 80–90% соответственно; комитет во главе с Чарльзом Позером ввел эти параметры в модифицированные диагностические критерии [Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al., 1983], которые использовались до 1990-х гг., как расширение клинических критериев Шумахера. Критерии Позера включали поддерживающие данные нейрофизиологических исследований, МРТ и анализов ликвора. Критерии Позера предусматривали наличие только одного документированного очага (по МРТ или по другим методам), отдаленного от области, подразумеваемой на основании клинических данных, для доказательства рассеянности в пространстве; для доказательства рассеянности во времени использование параклинических критериев не предусматривалось (см. приложение 3).

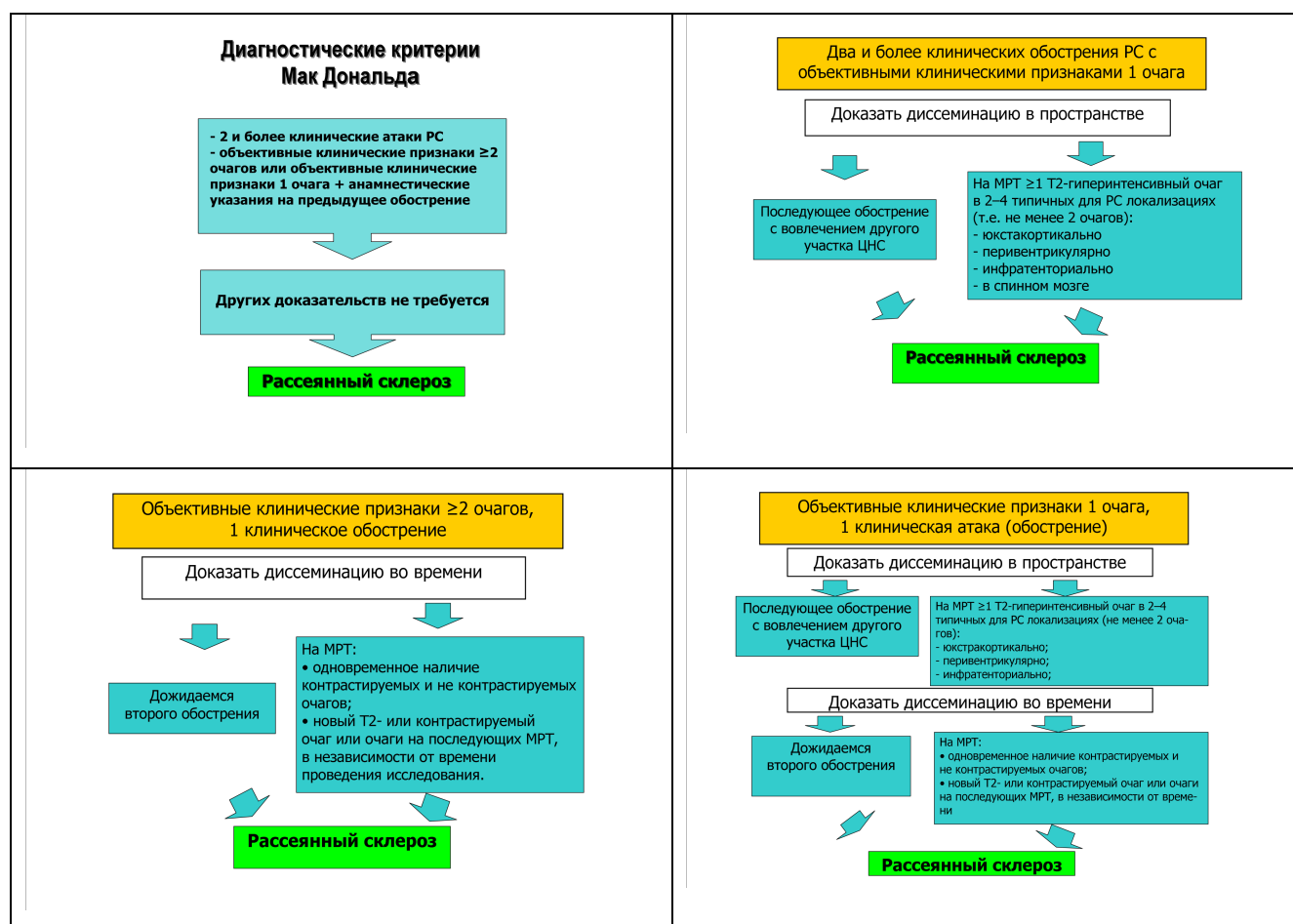
Критерии 2001 г., разработанные комитетом Национального общества РС и Международной федерации обществ РС, возглавляемым МакДональдом [McDonald WI, Compston A, Edan G et al., 2001], в первую очередь отражали возросшую роль МРТ в диагностике РС, новые критерии были более чувствительны и специфичны, чем прежние, но в то же время появились сообщения, что они не слишком удобны для пользователя, могут сбивать с толку при использовании их клиницистами и используют чрезмерно строгие МРТ критерии диссеминации в пространстве, также оставался вопрос об их применимости в не западноевропейских популяциях;

Исходя из этого, в марте 2005 г. международный комитет пересмотрел критерии, одно важное новшество базировалось на наблюдении Dalton et al. (2002): появление очевидно нового T2 очага посчитали полезным для демонстрации диссеминации во времени, в случае его обнаружении в любое время после референтного МРТ, проведенного не менее, чем через 1 мес после начала клинических проявлений; была подчеркнута важность спинальных МРТ: пункт «1 спинальный очаг может заменить один церебральный очаг» заменили на «1 спинальный очаг эквивалентен одному инфратенториальному очагу; контрастируемый спинальный очаг эквивалентен контрастируемому церебральному очагу; дискретные отдельные спинальные очаги идут в счет в общее количество необходимых T2 очагов»; критерии ПП РС, стали менее строгими, устранив абсолютную необходимость в позитивных результатах анализа ликвора и установив более специфичные критерии МРТ спинного и головного мозга [DeAngelis T.M., Miller A., 2014] (см. приложение 3).

3.5.1. Диагностические критерии МакДональда 2010 года пересмотра

В 2010 г. Международный комитет в Дублине [Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al., 2011] пересмотрел критерии, упростив доказательства диссеминации в пространстве (наличие одного или более очагов в двух и более из четырёх типичных локаций — перивентрикулярно, юстакортикально, инфратенториально и в спинном мозге); комитет подчеркнул важность требования того, что очаги идут в счет только в случае, если они не обуславливали клинические проявления; ещё более упростилась демонстрации диссеминация во времени, которая считалась доказанной при появлении нового T2 очага на МРТ через любое время после базовой, либо при наличии на базовой контрастируемого очага (не обуславливающего симптомы у пациента) и хотя бы еще одного T2 гиперинтенсивного очага; также были модифицированы критерии ПП РС для «гармонизации МРТ критериев ... для всех форм РС» (рисунок 22); было продемонстрировано, что критерии 2010 г. обладают более высокой чувствительностью по сравнению с критерием 2005 г., почти не жертвуя специфичностью; критерии разработаны для европейской и

североамериканской взрослой популяции, их применимость у детей, в азиатской, латиноамериканской и других популяциях на тот момент не была установлена [DeAngelis T.M., Miller A., 2014]. Тем не менее, в настоящее время критерии диссеминации в пространстве вновь подвергаются пересмотру, предлагается для упрощения их применения исключить необходимость не принимать в счет клинические манифестные очаги в стволе и спинном мозге, а для увеличения специфичности и чувствительности увеличить количество необходимых перивентрикулярных очагов до 3, а также включить в перечень дополнительные, характерные для РС локации, а именно кортикальные очаги и зрительный нерв. Таким образом, предлагается считать диссеминацию в пространстве доказанной при соблюдении 2 из 5 следующих условий: не менее 3 перивентрикулярных очагов, не менее 1 инфратенториального очага, не менее 1 спинального очага, не менее 1 очага в зрительном нерве и не менее 1 кортикального или юстакортикального очага [Filippi M., Rocca M.A., Ciccarelli O. et al., 2016].





3.5.2. Диагностические критерии МакДональда 2017 года пересмотра

В 2017 году на конгрессеECTRIMS профессором Аланом Томпсоном (Thompson A.J.) с соавторами представлен проект пересмотренных критериев МакДональда (табл. 5). Основные принципы пересмотра не предполагали крупных изменений и были направлены на последующее упрощение и прояснение отдельных пунктов диагностических критериев МакДональда 2010 г. пересмотра. Очередной пересмотр этих критериев, навеянный накоплением новых данных и опыта использования предыдущих критериев, должен содействовать ранней диагностике РС (в случаях, когда диагноз вероятен, но не устанавливается по критериям 2010 г.). В тоже время предлагаемые изменения, сохраняя специфичность критериев 2010 г., должны быть обоснованы убедительными доказательствами и отличаться легкостью своего применения на практике.

Предлагаемые изменения диагностических критериев МакДональда:

- Согласно предлагаемым изменениям критериев МакДональда у пациента с типичным КИС, соответствующего клиническим или МРТ критериям диссеминации в пространстве, и не имеющего лучшего объяснения

клинической картины, выявление олигоклональных полос IgG в ликворе позволяет выставить диагноз РС.

- Симптомные и асимптомные очаги на МРТ могут быть использованы для доказательства диссеминации в пространстве и во времени. В критериях МакДональда 2010 г. пересмотра симптомный очаг у пациента со стволовым или спинальным КИС формально нельзя было использован в качестве МРТ-признаком диссеминации РС в пространстве или во времени.

- Кортикальные и юстакортикальные очаги могут быть использованы для доказательства МРТ-критерия диссеминации в пространстве. В критериях МакДональда 2010 г. пересмотра кортикальные очаги не учитывались при доказательстве МРТ-критерия диссеминации в пространстве.

- Диагностические критерии для первично-прогрессирующего РС оставлены без изменения, за исключением устранения различий между симптомными и асимптомными очагами и появления возможности учитывать кортикальные очаги.

- В качестве дополнения к МакДональда 2010 г. пересмотра в процессе диагностики необходимо определиться с предварительным вариантом течения болезни и в последующем в случае необходимости пересматривать вариант течения в соответствии с новыми данными.

Таблица 5. Диагностические критерии МакДональда 2017 г. пересмотра [Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F. et al., 2018].

Клинические проявления	Дополнительные данные, требуемые для постановки диагноза
Два и более обострения и объективные клинические данные двух и более очагов	Не требуется
Два и более обострения и объективные клинические	Диссеминация в пространстве: последующее обострение, затрагивающее

данные 1 очага	другой отдел ЦНС или доказательство диссеминации по данным МРТ, а именно наличие как минимум 1 T2-очага в двух и более отделах: • перивентрикулярно; • кортикально/юкстакортикально; • инфратенториально; • в спинном мозге.
1 обострение и объективные клинические данные двух и более очагов	Диссеминация во времени: последующее обострение или по данным МРТ, или обнаружение олигоклональных полос IgG в ликворе. Диссеминация по данным МРТ подразумевает одновременное наличие контрастируемых и неконтрастируемых очагов в любое время ИЛИ новый T2-очаг или контрастируемый T1-очаг на контрольном МРТ по сравнению с изначальным, вне зависимости от сроков проведения первого МРТ.
1 обострение и объективные клинические данные 1 очага	Диссеминация в пространстве: последующее обострение, затрагивающее другой отдел ЦНС или по данным МРТ Диссеминация во времени: последующее обострение или по данным МРТ, или обнаружение олигоклональных полос в ликворе

Первично-прогрессирующий рассеянный склероз	Признаки прогрессирования неврологической симптоматики (ретроспективно или проспективно) длительностью более 1 года вне зависимости от наличия обострений. Плюс 2 из 3 следующих критериев: • 1 и более T2-очаги в 1 и более локализация, характерных для РС (перивентрикулярно, кортикально/юкстакортикально или инфратенториально); • 2 и более T2-очага в спинном мозге; • Обнаружение олигоклональных полос IgG в ликворе.
---	--

Для дальнейшего обсуждения оставлено несколько вопросов касательно тактики интерпретации ряда особенностей РС. Например, какое минимальное количество перивентрикулярных очагов необходимо учитывать при постановке диагноза, как интерпретировать наличие поражения зрительных нервов в диагностических критериях, как диагностировать неклассические проявления заболевания: радиологически изолированный синдром, солитарный опухолеподобный очаг при РС и другие атипичные варианты дебюта заболевания.

В настоящее время необходима валидация диагностических критериев МакДональда 2017 г. пересмотра на разных популяциях (стран Азии, Латинской Америки, Среднего Востока, Африки) и в различных возрастных группах дебюта заболевания (в детской возрасте и в случаях позднего дебюта), в сравнении с МРТ-критериями MAGNIMS 2016 и с применением новых высокопольных МРТ [Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F. et al., 2018].

Глава 4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Необычайное клиническое разнообразие РС обуславливает необходимость его дифференциации от широкого спектра неврологических заболеваний различной этиологии. Часто диагностика РС, особенно на ранних стадиях заболевания, вызывает существенные затруднения даже у опытных неврологов. Нередко приходится проводить комплексное обследование пациента, включающее множество лабораторных и инструментальных методов (клинический, биохимический, иммунологический анализ крови и ликвора, регистрация вызванных потенциалов, МРТ, компьютерная томография, исследование вестибулярных функций и др.).

Список заболеваний, которые могут имитировать РС клинически или по данным МРТ обширен. Впрочем, на практике существует относительно немного заболеваний, которые похожи на РС как клинически, так и по МРТ. В целом дифференциальная диагностика определяется клиническим вариантом дебюта. Например, у субъекта с медленно прогрессирующей миелопатией обследование будет существенно отличаться от такового у субъекта с острой изолированной демиелинизирующей оптической невропатией. Список исследований для исключения имитирующих РС заболеваний у пациента с типичным клиническим дебютом зависит от региональных особенностей и прочих эпидемиологических факторов. Так, в тропиках РС редкость, а инфекционные поражения ЦНС, наоборот, наблюдают часто. Обычная панель дифференциально-диагностических тестов включает концентрацию витамина В12, серологическое исследование на сифилис, на болезнь Лайма (в контексте эпидемиологической ситуации), исследования на антифосфолипидные антитела, на анти-AQP4 (при продольном миелите и, возможно, при впервые возникшем остром оптическом неврите), на антинуклеарные антитела. Следует учитывать, что антинуклеарные антитела в невысоком титре (1:40) могут присутствовать более, чем у 30% здоровых лиц, а в титре 1:160 — у 5%. Кроме того, важно помнить, что позитивный тест на имитирующее РС заболевание

само по себе не исключает диагноз РС (например, дефицит витамина В12 может быть и у больных РС).

Наиболее часто РС приходится дифференцировать от следующих групп заболеваний: гипоксически-ишемических васкулопатий (заболевания мелких сосудов, тромбоз, тромбоэмболическая болезнь, CADASIL, церебральная амилоидная ангиопатия, синдром Сусак); воспалительных и аутоиммунных заболеваний (острый рассеянный энцефаломиелит, оптикомиелит и заболевания спектра оптикомиелита, васкулиты и близкие воспалительные заболевания); инфекций (прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, ВИЧ энцефалит, Болезнь Лайма); метаболических и токсических расстройств (центральный pontinный миелинолиз, синдром задней обратимой энцефалопатии); травматических расстройств (диффузное аксональное повреждение, радиационная лейкоэнцефалопатия), опухолей и паранеопластических процессов [Aliaga E.A., Barkhof F., 2014].

Гипоксически-ишемические поражения белого вещества могут отражать патологию мелких или крупных кровеносных сосудов. На МРТ наиболее часто как РС неправильно интерпретируется болезнь мелких сосудов. Последняя может развиваться как результат многих наследственных и приобретенных состояний, включая атеросклероз, церебральную амилоидную ангиопатию, васкулит и церебральную аутосомно-доминантную артериопатию с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL). Тем не менее, наиболее часто РС приходится дифференцировать с приобретенной гипоксически-ишемической болезнью мелких сосудов, которая ассоциируется с присутствием сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет и др. Два основных патологических проявления болезни мелких сосудов на МРТ — изменения белого вещества и лакунарные инфаркты. Изменения белого вещества могут быть представлены T2 гиперинтенсивными ободками вокруг желудочков (так называемые «шапочки и ленточки»); множественными точечными T2 очагами в субкортикальном и перивентрикулярном белом веществе; или почти симметричными

двусторонними перивентрикулярными и субкортикальными T2 гиперинтенсивными областями, которые обычно не затрагивают U-волокна, что отличает их от РС. Кроме того, в отличие от РС, при болезни мелких сосудов редко поражается белое вещество височной доли и мозжечок (обычно только на поздних стадиях). Еще одно отличие от РС —отсутствие очагов в мозолистом теле (оно имеет двойное кровоснабжение, что защищает его от гипоксии). Поражения ствола при болезни мелких сосудов возможны, но в отличие от РС, они локализуются центрально, поражая поперечные волокна. Наконец, поражения белого вещества при болезни мелких сосудов не контрастируются. Лакунарные инфаркты отражают окклюзию лентикулостриатных, таламоперфорирующих и длинных медуллярных артериол. Лакунарные инфаркты на T1 изображениях гипоинтенсивны, а на T2 гиперинтенсивны (сопоставимы по гиперинтенсивности с ликвором). Лакунарные инфаркты обычно располагаются в базальных ганглиях, внутренней капсуле, мосте мозга, таламусе и семиовальном центре, и не контрастируются (за исключением подострой стадии). Кроме того, для болезни мелких сосудов типичны микрокровоизлияния, которые визуализируются на градиент-эхо или чувствительно-взвешенных изображениях (gradient echo, GRE; susceptibility weighted imaging, SWI). Ещё одна частая находка — расширение периваскулярных пространств, особенно в области базальных ганглиев. Спинной мозг при болезни мелких сосудов обычно не поражается.

Тромбоэмболическая болезнь может проявляться T2 гиперинтенсивным очагом. Кардиоэмболическое ишемическое поражение часто локализуется в кортико-субкортикальной области. В острой стадии его легко диагностировать за счет ограничения диффузии (на DWI изображениях), в подострой и хронической стадии приходится ориентироваться на наличие старых лакун и кортикальных инфарктов, микрокровоизлияний. **CADASIL** ассоциируется с мутациями в гене NOTCH3 (19q13.1). MPT картина характеризуется присутствием диффузных сливных субкортикальных и перивентрикулярных

T2 гиперинтенсивных очагов в белом веществе. В то же время типично наличие лакунарных инфарктов и микрокровоизлияний. Изменения белого вещества обычно более симметричные, чем при РС, и вовлекают субкортикальное белое вещество с поражением U-волокон, полюсы височных доле, полуовальный центр, верхнюю лобную извилину, наружную и самую наружную капсулы. В отличие от РС часто обнаруживают субкортикальные кистозные поражения за счет расширения периваскулярных пространств пенетрирующих артерий в области соединения серого-белого вещества и в базальных ганглиях. Очаги обычно не контрастируются. В плане дифференциальной диагностики также следует учитывать, что при CADASIL редко вовлекается мозолистое тело, отсутствуют кортикальные очаги и не поражаются ствол (за исключением моста мозга). **Церебральная амилоидная ангиопатия** характеризуются наличием микрокровоизлияний, а иногда и макрокровоизлияний (для их выявления необходимо МРТ в режиме GRE или SWE). Возможны крупные T2 гиперинтенсивные сливные очаги в белом веществе, чаще асимметричные. **Синдром Сусака** — микроангиопатия неясной этиологии с поражением ЦНС, окклюзией ветвей артерии сетчатки и нейросенсорной тугоухостью, развивающаяся у молодых женщин. При синдроме Сусака часто поражается мозолистое тело, но обычно центральные отделы, а не нижняя поверхность, как при РС. Кроме того, типичны очаги в глубоком сером веществе, лакунарные инфаркты, контрастирование оболочек. **Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ)** может имитировать первое проявление РС, причем в отсутствие энцефалопатии и предшествующей инфекции, надёжных клинических или МРТ критериев, позволяющих дифференцировать ОРЭМ и РС, не существует. Правильный диагноз обычно можно поставить только при последующем наблюдении, тем более, что у 20–30% больных с ОРЭМ в дальнейшем диагностируют РС. На МРТ при ОРЭМ обнаруживают T2 гиперинтенсивные множественные, часто сливные двусторонние симметричные очаги, которые могут распространяться на кору. Размеры очагов сильно варьируют, но, как правило, они более крупные (могут

быть псевдоопухолевыми), чем при РС, и имеют нечеткие края. Даже в случае доминирования при ОРЭМ мелких очагов, обычно присутствует хотя бы один очаг размером 1–2 см. Очаги при ОРЭМ локализуются по большей части в глубоком белом веществе и в области соединения серого-белого вещества, обычно в теменной и затылочной долях. Перивентрикулярные очаги не очень характерны. Помимо коры, может поражаться глубокое серое вещество, а также ствол и мозжечок. После введения контраста отмечают точечное, нодулярное, полное и неполное кольцевидное накопление во всех очагах (впрочем, признак имеет малую значимость, так как во многих случаях очаги при ОРЭМ вообще не контрастируются). При ОРЭМ возможны очаги в спинном мозге, они обычно локализуются в грудном отделе и могут быть длинными и отечными. При классическом монофазном ОРЭМ новых очагов не ожидается, а те, что есть, должны подвергаться обратному развитию, хотя бы частично. При возвратном рассеянном энцефаломиелите возможно повторное контрастирование или увеличение базовых очагов, а при мультифазном, наряду с новыми симптомами из ранее пораженной области, возможно появление новых очагов. Впрочем, существование возвратного и мультифазного рассеянного энцефаломиелита является предметом дискуссий, вероятно, большинство описанных случаев представлены РС.

Спектр заболеваний оптиконевромиелита, помимо собственно оптиконевромиелита Девика, включает азиатский оптикоспинальный РС, продольный миелит, оптический неврит или миелит с очагами в головном мозге, типичными для оптиконевромиелита. Многие из этих синдромов по клиническим и МРТ данным перекрываются с РС. С учётом того, что у части больных не обнаруживают характерные для заболевания сывороточные антитела против аквапорина-4, то дифференциальная диагностика может быть весьма сложной. Для заболеваний спектра оптиконевромиелита типичен продольный миелит (более 3 сегментов и более половины диаметра спинного мозга, с переменным контрастированием, затем могут развиваться атрофия и образовываться сирингомиелитические полости). Очаги в головном мозге

концентрируются вдоль ликворной системы: области, прилегающие к третьему желудочку, водопроводу мозга; они также могут располагаться в таламусе, гипоталамусе и дорсальных отделах ствола. Возможны перивентрикулярные очаги, но в отличие от РС они имеют тенденцию быть субэпидимарными, а не перпендикулярными (как типичные для РС пальцы Доусона). Иногда очаги бывают большими и отечными, могут распространяться с дорсального ствола на мозжечковые ножки, а с эпидимной поверхности — на мозолистое тело, вплоть до поражения его на всю толщину. Описаны обширные полушарные очаги, иногда псевдоопухолевые, или вовлекающие кортикоспинальные тракты. Для заболеваний спектра оптиконевромиелита не характерны кортикальные очаги и контрастирование оболочек.

МОГ-ассоциированный энцефаломиелит — недавно выделенное в отдельную нозологию воспалительное заболевание ЦНС с полиморфными клиническими проявлениями (характерно развитие спектра из оптического неврита, миелита и ствольным энцефалитом, или ОРЭМ-подобными проявлениями) и ассоциировано с наличием сывороточных антител (IgG) против миелин-олигодендроцитарного глипропротеина (MOG-IgG). Ранее заболевание обычно ошибочно принимали за РС, ОРЭМ или заболевание спектра ОНМ (серонегативный к аквапорину-4). Клинически протекает монофазно или с обострениями, на МРТ выявляют очаговые изменения, характерные для воспалительного демиелинизирующего заболевания. В 2018 г. опубликованы международные рекомендации по диагностике заболевания и тестированию на антитела против МОГ [Jarius S., Paul F., Aktas O. et al., 2018].

Васкулиты: клинические проявления вариабельны и включают как системные проявления, так и неврологические расстройства, развивающиеся в результате синдрома могут быть как высоко характерными, но чаще клиническая картина неспецифична. При поражениях ЦНС МРТ картина обычно неспецифична, некоторые варианты васкулитов сопровождаются появлением T2 гиперинтенсивных очагов в белом веществе, неотличимых от РС, но

одновременное наличие инфарктов, микрокровоизлияний, кальцинатов и вовлечение оболочек обычно позволяют предположить правильный диагноз. Наиболее часто дифференциальную диагностику с РС приходится проводить при следующих васкулитах.

Первичный васкулит ЦНС: возможны рассеянные T2 гиперинтенсивные очаги, напоминающие РС, но также обычно развиваются кровоизлияния, инфаркты, и контрастируются оболочки мозга. Возможно поражение спинного мозга. Обычная ангиография в части случаев позволяет выявить изменения стенок сосудов, но часто её результаты нормальны.

Синдром нейро-Бехчета: возможны рассеянные гиперинтенсивные T2 очаги в белом веществе, как при РС. Отличительные признаки включают крупные сливные T2 гиперинтенсивные очаги в стволе и базальных ганглиях, в острой стадии эти очаги обширны и сопровождаются отеком, но потом могут уменьшаться и даже исчезать. Для хронического синдрома нейро-Бехчета типична атрофия ствола в отсутствие атрофии полушарий, также возможны тромбоз мозговых синусов. Вовлечение спинного мозга возможно, но поражаются более длинные сегменты, чем при РС.

Нейросаркоидоз: частые проявления включают контрастируемые оболочки и множественные T2 гиперинтенсивные очаги в белом веществе, часто одновременно контрастируемые. Типично, что после введения контраста происходит диффузное или узловое контрастирование утолщенных оболочек, обычно в супраселлярной и базальной цистернах. Кроме того, для нейросаркоидоза типично периваскулярное распространение поражения. Клинически типично поражение черепных нервов, и поражение зрительного нерва может имитировать оптический неврит. Паренхиматозные гранулемы в свою очередь, могут имитировать бляшки РС. Возможно контрастирование оболочек спинного мозга, но истинный миелит составляет редкость.

Системная красная волчанка (СКВ): возможны крупные инфаркты, кортикальная атрофия, мультифокальные очаги в сером веществе и/или T2 гиперинтенсивные очаги в белом веществе. В отличие от РС очаги в белом веществе имеют тенденцию к распределению по васкулярному паттерну, часто наблюдают поражение базальных ганглиев, с отеком и точечным контрастированием; выраженную кальцификацию в базальных ганглиях, зубчатом ядре, семиовальном центре и кортико-субкортикальных областях. Поражение спинного мозга чаще протекает в форме продольных обширных очагов.

При гранулематозе Вегенера и болезни Шегрена возможны церебральные и менингеальные поражения. Иногда выявляют демиелинизирующие поражения белого вещества, напоминающие РС, но они обычно сочетаются с инфарктами и микрокровоизлияниями. При болезни Шегрена возможно развитие как продольного миелита, так и оптического неврита, что позволяет предположить о перекрывающихся патогенетических механизмах при болезни Шегрена с поражением ЦНС и заболеваниями спектра оптикомиелита.

Хроническое лимфоцитарное воспаление с понтинным периваскулярным контрастированием, чувствительное к глюкокортикоидам: недавно описанное воспалительное расстройство в форме понтинного энцефаломиелита. На МРТ обнаруживают T2 гиперинтенсивные очаги с точечным и изогнуто-линейным контрастным усилением в мосту, других отделах ствола, мозжечке и спинном мозге.

Инфекционные поражения: несколько инфекций могут проявляться очагами в белом веществе, в том числе T2 очагами, напоминающими РС. В большинстве случаев в плане дифференциальной диагностики ведущее значение имеют соответствующие клинические проявления, серологические тесты и анализы ликвора.

При прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) очаги могут появляться в любой области белого вещества (в том

числе в таламусе, базальных ганглиях, мозолистом теле, мозжечковых ножках), но все же чаще располагаются супратенториально, в лобной, теменной и затылочной долях. Очаги обычно крупные, поначалу фокальные, но потом становятся сливными, в типичных случаях имеют резкую границу в направлении к серому веществу (с вовлечением U-волокон), но нечеткую в направлении к белому веществу. Очаги гиперинтенсивны на T2 и DWI, гипоинтенсивны на T1, могут контрастироваться. Для ранней диагностики важны учет таких признаков как субкортикальная локализация, вовлечение U волокон, вид на T2, T1 и DWI, характеристики границ, а также точечный паттерн контрастирования, возможно отражающий периваскулярный характер воспаления.

ВИЧ ассоциированный энцефалит обычно развивается на поздних стадиях инфекции, но может быть и первым проявлением ВИЧ-инфекции. Негрубые и диффузные T2 гиперинтенсивные поражения белого вещества — наиболее частое проявление на МРТ, что может напоминать сливные очаги при РС или даже имитировать так называемое «грязно выглядящее белое вещество» (dirty appearing white matter), которое описано вне бляшек в белом веществе у пациентов с РС. В отличие от РС обычно сохраняются U волокна и очаги не контрастируются.

Лайма болезнь: специфический паттерн отсутствует, могут быть мелкие T2 гиперинтенсивные очаги в полушариях и стволе, но в отличие от РС в меньшей степени вовлекающие мозолистое тело. В острой стадии очаги могут контрастироваться, а в случае менингоэнцефалита контрастируются и оболочки. Могут поражаться зрительный нерв, лицевой нерв, корешки спинальных нервов, в то же время миелит наблюдают редко.

Метаболические и токсические поражения на МРТ обычно проявляются более симметричными и сливными очагами, чем при РС. **Центральный**

понтинный миелинолиз развивается обычно после быстрой коррекции гипонатриемии и характеризуется билатеральным симметричным вовлечением центральных отделов моста, иногда также вовлекаются таламус и базальные ганглии. Отличается от РС сохранностью белого вещества по периферии, по желудочковой поверхности, а также отсутствием контрастирования очагов. **Экстрапонтинный миелинолиз** может поражать церебральное белое вещество, мозолистое тело, очаги как правило, двусторонние и симметричные; в подострой стадии имеют тенденцию к исчезновению. **Синдром задней обратимой энцефалопатии** характеризуется головной болью, нарушением сознания, судорогами и нарушениями зрения, на МРТ обнаруживают двусторонние фокальные или сливные кортикальные и субкортикальные области вазогенного отека, в основном в теменно-затылочных областях (T2 гиперинтенсивные). Часто вовлекаются лобные, нижние височно-затылочные области, мозжечок. Описаны односторонние поражения. Синдром обычно развивается при тяжелой артериальной гипертензии, эклампсии или приеме некоторых ЛС (цисплатина, такролимуса, циклоспорина, эритропоэтина, альфа-интерферона), после купирования гипертензии или отмены ЛС изменения подвергаются обратному развитию.

При диффузном аксональном поражении разрывы аксонов на МРТ выглядят как T2 гиперинтенсивные очаги, они обычно локализуются в глубоком белом веществе верхней лобной извилины, на границе белого и серого вещества в лобной и височной долях, в базальных ганглиях, мозолистом теле и мосте; что иногда напоминает изменения при РС. В плане дифференциальной диагностики, помимо анамнеза, следует обращать внимание на геморрагические поражения и другие изменения, связанные с травмой (ушибы коры, поверхностный гемосидероз, старые переломы). **Лучевая терапия** может приводить к тяжелой демиелинизации центрального белого вещества, особенно если она сочетается с химиотерапией, на МРТ

обнаруживают симметричные или асимметричные сливные T2 гиперинтенсивные области, но с сохранностью U-волокон.

Опухоли: РС может проявляться опухолеподобными очагами, кроме того, он может сочетаться с опухолями ЦНС, чаще глиального происхождения. Главный дифференциальный признак — наличие открытого кольца контрастирования, типичного для опухолеподобных очагов РС; истинные опухоли, напротив, обычно сопровождаются закрытым кольцом контрастирования.

Глава 5. ЛЕЧЕНИЕ

5.1. Общие принципы терапии рассеянного склероза

Лечение РС остается одним из сложных вопросов практической неврологии, что обусловлено многообразием клинических форм заболевания, индивидуальным течением болезни у каждого пациента. Критерии эффективности лечения РС включают в себя, прежде всего, оценку клинического состояния, а именно, уменьшение частоты и степени тяжести обострений, отсутствие нарастания инвалидизации по шкале EDSS, позитивную динамику данных МРТ (отсутствие появления новых и активных очагов, а также нарастания выраженности атрофии мозга). Выделяют следующие направления терапии РС.

1. Купирование обострений.
2. Предупреждение возникновения дальнейших возможных обострений и прогрессирования заболевания — использование препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС).
3. Симптоматическая терапия и реабилитация.

Следует отметить, что лекарственная терапия пациентам с РС регламентируется соответствующими нормативными документами МЗ РФ (Стандарты первичной / специализированной медицинской помощи больным РС, утв. приказами Минздравсоцразвития РФ №105 от 22.02.2006, Минздрава РФ №1542н от 24.12.2012, №1085н от 20.12.2012), а также рядом клинических

рекомендаций Совета экспертов секции по демиелинизирующим заболеваниям Всероссийского общества неврологов и Российского комитета исследователей рассеянного склероза (РОКИРС) [Бойко А.Н., Бойко О.В., Гусев Е.И., 2014; Касаткин Д.С., Спирин Н.Н., Бойко А.Н. и соавт., 2014; Каппос Л., Бойко А.Н., 2014; Касаткин Д.С., 2016].

5.2. Купирование обострений

Для лечения обострений РС традиционно применяются глюкокортикоиды — преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, а также синтетический аналог АКТГ — тетракозактид (синактен-депо). Выбор препарата зависит от тяжести обострения (тяжелое, средней тяжести, легкое). Глюкокортикоиды оказывают иммуносупрессивное, противовоспалительное и противоотечное действие и тем самым способствуют регрессу иммуновоспалительных изменений в мозге и снижению проницаемости гематоэнцефалического барьера. Применяют различные дозы и схемы введения глюкокортикоидов.

Методом выбора для купирования обострений РС в начатое время является проведение пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе от 500 до 1000 г/сут в течение 5–7 дней. Пульс-терапия проводится только в стационарных условиях, также предварительно пробуются проведение фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) для исключения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадию обострения. В процессе пульс-терапии пациентам назначают омепразол 20–40 мг/сут и калия магния аспаргинат (3 таблетки в сутки), для профилактики поражений желудочно-кишечного тракта и электролитных нарушений соответственно. Пульс-терапия в основном переносится удовлетворительно, у некоторых пациентов развиваются побочные эффекты в виде повышения массы тела, угревой сыпи, лейкоцитоза, повышение концентрации глюкозы в крови. К редким, но тяжёлым осложнениям относятся венозные тромбозы.

При недостаточном эффекте от пульс терапии допустимо дополнять её последующим пероральным применением преднизолона или

метилпреднизолона в начальной дозе 1–1,5 мг/кг/сут с последующим медленным снижением в течение последующих 1–1,5 мес, при этом необходимо тщательное наблюдение за пациентами и профилактика осложнений длительной терапии глюкокортикоидами (отеки, повышение массы тела, повышение артериального давления, язвенные поражения желудка, остеопороз, стероидный сахарный диабет и др.)

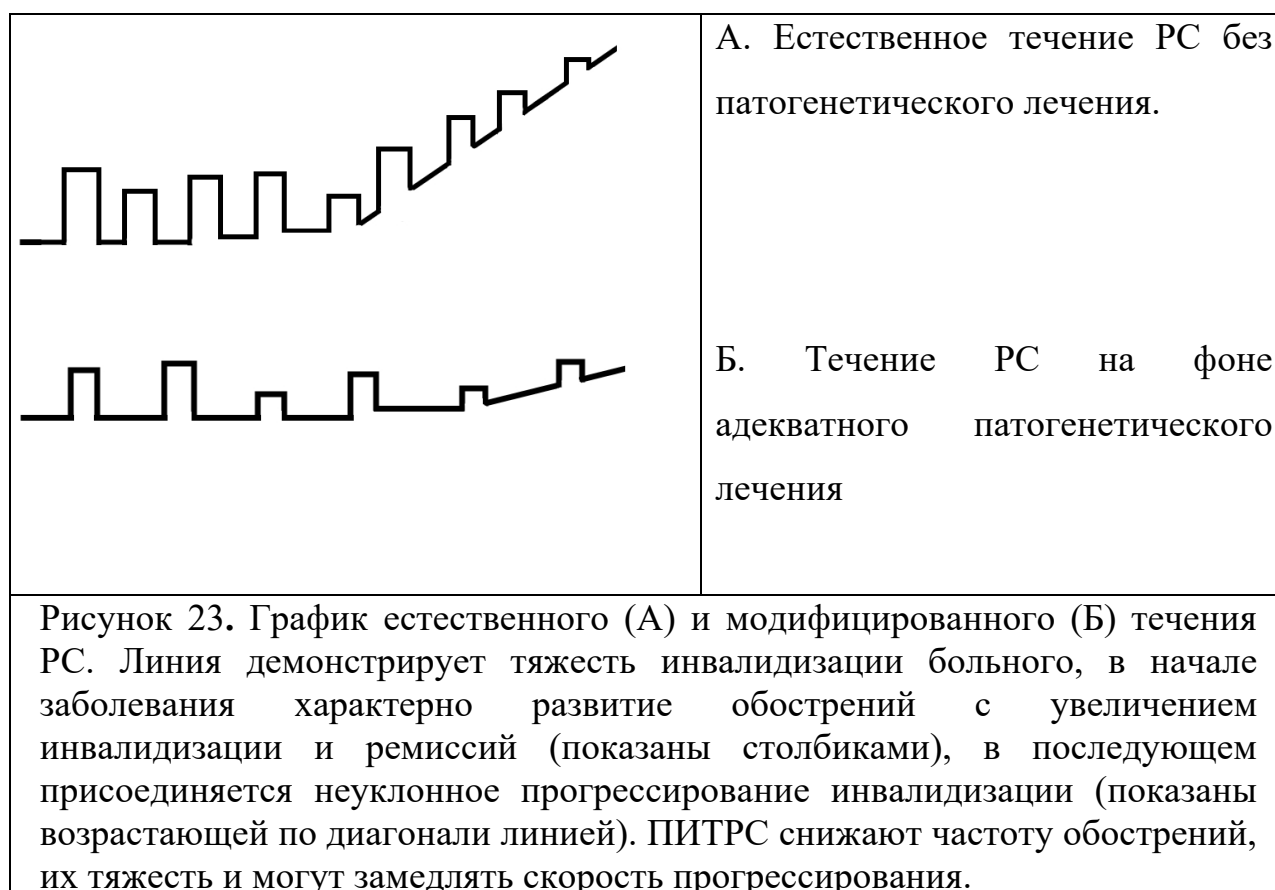
При средних и лёгких обострениях РС допустимо применение дексаметазона по схеме (начиная с дозы 24–32 мг/сут и постепенно снижая ее на 4 мг/сут) (дозу лучше подбирать индивидуально в зависимости от тяжести симптомов заболевания и массы тела пациента). К преимуществу терапии дексаметазоном можно отнести отсутствие в большинстве случаев необходимости обязательного проведения ФЭГДС и возможность осуществлять инъекции в амбулаторных условиях.

Лечение тетракозактидом (синактен-депо) проводят по следующей схеме: 1,0 мл препарата вводят внутримышечно 3 дня подряд, затем через 2 дня на третий по 1,0 мл. На курс лечения — 10–20 мл.

При тяжелых обострениях РС, не поддающихся глюкокортикоидной терапии, больным следует назначить плазмаферез из расчета 35–40 мл плазмы на 1 кг массы тела больного за один сеанс. Улучшение, как правило, наступает при проведении 3–5 процедур (ежедневно или через день).

5.3. Патогенетическая терапия

В настоящее время для больных РС разработана и внедрена в клиническую практику патогенетическая терапия, позволяющая изменить естественное течение заболевания в виде уменьшения частоты обострений, задержки изменения типа течения на более злокачественное и замедления прогрессирования инвалидизации (рисунок 23).



Все препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС) принято группировать в 3 группы — I, II, III линии. Как правило, безопасность терапии уменьшается от I линии к III, а эффективность — в обратном направлении.

Доступные в РФ препараты I линии включают интерфероны бета-1a и b, глатирамера ацетат, терифлуномид, диметилфумарат, II линии — натализумаб и финголимод, третьей линии — алемтезумаб и митоксантрон.

Основная информация о ПИТРС I–III линии представлена в табл. 6. [Cross A.H., Naismith R. T., 2014; Wingerchuk D.M., Carter J.L., 2014; Farber R.S., Sand I.K., 2015].

Таблица 6. Информация об эффективности, безопасности и основных мероприятиях по диспансеризации пациентов, получающих ПИТРС (адаптировано из: [Wingerchuk D.M., Carter J.L., 2014; Farber R.S., Sand I.K., 2015])

ПИТРС	Доза и путь введения	Механизм действия	Эффективность	Побочные эффекты / и необходимые
-------	----------------------	-------------------	---------------	----------------------------------

				диспансерные мероприятия
ИФН-1a	30 мкг 1 раз в неделю в/м	Супрессия Th1, стимуляция Treg стабилизация ГЭБ	Снижение ARR на 18%	Гриппоподобный синдром, местные реакции, аномалии ФПП, цитопении / контроль ФПП и ОАК
ИФН-1a	22 мкг 3 раза в неделю п/к	То же	Снижение ARR на 29%	То же
ИФН-1a	44 мкг 3 раза в неделю п/к	То же	Снижение ARR на 33%	То же
ИФН-1b	0,25 мг через день п/к	То же	Снижение ARR на 34%	То же
ПегИФН-1a	125 мкг 1 раз в 2 недели п/к	То же	Снижение ARR на 36%	То же
Глатирамера ацетат	20 мг 1 раз в день п/к	Смещение иммунного ответа с Th1 на Th2	Снижение ARR на 29%	Местные реакции, вазомоторные реакции, липоатрофия
Глатирамера ацетат	40 мг 3 раза в неделю	То же	Снижение ARR на 34%	То же
Терифлуномид	14 мг 1 раз в день п/о	Угнетение пролиферации аутоиммунных В- и Т-клеток	Снижение ARR на 36%	Аномалии ФПП, реактивация туберкулеза, истончение волос, диарея / ФПП до начала лечения, затем каждый 1 мес 6 мес, затем периодически; ОАК перед началом лечения и затем периодически
Диметилфумарат	240 мг 2 раза в	Повышение	Снижение ARR	«Приливы», диарея,

	день п/о	устойчивости к оксидативному стрессу за счет активации пути Nrf2 фактора	на 44%	лейкопения, ПМЛ?/ ОАК до начала лечения затем каждые 6 мес, ФПП до начала лечения, затем периодически
Натализумаб	300 мг 1 раз в 4 нед в/в	Моноклональное тело к молекуле адгезии альфа-4/бета-1 интегрину, блокирует проникновение лимфоцитов через ГЭБ	Снижение ARR на 68%	Риск ПМЛ у JCV+ пациентов, аллергические реакции/ Титр анти-JCV каждые 6 мес, периодический контроль ОАК и ФПП
Финголимод	0,5 мг 1 раз в день п/о	Связывается с S1P рецептором и блокирует выход лимфоцитов из лимфатических узлов	Снижение ARR на 54%	Брадикардия после первой дозы, отёк макулы, тяжелое течение VZV инфекции, базальноклеточная карцинома? ПМЛ? / ЭКГ перед лечением, кардиомониторинг 6 ч после первой дозы, осмотр офтальмолога перед лечением, через 3–4 мес, вакцинация против VZV (при серонегативности к вирусу), осмотры дерматолога, мониторинг количества

				лимфоцитов в крови
Алемтезумаб	12 мг 1 раз в день 5 дней в/в первый год, затем по 12 мг 1 раз в день 3 дня второй год, дополнительные курсы по необходимости	Лизис CD52+ клеток (зрелых лимфоцитов)	Снижение ARR на 69% по сравнению с ИФН-1а 44 мкг	Инфузионные реакции, вторичная аутоиммунная патология, инфекционные осложнения / базовый и регулярный (6 мес) контроль функции щитовидной железы, количества тромбоцитов, функции почек
Окрелизумаб	600 мг в/в инфузии каждые 6 месяцев	рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, селективно воздействующее на В-клетки, экспрессирующие CD20.	Двукратное снижение ARR по сравнению с ИФН-1а 44 мкг; 24-40% снижение риска прогрессирования заболевания; почти полное подавление субклинической активности РС.	Инфекционные осложнения, конъюнктивит, кашель, катаральные явления, инфузионные реакции / премедикация метилпреднизолоном, антигистаминными препаратами, антипиретиками, тщательный контроль за возможными инфекционными осложнениями, своевременная антибиотикотерапия, противовирусная терапия.
Митоксантрон	12 мг/м2	Общая	Снижение ARR	Кардиотоксичность,

	каждые 3 мес до 2 лет	иммуносупрессия	более, чем на 40%	вторичная лейкемия, миелосупрессия / Эхокардиография перед лечением и после каждой дозы, контроль ФПП и ОАК
--	--------------------------	-----------------	----------------------	---

*** Примечания:** ARR — среднегодовая частота обострений, ИФН — интерферон-бета; в/м — внутримышечно; п/к — подкожно; в/в — внутривенно; п/о — перорально; ФПП — функциональные пробы печени; ОАК — общий анализ крови

В Российской Федерации снабжение пациентов препаратами интерферонов-бета, глатирамера ацетатом и натализумабом осуществляется в рамках Федеральной целевой программы «7 высокочастотных нозологий».

Основные факторы, которые следует учитывать при назначении ПИТРС следующие:

1) тип течения РС (как правило, ремиттирующе-рецидивирующий, исключение составляют высокодозные интерфероны бета, которые можно назначать при вторично-прогрессирующим РС; единственный препарат, показавший эффективность при первично прогрессирующем течение РС — окрелезумаб, в РФ пока недоступен);

2) активность заболевания (количество и тяжесть обострений, очаговая МРТ нагрузка и её динамика);

3) степень инвалидизации (большинство ПИТРС не показаны при EDSS более 5–6,5 баллов);

4) возраст пациента и сопутствующую патологию;

5) индивидуальную переносимость, эффективность и приверженность к терапии.

В РФ получение ПИТРС возможно в рамках Федеральной целевой программы только после включения пациента в Федеральный регистр больных РС.

5.4. Перспективные методы лечения

5.4.1 Лечение прогрессирующих форм рассеянного склероза

Практически все патогенетические средства лечения РС эффективны только при ремиттирующем течение заболевания. Возможное исключение составляют высокодозные интерфероны бета-1b, которые обладают некоторой эффективностью, но только при вторично-прогрессирующем РС с обострениями [Melendez-Torres G.J., Auguste P., Armoiry X. et al., 2017]. Патогенетическое лечение же первичного прогрессирующего РС вовсе до недавнего времени не было разработано.

В 2018 г. опубликованы результаты двух многоцентровых клинических исследований по оценке эффективности натализумаба (моноклональное антитело против альфа4-субъединицы интегрина человека) и синонимода (селективный модулятор сфингозин-1-фосфатного рецептора), пролившие новые сведения об их целесообразности применения в лечении вторично-прогрессирующего РС [Kapoor R., Ho P.R., Campbell N., Chang I. et al., 2018; Kappos L., Bar-Or A., Cree B.A.C. et al., 2018].

В клиническом исследовании III фазы (ASCEND, ClinicalTrials.gov, № NCT01416181) сравнивали эффективность натализумаба (производитель — компания Биоген) по сравнению с плацебо в лечении вторично-прогрессирующего РС. По результатам исследования не было отмечено эффекта терапии натализумабом по данным первичных точек — EDSS ($p=0,753$) и по тесту оценки скорости прохождения 25 футов T25FW ($p=0,914$). В тоже время в группе активного лечения отмечено редуцирование прогрессирования РС по результатам теста по вставлению 9 колышков в отверстия 9HPT ($p=0,001$). Таким образом, лечение натализумабом не сопровождалось значимым редуцированием прогрессирования РС по данным первичных точек, в тоже время была отмечена лучшая сохранность функции верхних конечностей [Kapoor R., Ho P.R., Campbell N., Chang I. et al., 2018].

В клиническом исследовании III фазы (EXPAND, ClinicalTrials.gov, № NCT01665144.) сравнивали эффективность синонимода (производитель — компания Новартис) по сравнению с плацебо в лечении вторично-

прогрессирующего РС. Доля больных в группе активного лечения с подтвержденным прогрессированием инвалидизации в течение 3 месяцев оказалась значимо меньше, чем в группе плацебо (26% vs. 32%, $p=0,013$). Таким образом, сипонимод доказал свою эффективность в лечении вторично-прогрессирующего РС, но до настоящего времени проходит последующие стадии клинического исследования и не прошел регистрацию [Karpos L., Bar-Or A., Cree B.A.C. et al., 2018].

Ситуация в области лечения первично-прогрессирующего РС несколько поменялась с появлением моноклональных антител против В-лимфоцитов. На первом этапе клинического исследования II/III фазы (OLYMPUS, ClinicalTrials.gov № NCT00087529) получены результаты по оценке эффективности лечения первично-прогрессирующего РС ритуксимабом (химерное моноклональное антитело против CD20 производства компании Хоффманн-Ля Рош) по сравнению с плацебо. Доля больных с подтвержденным прогрессированием заболевания (первичная точка) через 96 недель в активной группе значимо не отличалась от группы плацебо (30,2% vs. 38.5%, $p=0,14$). Также не отмечено статистически значимых межгрупповых различий по динамике изменения объема головного мозга ($p=0,62$). Таким образом, терапия ритуксимабом не смогла продемонстрировать необходимую эффективность в лечение первично-прогрессирующего РС [Hawker K., O'Connor P., Freedman M.S. et al., 2009].

В последующем анти-CD20 моноклональное антитело новой генерации — окрелизумаб (производитель — компания Хоффманн-Ля Рош) — стал первым средством с доказанной эффективностью при лечении пациентов с первично-прогрессирующим РС. Его эффект был продемонстрирован в ходе ряда международных многоцентровых клинических исследований. По результатам крупных II и III фаз (OPERA I и II) исследований был продемонстрирован позитивный эффект терапии ремиттирующего РС (по исходам МРТ и частоте обострений), превосходящий таковой от терапии интерфероном бета-1a [Mulero P., Midaglia L., Montalban X., 2018].

В последующем окрелизумаб стал первым препаратом, доказавший свою способность снижать скорость клинического и МРТ-прогрессирования у больных с первично-прогрессирующим течением РС. Так, в III фазе клинического исследования (ORATORIO, ClinicalTrials.gov № NCT01194570) у больных с первично-прогрессирующим РС отмечено достижение первичной точки эффективности: доля больных с 12-недельным подтверждением прогрессирования инвалидизации было значимо ниже в группе активного лечения, чем в группе плацебо (32,9% vs. 39,3%, $p=0,03$). Подобная динамика сохранялась и после 24 и 120 недельных наблюдений ($p=0,04$ в обоих случаях). Позитивное влияние терапии окрелизумабом выявлено и по результатам МРТ: в группе активного лечения отмечено значимое уменьшение суммарного объема Т2-очагов и снижение скорости уменьшения объема головного мозга ($p<0,001$ и $p=0,02$ соответственно) [Montalban X., Hauser S.L., Kappos L. et al., 2017].

В марте 2017 г. данные результаты послужили основанием для регистрации FDA препарата окрелизумаб (Окревус®) в качестве терапии РС, а также первого препарата для лечения первично-прогрессирующего РС и как первое моноклональное антитело для лечения вторично-прогрессирующего РС [8].

Возможность применения других средств при первично- и вторично-прогрессирующих формах РС до сих пор изучается: исследуют возможность применения при прогрессирующем РС таких средств, анти-CD52, ремиелинизирующих моноклональных антител и др.

Таким образом, в последние 5 лет наблюдается постепенное появление перспективных препаратов, доказавшие или подающие надежду на свою эффективность в терапии прогрессирующих форм РС. В тоже время из-за больших расходов на разработку и оценку эффективности и безопасности рыночная стоимость новых ПИТРС остается крайне высокой. По этой причине сохраняет свою актуальность применение митоксантрона, отличающийся доступной стоимостью, у больных с высокой активностью заболевания и

первыми признаками прогрессирования инвалидизации. Согласно ряда клинических исследований митоксантрон способен снижать риск прогрессирования и частоту обострений при злокачественных формах РС. При этом в ходе сравнительного исследования применение митоксантрона оказалось эффективнее и безопаснее, чем использование циклофосфида. В тоже время длительное применение митоксантрона повышает риск развития кардиотоксичности с нарушением систолической дисфункции (у 12% пациентов обследованной выборки) и острой лейкемии (у 0,8% пациентов обследованной выборки) [Zipoli V., Portaccio E., Hakiki B. et al., 2008; Martinelli Boneschi F., Vacchi L., Rovaris M. et al., 2013; Chartier N., Epstein J., Soudant M. et al., 2018]

С учетом финансовой малодоступности многих перспективных препаратов и высоких рисков длительного применения митоксантрона, по-прежнему, важнейшее значение в лечении пациентов с прогрессирующими формами РС занимают симптоматическая терапия и нейрореабилитация, которая в большинстве случаев в рутинной практике становится единственно доступным методом коррекции тяжелой инвалидизации больных с РС.

5.4.2 Лечение, направленное на ремиелизацию

Поскольку в патогенезе РС ремиелинизация имеет огромное значение в процессе восстановления миелиновой оболочки после активного воспалительного процесса, то разработка препаратов для ее активации представляют собой крайне перспективное направление в разработке новых ПИТРС. И в этом направлении проведено ряд научных исследований. Во многом перспективный экспериментальный препарат опицинумаб — моноклональное антитело, блокирующее трансмембранный сигнальный белок LINGO-1, который ингибирует олигодендроцитарную дифференцировку и миелинизацию — по результатам клинического исследования (SYNERGY, clinicaltrials.gov № NCT01864148) предварительно продемонстрировал ассоциацию эффективности лечения с субпопуляцией больных РС с меньшей продолжительностью заболевания и изначально более доброкачественными

очаговыми изменениями на МРТ. Полученные данные послужат для разработки более персональной терапии опицинумабом [Jepson S., Vought B., Gross C.H. et al., 2012; Sheikh S., Calabresi P.A., Giovannoni G. et al., 2017].

5.5. Симптоматическая терапия и реабилитация

При РС имеет значение своевременное и адекватное назначение симптоматической терапии. Основными задачами этого лечения являются уменьшение выраженности остаточных неврологических симптомов или полная их компенсация; предупреждение осложнений (пролежни, вторичные инфекции, образование контрактур и др.); максимально долгое сохранение способности больного к профессиональной деятельности, самообслуживанию, социальной активности [Хабилов Ф.А., Кочергина О.С., Бабишева Н.Н., Хайбуллин Т.И., Аверьянова Л.А., Гранатов Е.В., Казаров С.В., 2010]. Наиболее часто требуют коррекции следующие симптомы: нарушение двигательных функций (параличи, спастичность, тремор, атаксия), чувствительности, функций тазовых органов, боль, головокружение, пароксизмальные состояния, нарушения высших психических функций, расстройства в эмоционально-волевой сфере, синдром хронической усталости, остеопороз, нарушения эндокринных функций.

Главными принципами симптоматической терапии являются индивидуальный подход, сочетание применения препаратов с немедикаментозными методами реабилитации.

1. Для коррекции спастичности применяют баклофен (баклосан), тизанидин (сирдалуд), толперизон (мидокалм). Дозы препаратов подбирают индивидуально: начиная с минимальной (1/2 разовой дозы), постепенно увеличивают каждые 3–4 дня до достижения такого состояния, когда спастичность снижается, но не нарастает мышечная слабость. В отдельных случаях можно применять миоре-лаксанты в сочетании с препаратами бензодиазепинового ряда (диа-зепам, клоназепам). В последние годы при развитии контрактур, выраженных локальных

мышечных спазмах непосредственно в спазмированные мышцы вводят препараты ботулинического токсина типа А (ботокс, лантокс, ксеомин в дозе 100–300 ЕД или диспорт — 500–750 ЕД). Частота введения — 1 раз в 4–6 мес.

2. В значительной мере нарушает качество жизни больных РС тремор. Для снижения выраженности тремора применяют высокие дозы витамина В6, бета-адреноблокаторы (пропранолол), трициклические антидепрессанты, транквилизаторы. При наличии тремора покоя можно использовать препараты леводопы. В тяжелых случаях проводят стереотаксические операции, электростимуляцию ядер таламуса.

3. При развитии головокружений в большинстве случаев эффективно применение бетажистина (бетасерк) по 24 мг 2 раза в день в течение 6–8 нед.

4. Для лечения пароксизмальных состояний применяют противосудорожные препараты, например карбамазепин по 0,2 г 1–2 раза в день.

5. При наличии у больных РС боли нейропатического характера рекомендовано применение препарата прегабалина (лирика), который зарекомендовал себя как наиболее эффективный. Лечение начинают со 150 мг в сутки. В зависимости от эффекта и переносимости через 3–6 дней увеличивают дозу до 300 мг в сутки, а при необходимости еще через 7 дней — до максимальной дозы 600 мг в сутки.

6. Коррекция нарушений мочеиспускания проводится с учетом типа расстройства функций мочевого пузыря. При развитии гиперреактивного мочевого пузыря применяют оксибутинина гидрохлорид по 2,5 мг 2 раза в день; толтеродин (детрузитол) по 2 мг 2 раза в день. Также можно использовать антагонисты кальция и центральные миорелаксанты (баклофен, тизанидин). При недостаточности сфинктеров мочевого пузыря назначают альфа-адреноблокаторы (альфузозин, доксазозин)

При возникшей задержке мочеиспускания показано проведение катетеризации мочевого пузыря, интравезикальной стимуляции, внешнее давление на мочевой пузырь, в тяжелых случаях — хирургические методы (крестцовая деафференция, стимуляция передних крестцовых корешков, наружная сфинктеротомия, цистостомия).

Применяемые для лечения обострений РС глюкокортикоиды, а также ограничение двигательной активности потенциально способны привести к развитию остеопороза, хотя исследования не выявили прямой связи между частотой курсов пульс-терапии и частотой развития остеопороза при РС. Вероятно, существенное значение имеют и нарушения биомеханики движений. Лечение этого синдрома должно основываться на результатах тщательного предварительного обследования пациента и проводиться под контролем плотности костной ткани с использованием лабораторных методов оценки. Для предупреждения и лечения остеопороза необходимо соблюдение диеты, применение препаратов Альфакальцидола (Альфа Д3-Тева).

С учетом того, что уже на ранних стадиях заболевания имеют место процессы нейродегенерации, которые является одной из причин развития когнитивных нарушений, оправдано применение ноотропных (ноотропил) и нейропептидных препаратов (церебролизин, кортексин), а также акатинола мемантина и центральных ингибиторов холинэстеразы, например нейромедина [Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В., Шакирзянова С.А., 2016].

Препаратом выбора для лечения синдрома хронической усталости является амантадин в дозе 100 мг в сутки.

При развитии депрессии назначают антидепрессанты (трициклические, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина). Наличие у пациента аффективных расстройств требует консультации психиатра.

Для улучшения двигательных и других неврологических функций на всех стадиях рассеянного склероза назначают препараты, способствующие регенерации пораженных тканей: метаболически активные препараты, антиоксиданты, адаптогены, стимуляторы тканевого обмена. Так, например,

хорошо себя зарекомендовал препарат мексидол, который применяется в таблетированной форме по 125–250 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 нед либо внутривенно или внутримышечно по 100–1000 мг в сутки в течение 6–14 дней. Метаболические препараты назначают в стандартных терапевтических дозах, курсами 2—3 раза в год. Эффективно применение пиритинола (энцефабол), препаратов тиоктовой кислоты (тиогамма, октолипен, берлитион), витаминов группы В (мильгамма).

Всем больным обязательно рекомендуются активный двигательный режим и лечебная физкультура, при возможности ЛФК в бассейне и плавание.

Симптоматическое и реабилитационное лечение больных РС составляет одну из самых сложных областей неврологии и медицинской реабилитологии, что связано с патогенетическими и клиническими особенностями заболевания, а именно с полиморфной клинической картиной (сочетанное поражение многих функциональных систем, развитие когнитивных расстройств снижающих приверженность больных к реабилитации), склонностью к прогрессированию симптоматики в сочетании с периодами обострений, требующие постоянную коррекцию реабилитационных мероприятий.

Безусловно, цели и задачи физической нейрореабилитации для больных РС отличаются от заболеваний, при которых имеется сформировавшийся резидуальный неврологический дефект (например, инсульт, травмы головного и спинного мозга). В случае РС цель реабилитации заключается в уменьшении основных симптомов заболевания, профилактике и лечении осложнений, связанных со снижением двигательной активности, коррекции функциональных нарушений, приспособлении к имеющемуся неврологическому дефициту, повышении толерантности к физическим нагрузкам, улучшении качества жизни, увеличении социальной активности, замедлении прогрессирования патологического процесса. Важным аспектом остается социальная адаптация и повышение мобильности инвалидизированных больных РС.

Реабилитация больных РС должна быть основана на общих принципах нейрореабилитации:

- раннее начало реабилитационных мероприятий, позволяющее снизить или предотвратить ряд осложнений раннего периода и способствующее более полному и быстрому восстановлению нарушенных функций;
- систематичность и длительность, что возможно лишь при хорошо организованном поэтапном построении реабилитации;
- комплексность применения всех доступных и необходимых реабилитационных мероприятий;
- мультидисциплинарность (включение в реабилитационный процесс специалистов разного профиля);
- адекватность (индивидуализация программы реабилитации);
- социальная направленность;
- активное участие в реабилитационном процессе самого больного, его родных и близких;
- использование методов контроля адекватности нагрузок и эффективности реабилитации.

РС накладывают на реабилитационные мероприятия свои особенности, заключающиеся в необходимости выделения в клинической картине заболевания основных инвалидизирующих синдромов, к которым необходимо адаптировать больного, что в большей степени сводится к реабилитационному лечению. Из наиболее дезадаптирующих проявлений РС, требующих симптоматического и реабилитационного лечения можно выделить (табл. 7):

- пирамидный синдром (парезы, параличи, спастичность);
- вестибуло-мозжечковые нарушения (атаксия, головокружение, тремор, мозжечковая дизартрия);
- чувствительные расстройства;
- глазодвигательные расстройства;
- нарушение зрения;
- нарушение функций тазовых органов;

- когнитивно-эмоциональные расстройства;

Пирамидный синдром

Пирамидный синдром представляют собой одну из самых клинически значимых поражений ЦНС, при РС развивается в результате единичного или множественного очагового поражения кортикоспинального тракта на различном уровне (полушариях головного мозга, в стволе, спинном мозге), в связи с чем в клинической картине можно наблюдать всевозможные варианты парезов и параличей, переменные расстройства мышечного тонуса (спастичность, гипотония со спастичностью). В запущенных случаях у больного развивается тяжелый тетрапарез с выраженной спастичностью нижних конечностей.

В происхождении двигательных расстройств при РС, как и при других органических поражениях ЦНС, участвуют как центральные механизмы (деструкция и/или дисфункции двигательных центров головного мозга), так и периферические (нарушения афферентации и расстройства нормальных реципрокных соотношений между мышцами из-за повышения мышечного тонуса, трофические изменения мышц вследствие бездействия, формирующаяся дисфункция суставно-связочного аппарата конечностей). Следовательно, необходимо одновременное направленное воздействие на центральные и периферические отделы двигательной системы для получения максимального положительного эффекта. Применение лечебной ТКМС в особенности с навигационной технологией стимулирует восстановление функций повреждённого участка двигательной системы за счёт активации соседних сохранных нейронов. Таким образом, стимулируется компенсацию утраченной функции двигательных нейронов. Для увеличения мышечной силы и улучшения походки при парезе широко применяют лечебную физкультуру, кинезиотерапию, локомоторные тренировки на тренажерах и беговой дорожке, миоэлектростимуляцию. Их эффективность и применимость зависит от многих факторов, в первую очередь от приверженности к занятиям самого больного.

Спастичность

Для снижения спастичности, значительно нарушающую функцию ходьбы, наилучшим образом себя зарекомендовал баклофен — миорелаксант центрального действия. Терапию баклофеном начинают с тщательной титрации дозы (от 10 до 30 мг/сут) для приемлемого снижения мышечного тонуса (то есть не вносящего дополнительный вклад в нарушение стато-локомоторных функций вследствие чрезмерной релаксации паретичных мышц). С этой целью также используют фампридин (доказано, что улучшает функцию ходьбы и увеличивает проходимую дистанцию), реже — габапентин (900–1200 мг/сут).

В качестве паллиативной терапии (тяжелая спастичность приводящих мышц, нарушающая обслуживание больного) применяют помпы с интратекальным введением баклофена. Терапия инъекциями ботулинического токсина для лечения спастичности при РС не рекомендована (показания отсутствуют как в аннотации к препарату, так и в национальных рекомендациях по ведению РС), что связано с нарастанием общей мышечной гипотонии при нивелировании компенсаторной спастичности. Значимую проблему при реабилитации больных РС представляют общая слабость и повышенная утомляемость (особенно феномен Утхоффа). Эффективным средством для уменьшения этих симптомов оказывается назначение амантадина, флуоксетина, занятия в прохладном или хорошо проветриваемом помещении.

Вестибуло-мозжечковые нарушения

Вестибуло-мозжечковые нарушения — вторые по степени дезадаптации проявления РС, отражающие многоплановое поражение в первую мозжечковых проводящих путей, что клинически проявляет вариантными формами атаксии, дрожательного гиперкинеза, головокружения, дизартрии, мышечной гипотонии. Для адаптации больного к атаксии и головокружению с различным успехом применяют физические упражнения на координацию движений и устойчивости, включая стабилметрические методы. Из лекарственных средств продемонстрировали эффективность холина альфосцерат, гопантеновая кислота. Дрожательный гиперкинез остается наиболее труднопереносимым для больного синдромом РС и плохо поддается коррекции. Для уменьшения его

выраженности существует целый арсенал препаратов (прамипексол; амантадин, клоназепам, циклодол и т.д.), но их эффективность переменчива и в большинстве случаев остается не убедительной. Из физических методов можно использовать банальные утяжелители, уменьшающие амплитуду произвольных движений конечностей. В тяжелых случаях дрожательного гиперкинеза разработаны достаточно эффективные, но с большим спектром осложнений хирургические методы коррекции (деструкция бледного шара, центральных отделов зрительного бугра).

Чувствительные нарушения

Чувствительные нарушения отражают поражение проводящих путей на уровне спинного мозга, ствола, полушарий головного мозга. Они клинически разнообразны (симптомы выпадения поверхностной и глубокой чувствительности) и часто характеризуются диссоциацией (выпадение глубокой чувствительности при сохранности поверхностной и т.п.). Также для РС характерно развитие позитивных симптомов (тройничная невралгия, парестезии, синдром Лермитта). Для коррекции негативных симптомов из препаратов применяют тиоктовую кислоту, из физических методов — различные способы сенсорного раздражения, вплоть до оригинальных методов глобального вибрационного воздействия. Позитивные симптомы эффективно способны купировать финлепсин (400–600 мг/сут) или габапентин (900–1200 мг/сут).

Глазодвигательные расстройства

Глазодвигательные расстройства, включают дисфункцию глазодвигательных нервов (чаще отводящий нерв), косоглазие, межъядерную офтальмоплегию, различные варианты нистагма. Ограничения глазодвижений практически не поддаются какой либо специфической коррекции, а меры по снижению их клинической выраженности сводятся к применению глюкокортикоидов (метилпреднизолон, дексаметазон) при наличии признаков активных стволовых очагов демиелинизации. Для коррекции нистагма и устойчивости фиксации взора разработаны электронистагмографические

методики с применением биологической обратной связи, но их эффективность спорная и требует дальнейших исследований.

Нарушение зрения

Нарушение зрения при РС происходит в результате аксонально-демиелинизирующего поражения зрительных путей с преимущественным поражением зрительных нервов. В острый период лечение заключается в купировании обострения РС. Для уменьшения резидуальных явлений (снижение цветового зрения, скотомы) эффективные методы не разработаны.

Нарушение функций тазовых органов

Нарушение функций тазовых органов на определенном этапе развивается практически у всех больных РС (свидетельствует о нарушении функционирования спинного мозга) и некоторые российские специалисты по РС этой проблеме уделяют большое внимание. Для снижения спастических явлений (задержка мочи) преимущественно применяют баклофен (10–20 мг/сут), для уменьшения императивных позывов — гопантеновую кислоту (500–1000 мг/сут). В тяжелых случаях используют памперсы, катетеризацию, инъекции ботулотоксина типа В для уменьшения гиперрефлексии детрузора.

Астенический синдром

Реабилитационные мероприятия при патологической утомляемости сводят к поведенческой терапии с обучением рациональному чередованию труда и отдыха, планированию активности, а также занятиях с тренажёрах с целью повышения выносливости (с учётом выраженности двигательных нарушений и индивидуальной переносимости). Для медикаментозной коррекции используют фенотропил (200 мг/сут) или амантадин (200–300 мг/сут).

Когнитивные и эмоционально-поведенческие расстройства

Когнитивные и эмоционально-поведенческие расстройства в той или иной степени характерны для всех больных РС, отражают множественное и рассеянное очаговое поражение полушарий головного мозга. Часто для больных РС характерна недооценка тяжести своего состояния, отрицание

болезни (элементы анозогнозии), низкая приверженность к соблюдению предписанного врачом лечебного режима. Медикаментозная терапия подбирается в зависимости от доминирующего синдрома: эйфория — алимемазин, гопантенная кислота в большой дозе; депрессия — флуоксетин, амитриптилин; снижение памяти — мемантин, галантамин. Разработаны многочисленные индивидуальные, групповые и компьютеризированные методики тренировки внимания, абстрактного мышления и памяти у больных РС, но их эффективность до настоящего времени не определена.

Перспективный обобщающий подход в реабилитации

В РКДЦ ДЗ МЗ РТ впервые внедрен новый метод комплексной реабилитации больных РС на основе концепции трехуровневого воздействия на основные инвалидизирующие синдромы с применением современных лечебных методов. На I центральный уровень ЦНС предложено воздействовать с применением лечебной ТКМС, на II уровень (периферический) — кинезиотерапией по методике нервно-мышечного протонирования, на III уровень (нейрогуморальный) — индивидуализированной медикаментозной терапией (**рисунк 24**). Данная дифференцированная схема реабилитации позволяет значительно улучшить социально-бытовую адаптированность и улучшить качество жизни больных РС [Гранатов Е.В., 2013].

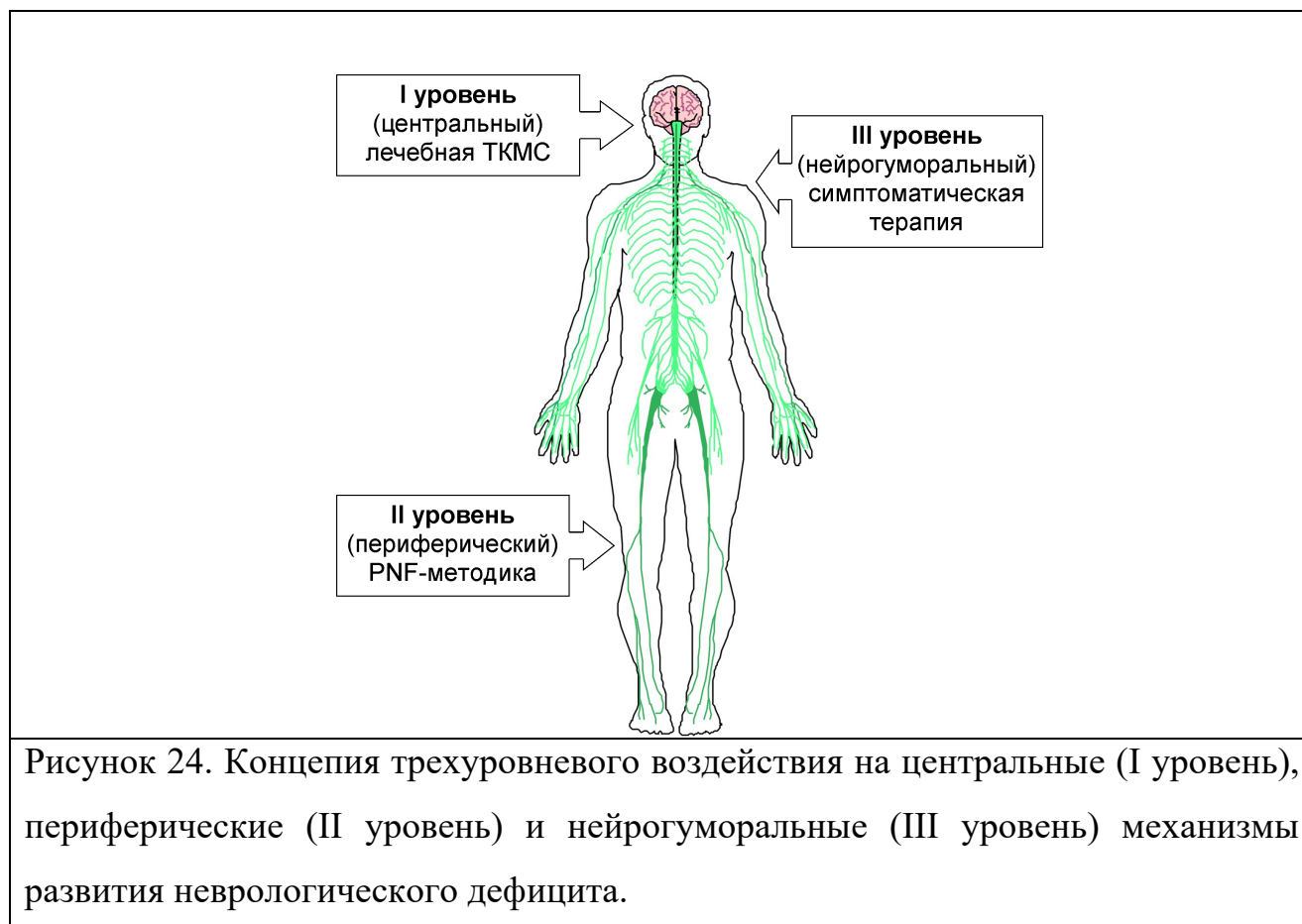


Таблица 7. Цели и содержание реабилитационных мероприятий при основных неврологических синдромах РС, обуславливающих инвалидизацию пациентов.

Синдром	Цели реабилитации	Содержание реабилитационных мероприятий
Пирамидные парезы, спастичность	Компенсация двигательного дефицита за счёт сохранных мышц; приемлемое снижение повышенного тонуса; адаптация пациента к существующему дефекту	Кинезиотерапия, направленная на максимальное укрепление сохранных мышц; ТКМС, гидро- и криомассаж (при спастичности); эрготерапия; нейромедиаторные средства (холина альфосцерат)
Нарушения координации движений	Тренировка баланса, координации; адаптация пациента к существующему дефициту	Кинезиотерапия направленная на вестибулярную компенсацию, улучшение проприорецепции, тренировку мелкой моторики; эрготерапия, нейромедиаторные средства (холина альфосцерат)
Сенсорные нарушения	Купирование позитивных (болей, дизестезий, парестезий); уменьшение выраженности негативных симптомов	Вибро- и криомассаж; кинезиотерапия с максимальной активацией проприоцепции; медикаментозная терапия: тиоктовая кислота, карбамазепин или амитриптилин (при позитивных симптомах).

		Нейромедиаторные средства (холина альфосцерат)
Тазовые расстройства	Уменьшение частоты императивных позывов, устранение задержки мочи, запоров	Медикаментозная терапия: гопантевая кислота, оксибутирин (императивные позывы); баклофен (задержка мочи); лактулоза и диетические рекомендации (запоры)
Астенический синдром	Купирование патологической утомляемости или нивелирование её неблагоприятного влияния	Медикаментозная терапия (фенотропил, амантадин); поведенческая терапия
Когнитивные нарушения	Предотвращение прогрессирования когнитивного снижения	Ноотропная терапия (пирацетам); эрготерапия

ПРИЛОЖЕНИЯ

Шкала EDSS (расширенная шкала инвалидизации при рассеянном склерозе) и функциональные системы Куртцке

Пирамидные функции

0 — норма;

1 — признаки нарушений без инвалидизации*;

2 — минимальная инвалидизация, больной жалуется на утомляемость при ходьбе и/или нарушение IV степени в одной или двух мышечных группах;

3 — легкий или умеренный парапарез или гемипарез (обычно IV степени более чем в двух мышцах или III степени в одной или двух мышцах), движения против силы тяжести в полном объеме; или тяжелый монопарез II или меньшей степени в одной мышечной группе;

4 — выраженный парапарез, или гемипарез (обычно II степени в двух конечностях), или умеренный тетрапарез (III степени в трех или четырех конечностях), или моноплегия (0 или I степени в одной конечности);

5 — параплегия 0 или I степени во всех мышечных группах нижних конечностей, или гемиплегия, или выраженный тетрапарез (II или меньшей степени в трех или четырех конечностях);

6 — тетраплегия (0 или I степени во всех мышечных группах верхних и нижних конечностей).

Мозжечковые функции

0 — норма;

1 — признаки нарушений без инвалидизации*;

2 — легкая атаксия;

3 — умеренная атаксия туловища и/или конечностей;

4 — выраженная атаксия всех конечностей и/или туловища;

5 — неспособность выполнять координированные движения из-за атаксии.

Стволовые функции

0 — норма;

1 — признаки нарушений без инвалидизации*;

- 2 — умеренный нистагм и/или другие легкие нарушения;
- 3 — выраженный нистагм, и/или выраженная слабость глазодвигательных мышц, и/или умеренное нарушение функций других черепно-мозговых нервов;
- 4 — выраженная дизартрия и/или другие выраженные нарушения;
- 5 — неспособность глотать и/или говорить.

Функции мочевого пузыря и кишечника

- 0 — норма;
- 1 — небольшая неуверенность при мочеиспускании, императивные позывы и/или задержка стула;
- 2 — умеренная неуверенность при мочеиспускании, и/или императивные позывы, и/или редкое недержание, и/или выраженная задержка стула;
- 3 — частое недержание мочи и периодическая самокатетеризация, постоянная необходимость в клизмах или ручных манипуляциях для опустошения кишечника;
- 4 — необходимость почти постоянной катетеризации;
- 5 — потеря функции мочевого пузыря; постоянный катетер, введенный чрескожно или через мочеиспускательный канал;
- 6 — потеря функции кишечника и мочевого пузыря.

Сенсорные функции

- 1 — норма;
- 2 — легкое снижение только вибрационной или двумерно-пространственной чувствительности в одной или двух конечностях;
- 3 — легкое снижение тактильной, или болевой, или мышечно-суставной чувствительности, и/или умеренное снижение вибрационной чувствительности в одной или двух конечностях, или легкое снижение только вибрационной или двумерно-пространственной чувствительности в трех или четырех конечностях;
- 4 — умеренное снижение тактильной и болевой, или мышечно-суставной чувствительности, и/или почти полная потеря вибрационной

чувствительности в одной или двух конечностях, или легкое снижение тактильной или болевой, и/или умеренное снижение всех видов проприоцептивной чувствительности в трех или четырех конечностях;

5 — выраженное снижение тактильной, или болевой, или проприоцептивной чувствительности изолированно одновременно в одной или двух конечностях, или умеренное снижение тактильной или болевой, и/или выраженное снижение всех видов проприо-цептивной чувствительности более чем в двух конечностях;

6 — потеря (почти полная) чувствительности в одной или двух конечностях, или умеренное снижение тактильной или болевой, и/или потеря проприоцептивной чувствительности в большей части тела;

7 — чувствительность почти полностью отсутствует во всем теле (кроме головы).

Зрительная функция

1 — норма;

2 — бледность диска, и/или небольшая скотома, и/или острота зрения (с коррекцией) на худшем глазу менее 30/30 (1,0), но более 20/30 (0,67);

3 — на худшем глазу больше скотома, и/или максимальная острота зрения (с коррекцией) на худшем глазу менее 20/30 до 20/59 (0,67—0,34);

4 — на худшем глазу больше скотома, или умеренное сужение поля зрения, и/или максимальная острота зрения (с коррекцией) от 20/60 до 20/99 (0,33—0,2);

5 — на худшем глазу выраженное сужение поля зрения, и/или максимальная острота зрения (с коррекцией) от 20/100 до 20/200 (0,1—0,2); нарушения, перечисленные в п. 3, и максимальная острота зрения на лучшем глазу не более 20/60 (0,3);

6 — нарушения, перечисленные в п. 5, и максимальная острота зрения на лучшем глазу не более 20/60 (0,3).

Функция мышления

1 — норма;

- 2 — только колебания настроения/ небольшая утомляемость (не влияет на балл EDSS);
- 3 — небольшое снижение интеллекта/умеренная или выраженная утомляемость;
- 4 — умеренное снижение интеллекта;
- 5 — выраженное снижение интеллекта;
- 6 — деменция.

Алгоритм подсчета баллов по EDSS
(адаптировано с <http://edss.ru>)

Ходьба, м		Функциональные системы (ФС)	Балл
без поддержки	с поддержкой		
>500	—	0*	0
>500	—	1 ФС = 1	1,0
>500	—	> 1 ФС = 1	1,5
>500	—	1 ФС = 2 + другие ФС от 1 до 0	2,0
>500	—	2 ФС = 2 + другие ФС от 1 до 0	2,5
>500	—	1 ФС = 3 + другие ФС от 1 до 0 или 3–4 ФС = 2 + другие ФС от 1 до 0	3,0
>500	—	1 ФС = 3 + 1–2 ФС = 2, или 2 ФС = 3 + другие ФС от 1 до 0, или 5 ФС = 2 + другие ФС от 1 до 0	3,5
>500	—	1 ФС = 4 + другие ФС от 1 до 0, или более 3–4 ФС = 3 + другие ФС от 1 до 0, или более 5 ФС = 2 + другие ФС от 1 до 0	4,0
>300	—	1 ФС = 4 + другие ФС = 2 или 5 ФС менее 4, но сочетание меньшего количества баллов по ФС превышает пределы EDSS = 4	4,5
>200	—	1 ФС = 5 + другие от 1 до 0 или сочетание меньшего количества баллов по ФС превышает пределы EDSS = 4,5	5,0
>100	—	Пациент может пройти без отдыха или поддержки более 100 метров	5,5
<100	—	Пациент может пройти без отдыха или поддержки менее 100 метров	6,0
—	более 50 м с односторонней поддержкой	Односторонняя поддержка — трость или костыли	6,0
—	более 120 м с двусторонней поддержкой	Двусторонняя поддержка — парные трости или костыли, ходунки, а также помощь другого человека	6,0
—	менее 50 м с односторонней поддержкой	Односторонняя поддержка — трость или костыли	6,5

—	5–120 м с двусторонней поддержкой	Двусторонняя поддержка — парные трости или костыли, ходунки, а также помощь другого человека	6,5
—	Не более 5 м с двусторонней поддержкой	Почти полностью прикован к креслу-коляске, вращает колеса и перемещается самостоятельно; активен в кресле-коляске около 12 ч в день	7,0
—	Может пройти только несколько шагов с двусторонней поддержкой	Полностью прикован к креслу-коляске, иногда нуждается в помощи при передвижении	7,5
—	—	Почти полностью прикован к постели или креслу, или перемещается в кресле-коляске, но проводит вне постели большую часть дня; сохранены многие функции самообслуживания, в основном эффективно пользуется руками	8,0
—	—	Почти полностью прикован к постели на протяжении большей части дня, может пользоваться рукой/руками; сохранены некоторые функции самообслуживания	8,5
—	—	Беспомощный лежащий больной, может общаться и принимать пищу	9,0
—	—	Совершенно беспомощный лежащий больной, неспособный в достаточной мере общаться, принимать и проглатывать пищу	9,5
—	—	Смерть от РС	10

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Показания	МНН	Торговое наименование	Форма выпуска	Доза
Когнитивные нарушения	Пирацетам	Ноотропил	Капсулы 400; 800; 1200 мг Раствор 1 мл — 200 мг 1 ампула 5 мл — 1 г, № 12 1 ампула 15 мл — 3 г, № 4 1 флакон 60 мл — 12 г, № 1	Суточная доза 800–1200 мг в 2–3 приема внутривенно струйно или путем инфузии 3–4 г в сутки
	Ипидакрин	Нейромидин	Раствор 5 мг или 15 мг	По 5–15 мг 1–2 раза в день подкожно или внутривенно Таблетки по 20 мг 1–3 раза в день. Дозировка и длительность курса подбираются индивидуально
		Аксамон	Таблетки 20 мг	
	Гинкго двулопастного листьев экстракт	Мемоплант Танакан	Таблетки по 40 или 80 мг	Перорально, во время еды, по 40–50 мг или по 1 мл раствора (с содержанием активного вещества 40 мг/мл) 3 раза в сутки. Средняя продолжительность лечения 3 мес
	Гопантеновая кислота	Пантокальцин Пантогам	Таблетки по 250, 500 мг Сироп 10% 5 мл — 500 мг	По 0,5–1 г 2–3 раза в сутки. Суточная доза 1,5–3 г. Курс лечения 1–4 мес.
Нейропротекция	Этилметилгидроксипиридина сукцинат	Мексидол Мексиприм	Таблетки 125 мг Раствор 1 мл — 50 мг 1 ампула 2 мл — 100 мг, № 5	По 125–250 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 нед Внутривенно или внутримышечно 100–1000 мг в сутки. Курс лечения 6–14 дней
		Церебролизин	Ампулы по 5 или 10 мл, № 5 или 10 Флакон по 30 мл	Внутривенно капельно 10 мл на 100–200 мл 0,9% раствора натрия хлорида, курс лечения 10 дней
	Полипептиды коры головного мозга скота	Кортексин	Ампулы по 1 мл	Внутримышечно, по 10 мг 1 раз в сутки, в течение 5–10 дней
Улучшение трофики нервной ткани, микроциркуляции	Винпоцетин	Кавинтон	Таблетки 5 мг Раствор 1 мл — 5 мг 1 ампула 2 мл — 10 мг, № 5	По 5–10 мг 3 раза в сутки, поддерживающая доза по 5 мг 3 раза в сутки, 2 нед Внутривенно капельно 10–20 мг в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Курс 10–14 дней, затем таблетки по 10 мг 3 раза в сутки

Пентоксифиллин	Трентал Вазонит	Таблетки 100 мг(ретард — 400 мг) Раствор 5 мл — 100 мг Таблетки «Ретард» 600 мг	Суточная доза 600–1200 мг. По 400 мг 1–2 раза в сутки 100–300 мг внутривенно капельно в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Курс 5–10 дней по 600 мг 2 раза в сутки утром и вечером
Тиоктовая кислота	Тиоктацид Тиогамма Октолипен Берлитион	Раствор для инъекций тиоктовая кислота — 600 мг — 24 мл, № 5; 10 Таблетки по 600 мг	24 мл внутривенно капельно в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия, курс 2 нед, затем поддерживающая доза 600 мг 1 раз в день в течение 3 нед
	Цитофлавин	Ампулы по 5 или 10 мл, № 10 1 мл раствора содержит кислоту янтарную 100 мг, никотинамид 10 мг, рибоксин (инозин.) 20 мг, рибофлавина мононуклеотид 2 мг; 1 таблетка (кислоты янтарной — 0,3 г; рибоксина — 0,05 г; никотинамида — 0,025 г; рибофлавина — 0,005 г)	10 мл внутривенно капельно на 100–200 мл 5–10% раствора глюкозы или 0,9% раствора натрия хлорида один раз в сутки в течение 10 дней. Перорально по 2 таблетки 2 раза в сутки за полчаса до еды, курс лечения 25 дней
	Витамин Е	Альфа-токоферола ацетат	Капсулы 100 мг По 1 капсуле 1 раз в день в течение 30 дней
	Пиридоксин	Пиридоксина гидрохлорид	Таблетки 2; 5; 10 мг Раствор 1 мл — 10; 50 мг Суточная доза 40 мг. По 20–30 мг 1–2 раза в сутки. Курс 1–2 мес
	Тиамин	Тиамина хлорид	Таблетки 2; 5; 10 мг Раствор 1 мл — 25; 50 мг Разовая доза 10 мг, 1–3 раза (до 5 раз) в сутки. Курс 10–30 дней Разовая доза 25–50 мг, курс 10–30 дней
		Мильгамма	Раствор 1 мл: пиридоксина гидрохлорид 100 мг, тиамин 100 мг, цианокобаламин 1000 мкг 1 ампула — 2 мл, № 5 Драже: пиридоксина 100 мг; бенфотиамина 100 мг По 2 мл внутримышечно 2–3 раза в неделю По 1 драже 3 раза в сутки, 4–6 нед
	Депротеинизированный гемодериват из сыворотки крови телят	Актовегин	Раствор для инъекций в ампулах по 2 мл (80 мг) Раствор для инъекций в ампулах по 10 мл (400 мг) Внутривенно капельно 10 мл на 200 мл 0,9 % раствора хлорида натрия, курс 10 дней

Спастичность	Баклофен	Баклосан	Таблетки 10; 25 мг	По 5 мг 3 раза в сутки с увеличением через 3 дня до максимально эффективной дозы (30–75 мг в сутки). Максимальная суточная доза — 100 мг
	Толперизон	Мидокалм	Драже 50; 150 мг Раствор 100 мг — 1 мл, № 5	По 50 мг 2–3 раза в сутки с увеличением до 150 мг на прием 2–3 раза в сутки. Внутримышечно по 100 мг 2 раза в сутки. Внутривенно медленно 100 мг 1 раз в сутки
	Тизанидин	Сирдалуд Тизанил	Таблетки 2; 4 мг	По 2–4 мг 3 раза в сутки. Курс лечения — индивидуальный. Дозу можно увеличивать на 2–4 мг с интервалами от 3–4 до 7 дней. Средняя доза — 12–24 мг в 3–приема. Максимальная суточная доза — 36 мг
Астенический синдром	Амантадин	ПК-Мерц Мидантан	Таблетки 100 мг Раствор для инфузий 1 флакон 500 мл — 200 мг	Перорально, после еды, начальная доза — 100 мг в сутки с интервалом 6 ч (последнюю дозу перед ужином) в течение 3 дней, с 4-го по 7-й день — 200 мг в сутки, в течение 2 нед — 300 мг в сутки. Внутривенно, по 500 мл 1–2 раза в сутки в течение 3 ч со скоростью 55 капель в минуту
	Фенилпирацетам	Фенотропил	Таблетки 50; 100 мг	Разовая доза — 100 мг, средняя суточная доза — 200 мг (200–300 мг), максимальная суточная доза — 750 мг. Суточную дозу делят на 2 приема. Курс 1 мес
Эмоциональные расстройства: 1) депрессия	Флуоксетин	Флуоксетин	Капсулы 20 мг	20 мг 1 раз в сутки, прием утром. При необходимости через 3–4 нед доза может быть увеличена до 40 мг в 2 приема в сутки. Максимальная суточная доза 80 мг в 1–2 приема
	Циталопрам	Ципрамил	Таблетки 20; 40 мг	Суточная доза 20 мг, прием в любое время дня. Максимальная суточная доза 60 мг
	Сертралин	Золофт	Таблетки 50 мг	Суточная доза 50 мг, прием утром или вечером
	Венлафаксин	Велафакс Велаксин	Таблетки 37,5; 75 мг	По 37,5 мг (1 табл.) 2 раза в день с

2) тревожность				повышением дозы через 4 дня на 75 мг в сутки. Рекомендуемая суточная доза 225 мг в 3 приема
	Тетраметилтетраазабициклооктандион	Адаптол Мебикар	Таблетки 500 мг	По 500 мг 2–3 раза в сутки
	Тофизопам	Грандаксин	Таблетки 50 мг	Суточная доза 300 мг; по 50 — 100 мг 1–3 раза в сутки
3) ажитация, эйфория	Алимемазин	Тералиджен	Таблетки 5 мг Ампулы 0,5 % раствор по 5 мл (25 мг в ампуле)	Перорально 5–10 мг в сутки Внутривенно капельно, начальная доза — 25 мг с постепенным увеличением до 75–100 мг
Тремор	Пропранолол	Пропранолол	Таблетки 40 мг	В начальной дозе по 40 мг 2–3 раза в сутки, при необходимости дозу постепенно увеличивают до 160 мг в сутки
	Прамипексол	Мирапекс	Таблетки 250 мкг; 1,0; 1,5 мг	Перорально, 3 раза в сутки в начальной дозе 0,375 мг в сутки, с постепенным повышением каждые 5–7 дней до достижения эффекта (до 2,25 мг в сутки). Поддерживающая терапия — 1,5–4,5 мг в сутки в 3 приема
	Клоназепам	Клоназепам	Таблетки 0,5; 2 мг	Начальная доза 1,5 мг в сутки в 3 приема, с последующим увеличением дозы на 0,5–1 мг каждые 3 дня. Поддерживающая доза 3–6 мг в сутки. Максимальная суточная доза у взрослых 20 мг
Тазовые нарушения: 1) гиперреактивный мочевой пузырь 2) недостаточность сфинктеров мочевого пузыря	Оксибутирин	Дриптан Новитропан	Таблетки 5 мг	Перорально, по 5 мг 2–3 раза (не более 4 раз) в день. Максимальная суточная доза — 20 мг
	Толтеродин	Детрузитол	Таблетки 2 мг Капсулы 4 мг	Таблетки по 2 мг 2 раза в день Капсулы по 4 мг 1 раз в день. Суточная доза 4 мг
	Алфузозин	Альфузозин	Таблетки 5 мг, № 10	Перорально, не разжевывая, по 5 мг утром и вечером, начинать лечение с вечернего приема. Суточная доза 10 мг
	Доксазозин	Доксазозин	Таблетки 1; 2; 4 мг, №10	Перорально, начальная доза 1 мг в сутки с

				постепенным увеличением до 2, 4, 8 мг 1 раз в сутки с интервалом 1 нед. Максимальная суточная доза 8 мг
Головокружение	Бетагистин	Бетасерк	Таблетки 8; 16; 24 мг	Бетасерк 8 мг — по 1–2 таблетке 3 раза в сутки; 16 мг — по 1/2–1 таблетке 3 раза в сутки; 24 мг — по 1 таблетке 2 раза в сутки. Длительность курса индивидуальная
	Циннаризин	Стугерон	Таблетки 25 мг	По 25 мг 3 раза в сутки
Болевой синдром: 1) нейропатическая боль	Карбамазепин	Финлепсин Тегретол Зептол	Таблетки 200 мг (ретард—400 мг)	Начинают с 200 мг 1–2 раза в сутки, с постепенным увеличением дозы на 100 мг в сутки до исчезновения болей, при необходимости до 400–800 мг в сутки в 1–2 приема. Поддерживающая доза 200 мг
	Прегабалин	Лирика	Капсулы 75; 150; 300 мг	Начинают со 150 мг в сутки в зависимости от эффекта и переносимости, через 3–6 дней увеличение дозы до 300 мг в сутки, а при необходимости еще через 7 дней до максимальной дозы 600 мг в сутки
	Амитриптилин	Амитриптилин	Таблетки 10; 25 мг	Суточная доза 50–75 мг, прием в вечернее время. Возможно увеличение дозы на 25–50 мг. Средняя доза 150–250 мг в 3–4 приема
	Декскетопрофен	Дексалгин	Таблетки 25 мг, № 10 или № 30 Ампулы по 2 мл, в 1 мл 25 мг декскетопрофена	По 1 таблетке 3 раза в день По 2 мл внутримышечно 2 раза в день в течение 2 дней. Максимальная суточная доза 150 мг
Остеопороз	Кальцитонин	Миакальчик	Раствор 1 мл (100 МЕ)	Суточная доза 200 МЕ; подбор дозы индивидуально

Терминологический справочник

Аксоны — «кабели» нервных клеток, по которым передаются импульсы от головного и спинного мозга в различные части тела. У каждой нервной клетки есть только один аксон. Аксон — это волокно, по которому нервные импульсы передаются другим нервным клеткам и органам (например, мышцам). В нормальном состоянии аксоны защищены слоями миелина, которые повреждаются при заболевании РС.

Дендриты — небольшие, похожие на руки или веточки, отростки нервных клеток, которые получают электрические импульсы от аксонов других нервов. По ним нервный импульс передается по направлению к клетке (нейрону). У одной нервной клетки может быть несколько дендритов.

Миелин состоит из липидов и белков и является частью олигодендроцитов. Это изолирующая оболочка, окружающая нервные волокна ЦНС. Миелин нужен для ускорения передачи электрических сигналов от головного мозга ко всем органам и обратно.

Олигодендроциты — клетки, отвечающие за производство и сохранение миелиновых слоев аксонов в ЦНС.

Белое вещество — ткань, образующая внутреннюю часть головного мозга и наружные слои спинного мозга. Она белая, потому что миелин, представляющий собой жировое вещество, белого цвета.

Серое вещество — тела нервных клеток. Наружный слой головного мозга и внутренняя часть спинного мозга состоят из серого вещества.

Гематоэнцефалический барьер — естественный барьер, отделяющий ткань мозга от кровеносной системы (системы кровообращения). В случае РС гематоэнцефалический барьер может быть поврежден, и тогда клетки иммунной системы, циркулирующие в крови, могут попасть в мозг.

ЦНС — центральная нервная система, состоит из головного мозга и спинного мозга.

ПНС — периферическая нервная система, состоит из чувствительных и двигательных нервов. Чувствительные нервы идут от рецепторов,

воспринимающих раздражения, к ЦНС. Двигательные нервы идут от ЦНС к мышцам и железам.

Демиелинизация — потеря миелина белым веществом центральной нервной системы.

Ремиелинизация означает восстановление поврежденного миелина.

Иммунная система — защитная система нашего организма, задача которой — бороться с чужеродными патогенными организмами, такими как бактерии или вирусы, паразиты или грибки. В эту сложную систему входят специализированные клетки: В- и Т-клетки (лимфоциты), макрофаги (тканевые моноциты), гранулоциты, а также вырабатываемые ими белки (например, цитокины, хемокины и др.) и некоторые белки крови (например, факторы комплемента).

Макрофаги — клетки, которые могут передвигаться в тканях организма и обычно защищают наш организм от инфекций и вредных веществ. При РС они по неизвестной причине «ошибаются» и разрушают миелиновые слои, которые окружают отростки нервных клеток (аксоны) собственного организма.

В-клетки (В-лимфоциты) — белые кровяные клетки, циркулирующие в крови и ткани, основная функция которых заключается в синтезе антител (после трансформации в плазматические клетки).

Т-клетки (Т-лимфоциты) — белые кровяные клетки, циркулирующие в крови и ткани. Это авангард нашей иммунной системы. Они находятся в покое до тех пор, пока не обнаруживают, что в организм попали чужеродные клетки. При РС они «ошибаются» и атакуют миелин вокруг собственных нервных клеток.

Очаги (бляшки) подразделяются на острые и хронические. Они появляются в ЦНС после того, как макрофаги начинают разрушать миелиновую оболочку. Острые очаги исчезают частично или полностью. Результат гибели аксонов — хронические очаги.

Воспаление — реакция иммунной системы; ее цель — защита организма от воздействия чужеродных элементов. При этом, как правило, усиливается

приток крови в очаг воспаления, увеличивается количество в нем иммунных клеток.

Рецидив (обострение, «атака») — внезапное (периодически повторяющееся) появление симптомов заболевания, утяжеление состояния больного.

Ремиссия — это очевидное улучшение течения заболевания. Она может быть полной или неполной. Противоположностью ремиссии является обострение.

Аутоиммунные заболевания (сахарный диабет, ревматоидный артрит, синдром Гийена—Барре, РС и многие другие) — заболевания, при которых иммунная (защитная) система организма по ошибке принимает собственную ткань за инородную и атакует ее.

Иммуномодулирующие препараты: интерфероны бета, глатирамера ацетат (и др. применяются в качестве базовой терапии РС. Снижая агрессивность иммунной системы, они снижают активность воспалительных процессов в мозге и тем самым сдерживают естественное течение заболевания.

Глюкокортикоиды — препараты, полученные на основе кортизона. Применяются для лечения развившихся обострений РС.

Диагностические критерии рассеянного склероза

Критерии Шумахера для клинической диагностики РС (1965)

1. Начало в соответствующем возрасте (10–50 лет)
2. Поражение белого вещества ЦНС
3. Объективные аномалии при обследовании
4. Очаги рассеянные в пространстве (вовлечение двух и более отдельных анатомических области)
5. Рассеянность во времени, демонстрируемая:
 - Обострения продолжающимися более 24 ч, отделенные друг от друга периодом не менее 1 мес
 - Постепенное или ступенчатое прогрессирование более 6 мес
6. Отсутствие альтернативных диагнозов

Критерии диагностики РС вашингтонского комитета (Позера)

Категории	Обострения (количество)	Клинические очаги (количество)	Параклинические	Ликвор
Клинически достоверный РС (CDMS, clinically definite MS)				
CDMS A1	2	2	n/a	n/a
CDMS A2	2	1	1	n/a
Лабораторно подтвержденный достоверный РС (LSDMS, laboratory supported definite MS)				
LSDMS B1	2	1	1	(+)
LSDMS B2	1	2	n/a	(+)
LSDMS B3	1	1	1	(+)
Клинически вероятный РС (CPMS, clinically probable MS)				
CPMS C1	2	1	(–)	(–)
CPMS C2	1	2	(–)	(–)
CPMS C3	1	1	1	(–)
Лабораторно подтвержденный вероятный РС (LSPMS, laboratory supported probable MS)				
LSPMS D1	2	(–)	(–)	(+)

Критерии МакДональда для диагностики РС (2001)

Обострения	Объективные очаги	Дополнительные требования
2 или более	2 или более	Нет, клинических доказательств достаточно (дополнительные доказательства желательны, но должны быть совместимы с РС)
2 или более	1	Диссеминация в пространстве по МРТ, либо позитивный ликвор и два или более очага на МРТ, совместимых с РС, либо следующее обострение с вовлечением другой области

1	2 или более	Диссеминация во времени по МРТ либо второе обострение
1 (моно симптомное)	1	Диссеминация в пространстве по МРТ, либо позитивный ликвор и два или более очага на МРТ, совместимых с РС и диссеминация во времени по МРТ, либо второе обострение
0 (прогрессирование с начала)	1	1. Позитивный ликвор 2. Диссеминация в пространстве по МРТ, доказываемая любым из следующих критериев: 9 и более T2 церебральными очагами 2 и более спинальными очагами 4–8 церебральными и 1 спинальным очагом позитивным ЗВП и 4–8 церебральными очагами позитивными ЗВП с менее 4 церебральными очагами и 1 спинальным очагом 3. Диссеминация во времени по МРТ или прогрессирование в течение 1 года

МРТ диагностические критерии диссеминации во времени и пространстве

Диссеминация в пространстве (нужны не менее 3 из 4)

1. Контрастируемый очаг, или 9 T2 гиперинтенсивных очагов
2. 1 или более инфратенториальных очага
3. 1 или более юстакортикальных очага
4. 3 или более перивентрикулярных очага

Диссеминация во времени

Если первое МРТ проведено через 3 мес и более после клинического обострения

Контрастируемый очаг (в независимой области) демонстрирует диссеминацию во времени

Нет контрастируемых очагов: повторное МРТ через 3 мес или более: новый T2 очаг или контрастируемый очаг демонстрирует диссеминацию во времени

Если первое МРТ проведено менее 3 мес после клинического обострения; на втором МРТ через 3 мес или более после клинического обострения:

Контрастируемый очаг демонстрирует диссеминацию во времени

Нет контрастируемых очагов: третье МРТ через 3 мес или более после первого: новый T2 очаг или контрастируемый очаг демонстрирует диссеминацию во времени

Критерии МакДональда для диагностики РС (2005)

Обострения	Объективные очаги	Дополнительные требования
2 или более	2 или более	Нет, клинических доказательств достаточно (дополнительные доказательства желательны, но должны быть совместимы с РС)
2 или более	1	Диссеминация в пространстве по МРТ, либо позитивный ликвор и два или более очага на МРТ, совместимых с РС, либо следующее обострение с вовлечением другой области
1	2 или более	Диссеминация во времени по МРТ либо второе обострение
1	1	Диссеминация в пространстве по МРТ, либо позитивный ликвор и два или более очага на МРТ, совместимых с РС, и диссеминация во времени по МРТ, либо второе обострение
0 (прогрессирование с начала)	1 или более	Прогрессирование 1 год (ретроспективно или проспективно) и 2 из 3 критериев: 1. Позитивное МРТ головного мозга (9 и более T2 очагов или 4 и более очагов с позитивными ЗВП) 2. Позитивное спинальное МРТ (2 и более фокальных очагов) 3. Позитивный ликвор

МРТ диагностические критерии диссеминации во времени и пространстве

Диссеминация в пространстве (нужны не менее 3 из 4)

1. Контрастируемый церебральный или спинальный очаг, или если контрастируемых очагов нет 9 T2 гиперинтенсивных церебральных и/или спинальных очагов
2. 1 или более инфратенториальных очага
3. 1 или более юстакортикальных очага
4. 3 или более перивентрикулярных очага

Примечание: индивидуальные спинальные очаги наряду с церебральными идут в счет общего количества необходимых T2 очагов

Диссеминация во времени

Контрастируемый очаг на МРТ, проведенной не менее чем через 3 мес после появления клинических симптомов, на месте, отличном от такового для первоначального события, или:

Новый T2 очаг на МРТ, проведенной через любое время, по сравнению с референтной МРТ, выполненной не менее, чем через 30 дней после начала первых клинических проявлений

Список литературы

1. Аверьянова Л.А. Клинико-нейрофизиологические характеристики дрожательного гиперкинеза у больных рассеянным склерозом: автореф. дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. — Казань, 2014. — 24 с.
2. Ахмедова Г.М., Аверьянова Л.А., Хабилов Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В., Бабичева Н.Н., Рахматуллина Э.Ф. Изoeлектрофокусирование иммуноглобулинов ликвора и сыворотки крови в диагностике дизиммунных неврологических заболеваний // Практическая медицина. — 2013. — № 1-1 (68). — С. 122–125.
3. Бабичева Н.Н. Клинические характеристики рассеянного склероза с учетом социально-демографических и эпидемиологических особенностей в Республике Татарстан: автореф. дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. — Казань, 2014. — 24 с.
4. Бойко А.Н. Выбор оптимального препарата для патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы (обзор литературы) / А.Н. Бойко, О.В. Бойко, Е.И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2014. — Т.10. (Вып. 2.) — С. 77–91.
5. Бойко, А.Н. Авонекс в патогенетическом лечении рассеянного склероза / А.Н. Бойко // Лечение нервных болезней. — 2003. — № 1(9). — С.22 — 25.
6. Бойко, А.Н. Бета-интерфероны при рассеянном склерозе: сравнительные исследования и возможности индивидуального подбора при разных типах течения заболевания / А.Н. Бойко, Е.И. Гусев // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2002. — Спец. вып. Рассеянный склероз. — С.65 — 71.
7. Влияние комплексной реабилитации на социальную адаптированность и качество жизни больных с рассеянным склерозом / Ф.А. Хабилов, Я.В. Власов, Р.Г. Есин [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — Т. 109, № 7. Спец. вып. Рассеянный склероз. — С.138—141.

8. Гранатов Е.В. Современная концепция комплексной реабилитации больных рассеянным склерозом: автореф. дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. — Казань, 2013. — 24 с.
9. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз в эпоху широкого использования препаратов, изменяющих его течение (ПИТРС) / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — Т. 109. Спец. вып. Рассеянный склероз. — С.4–9.
10. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз: клиническое руководство / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко [и соавт.]. — М.: Реал Тайм, 2011. — 528 с
11. Каппос Л. Применение таблетированных препаратов для лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы / Л. Каппос, А.Н. Бойко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2014. — Т.2. (Вып. 2.) — С. 63–71.
12. Касаткин Д.С. Место препаратов первой линии в лечении рассеянного склероза / Д.С. Касаткин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2016. — Т. 12. — С. 145–151.
13. Касаткин Д.С. Унификация оценки побочных эффектов терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза / Д.С. Касаткин, Н.Н. Спирин, А.Н. Бойко [и соавт.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2014. — Т.2. (Вып. 2.) — С. 78–82.
14. Онлайн EDSS-калькулятор // URL: <http://edss.ru> (дата обращения: 12.03.2017).
15. Пронин, И.Н. Возможности МРТ при рассеянном склерозе: диагностика и прогноз заболевания / И.Н. Пронин, И.А. Беляева // Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. — М., 2004. — С.309–317.
16. Рассеянный склероз. Современные аспекты диагностики и лечения: учеб. пособие / Ф.А. Хабиров, Р.Г. Есин, О.С. Кочергина [и др.]. — Казань, 2007. — 47 с.

- 17.Столяров, И.Д. Рассеянный склероз / И.Д. Столяров, Б.А. Осетрова. — 2002.
- 18.Хабилов Ф.А., Аверьянова Л.А., Бабичева Н.Н., Гранатов Е.В., Хайбуллин Т.И. Клиническое, нейрофизиологическое и нейровизуализационное изучение тремора при рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2015. — Т. 115. — № 2. — Выпуск 2. — С. 21–30.
- 19.Хабилов Ф.А., Кочергина О.С., Бабичева Н.Н., Хайбуллин Т.И., Аверьянова Л.А., Гранатов Е.В., Казаров С.В. Центральные и периферические механизмы действия в реабилитации больных рассеянным склерозом с двигательным дефицитом // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. — 2010. — Т. 43. (Вып. 1.) — С. 32–36.
- 20.Хабилов Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В., Аверьянова Л.А., Бабичева Н.Н., Шакирзянова С.Р. Эпилепсия при рассеянном склерозе (обзор литературы и собственные данные) // Практическая медицина. — 2015. — № 5 (90). — С. 119–124.
21. Хабилов Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В., Шакирзянова С.А. Применение церебролизина у больных рассеянным склерозом в стадии регресса обострения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2016. — Т. 116. — № 12. — С. 48–53.
- 22.Хайбуллин Т.И. Патогенетическая гетерогенность РС: ключ к пониманию клинического полиморфизма заболевания и разработке индивидуализированной терапии / Т.И. Хайбуллин, Ф.А. Хабилов, Ф.И. Девликамова [и соавт.] // Неврологический вестник. — 2010. — Т. 43. (Вып. 1.) — С. 54–65.
- 23.Хайбуллин Т.И., Хабилов Ф.А., Гранатов Е.В., Аверьянова Л.А., Бабичева Н.Н., Шакирзянова С.Р. Клинические проявления рассеянного склероза в дебюте // Пограничная неврология: материалы Поволжской научно-практ. конф., Казань, 2-3 декабря 2015 г. — 2015. — С. 68-71.

- 24.Шмидт, Т.Е. Дифференциальная диагностика рассеянного склероза / Т.Е. Шмидт // Неврологический журнал. — 2004. — № 3. — С.4–9.
- 25.Agah E., Zardoui A., Saghaazadeh A., Ahmadi M., Tafakhori A., Rezaei N. Osteopontin (OPN) as a CSF and blood biomarker for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. — 2018. — Vol. 13(1). — e0190252. doi: 10.1371/journal.pone.0190252.
- 26.Aliaga E.A., Barkhof F. MRI mimics of multiple sclerosis / In: D.S. Goodin (ed). — Handbook of clinical neurology, Vol. 122 (3rd series): Multiple sclerosis and related disorders. — Elsevier B.V., 2014. — P. 291–316.
- 27.Alla S., Pearson J., Debernard L., Miller D., Mason D. The increasing prevalence of multiple sclerosis in New Zealand // Neuroepidemiology. — 2014. — Vol. 42(3). — P. 154–160. doi: 10.1159/000358174.
- 28.Bitsch A., Bruck W. Differentiation of multiple sclerosis subtypes: implications for treatment // CNS Drugs. — 2002. — 16 (6). — P. 405–418.
- 29.Cai L., Huang J. Neurofilament light chain as a biological marker for multiple sclerosis: a meta-analysis study. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018. — Vol. 14, — P, 2241–2254. doi: 10.2147/NDT.S173280.
- 30.Chartier N., Epstein J., Soudant M., Dahan C., Michaud M., Pittion-Vouyovitch S., Guillemin F., Debouverie M., Mathey G. Clinical follow-up of 411 patients with relapsing and progressive multiple sclerosis 10 years after discontinuing mitoxantrone treatment: a real-life cohort study // Eur J Neurol. — 2018 Jul 11. doi: 10.1111/ene.13748.
- 31.Confavreux C., Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis / In: D.S. Goodin (ed). — Handbook of clinical neurology, Vol. 122 (3rd series): Multiple sclerosis and related disorders. — Elsevier B.V., 2014. — P. 343–369.
- 32.Cross A.H., Naismith R. T. Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis // Journal of Internal Medicine. — 2014. — Vol. 275. — P. 350–363.

33. DeAngelis T.M., Miller A. Diagnosis of multiple sclerosis / In: D.S. Goodin (ed). — Handbook of clinical neurology, Vol. 122 (3rd series): Multiple sclerosis and related disorders. — Elsevier B.V., 2014. — P. 317–342.
34. Deuschl G., Strahl K., Schenck E. et al. The diagnostic significance of long-latency reflexes in multiple sclerosis // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. — 1988. — Vol. 70. — P. 56–61.
35. Dilokthornsakul P., Valuck R.J., Nair K.V., Corboy J.R., Allen R.R., Campbell J.D. Multiple sclerosis prevalence in the United States commercially insured population // *Neurology*. — 2016. — Vol. 86(11). — P. 1014–1021.
36. Farber R.S., Sand I.K. Optimizing the initial choice and timing of therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Ther Adv Neurol Disord*. — 2015. — Vol. 8(5). — P. 212–232.
37. Filippi M., Rocca M.A., Ciccarelli O. et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines // *Lancet Neurol*. — 2016. — 15(3). — P. 292–303.
38. Foulon S., Maura G., Dalichampt M., Alla F., Debouverie M., Moreau T., Weill A. Prevalence and mortality of patients with multiple sclerosis in France in 2012: a study based on French health insurance data // *J. Neurol*. — 2017. — Vol. 264(6). — P. 1185–1192. doi: 10.1007/s00415-017-8513-0.
39. Galabresi, P.A. Diagnosis and management of multiple sclerosis / P.A. Galabresi // *AFP*. — 2004. — Vol. 70. — P. 1935–1944.
40. Gelfand J.M. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation / In: D.S. Goodin (ed). — Handbook of clinical neurology, Vol. 122 (3rd series): Multiple sclerosis and related disorders. — Elsevier B.V., 2014. — P. 269–290.
41. Goodin D.S. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis / In: D.S. Goodin (ed). — Handbook of clinical neurology, Vol. 122 (3rd series): Multiple sclerosis and related disorders. — Elsevier B.V., 2014. — P. 231–266.

- 42.Hartung H-P., Aktas O., Menge T., Kieseier B.C. Immune regulation of multiple sclerosis / In: D.S. Goodin (ed). — Handbook of clinical neurology, Vol. 122 (3rd series): Multiple sclerosis and related disorders. — Elsevier B.V., 2014. — P. 3–14.
- 43.Hawker K., O'Connor P., Freedman M.S., Calabresi P.A., Antel J., Simon J., Hauser S., Waubant E., Vollmer T., Panitch H., Zhang J., Chin P., Smith C.H., OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial // *Ann Neurol.* — 2009. — Vol. 66(4). — P. 460–471. doi: 10.1002/ana.21867
- 44.Jarius S., Paul F., Aktas O. et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing // *J Neuroinflammation.* — 2018. — Vol. 15(1). — P. 134. doi:10.1186/s12974-018-1144-2
- 45.Jepson S., Vought B., Gross C.H., Gan L., Austen D., Frantz J.D., Zwahlen J., Lowe D., Markland W., Krauss R. LINGO-1, a transmembrane signaling protein, inhibits oligodendrocyte differentiation and myelination through intercellular self-interactions // *The Journal of biological chemistry.* — 2012. — Vol. 287(26). — P. 22184–22195.
- 46.Kapoor R., Ho P.R., Campbell N., Chang I., Deykin A., Forrestal F., Lucas N., Yu B., Arnold D.L., Freedman M.S., Goldman M.D., Hartung H.P., Havrdová E.K., Jeffery D., Miller A., Sellebjerg F., Cadavid D., Mikol D., Steiner D., Khabirov F. at all ASCEND investigators. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension // *Lancet Neurol.* — 2018. — Vol. 17(5). — P. 405-415. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30069-3.
- 47.Kappos L., Bar-Or A., Cree B.A.C., Fox R.J., Giovannoni G., Gold R., Vermersch P., Arnold D.L., Arnould S., Scherz T., Wolf C., Wallström E., Dahlke F., Khabirov F. et all EXPAND investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-

- blind, randomised, phase 3 study // *Lancet*. — 2018. — Vol. 391(10127). — P. 1263-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
48. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review // *Journal of Autoimmunity*. — 2014. — Vol. 48-49. — P. 134–142.
 49. Khaibullin T., Ivanova V., Martynova E., Cherepnev G., Khabirov F., Granatov E., Rizvanov A., Khaiboullina S. Elevated Levels of Proinflammatory Cytokines in Cerebrospinal Fluid of Multiple Sclerosis Patients. *Front Immunol*. — 2017. — Vol. 8. — P. 531. doi: 10.3389/fimmu.2017.00531.
 50. Kimura J. Electrically elicited blink reflex in diagnosis of multiple sclerosis. Review of 260 patients over a seven-year period / J. Kimura // *Brain*. — 1975. — Vol. 98 (3). — P. 413–426.
 51. Kingwell E., Zhu F., Marrie R.A., Fisk J.D., Wolfson C., Warren S., Profetto-McGrath J., Svenson L.W., Jette N., Bhan V., Yu B.N., Elliott L., Tremlett H. High incidence and increasing prevalence of multiple sclerosis in British Columbia, Canada: findings from over two decades (1991-2010) // *J. Neurol*. — 2015. — Vol. 262(10). — P. 2352–2363. doi: 10.1007/s00415-015-7842-0.
 52. Lassman H. The pathogenesis of multiple sclerosis: a pandect / H. Lassmann, K. Smith, H. Wekerle [et al.] // *M. Alpine's multiple sclerosis*. — Elsevier Inc., 2006. — 982 p. Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis // *Neurology* — 2014. — Vol. 83. — P. 278–286
 54. Lublin F.D., Reingold S.C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* — 1996. — Vol. 46. — P. 907–911.
 55. Lucchinetti C., Bruck W., Parisi J. et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination // *Ann Neurol* — 2000. — Vol. 47. — P. 707–717.

56. Martinelli Boneschi F., Vacchi L., Rovaris M., Capra R., Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* — 2013. — May 31;(5). — CD002127. doi: 10.1002/14651858.CD0021.
57. McDonald W.I., Compston A., Edan G. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis // *Ann Neurol.* — 2001. — 50. — P. 121–127
58. Mehta B.K. New hypotheses on sunlight and the geographic variability of multiple sclerosis prevalence // *J Neurol Sci* — 2010 — Vol. 292 (1–2) — P. 5–10.
59. Melendez-Torres G.J., Auguste P., Armoiry X., Maheswaran H., Court R., Madan J., Kan A., Lin S., Counsell C., Patterson J., Rodrigues J., Ciccarelli O., Fraser H., Clarke A. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of beta-interferon and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis: systematic review and economic evaluation // *Health Technol Assess.* — 2017. — Vol. 21(52). — P. 1-352. doi: 10.3310/hta21520.
60. Michels R. Long-latency reflexes, somatosensory evoked potentials and transcranial magnetic stimulation: relation of the three methods in multiple sclerosis / R. Michels, K. Wessel, S. Klöhn // *Electroencephalography and clinical neurophysiology.* — 1993. — Vol. 89 (4). — P. 235–241.
61. Montalban X., Hauser S.L., Kappos L., Arnold D.L., Bar-Or A., Comi G., de Seze J., Giovannoni G., Hartung H.P., Hemmer B., Lublin F., Rammohan K.W., Selmaj K., Traboulsee A., Sauter A., Masterman D., Fontoura P., Belachew S., Garren H., Mairon N., Chin P., Wolinsky J.S.; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis // *N Engl J Med.* — 2017. — Vol. 376(3). — P. 209–220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
62. Mulero P., Midaglia L., Montalban X. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy // *Ther Adv Neurol Disord.* — 2018. — 10;11:1756286418773025. doi: 10.1177/1756286418773025.

63. Multiple sclerosis / J.H. Noseworthy, C. Lucchinetti, M. Rodriguez, B.G. Weinshenker // NEJM. — 2000. — Vol. 343. — P.938 — 952.
64. Murray T.J. Multiple sclerosis: the history of a disease. — NY: Demos, 2005. — 594 p.
65. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria // Ann Neurol. — 2011. — Vol. 69. — P. 292–302.
66. Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols // Ann Neurol. — 1983. — 3. — P. 227–231.
67. Schaeffler N., Koepke S., Winkler L. et al. Accuracy of diagnostic tests in multiple sclerosis – a systematic review // Acta Neurol Scand — 2011. — Vol. 124. — P. 151–164.
68. Schumacher G.A., Beebe G., Kubler R.F. et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis // Ann N Y Acad Sci — 1965. — Vol. 122. — P. 522–568.
69. Sheikh S., Calabresi P.A., Giovannoni G., Kapoor R., Arnold D.L., Chai Y., Zhu B., Castrillo-Viguera C., Deykin A., Chang I. Predictors of an opicinumab treatment effect and identification of an efficacy subpopulation: a post hoc analysis of the SYNERGY study // Multiple Sclerosis Journal. — 2017. — Vol. 23. — Suppl. 3. — P. 353.
70. Sicotte N.L. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis: The Role of Conventional Imaging // Neurol Clin. — 2011. — Vol. 29. — P. 343–356.
71. Spitzer P., Lang R., Oberstein T.J., Lewczuk P., Ermann N., Huttner H.B., Masouris I., Kornhuber J., Ködel U., Maler J.M. A Specific Reduction in A β (1-42) vs. a Universal Loss of A β Peptides in CSF Differentiates Alzheimer's Disease From Meningitis and Multiple Sclerosis. Front Aging Neurosci. 2018 May 24;10:152. doi: 10.3389/fnagi.2018.00152.

72. Svenningsson A., Salzer J., Vågberg M., Sundström P., Svenningsson A..
Increasing prevalence of multiple sclerosis in Västerbotten County of Sweden // . Acta Neurol Scand. — 2015. — Vol.: 132. — P.: 389–394.
73. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria // Lancet Neurol. — 2018. — Vol. 17(2). — P. 162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. ЁI
74. Treatment of multiple sclerosis / N. Putzki, H-P. Hartung. — Bremen: UNI-MED, 2009. — 108 p.
75. Van der Knaap MS, Valk J. Magnetic resonance of myelin, myelination and myelin disorders. — Springer-Verlag, Berlin, — 2005. — 1084 p.
76. Venkatesan A., Johnson R.T. Infections and multiple sclerosis / In: D.S. Goodin (ed). — Handbook of clinical neurology, Vol. 122 (3rd series): Multiple sclerosis and related disorders. — Elsevier B.V., 2014. — P. 151–171.
77. Wingerchuk D.M., Carter J.L. Multiple Sclerosis: Current and Emerging Disease-Modifying Therapies and Treatment Strategies // Mayo Clin Proc. — 2014. — 89(2). — P. 225–240.
78. Zipoli V., Portaccio E., Hakiki B., Siracusa G., Sorbi S., Amato M.P. Intravenous mitoxantrone and cyclophosphamide as second-line therapy in multiple sclerosis: an open-label comparative study of efficacy and safety // J Neurol Sci. — 2008. — Vol. 266 (1-2). — P. 25–30.