

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

«Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**В.М. Алифирова, М.А. Титова, Н.Ф. Мусина, И.А. Жукова**

**ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ  
ЗАБОЛЕВАНИЯ  
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

ТОМСК  
Издательство СибГМУ  
2020

УДК 616.831-091.934(075.8)

ББК 56.127,40я73

Д 305

**Авторы-составители:**

**В.М. Алифирова, М.А. Титова, Н.Ф. Мусина, И.А. Жукова**

**Д 305 Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы: учебное пособие / В.М. Алифирова, М.А. Титова, Н.Ф. Мусина, И.А. Жукова. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2020. – 111 с.**

В пособии освещены основные аспекты этиологии, эпидемиологии и патогенеза первичных аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. Представлены вопросы диагностики и дифференциальной диагностики, подробно освещены неврологические проявления демиелинизирующих заболеваний. Основное место занимают вопросы патогенетического и симптоматического лечения данной группы болезней.

Учебное пособие разработано в соответствии с федеральными образовательными стандартами высшего образования по специальностям укрупненных групп 31.00.00 – Клиническая медицина, 32.00.00 – Науки о здоровье и профилактическая медицина.

Предназначено для неврологов, терапевтов, иммунологов и применения в процессе постдипломного образования по дисциплине «Неврология».

**УДК 616.831-091.934(075.8)**

**ББК 56.127,40я73**

**Рецензенты:**

**Бахтиярова К.З.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

**Смагина И.В.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой психиатрии, медицинской психологии и неврологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

*Утверждено и рекомендовано к печати учебно-методической комиссией ФПК и ППС ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 29.04.2020 г.).*

© Издательство СибГМУ, 2020

© Алифирова В.М., Титова М.А., Мусина Н.Ф., Жукова И.А., 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |           |
|---|-----------|
| ВВЕДЕНИЕ .....  | 5         |
| <b>Глава 1. ПОНЯТИЕ О ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ<br/>АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ .....</b> | <b>6</b>  |
| <b>Глава 2. РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ .....</b>  | <b>9</b>  |
| 2.1. Эпидемиология.....   | 9         |
| 2.2. Этиология и факторы риска.....   | 10        |
| 2.3. Патогенез .....  | 14        |
| 2.4. Клиническая картина.....   | 18        |
| 2.5. Оценка тяжести неврологического дефицита.....                              | 25        |
| 2.6. Диагностика и дифференциальная диагностика .....                           | 42        |
| 2.7. Лечение .....  | 54        |
| <b>Глава 3. ОСТРЫЙ РАССЕЯННЫЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ .....</b>                          | <b>73</b> |
| 3.1. Этиология и эпидемиология .....  | 73        |
| 3.2. Классификация и клиническая картина .....                                  | 73        |
| 3.3. Диагностика.....   | 75        |
| 3.4. Лечение .....  | 76        |
| <b>Глава 4. ОПТИКОНЕЙРОМИЕЛИТ .....</b>   | <b>78</b> |
| 4.1. Этиология и эпидемиология .....  | 78        |
| 4.2. Клиническая картина.....   | 79        |
| 4.3. Диагностика и дифференциальная диагностика .....                           | 79        |
| 4.4. Лечение и прогноз.....   | 80        |
| <b>Глава 5. СТВОЛОВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ.....</b>  | <b>82</b> |
| 5.1. Этиология и эпидемиология .....  | 82        |
| 5.2. Клиническая картина.....   | 82        |
| 5.3. Диагностика и дифференциальная диагностика .....                           | 83        |
| 5.4. Лечение .....  | 83        |
| <b>Глава 6. ПОПЕРЕЧНЫЙ МИЕЛИТ .....</b>   | <b>84</b> |
| 6.1. Этиология и эпидемиология .....  | 84        |
| 6.2. Классификация и клиническая картина .....                                  | 85        |

|   |            |
|---|------------|
| 6.3. Диагностика и дифференциальная диагностика ..... | 85         |
| 6.4. Лечение и прогноз.....                           | 86         |
| <b>Глава 7. ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ВАСКУЛИТЫ.....</b>           | <b>88</b>  |
| 7.1. Этиология и эпидемиология .....                  | 88         |
| 7.2. Клиническая картина.....                         | 88         |
| 7.3. Диагностика и дифференциальная диагностика ..... | 89         |
| 7.4. Лечение и прогноз.....                           | 90         |
| <b>ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ .....</b>                         | <b>91</b>  |
| <b>СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ .....</b>                      | <b>95</b>  |
| <b>ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.....</b>                | <b>98</b>  |
| <b>ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ.....</b>             | <b>99</b>  |
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>                        | <b>101</b> |
| <b>ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА .....</b>                | <b>103</b> |
| <b>РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА .....</b>                 | <b>110</b> |

## **ВВЕДЕНИЕ**

Болезни нервной системы уверенно входят в число наиболее распространенных заболеваний в мире. Среди неврологических недугов демиелинизирующие поражения центральной нервной системы (ЦНС) являются одной из самых сложных и актуальных проблем, в связи с высокой частотой их диагностики у лиц молодого возраста. Демиелинизирующие аутоиммунные заболевания являются следствием нарушения функционирования иммунной системы организма. Иммунитет человека представляет собой высоко организованную систему, в задачи которой входит не только защита от возбудителей инфекционных болезней, но и строгий контроль внутреннего генетического постоянства организма. Главной функцией иммунной системы является уничтожение белков, клеток и тканей, генетически отличающихся от собственных. Мишенью для иммунной системы не всегда выступают чужие клетки, уничтожению подвергаются и клетки собственного организма, изменившиеся генетически. Согласно теории иммунологической толерантности, в здоровом организме иммунная система не проявляет агрессию к собственным антигенам, что не дает развиваться иммунному ответу против собственных тканей. Однако, ситуация меняется при потере иммунотолерантности к собственным антигенам организма, в результате чего развивается аутоиммунное повреждение клеток [74].

## **Глава 1. ПОНЯТИЕ О ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

Аутоиммунные заболевания – это группа болезней, возникающих в результате синтеза антител или размножения агрессивных киллерных иммунных клеток против антигенов собственного организма, вследствие чего развивается иммунное воспаление, и происходит разрушение тканей. В качестве аутоантигенов могут выступать нуклеиновые кислоты, белки, фосфолипиды, стероиды, сахара. На сегодняшний день существует несколько теорий развития аутоиммунного процесса. Рассмотрим наиболее популярные из них.

**Теория системы игнорирования антигенов.** В здоровом организме суть игнорирования антигенов заключается в том, что антиген не может вызвать реакцию иммунной системы, если его концентрация ниже пороговой. Пороговая концентрация антигенов является одним из механизмов формирования аутоотолерантности и индукции иммунного ответа. Однако аутоотолерантность не может сформироваться по отношению к антигенам, представленным в организме в очень низких концентрациях. При этом иммунный ответ на такие антигены также не развивается из-за их малого количества. При патологических процессах или в определенных условиях концентрация таких антигенов может возрасти, как например, происходит при росте опухоли. В такой ситуации при достижении пороговой концентрации антигена развивается иммунный ответ к тканям, к которым в норме иммунная толерантность не была сформирована [25, 34].

**Теория забарьерных антигенов** заключается в том, что в организме есть антигены, которые в норме недоступны контакту иммунной системы, так как находятся за своеобразным тканевым «барьером». Это антигены хрусталика глаза, желез внутренней секреции и нервной системы, к которым отсутствует врожденная иммуноотолерантность. В результате патологического процесса забарьерные антигены становятся доступны для иммунной системы, в результате чего возникает иммунный ответ с синтезом специфических антител.

**Теория перекрестных антигенов (молекулярной мимикрии)** основана на том, что некоторые микроорганизмы имеют антигены, схожие с антигенами здоровых тканей организма человека. При попадании таких микробов в человеческий организм иммунная система

синтезирует антитела, которые поражают не только чужеродные антигены, но и похожие собственные.

Теория **суперантигенов** объясняет аутоиммунную реакцию как результат нарушения иммунного баланса со снижением Т-супрессорной функции и повышением активности Т-киллеров и Т-хэлперов. В результате такого дисбаланса любой патологический процесс приводит к выработке чрезмерного количества агрессивных клонов, повреждающих не только чужеродный агент, но и здоровые клетки своего организма [24].

Еще одна теория о причине аутоиммунных заболеваний гласит, что иммунная реакция организма против собственных тканей может развиваться из-за изменения генетической структуры клеток (в результате инфекции, дегенеративных процессов, деструкции или некроза). В этом случае измененная ткань и становится иммуногенной мишенью [37].

Вклад каждой из перечисленных теорий в механизм аутоагрессии оценить трудно. По-видимому, все они имеют место на той или иной стадии патологического процесса, что в конечном счете неизбежно приводит к развитию аутоиммунного заболевания – одного из основных проявлений патологии иммунной системы [2, 29, 17].

Аутоиммунными заболеваниями страдает около 6–8% населения Земли. На сегодняшний день насчитывается более 100 нозологических единиц аутоиммунного генеза. Как правило, эти заболевания диагностируются у лиц молодого возраста, в период от 18 до 45 лет, когда активность иммунной системы наиболее высока и подвержена влиянию половых гормонов. В клинической картине болезни чаще встречается хроническое течение, что связано с постоянным поддержанием тканевыми антигенами иммунной активности. Как правило, все аутоиммунные заболевания принято классифицировать в зависимости от органа-мишени или системы органов. С аутоиммунным процессом в клинической практике приходится сталкиваться врачам всех специальностей. К органонеспецифичным аутоиммунным болезням относят поражения соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит) и васкулиты (гранулематозные и негранулематозные). К органоспецифичным заболеваниям относят аутоиммунные болезни внутренних органов (аутоиммунный гепатит, неспецифический язвенный колит, первичный склерозирующий холангит), эндокринной системы (сахарный диабет, хронический аутоиммунный ти-

реоидит, первичная надпочечниковая недостаточность), кожи (буллезные дерматозы), крови (тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия), нервной системы. К аутоиммунным неврологическим заболеваниям относят патологические процессы, поражающие как центральный, так и периферический ее отдел. Поражение периферического отдела нервной системы проявляется в виде острой и хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, мультифокальной моторной невропатии, краниальной невропатии, ретробульбарного неврита, миастении. В группу аутоиммунных заболеваний ЦНС входят такие демиелинизирующие нозологии как рассеянный склероз, острый рассеянный энцефаломиелит, оптиконеуромиелит, стволовой энцефалит, поперечный миелит, изолированные церебральные васкулиты. Эти заболевания на сегодняшний день являются одной из самых частых причин стойкого неврологического дефицита в молодом возрасте, приводящего к нетрудоспособности и высокой степени инвалидизации. Количество аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний нервной системы постоянно растет. Современные радиологические, нейровизуализационные, иммунологические диагностические методы позволяют детально диагностировать и изучать иммунопатологические состояния на разных стадиях, тем самым расширяя и совершенствуя классификацию демиелинизирующих заболеваний нервной системы [3, 4, 5].



## Глава 2. РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

### 2.1. Эпидемиология

Рассеянный склероз (РС) является, пожалуй, самым распространенным аутоиммунным заболеванием центральной нервной системы среди лиц молодого возраста. Показатели распространенности РС в России и в мире последние десятилетия имеют тенденцию к увеличению [9, 10]. Это связано как с повсеместным использованием современного нейровизуализационного оборудования, так и с увеличением продолжительности жизни больных, обусловленным совершенствованием лечебных мероприятий, реабилитации и социальной помощи. Кроме того, отмечается и заметное увеличение возникновения новых случаев, то есть рост и истинной заболеваемости РС. По некоторым данным, за последние 70 лет заболеваемость РС в мире возросла в 5 раз [11, 14]. В среднем, заболеваемость ежегодно увеличивается с 2,0 до 3,4 случая на 100 тыс. населения земного шара. Заболевание стало чаще регистрироваться у детей, а также в географических регионах, где в недавнем прошлом диагностировалось достаточно редко [27, 36, 41]. В настоящее время в мире насчитывается, по разным оценкам, около 3 млн больных РС. Из них около 450 тыс. в Европе, свыше 350 тыс. в Америке. Таким образом, распространенность РС в целом, вероятно, составляет 1:1000 населения. В России на сегодняшний день насчитывается не менее 150 тыс. больных [50, 57]. В большинстве регионов нашей страны заболеваемость РС находится на среднем уровне. Чаще болезнь регистрируется в центральных областях России, несколько реже в Сибири и на Дальнем Востоке [63, 64, 73].

Систематизированные эпидемиологические исследования позволили сформулировать основные «классические» характеристики распространения РС [5, 6, 27, 61]:

- болеют преимущественно лица европейской расы;
- более высокая частота встречаемости РС в зонах, более удаленных от экватора;
- наличие семейного РС (5–10% от всех случаев РС);
- у 60% больных РС начинается в возрасте от 18 до 45 лет, средний возраст клинического начала колеблется в разных популяциях от 29 до 33 лет;

- более высокая частота РС у женщин, но у мужчин выше вероятность развития неблагоприятного прогрессирующего течения РС, особенно в возрасте старше 40 лет;
- показатели распространенности и заболеваемости РС могут значительно варьировать на соседних территориях и даже на одной территории, но в разные временные периоды;
- доказано изменение частоты РС среди перемещенного населения (мигрантов) при смене зон проживания в виде изменения риска развития заболевания в зависимости от возраста переезда. Лица, сменившие зону риска РС до пубертатного возраста, приобретали риск РС новой зоны проживания, тогда как те, кто переехал после пубертатного возраста – сохраняли риск зоны страны рождения;
- описаны «кластеры РС» – зоны резко повышенной частоты РС и «микрoэпидемии РС» – резкое увеличение заболеваемости РС на ограниченной территории в определенный временной промежуток;
- риск развития РС определяется суммой наследственных, внешних и социальных факторов.

## 2.2. Этиология и факторы риска

Данные многочисленных исследований позволили сформулировать гипотезу о РС как мультифакториальном заболевании, в возникновении которого определенную роль играет генетическая предрасположенность в виде особенностей иммунного ответа, определенного типа метаболизма и воздействие внешних факторов. Одним из весомых подтверждений роли наследственного фактора в этиологии РС является высокая конкордантность у монозиготных близнецов. Если один из близнецов болеет РС, то вероятность возникновения болезни у второго монозиготного близнеца достигает 30%, тогда как у гетерозиготного составляет лишь около 4%. Кроме того, примерно у 14% клинически здоровых монозиготных близнецов больных РС на МРТ обнаруживаются типичные для РС изменения [74, 75, 77, 83, 53]. По данным ряда исследователей величина относительного риска развития РС у родственников больных в 20–50 раз выше, чем в популяции в среднем. Так, если риск заболевания РС для популяции в целом составляет 0,2%, то в семьях больных риск развития РС для трех поколений достигает 20% [53, 54, 75]. В то же время, было установлено, что уменьшение относительного риска РС прямо пропорционально увеличению генетической дистанции по отношению к пробанду. На сегодняшний день

исследователями предложено более 150 различных генов-кандидатов для РС. Преимущественно, это гены, так или иначе вовлеченные в иммунный ответ, гены миелина, гены некоторых гормонов, а также ряд генов, определяющих дегенеративные изменения (например, гены апоптоза) и ремиелинизацию [71]. Наиболее вероятным является положение о полигенной основе предрасположенности к РС, то есть генотип больных складывается из множества независимых или взаимодействующих генов, каждый из которых вносит свою лепту в риск развития болезни.

Доказательством роли факторов внешней среды в этиологии РС служат результаты эпидемиологических исследований, выявившие определенные региональные различия заболеваемости и изменение риска развития болезни при миграции населения [1, 13, 19]. Давно замечено, что заболевание встречается в разных областях земного шара с разной частотой, и весьма зависит от географических зон: наиболее низкая заболеваемость регистрируется в зоне экватора и увеличивается по мере удаления от него к северу и к югу. Об определенной роли внешних факторов говорят и специальные миграционные исследования, которые показали, что если среди европейцев, рожденных и проживающих в Европе, риск заболеть РС достаточно велик, то европейцы, рожденные и проживающие, например, в Африке, болеют редко. И наоборот чернокожие африканцы, рожденные и проживающие в Америке или европейских странах, болеют РС значительно чаще, чем на своей этнической родине. В случае смены зоны проживания на риск возникновения РС оказывает влияние возраст, в котором эта смена произошла. Изучение заболеваемости мигрантов из зон высокого риска в зоны низкого риска развития РС (Израиль, Южная Африка, Гавайи) показывает, что переезд до 15-летнего возраста снижает степень риска развития этого заболевания. У европейцев, переехавших после 15-летнего возраста, сохраняется высокая степень риска, присущая месту рождения. Вместе с тем, в разных регионах с аналогичными природными условиями отмечаются значимые различия в частоте встречаемости РС: некоторые популяции (североамериканские индейцы, якуты, цыгане, испанцы, австралийские аборигены, новозеландские маори и некоторые другие национальности) устойчивы к РС, несмотря на проживание в зонах высокого риска.

Помимо географических факторов, имеет место определенное влияние и некоторых социально-экономических, экологических, этно-

графических факторов, особенности употребляемых населением пищевых продуктов [12, 23, 42, 51]. Не исключено, что имеет значение факт преобладания в диете городских жителей продуктов животного происхождения, большая частота использования искусственного вскармливания новорожденных, распространение курения, которое может влиять на иммуномодулирующие свойства Т- и В-лимфоцитов [66, 67]. Участие мясного питания в развитии РС связывают с влиянием на иммунорегуляцию белковых антигенов, которые, попадая в организм в детском возрасте при повышенном употреблении продуктов животного происхождения, могут стимулировать аутоиммунные реакции наподобие белков вирусов и бактерий по механизму перекрестного реагирования.

Инфекционная теория РС остается одной из самых актуальных за все время изучения этого заболевания. Еще в 1894 г. Pierre Marie высказывал предположение, что РС – инфекционное заболевание и что вскоре будут созданы методы лечения, аналогичные вакцине Пастера [55]. Многочисленные исследования продемонстрировали наличие вирусных антигенов или нуклеотидной последовательности в очагах РС, хотя до настоящего времени не выделен специфический патоген, вызывающий РС. Выделение вируса острого рассеянного энцефаломиелита М.С. Маргулисом, В.Д. Соловьевым и А.К. Шубладзе, обнаружение генома некоторых вирусов в склеротических бляшках умерших больных РС [38, 39] служат источником постоянного интереса к инфекционной теории заболевания. Косвенным подтверждением инфекционной теории РС служат и «вспышки» болезни, которые были описаны как «эпидемия РС» на Фарерских островах и в Исландии. До второй мировой войны на Фарерских островах, расположенных в Северном море и принадлежащих Дании, не было зарегистрировано ни одного случая РС. Однако после того как во время войны там были расквартированы 8 тыс. солдат британской армии, на Фарерах стали появляться больные РС. Это связывали с занесением на данные территории какого-то инфекционного агента. Но все попытки идентифицировать возбудителей РС до сих пор безуспешны. Поиски инфекционного триггера РС происходят с разной интенсивностью – от повышенного интереса до полного отрицания. На разных этапах изучения РС высказывались предположения о роли вирусов бешенства, простого герпеса, кори, собачьей чумки, Т-лимфоцитарного вируса человека I типа. Было показано, что у лиц, переболевших инфекционным мононуклеозом, вызываемым вирусом Эпштейн–Барр, риск развития РС в 5 раз

выше. Известны некоторые нейротропные вирусы, способные инфицировать олигодендроциты. Обсуждается и роль вируса герпеса 6-го типа в связи с его высокой нейротропностью [43, 46, 62]. Высказывалось и предположение, что РС вызывается ретровирусом, передающимся половым путем. В пользу этого приводятся следующие аргументы: распределение больных по полу и возрасту совпадает с таковым при транссексуальных инфекциях; связь возникновения РС с возрастом начала половой жизни; многие «вспышки» РС совпадают со значительным увеличением мужского населения на территории; схожесть заболевания с тропическим спастическим парапарезом, передающимся половым путем; РС часто встречается в открытых сообществах и очень редко – в изолированных. Однако, несмотря на всю привлекательность инфекционной теории РС для исследователей, вирус РС до настоящего времени не выделен и не идентифицирован. Кроме того, противовирусные антитела с примерно одинаковой частотой выявляются и при других воспалительных заболеваниях нервной системы, а повышение титров противовирусных антител в крови и ликворе больных РС далеко не всегда коррелирует с клинической картиной этого заболевания. В связи с этим некоторые исследователи полагают, что вирус является «пусковым» фактором, приводящим к «вторичной» болезни [47, 48].

В настоящее время активно обсуждается связь РС с какими-либо факторами внешней среды: составом воды, почвы (недостаточностью в ней микроэлементов – кобальта, меди, марганца, йода, цинка), особенностями питания (употребление в пищу большого количества животных жиров), освещенностью, инсоляцией и т.д.

В последнее время большое внимание уделяется содержанию в крови витамина D. От 90 до 100% его вырабатывается эндогенно под действием инсоляции, которая максимальна в странах Африки и Азии. В пищевых продуктах витамина D содержится очень мало (исключение составляет лишь рыбий жир). Помимо того, что витамин D влияет на содержание кальция в костях и поддержание метаболизма фосфора, он играет роль в иммуномодуляции и клеточной дифференциации. В частности, его активная формула может угнетать Th1-лимфоциты и увеличивать популяцию Th2-лимфоцитов, которые продуцируют противовоспалительные цитокины. В норме содержание витамина D в крови должно составлять не менее 80 нмоль/л. У многих пациентов с РС обнаруживается его дефицит – содержание этого витамина не превышает 25 нмоль/л [38].

Географические показатели распространенности РС могут быть связаны с экономическим развитием стран, которое, в свою очередь, определяет степень индустриализации и урбанизации.

Ретро- и проспективные исследования влияния курения на возникновение экзацербации РС выявили его дозозависимый эффект.

Несомненна и роль гормональных факторов в возникновении РС, как и других аутоиммунных заболеваний, которые значительно чаще встречаются у женщин. Хотя РС чаще встречается у женщин, у мужчин течение его, как правило, более агрессивное, они быстрее инвалидируются, чаще имеют неуклонно-прогрессирующее течение болезни. Показана связь гиперактивности гормональной оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники/половые железы с клиническим течением РС. В ранней фазе заболевания эта гиперактивность незначительна, но она возрастает при переходе в стадию прогрессирования. И особенно высока эта активность при первично-прогрессирующем течении РС. Таким образом, весьма вероятной представляется роль гормонов в развитии нейродегенеративных процессов, преобладающих на стадиях прогрессирования РС.

На сегодняшний день пока нет убедительных данных в пользу того, что причиной РС является тот или иной агент и к настоящему времени РС считают мультифакториальным заболеванием, развивающимся под воздействием факторов внешней среды при наличии генетической предрасположенности.

### 2.3. Патогенез

Основной морфологической особенностью, уникальной для РС, является наличие множественных округлых демиелинизированных участков с относительной сохранностью аксонов, в связи с чем заболевание получило свое название. Очаги РС могут появляться в любой зоне белого вещества, однако излюбленной локализацией являются перивентрикулярное белое вещество, зрительные нервы, ствол мозга, мозжечок и спинной мозг, что во многих случаях определяет клинические проявления [27].

Пусковые события цепи патогенеза РС развиваются в периферической крови. Здесь происходит первое распознавание антигенов Т-лимфоцитами. В качестве антигенпредставляющих клеток (АПК; англ. antigen-presenting cell, APC) выступают макрофаги и дендритные клетки. APC поглощают антиген, расщепляют его до стадии пептида,

запускают синтез антигена главного комплекса гистосовместимости II класса (ГКГП; англ. major histocompatibility complex, МНСII), экспрессируют на своей мембране комплекс «пептид+МНСII» и презентуют его Т-лимфоцитам. Происходит узнавание Т-клеточным рецептором представленного комплекса и CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты приобретают способность атаковать миелин. В активированном Т-лимфоците образуются транскрипционные молекулы, способные активировать гены цитокинов – это интерлейкины IL-2, IL-4 и интерферон-гамма. Активация генов интерлейкинов ведет к наступлению очередной фазы иммунного ответа – размножению антиген-специфичного клона Т-лимфоцитов. Эта фаза называется клональной экспансией [29].

После этого CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты делятся на две популяции – Т-хелперы первого и второго типа (Th1 и Th2), секретирующие провоспалительные (Th1) и противовоспалительные (Th2) цитокины. Цитокины представляют собой низкомолекулярные белки, которые, контактируя с рецепторами на иммунных клетках, обеспечивают множественные взаимодействия между ними в ходе иммунного ответа. Одной из особенностей цитокинов, существенно затрудняющей изучение конкретных механизмов их участия в развитии заболеваний, является то, что они проявляют многообразную активность и функционируют по принципу сети, т.е. продукция одного из цитокинов приводит к образованию или проявлению активности другого [64, 65]. К провоспалительным цитокинам относят продуцируемые Th1 интерлейкин-2 (IL-2), лимфотоксин и интерферон-гамма. Эти цитокины активируют цитотоксические CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты, натуральные киллеры (англ. natural killer, NK) и макрофаги, что усиливает иммунный ответ. Клетки субпопуляции Th2 осуществляют продукцию противовоспалительных IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, которые подавляют активность макрофагов, но в то же время обеспечивают основную помощь в развитии гуморального иммунного ответа, активируя В-клетки и стимулируя синтез антител. Как в очагах демиелинизации, так и в сыворотке больных РС выявляются антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ, англ. myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) и к основному белку миелина (ОБМ, англ. myelin basic protein, MBP) [76].

Хотя воспаление, несомненно, является важным аспектом, вносящим вклад в повреждение тканей при РС, является ли оно первичным или вторичным событием при формировании очагов, остается неясным. Воспаление отмечается при многих заболеваниях ЦНС, включая

травматическое поражение мозга или инсульт, однако они не сопровождаются появлением воспалительных демиелинизированных очагов, несмотря на наличие Т-клеток, активированных против протеинов миелина [80]. Анализируя роль воспаления в патогенезе РС, необходимо также учитывать, что воспаление в ЦНС имеет свои уникальные особенности, отличающие его от воспаления в других органах из-за наличия гематоэнцефалического барьера (ГЭБ, англ.: blood-brain barrier, BBB), который обеспечивает относительную изоляцию мозга от циркулирующих клеточных и молекулярных элементов иммунной системы. ГЭБ представляет собой целый клеточный комплекс, включающий цереброваскулярные эндотелиальные клетки, соединенные тесными контактами, астроглию, перициты, периваскулярные макрофаги и базальную мембрану. В нормальных условиях ГЭБ регулирует проникновение в мозг эндогенных компонентов и экзогенных веществ, например, лекарств, а также контролирует клеточную инфильтрацию, поддерживая ее на более низком уровне, чем в периферических органах. Эндотелиальные клетки формируют плотный барьер на пути клеток иммунной системы, исключая небольшое количество моонуклеаров, включая активированные Т-лимфоциты. В норме в ЦНС наблюдается низкая экспрессия антигенов главного комплекса гистосовместимости, небольшое количество антиген-представляющих клеток и отсутствие общего лимфатического дренажа, что и послужило основанием к заключению, что ЦНС является иммуно-привилегированной зоной [60, 67]. Мигрируя в ЦНС, воспалительные клетки сначала должны пенетрировать ГЭБ и накопиться в периваскулярном или субарахноидальном пространстве. Предполагается, что в физиологических условиях только активированные клетки либо Т-клетки памяти могут проникать через неповрежденный ГЭБ в периваскулярное или субарахноидальное пространство, независимо от специфичности антигенов ЦНС. У больных РС проницаемость ГЭБ повышается, что является одним из критических звеньев в патогенезе этого заболевания.

При развитии иммунного воспаления Т-клетки персистируют в ЦНС и запускают местный воспалительный процесс. В результате этого провоспалительные цитокины стимулируют клетки паренхимы ЦНС к выработке хемокинов [45], которые в свою очередь также могут влиять на ГЭБ и привлекать антиген-неспецифические воспалительные клетки в новые места воспаления [66]. После того, как аутореактивные клетки проникли в ЦНС, они начинают повреждать экстрацеллюлярный матрикс путем продукции матриксных металлопротеиназ



(ММП, англ.: matrix metalloproteinase, MMP), в частности MMP9. Эти энзимы вовлечены в протеолиз компонентов миелина, кроме того, они участвуют в регуляции продукции цитокинов, включая ФНО- $\alpha$ , играют роль в регуляции программированной клеточной гибели путём разрушения клеточно-матриксных контактов [58, 84]. Провоспалительные цитокины активируют макрофаги, которые участвуют в повреждении ткани и демиелинизации.

Несмотря на документированную роль Т-клеток в патогенезе РС, в течение последних лет значительно возрос интерес к важности В-клеток и антител в развитии этого заболевания [67]. Предполагается, что воспаление в ЦНС, вызванное Т-клетками, приводит к активации локальных макрофагов и микроглии, сопровождающееся повышением проницаемости ГЭБ. При развитии демиелинизации, вызванной факторами гуморального иммунитета, прежде всего, происходит накопление В-клеточных клонов в ЦНС. Эти клоны продуцируют моноклональные антитела, которые могут повреждать ткань различным путем. Антитела могут прямо связывать антигены миелина, с последующей активацией классического каскада комплемента, что ведет к лизису и гибели клетки [77]. На участие антител в патогенезе РС указывает также выявление олигоклональных иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости больных РС, причем эти иммуноглобулины синтезируются интратекально В-лимфоцитами [18].

Помимо мультифокального воспалительного компонента и демиелинизации в последнее время особое внимание уделяется и процессу дегенерации при РС. Именно постепенная аксональная гибель и является причиной неуклонного нарастания инвалидизации больных. В современной литературе обсуждается несколько механизмов дегенерации аксонов при РС. При остром демиелинизирующем процессе в качестве основных причин гибели аксонов рассматриваются: аккумуляция белка, предшественника амилоида; прямое повреждение протеолитическими ферментами, матричными металлопротеиназами, провоспалительными цитокинами, продуктами окислительных свободно-радикальных реакций; глутамат-опосредованная эксайтотоксичность; цитотоксическое влияние CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов путем непосредственного высвобождения цитолитических молекул перфорина [44]. Выявление значительного аксонального повреждения на этапе острой воспалительной диссеминации позволило доказать, что процессы дегенерации нервной ткани имеют место уже с самого начала РС.

Если на этапе ремиттирующего РС преобладает иммуно-опосредованная аксональная дегенерация, то при хроническом течении болезни преобладает дегенерация вследствие нарушения трофической функции миелина и энергетического дисбаланса. Хронически демиелинизированные волокна не в состоянии поддерживать нормальный обмен  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^+$ , что ведет к избыточному удалению  $\text{Na}^+$  из клетки с чрезмерным поступлением повреждающих ионов  $\text{Ca}^+$  внутрь аксона. Увеличение уровня внутриклеточного  $\text{Ca}^+$  активирует ферменты, что ведет к повреждению ДНК, продукции свободных радикалов, высвобождению цитохрома С, уменьшению продукции аденозинтрифосфата с последующим нарушением аксонального транспорта и гибелью аксона. Несмотря на то, что механизмы развития аксонального повреждения могут отличаться на различных стадиях заболевания, митохондриальные нарушения с изменением энергетического метаболизма являются общим процессом, приводящим как к гибели аксона в очагах острой демиелинизации, так и к хронической аксонопатии при прогрессирующем течении РС.

## 2.4. Клиническая картина

Выявление у пациента неврологических симптомов, которые изменяются с течением времени (т.е. выявление «диссеминации во времени и в пространстве» типичных для РС очагов), наряду с исключением других причин, которые могли бы объяснить выявленные клинические признаки, позволяют в большинстве случаев установить верный диагноз. Для РС типичны эпизоды неврологических нарушений, вслед за которыми наступает стабилизация состояния с уменьшением или полным исчезновением симптомов. Эти эпизоды (обострение или «экзацербация») могут продолжаться часы или дни, может быть постепенное ухудшение в течение нескольких недель, иногда имеет место острейшее, молниеносное развитие. В зависимости от течения и варианта болезни эти симптомы могут персистировать или медленно проходить в течение нескольких недель, месяцев вплоть до полного исчезновения. Так, у больных с ремиттирующим типом течения РС (встречается у 80% больных), симптомы появляются и нарастают в течение нескольких дней, затем состояние больного стабилизируется, а в последующие несколько недель наступает улучшение – спонтанное или вследствие использования кортикостероидов [49].

Стойкие симптомы поражения ЦНС могут развиваться после обострений и заболевание может прогрессировать (вторично-прогрессирующее течение РС). У некоторых пациентов заболевание характеризуется постепенным прогрессированием.

В соответствии с международной классификацией, выделяют четыре типа течения РС, представленных в таблице 1. Это ремиттирующий, вторично-прогрессирующий, первично-прогрессирующий и прогрессирующий с обострениями типы течения [30, 33, 72].

Таблица 1

*Типы течения РС*

| <b>Тип течения</b>             | <b>Частота</b> | <b>Определение</b>   |
|--------------------------------|----------------|--|
| Ремиттирующий                  | 65–85%         | Эпизоды резкого ухудшения заболевания с последующим восстановлением и стабилизацией между обострениями                                 |
| Вторично-прогрессирующий       | 15–25%         | Постепенное нарастание симптомов с эпизодами (или без них) обострений у пациентов, течение болезни у которых раньше было ремиттирующим |
| Первично-прогрессирующий       | 10%            | Постепенное, изначально медленное нарастание симптомов без четких периодов обострений  |
| Прогрессирующий с обострениями | (<5%)          | Медленно-прогрессирующее течение в начале болезни с последующими обострениями  |

Ремиттирующий тип течения РС является самым частым и считается «типичным». По данным исследования большой когорты пациентов, ремиттирующее течение отмечается у 66–85% пациентов. При этом, широко принятым является представление о том, что именно с обострениями связан накапливающийся и нарастающий со временем стойкий неврологический дефицит. Это, в свою очередь, и приводит через тот или иной промежуток времени, варьирующий у разных пациентов, к переходу заболевания в фазу вторичного прогрессирования. В то же время, связь между обострениями и прогрессированием неврологического дефицита далеко не очевидна.

*Ремиттирующий и вторично-прогрессирующий типы течения РС.* Ремиттирующий тип течения является наиболее типичным для РС. Некоторые признаки и симптомы встречаются преимущественно на ранних стадиях заболевания. Зачастую болезнь начинается у женщин

после родов или прерывания беременности, а также после окончания периода лактации.

Больные могут жаловаться на двоение или «размытость» перед глазами, нарушения чувствительности, слабость в одной или двух конечностях, неустойчивость и шаткость при ходьбе, дрожание, нарушение мочеиспускания, плохую переносимость жары. Некоторых пациентов беспокоят частые, кратковременные и стереотипные расстройства, такие как пароксизмальные боли или парестезии, тригеминальная невралгия, эпизодическая шаткость или дизартрия, повышение тонуса в конечностях при изменении позы, головокружение. Эти симптомы в начале заболевания так же говорят о большой вероятности РС у больного.

*Исследование чувствительности* не является очень надежным методом оценки объективного статуса больного из-за субъективности этого метода. Однако некоторые признаки, как наиболее ранние, встречаются часто у больных РС. Среди них:

- восходящее онемение, начинающееся в стопах;
- онемение в обеих руках или ногах;
- гемипарестезии;
- дизестезия в разных участках тела;
- общая непереносимость жары.

Чаще можно выявить симптомы поражения задних столбов спинного мозга, такие как снижение вибрационной чувствительности, нарушение мышечно-суставного чувства, чем симптомы поражения спиноталамического пути.

*Глазодвигательные расстройства* являются одними из частых симптомов. Диплопия у больных РС обычно является симптомом двусторонней частичной или полной *межъядерной офтальмоплегии*, которая заключается в невозможности внутренней прямой мышцы участвовать в боковом взоре при сохраненной ее функции в акте конвергенции. Это является следствием поражения тех волокон, которые соединяют ядро приводящей мышцы с ядром VI нерва – волокон медиального продольного пучка. При локализации патологического очага в среднем мозге страдает также конвергенция. В случае же вовлечения каудальных отделов медиального продольного пучка (на уровне моста мозга), выявляется парез наружной прямой мышцы и нистагм, при этом конвергенция не нарушается. При одностороннем поражении симптомы могут ограничиваться лишь замедлением приведения гомолатерального глазного яблока, иногда с нистагмом отводимого глаза.

Для лучшего выявления этого феномена может использоваться довольно простой прием: пациента просят совершать быстрые переменные движения глаз – смотреть в стороны. Реже встречается синдром, описанный как «полуторный» (англ.: one and a half-syndrome): при поражении каудальных отделов медиального продольного пучка и парамедианной мостовой ретикулярной формации определяется парез горизонтального взора на гомолатеральной стороне и межъядерная офтальмоплегия при взгляде в противоположную сторону. Преходящий парез наружной прямой мышцы вследствие поражения VI нерва также описан как частый признак РС, однако изолированное вовлечение в патологический процесс III и IV пары черепных нервов проявляется довольно редко.

Односторонний *неврит зрительного нерва (ретробульбарный неврит, оптический неврит)* – очень частый начальный симптом РС. Он проявляется «размытостью» предметов перед глазами, изменениями цветовосприятия, дефектами в поле зрения (часто центральная или парацентральная скотомы), возможны боли в ретроорбитальной области, появляющиеся при движении глаз. Иногда симптомом заболевания в начальной стадии является нарушение восприятия яркости и глубины цвета. Проявления ретробульбарного неврита нарастают, как правило, в течение нескольких дней, вплоть до значительного снижения остроты зрения или слепоты.

Эти признаки часто требуют проведения нейроофтальмологического обследования, магнитно-резонансной томографии зрительных нервов и исследования зрительных вызванных потенциалов для определения степени повреждения зрительного нерва. При этом фундоскопия может не выявить никакой патологии: глазное дно, в частности, диск зрительного нерва, выглядят нормальными. С этим вариантом симптома клинической диссоциации даже связан афоризм: «не видит ни пациент, ни врач». При распространении воспалительного процесса в зрительном нерве дистально на глазном дне можно выявить картину папиллита.

Через 3–4 недели после начала ретробульбарного неврита начинает формироваться атрофия зрительного нерва, что часто проявляется побледнением височных половин дисков, однако этот симптом требует осторожной интерпретации, поскольку его переоценка может привести к неверному заключению. Острота зрения начинает улучшаться и, зачастую, полностью восстанавливаться, в большинстве случаев через 1–2 недели.

В разные периоды болезни может поражаться и другой, ранее интактный, зрительный нерв. При ретробульбарном неврите также может выявляться зрачковый феномен Маркуса–Гунна, который заключается в уменьшении реакции зрачка на свет на стороне пораженного зрительного нерва. Причем, если закрыть интактный глаз, то зрачок на пораженной стороне уменьшается в размерах, как и на «здоровой» стороне, т.е. снижена прямая, но сохранена содружественная реакция зрачка пораженного глаза на свет.

*Мышечная слабость* часто сочетается с признаками поражения центрального мотонейрона, такими, как спастичность, гиперрефлексия и патологические знаки. Снижение поверхностных брюшных рефлексов также является признаком поражения пирамидного тракта. Однако этот симптом встречается примерно у 20% здоровых взрослых людей, в связи с чем изолированно не может служить надежным клиническим признаком заболевания. Наиболее частым начальным признаком является нижний парапарез, но мышечная слабость может вначале быть только в одной конечности (монопарез) или сразу во всех (тетрапарез).

Поскольку болезнь прогрессирует, первоначальные симптомы могут усиливаться, кроме того, могут появиться новые. Наиболее типичными в «развернутый» период заболевания являются следующие симптомы:

- *Пирамидная система*

- мышечная слабость (моно- или парапарезы, гемипарезы, тетрапарезы);
- высокий мышечный тонус по спастическому типу, что приводит к спастической походке;
- патологические знаки (симптом Бабинского, Гоффманна, Оппенгейма, Россолимо, Менделя–Бехтерева, Жуковского);
- дизартрия вследствие поражения мышц, участвующих в артикуляции.

- *Мозжечковая система*

- нарушение координации (нарушение пальце-носовой и пяточно-коленной проб, неловкость в руках при выполнении точных движений);
- замедленность быстрых повторяющихся движений (пронация-супинация, адиадохокинез, т.д.);
- атактическая походка;

- скандированная речь;
- нарушение равновесия.
  - *Чувствительная система*
- симптом Лермитта (ощущение прохождения электрического тока вдоль позвоночника при сгибании шеи);
- боли, дизестезия;
- парестезии;
- онемение;
- признаки поражения задних столбов спинного мозга (уменьшение вибрационной чувствительности и проприоцепции, положительная проба Ромберга – пошатывание при стоянии с закрытыми глазами).
  - *Нарушение мочеиспускания*
- Императивные позывы, неудержание мочи;
- спастическая задержка мочи и неполное опорожнение мочевого пузыря;
- увеличенная частота мочеиспускания (все эти симптомы могут быть также проявлением инфекции мочевых путей, которая является частым осложнением нейрогенных нарушений мочеиспускания).
- *Половая дисфункция*
- эректильная дисфункция (у мужчин);
- нарушение lubricации (у женщин).
- *Пароксизмальные нарушения*
- эпилептические приступы, которые не являются типичными для РС, однако их частота у этих пациентов в 4 раза выше, чем в популяции в целом;
- приступы стволовых тонических судорог, развивающиеся внезапно, часто после активных движений или гипервентиляции; эти приступы проявляются тоническим, практически всегда болезненным, сокращением мышц, длящимся до минуты, сознание при этом полностью сохраняется; к редким симптомам также относится приступообразное локальное снижение мышечного тонуса (например, внезапно развивающаяся слабость мышц верхнего века); частота подобных приступов может достигать до десятков в день;
- пароксизмальная дистония;
- тригеминальная невралгия;

- приступообразная атаксия;
- пароксизмальная дизартрия.

Офтальмологическое обследование обычно выявляет бледность диска зрительного нерва, его атрофию. Некорректируемое снижение остроты зрения, нечеткость зрения часто сочетаются с центральными скотомами или другими дефектами поля зрения. Отмечается также двоение, нистагм, межъядерная офтальмоплегия.

Редкими, но представляющими большую проблему, являются симптомы: недержание кала, затруднение глотания, нарушение слуха и паралич мимической мускулатуры (паралич Белла).

Все вышеупомянутые признаки могут усиливаться под влиянием высокой температуры, например, высокая температура и влажность окружающей среды, принятие горячей ванны.

Многие больные жалуются на общую слабость, которая усиливается в послеобеденное время и при увеличении температуры тела (симптом Утхоффа). Расстройства высших мозговых функций (афазия, апраксия, повторяющиеся эпилептические приступы, изменение полей зрения и ранняя деменция), а также экстрапирамидные расстройства (хорея, акинетико-ригидный синдром) лишь в очень редких случаях доминируют в клинической картине. Напротив, ухудшение познавательных функций, депрессия и эмоциональная лабильность – довольно частые симптомы болезни в развернутую стадию.

Общая слабость, быстрая утомляемость (синдром хронической усталости) также нередко существенно ограничивают активность больного, даже при отсутствии выраженного пареза. В отличие от слабости, связанной с депрессией, выраженность этого синдрома изменяется под воздействием температуры и колеблется в течение дня, уменьшается после короткого периода отдыха. Слабость, связанная с депрессией, обычно описывается больным как общий упадок сил, энергии и обычно сопровождается другими проявлениями депрессии (например, нарушением сна).

*Первично-прогрессирующий тип течения РС.* Этот тип развития болезни встречается примерно одинаково часто среди мужчин и женщин, а по некоторым данным, даже преобладает у мужчин, в отличие от ремиттирующего типа течения РС. Заболевание, протекающее как первично прогрессирующее, начинается в более старшем возрасте (в среднем около 40 лет).

У больных РС с первичным прогрессированием заболевание начинается, как правило, с медленно развивающегося нижнего парапареза



(«хроническая прогрессирующая миелопатия»). В последующем могут присоединиться когнитивные и зрительные нарушения, симптомы поражения ствола мозга и мозжечка, нарушение функций мочевого пузыря, кишечника и сексуальные расстройства. При этом прогрессирующий нижний парапарез доминирует в клинической картине с самого начала заболевания.

Реже встречаются такие симптомы, как медленно прогрессирующее ухудшение зрения, прогрессирующая гемиплегия и прогрессирующие стволочно-мозжечковые нарушения. Когнитивные нарушения не являются типичными для этой формы и встречаются довольно редко. Так, если при вторично-прогрессирующем течении РС когнитивные нарушения выявляются у 53% пациентов, то при первичном прогрессировании заболевания – лишь у 7% больных такого же возраста и с такой же степенью двигательных расстройств [57]. При проведении МРТ количество очагов поражения в головном мозге у таких пациентов меньше, чем у больных с ремитирующим и вторично-прогрессирующим РС. Однако чаще встречаются очаги в спинном мозге.

Для того, чтобы с достоверностью судить о прогрессировании заболевания, необходимо наблюдение за больным в течение довольно продолжительного времени – по разным данным от 6 мес. до 2-х лет. Кроме того, сбор анамнеза должен быть очень тщательным. Так, при детальном опросе, некоторые пациенты вспоминают, что задолго до наступления прогрессирующей фазы болезни у них выявлялись эпизоды чувствительных нарушений, головокружение, диплопия, нарушение зрения, которые в то время не расценивались как «дебют» рассеянного склероза. Течение болезни у таких пациентов не должно оцениваться как первично-прогрессирующее.

У некоторых пациентов (<5% случаев) сначала болезнь развивается как медленно прогрессирующий процесс, но в последующем развиваются четкие обострения. В таких случаях говорят о прогрессирующем с обострениями РС.

## **2.5. Оценка тяжести неврологического дефицита**

При исследовании неврологического статуса у больных рассеянным склерозом с целью количественной оценки традиционно применяется расширенная шкала инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Шкала неврологического дефицита используется для клинической оценки функционального состояния проводящих систем

при РС и содержит семь разделов. Использование данной шкалы позволяет не только получить углублённую клиническую характеристику, но и проводить динамическое наблюдение за течением заболевания. [5, 21].

Оценка с использованием данной шкалы подразумевает два этапа. На первом этапе производится градация степени выраженности нарушений с каждой из семи функциональных систем (functional system, FS): зрительной, стволовой, пирамидной, мозжечковой, чувствительной, тазовой и церебральной. В каждом из разделов отражена условная классификация нарушений функции каждой системы в баллах, от менее до более выраженных. Степень выраженности нарушений оценивается по каждой системе в отдельности (от FS1 до FS7) от 0 до 5 или 6 баллов, где 0 соответствует полной сохранности функции, а 5 или 6 – полной ее утрате.

Для получения объективных данных, перед проведением оценки врач должен осведомиться о состоянии пациента, чтобы убедиться, что на оценку не повлияют такие факторы как гипертермия или чрезмерное утомление. Нарушения функциональных систем, не связанные с РС (например, отсутствие конечности, миопия или врожденный страбизм) не оцениваются.

Далее подробно рассмотрим каждую из функциональных шкал.

### ***FS 1 – функции зрения***

Особые указания: острота зрения оценивается по таблице Снеллена. При оценке полей зрения термином «малая» скотома выявляется только при специальном обследовании, но не обнаруживается самим пациентом; «большая» скотома обнаруживается пациентом как дефект зрения.

Предпочтительно исследование остроты зрения с коррекцией. При заполнении бланка необходимо сделать отметку о наличии или отсутствии коррекции на момент проведения осмотра (в оригинальном бланке Neurostatus scoring отметка выставляется в одной из ячеек, где СС – с коррекцией, SC – без коррекции).

#### **Балл по FS 1:**

0. Норма.
1. Бледность диска и/или малая скотома и/или острота зрения (с коррекцией) на худшем глазу менее 30/30 (1,0 острота зрения – 10 строка таблицы оценки), но более 20/30 (0,67 – 6–7 строка).

2. На худшем глазу большая скотома и/или максимальная острота зрения (с коррекцией) на худшем глазу менее 20/30 до 20/59 (0,67–0,34 – 6–3 строка).
3. На худшем глазу большая скотома или умеренное сужение поля зрения и/или максимальная острота зрения (с коррекцией) от 20/60 до 20/99 (0,33–0,2 – 3–2 строка).
4. На худшем глазу выраженное сужение поля зрения и/или максимальная острота зрения (с коррекцией) от 20/100 до 20/200 (0,1–0,2 – 2–1 строка); либо имеются нарушения, перечисленные в п.3, и максимальная острота зрения на лучшем глазу не более 20/60 (0,3 – 3 строка).
5. На худшем глазу максимальная острота зрения (с коррекцией) менее 20/200; либо нарушения, перечисленные в п. 4 и максимальная острота зрения на лучшем глазу не более 20/60 (0,3 – 3 строка).
6. Нарушения, перечисленные в п. 5, и максимальная острота зрения на лучшем глазу не более 20/60 (0,3 – 3 строка).

*\*Для расчета балла по шкале EDSS необходимо выполнить конверсию балла, полученного по FS1 в меньший балл в следующем соответствии:*

|                    |   |   |   |   |   |   |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|
| Балл по шкале FS1  | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Балл по шкале EDSS | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 |

(после конверсии)

Например, у пациента, имеющего балл по *FS1*=4 при расчете степени инвалидизации по шкале EDSS будет использоваться конвертированный балл, равный 3.

### ***FS 2 – стволовые функции***

Критерии оценки степени выраженности нистагма:

- «легкий» – вызываемый отклонением взора в крайних отведениях, выраженностью менее степени умеренного;
- «умеренный» – постоянный нистагм при отклонении взора на 30°, пациент может ощущать или не ощущать данное нарушение;
- «выраженный» – постоянный спонтанный нистагм и/или грубый нистагм в любом направлении, влияющий на зрительную функцию, полная межъядерная офтальмоплегия с постоянным нистагмом при отведении глазных яблок, осциллопсия.

Критерии оценки степени выраженности глазодвигательных расстройств:

0 – нет нарушений;

1 – только признаки: легкая слабость глазодвигательных мышц, выявляемая при осмотре, не вызывающая двоение или дискомфорт у пациента;

2 – легкая: слабость глазодвигательных мышц, выявляемая при осмотре, вызывающая двоение или дискомфорт у пациента или очевидный неполный паралич (ограничение) движения глаза в одном направлении, о котором пациент не осведомлен;

3 – умеренная: очевидный неполный паралич движения глаза в одном направлении, о котором пациент осведомлен; или полное отсутствие движения глаза в одном направлении.

4 – выраженная: полное отсутствие движения глазного яблока более, чем в одном направлении.

Критерии оценки степени выраженности нарушений функции тройничного нерва:

0 – нет нарушений;

1 – только признаки;

2 – легкая: клинически выявляемое онемение в зоне иннервации, о котором пациент осведомлен;

3 – умеренная: нарушено распознавание острого и тупого в зоне иннервации 1,2 или 3 ветвей тройничного нерва; невралгия тройничного нерва на момент осмотра или случившаяся не позднее 24 ч до осмотра;

4 – выраженная: полная потеря способности распознавать острое и тупое или полная потеря чувствительности в зоне иннервации всех ветвей тройничного нерва с одной или обеих сторон.

Критерии оценки степени выраженности слабости мимической мускулатуры:

0 – нет нарушений;

1 – только признаки;

2 – легкая: клинически выявляемая слабость, о которой пациент осведомлен;

3 – умеренная: неполный лицевой паралич, такой как слабость закрытия глаза, которая требует применения повязки на ночь или слабость закрытия рта, что приводит к слюнотечению;

4 – выраженная: полный односторонний или двусторонний лицевой паралич с лагофтальмом или затруднением удержания жидкости в полости рта.

Критерии оценки степени выраженности нарушений слуха:

0 – нет нарушений;

1 – только признаки: снижено ощущение шума потирания пальцев около уха или имеет место положительная проба Вебера, но пациент не осведомлен о наличии дефекта слуха;

2 – легкая: те же признаки, что и в предыдущем пункте, но пациент осведомлен и снижении слуха;

3 – умеренная: пациент не слышит шума потирания пальцев около уха с одной или двух сторон, пропуск нескольких слов шепотной речи;

4 – выраженная: пропуск большинства или всех слов шепотной речи.

Критерии оценки степени выраженности дизартрии:

0 – нет нарушений;

1 – только признаки;

2 – легкая: клинически выявляемая дизартрия, о которой пациент осведомлен;

3 – умеренная: явная дизартрия при обычном разговоре, влияющая на разборчивость речи пациента;

4 – выраженная: неразборчивая речь;

5 – невозможность говорить из-за дизартрии.

Критерии оценки степени выраженности дисфагии:

0 – нет нарушений;

1 – только признаки;

2 – легкая: затруднения при глотании жидкости;

3 – умеренная: затруднения при глотании жидкости и твердой пищи;

4 – выраженная: из-за нарушения глотания пациент нуждается с специальным протертым питанием;

5 – невозможность глотания.

Критерии оценки степени выраженности нарушений других черепных нервов:

0 – нет нарушений;

1 – только признаки – клинически обнаруживаемые нарушения, которые не ощущаются пациентом;

2 – легкое нарушение – клинически обнаруживаемые нарушения, которые ощущаются пациентом;

3 – умеренное нарушение;

4 – выраженное нарушение.

## **Балл по FS 2:**

0. Норма.
1. Только признаки.
2. Умеренный нистагм и/или другие легкие нарушения.
3. Выраженный нистагм и/или выраженная слабость глазодвигательных мышц и/или умеренное нарушение функций других черепных нервов.
4. Выраженная дизартрия и/или другие выраженные нарушения.
5. Неспособность глотать и/или говорить.

## ***FS 3 – пирамидные функции***

Критерии оценки степени выраженности пареза:

- 0 баллов – произвольные движения полностью отсутствуют;
- 1 балл – видимые единичные произвольные сокращения мышц без видимого движения в суставе;
- 2 балла – объём движений в суставе значительно снижен, движения возможны без преодоления силы тяжести по плоскости;
- 3 балла – значительное сокращение объёма движений в суставе, мышцы способны преодолеть силу тяжести, возможность отрыва конечности от поверхности.
- 4 балла – лёгкое снижение силы мышц, при полном объёме движения, возможно преодоление сопротивления, но не полная сила;
- 5 баллов – нормальная сила мышц с полным объёмом движений.

*\*Сила для конечности или группы мышц выставляется по самой слабой мышце в группе или конечности.*

Для оценки мышечной силы настоятельно рекомендуется применение дополнительных проб, таких как ходьба на пятках, носках, прыжки на месте.

Критерии оценки функциональных проб:

Пронация или опущение верхних конечностей (верхняя проба Барре)

- 0 – отсутствует;
- 1 – легкая;
- 2 – выраженная.

Позиционный тест для нижних конечностей (нижняя проба Барре)

- 0 – отсутствует;
- 1 – легкая;
- 2 – возможно удержание ног только поочередно;

3 – невозможно удержание одной поднятой ноги.

Ходьба на пятках/носках

0 – сохранена;

1 – затруднительна;

2 – невозможна.

Прыжки на месте на одной ноге

0 – норма (11 прыжков и более);

1 – затруднительна (6–10 прыжков);

2 – нарушена (1–5 прыжков);

3 – невозможно.

Критерии оценки степени выраженности рефлексов:

Сухожильные рефлексы

0 – рефлекс отсутствует;

1 – рефлекс снижен;

2 – рефлекс средней живости (норма);

3 – рефлекс повышен;

4 – рефлекс высокий с клоноидными движениями;

5 – стойкий клонус.

Кожные рефлексы

0 – рефлекс вызывается (норма);

1 – рефлекс снижен;

2 – рефлекс отсутствует.

Ладонно-подбородочный рефлекс

0 – рефлекс не вызывается (норма);

1 – рефлекс вызывается.

Подошвенный рефлекс

0 – сгибательный (норма);

1 – отсутствует или непостоянный;

2 – разгибательный.

Критерии оценки степени выраженности мышечной спастичности:

Тонус конечностей

0 – тонус сохранен;

1 – легко выраженное повышение тонуса;

2 – умеренно выраженное повышение тонуса: пассивные сгибания и разгибания возможны в полном объеме;

3 – выраженное повышение тонуса: объем движений при сгибании или разгибании ограничен;

4 – контрактура.

Спаستичность походки

0 – отсутствует;

1 – едва заметна, не влияет на функцию;

2 – очевидна, влияет на функцию ходьбы;

3 – выраженная, значительно затрудняет походку.

*\*При необходимости отмечаются дополнительные данные, свидетельствующие о минимальных нарушениях пирамидной функции:*

0 – отсутствуют;

1 – абнормальная слабость: пациент отмечает появление слабости только при условии повышенной нагрузки (например, при ходьбе на большие расстояния, занятиях спортом), но при этом во время неврологического осмотра данных за снижение силы не обнаруживается;

2 – снижение силы отдельных групп мышц при сохранности объема движений и силы в данном отделе конечности.

### **Балл по FS 3:**

0. Норма.

1. Только признаки.

2. Минимальная инвалидизация, больной жалуется на утомляемость при ходьбе и/или снижение мышечной силы до 4-х баллов в одной или двух мышечных группах.

3. Легкий или умеренный парапарез или гемипарез со снижением мышечной силы до 4-х баллов более чем в двух группах мышц; или до 3-х баллов в одной или двух мышцах, но движения против силы тяжести в полном объеме; или тяжелый монопарез с силой мышц 2 балла и менее в одной мышечной группе.

4. Выраженный парапарез или гемипарез (снижение мышечной силы до 2-х баллов в 2 конечностях) или умеренный тетрапарез (снижение силы до 3-х баллов в 3 или 4 конечностях) или моноплегия (с мышечной силой 1 или 0 баллов в одной конечности).

5. Параплегия с силой мышц 1 или 0 баллов во всех мышечных группах нижних конечностей или гемиплегия, или выраженный тетрапарез (с силой мышц 2 балла и меньше в 3 или 4 конечностях).

6. Тетраплегия (сила мышц снижена до 1 или 0 баллов во всех мышечных группах верхних и нижних конечностей).



## *FS 4 – мозжечковые функции*

Критерии оценки степени выраженности атаксии:

Тремор головы

- 0 – отсутствует;
- 1 – легкий;
- 2 – умеренный;
- 3 – выраженный.

Атаксия туловища

- 0 – отсутствует;
- 1 – только признаки;
- 2 – легкая: пошатывание при закрытых глазах;
- 3 – умеренная: пошатывание при открытых глазах;
- 4 – выраженная: неспособность сидеть без поддержки.

Атаксия конечностей (тремор, дисметрия, адиадохокинез)

- 0 – отсутствует;
- 1 – только признаки;
- 2 – легкая: легко заметный тремор или неловкость движений, незначительно влияющие на функцию;
- 3 – умеренная: тремор или неловкие движения, нарушающие все двигательные функции;
- 4 – выраженная: неспособность выполнять большинство скоординированных движений.

Тандемная ходьба

- 0 – возможна;
- 1 – затруднена;
- 2 – невозможна.

Атаксия походки

- 0 – отсутствует;
- 1 – только признаки;
- 2 – легкая: нарушение баланса только при ходьбе на пятках/носках или при закрытых глазах, о котором пациент осведомлен;
- 3 – умеренная: нарушение равновесия при обычной походке или в положении сидя;
- 4 – выраженная: неспособность (из-за атаксии) пройти более, чем несколько шагов без поддержки или необходимость поддержки со стороны другого человека.

Поза Ромберга

- 0 – норма;

- 1 – легкая: пошатывание при закрытых глазах;
- 2 – умеренная: неспособность сохранять позу при закрытых глазах;
- 3 – выраженная: неспособность сохранять позу при открытых глазах.

Другие мозжечковые нарушения

- 0 – норма;
- 1 – легкие;
- 2 – умеренные;
- 3 – выраженные.

*\*Наличие тяжелого изолированного нарушения походки и/или туловища (без атаксии трех из четырех конечностей) оценивается как 3 балла по функциональной шкале.*

*\*Знак «X» выставляется, когда необходимо указать на возможность влияния имеющейся мышечной слабости или чувствительных расстройств при оценке координации. Знак выставляется после балла, например, оценка по FS=3x означает, что у пациента имеет место умеренная атаксия конечности, которая связана с недостаточной мышечной силой в ней.*

#### **Балл по FS 4:**

0. Норма.
1. Только признаки.
2. Легкая атаксия и/или умеренная атаксия в позе Ромберга и/или неспособность к тандемной ходьбе.
3. Умеренная атаксия туловища и/или конечностей или умеренная/или выраженная атаксия походки и туловища.
4. Выраженная атаксия походки или туловища и выраженная атаксия трех или четырех конечностей.
5. Неспособность выполнять координированные движения из-за атаксии.

X – парез по результатам оценки пирамидной системы, выраженностью 3 балла и меньше, и/или нарушение глубокой чувствительности, затрудняющие оценку координаторной функции конечности.

#### ***FS 5 – чувствительность***

Критерии оценки поверхностной чувствительности (тактильная, болевая, температурная):

- 0 – норма;

- 1 – только признаки: легкое снижение поверхностной чувствительности, выявляемое при осмотре, о котором пациент не осведомлен;
- 2 – легкое: снижение поверхностной чувствительности, о котором пациент осведомлен, но не нарушена дискриминационная чувствительность (распознавание тупого и острого);
- 3 – умеренное: нарушена дискриминация тупого и острого;
- 4 – выраженное: неспособность различать прикосновение острого и тупого и/или невозможность ощутить легкое прикосновение;
- 5 – полная потеря поверхностной чувствительности.

Критерии оценки вибрационной чувствительности (на наиболее дистальном отделе конечности):

Для оценки вибрационной чувствительности используют градуированный камертон с частотами 64–128 Гц. В норме ощущение вибрации при частоте 128 Гц составляет более 11 с, 64 Гц – более 18 с.

- 0 – норма;
- 1 – легкое: показатели 5–7 из 8 на шкале градуированного камертона или ощущает вибрацию более 10 с, но меньше, чем врач, проводящий осмотр;
- 2 – умеренное: показатели 1–4 из 8 на шкале градуированного камертона или ощущает вибрацию от 2 до 10 с;
- 3 – выраженное: полная потеря вибрационной чувствительности.

Критерии оценки суставно-мышечного чувства:

- 0 – норма;
- 1 – легкое: 1–2 неправильных ответа только в дистальных суставах;
- 2 – умеренное: нарушено в дистальных суставах, снижено в проксимальных;
- 3 – выраженное: не ощущает движения в суставах, астазия.

Симптом Лермитта:

- 0 – отрицательный;
- 1 – положительный.

Парестезии:

- 0 – отсутствуют;
- 1 – присутствуют.

*\*Симптом Лермитта и парестезия являются дополнительными данными, однако из-за высокой степени субъективности их наличие не влияет на оценку по функциональной шкале.*

### **Балл по FS 5:**

0. Норма.
1. Легкое снижение только вибрационной или двумерно-пространственной, или температурной чувствительности в 1 или 2 конечностях.
2. Легкое снижение тактильной или болевой, или мышечно-суставной чувствительности и/или умеренное снижение вибрационной чувствительности в 1 или 2 конечностях;  
и/или легкое снижение только вибрационной или только двумерно-пространственной, или только температурной чувствительности в 3 или 4 конечностях.
3. Умеренное снижение тактильной или болевой, или мышечно-суставной чувствительности или почти полная потеря вибрационной чувствительности в 1 или 2 конечностях;  
и/или легкое снижение тактильной или болевой, или умеренное снижение всех видов проприоцептивной чувствительности в 3 или 4 конечностях.
4. Выраженное снижение тактильной или болевой чувствительности в 1 или 2 конечностях;  
и/или умеренное снижение тактильной или болевой и/или выраженное снижение всех видов проприоцептивной чувствительности в 3 или 4 конечностях.
5. Потеря (почти полная) чувствительности в 1 или 2 конечностях;  
и/или умеренное снижение тактильной или болевой и/или потеря проприоцептивной чувствительности в большей части тела ниже головы.
6. Почти полная потеря чувствительности во всем теле ниже головы.

### ***FS 6 – функции тазовых органов***

Критерии оценки задержки при мочеиспускании:

- 0 – нет;
- 1 – легкая: не влияет на качество и стиль жизни;
- 2 – умеренная: задержка при мочеиспускании, провоцирующая частые уроинфекции;
- 3 – выраженная: необходимость катетеризации;
- 4 – потеря функции: парадоксальная ишурия.

Критерии оценки императивности и недержания мочи:

- 0 – нет;

- 1 – легкая: не влияет на качество и стиль жизни;
- 2 – умеренная: редкое недержание мочи, но чаще, чем раз в неделю; нуждается в использовании урологических прокладок;
- 3 – выраженная: частое недержание мочи (от нескольких раз в неделю до ежедневного), нуждается в ношении подгузников;
- 4 – потеря функции: полная потеря контроля над испражнением мочевого пузыря.

Критерии оценки необходимости в катетеризации:

- 0 – нет;
- 1 – периодическая самокатетеризация;
- 2 – установлен постоянный катетер или цистостома;

Критерии оценки нарушений функции кишечника:

- 0 – нет;
- 1 – легкое: легкая задержка, не влияет на качество и стиль жизни, недержание кала отсутствует;
- 2 – умеренное: нуждается в использовании прокладок или вынужден изменить образ жизни, чтобы находиться все время рядом с туалетом;
- 3 – выраженная: постоянная необходимость в клизмах или ручных манипуляциях для опустошения кишечника;
- 4 – полная потеря эвакуаторной функции кишечника.

Критерии оценки половой функции:

У мужчин:

- 0 – нет;
- 1 – легкое: имеет место нарушение эректильной функции, но половая жизнь сохранена;
- 2 – умеренное: трудности возникновения эрекции, снижение либидо, способен к половой жизни и достижению оргазма;
- 3 – выраженное: значимое снижение либидо, невозможность полной эрекции, половая жизнь затруднительна, гипооргазмия;
- 4 – потеря половой функции.

У женщин:

- 0 – нет;
- 1 – легкое: имеет место нарушение lubricации, но половая жизнь сохранена, способна к достижению оргазма;
- 2 – умеренное: диспареуния, гипооргазмия, снижение половой активности;

- 3 – выраженное: значимое снижение половой активности, аноргазмия;  
4 – потеря половой функции.

*\*Оценка половой функции является дополнительной, однако из-за высокой степени субъективности ее нарушение не влияет на оценку по функциональной шкале.*

### **Балл по FS 6:**

0. Норма.
1. Легкая неуверенность при мочеиспускании, императивные позывы и/или задержка стула;
  2. Умеренная неуверенность/задержка при мочеиспускании и/или умеренные императивные позывы и/или редкое недержание мочи и/или умеренная задержка стула;
  3. Частое недержание мочи или необходимость периодической самокатетеризации, постоянная необходимость в клизмах или ручных манипуляциях для опорожнения кишечника;
  4. Необходимость почти постоянной катетеризации.
  5. Потеря функции мочевого пузыря, постоянный катетер или цистостома; или полная потеря функции кишечника.
  6. Потеря функции и кишечника и мочевого пузыря.

*\*Для расчета балла по шкале EDSS необходимо выполнить конверсию балла, полученного по FS6 в меньший балл в следующем соответствии:*

|                    |   |   |   |   |   |   |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|
| Балл по шкале FS6  | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Балл по шкале EDSS | 5 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 |

(после конверсии)

### ***FS 7 – церебральные функции***

Критерии оценки депрессии и эйфории:

- 0 – нет;  
1 – есть: наличие жалоб со стороны пациента на депрессию или наличие данных за эйфорию или депрессию по мнению исследователя или другие данные.

*\*Депрессия и эйфория отмечаются в листе неврологического осмотра, однако не учитываются при расчете балла EDSS.*

Критерии оценки степени снижения интеллекта:

- 0 – нет;  
1 – только признаки: не заметны самому пациенту и/или другие признаки;

2 – легкая: пациент и/или родственник пациента предъявляет жалобы на снижение интеллекта. Включает в себя: нарушение ассоциативной памяти; затруднения в выполнении интеллектуальных задач; нарушение суждения в определенных сложных ситуациях. Пациент способен справляться с рутинной повседневной деятельностью, но не справляется с дополнительной интеллектуальной нагрузкой.

Испытывает трудности с длительной концентрацией внимания, повышенная утомляемость, снижение трудоспособности из-за невнимательности или повышенной умственной утомляемости.

3 – умеренная: умеренные когнитивные расстройства по результатам тестирования, но пациент полностью ориентирован в пространстве, времени и собственной личности;

4 – выраженная: нарушена ориентация в одной или двух сферах (пространство, время, собственной личности); значительно влияют на качество жизни.

5 – деменция: полная или частичная.

*\*Стадия 1 нарушений функций мышления не принимается во внимание при подсчете EDSS*

Критерии оценки утомляемости:

0 – нет;

1 – легкая: не влияет на повседневную деятельность.

2 – умеренная: влияет на повседневную деятельность, но ограничивает не более 50% деятельности.

3 – выраженная: значительно ограничивает повседневную активность.

*\*Из-за высокой степени субъективности в оценке утомляемости, ее наличие не влияет на оценку по функциональной шкале и балл EDSS.*

### **Балл по FS 7:**

0. Норма.

1. Минимальные признаки снижения интеллекта; колебания настроения; легкая утомляемость (не влияет на балл EDSS).

2. Легкое снижение интеллекта, умеренная или выраженная утомляемость.

3. Умеренное снижение интеллекта.

4. Выраженное снижение интеллекта.

5. Деменция.

## ***Амбулаторность***

Оценка степени амбулаторности пациента представляет собой измерение расстояния, которое может преодолеть пациент, необходимость в одно- или двусторонней поддержке, использование инвалидного кресла. В оценочном листе сначала указывается расстояние, которое способен пройти пациент и время преодоления этого расстояния со слов пациента, а затем фактическое расстояние, пройденное во время проведения оценки.

С точки зрения амбулаторности пациент может быть отнесен к следующим категориям:

**Неограниченная амбулаторность**: подразумевает, что пациент способен преодолевать любое расстояние без посторонней помощи, наравне со здоровым человеком. В таких случаях балл по шкале EDSS может быть любым в промежутке от 0 до 5,0, в зависимости от результатов оценки FS.

**Полная амбулаторность**: пациент может пройти не менее, чем 500 м без поддержки, но преодолеваемое расстояние не является неограниченным. В таких случаях балл по шкале EDSS может быть любым в промежутке от 2,0 до 5,0, в зависимости от результатов оценки FS. В таких случаях балл по пирамидной или мозжечковой функциональным системам должен быть  $\geq 2,0$ , что и отражает ограничение степени амбулаторности.

**Амбулаторность менее 500 метров**: балл по шкале EDSS должен быть  $\geq 4,5$  в зависимости от преодолеваемого расстояния и комбинации баллов по функциональным шкалам.

*\*Балл EDSS от 5,5 до 8,0 определяется исключительно по способности пациента к передвижению, необходимости и типе поддержки или степени самостоятельности при пользовании инвалидным креслом.*

**Потребность в поддержке при ходьбе**: если пациент нуждается в поддержке, то балл по шкале EDSS должен быть в диапазоне 6,0 до 6,5. При этом необходимо указывать в оценочном листе тип поддержки (односторонняя или двусторонняя) и расстояние, которое способен преодолеть пациент.

*\*Помощь другого человека при передвижении приравнивается к двусторонней поддержке.*

Подсчет балла EDSS представляет собой суммарную оценку неврологического дефицита по всем исследованным FS учетом степени амбулаторности. Алгоритм подсчета представлен в таблице 2.



## Алгоритм подсчета балла EDSS

| <b>Ходьба</b><br><i>(проходимое расстояние)</i> |  | <b>Функциональные системы</b>   | <b>Балл EDSS</b> |
|---|--|---|------------------|
| <b>Без поддержки</b>                            | <b>С поддержкой</b>                          |   |                  |
| >500 м  |  | 0*  | 0                |
| >500 м  |  | 1 FS*=1   | 1                |
| >500 м  |  | >1 FS*=1  | 1,5              |
| >500 м  |  | 1 FS=2+другие FS от 1 до 0  | 2                |
| >500 м  |  | 2 FS=2+другие FS от 1 до 0  | 2,5              |
| >500 м  |  | 1 FS=3+другие FS от 1 до 0<br>или 3–4 FS=2+другие FS<br>от 1 до 0   | 3                |
| >500 м  |  | 1 FS=3+1–2 другие FS=2<br>• или 2 FS=3+другие FS от 1 до 0<br>или 5 FS=2+другие FS<br>от 1 до 0   | 3,5              |
| >500 м  |  | 1 FS=4+другие FS от 1 до 0 или<br>более 2-х FS=3+другие FS<br>от 1 до 0<br>или более 5-ти FS=2+другие FS от<br>1 до 0                             | 4                |
| >300 м  |  | 1 FS=4+другие FS от 0 до 1 или 5<br>FS менее 4, но<br>сочетание меньших баллов по FS<br>превышает пределы EDSS=4                                  | 4,5              |
| >200 м  |  | 1 FS=5+другие от 1 до 0 или<br>сочетание меньших баллов по FS<br>превышает пределы EDSS=4,5   | 5                |
| >100 м  |  | пациент может пройти без отдыха<br>или поддержки более 100 м  | 5,5              |
|   | 100 м с одно-<br>сторонней<br>поддержкой     | односторонняя поддержка –<br>трость или костыль   | 6                |
|   | 20–100 м с дву-<br>сторонней под-<br>держкой | двусторонняя поддержка – трости<br>или костыли, а также помощь дру-<br>гого человека  | 6,5              |
|   | менее 20 м с<br>двусторонней<br>поддержкой   | почти полностью привязан к<br>креслу-коляске, вращает<br>колеса и перемещается самостоя-<br>тельно; активен в<br>кресле-коляске около 12 ч в день | 7                |

|  |   |  |     |
|--|---|--|-----|
|  | может пройти только несколько шагов с двусторонней поддержкой | полностью привязан к креслу-коляске, иногда нуждается в помощи в передвижении и вращении колес   | 7,5 |
|  |   | почти полностью привязан 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   |
|  |   | почти полностью привязан к постели на протяжении большей части дня; может пользоваться рукой/руками; сохранены некоторые функции самообслуживания  | 8,5 |
|  |   | беспомощный лежачий больной, может общаться и принимать пищу   | 9   |
|  |   | совершенно беспомощный лежачий больной, не способный в достаточной мере общаться, принимать и проглатывать пищу  | 9,5 |
|  |   | смерть от РС   | 10  |

*\*Стадия 1 нарушений функций мышления не принимается во внимание при подсчете EDSS.*

## 2.6. Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагноз устанавливается на основании клинических проявлений и, если требуется, с помощью лабораторно-инструментального подтверждения. Международная экспертная группа по РС подчеркивает, что ведущее значение в диагностике имеют объективные клинические признаки. Диагноз РС может быть установлен клинически (без использования дополнительных методов) в случае, если объективные клини-

ческие признаки появлялись в разное время и в разных отделах нервной системы. Основные принципы диагностики РС были сформулированы Шумахером более 50 лет назад не потеряли своей актуальности до настоящего времени, хотя введение в клиническую практику дополнительных методов исследования, прежде всего МРТ, привело к появлению пересмотренных диагностических критериев Позера (1983) и Макдональда (2001), дополненных в 2005, 2010 и 2017 гг.

Радиологические и лабораторные исследования, включая МРТ и анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) могут дополнять клинический диагноз, а также иметь ведущее значение в его постановке в случаях, когда только клинические проявления не дают достаточных оснований к постановке диагноза РС. Эти методы исследования дают разную информацию, и их диагностическая значимость зависит от конкретной ситуации.

Магнитно-резонансная томография является наиболее чувствительной и специфичной из перечисленных методов исследования для постановки диагноза РС. Исследование ЦСЖ отражает воспалительные изменения и иммунологические нарушения, поэтому может быть полезным в случаях, когда клинические проявления или картина МРТ необычны или недостаточно информативны.

*Обострение (атака, эксцелерация)* – эпизод появления неврологической симптоматики, при этом клинические исследования показывают, что эти нарушения вызваны воспалением и демиелинизацией. Принято считать, что обострение проявляется неврологическими нарушениями (субъективными и выявленными объективно), наблюдающимися не меньше 24 ч. При этом необходима квалифицированная клиническая оценка, чтобы отличить «псевдообострение», которое может быть вызвано, например, повышением температуры тела или сопутствующей инфекцией. Множественные пароксизмальные эпизоды (например, тонические спазмы), продолжающиеся на протяжении не менее 24 ч рассматриваются как обострение, в отличие от единичных эпизодов.

При проведении клинических испытаний, при динамическом наблюдении за пациентом зачастую возникает необходимость документировать обострения, разделенные между собой во времени. Для этого был принят определенный временной интервал. Так, обострения считаются отдельными, если от начала одного до начала другого прошло не менее 30 дней.

Если имеющиеся у пациента клинические симптомы, нарушающие его трудоспособность, сохраняются на протяжении не менее 6 месяцев, то они считаются необратимыми. В таких случаях говорят о *стойком неврологическом дефиците* у пациента.

Как уже упоминалось, диагностика РС основывается главным образом на клинических проявлениях. Основные диагностические критерии включают определение очагов, диссеминированных во времени и в месте, при исключении других состояний, которые могут вызвать сходную клиническую картину. В соответствии с диагностическими принципами необходимо выявить клинические симптомы и знаки, указывающие более чем на один очаг в ЦНС (диссеминация в месте), а также наличие более чем одного периода появления знаков и симптомов или их прогрессирования более чем шесть месяцев.

Современные диагностические критерии включают также результаты дополнительных методов исследования, подтверждающих наличие субклинических очагов (МРТ, ВП) и иммунологических сдвигов в цереброспинальной жидкости. В таблице 3 представлены диагностические критерии рассеянного склероза, рекомендованные Международной экспертной группой по изучению РС, известные также как критерии Макдональда и уточненные в 2005, 2010 и 2017 гг. [71, 72, 73]. В соответствии с этими критериями диагноз РС можно установить не только в развернутую стадию при наличии типичных клинических проявлений, но и на ранних этапах, например, при моносимптомном течении. Новые критерии позволяют упростить и ускорить диагностику заболевания, сохранив при этом максимальную точность.

Эти критерии удобны в клинической практике, представляя собой диагностический алгоритм и определяя диагностическую значимость дополнительных методов исследования, особенно МРТ. Так, для МРТ подтверждения диссеминации в пространстве у пациента должны быть 3 признака из следующих:

- 1) 1 или более очаг, накапливающий контраст или 9 T2 гиперинтенсивных очагов при отсутствии очагов контрастного усиления,
- 2) 1 или более инфратенториальных очагов,
- 3) 1 или более очагов вблизи коры головного мозга,
- 4) 3 и более перивентрикулярных очага.

При этом один очаг в спинном мозге приравнивается к инфратенториальному очагу в головном мозге [70]. Наряду с этим, если очаг в спинном мозге накапливает контраст, он расценивается и как контрастируемый, и как инфратенториальный, тем самым, соответствуя сразу

двум критериям из трех, необходимых для подтверждения диссеминации в месте. Множественные очаги в спинном мозге также могут входить в число 9 необходимых для подтверждения диагноза Т2 гиперинтенсивных очагов, однако они должны быть фокальными, не диффузными.

Эксперты, участвовавшие в разработке уточнений диагностических критериев, подчеркивают, что необходима осторожность в использовании повторных изображений спинного мозга для подтверждения диссеминации во времени в связи с низкой информативностью в сравнении с повторными МР-томограммами головного мозга, если только повторное исследование спинного мозга не направлено на оценку динамики конкретного очага.

Кроме того, пересмотренные критерии уточняют роль МРТ в подтверждении диссеминации во времени. Диагностически значимым при этом будет выявление у больного очагов, накапливающих («активных») и не накапливающих контраст («неактивных») через определенный период времени – не менее 3-х месяцев. Таким образом, если первое сканирование проведено через 3 мес. и позднее после начала клинических проявлений болезни, наличие очага, накапливающего контраст, подтверждает диссеминацию во времени. Если в это время нет очагов, накапливающих контраст, требуется дальнейшее наблюдение. Рекомендуются повторное сканирование с контрастом не ранее чем через 3 мес. Появление новых Т2-гиперинтенсивных или накапливающих контраст очагов подтверждает диагноз РС.

В случае если первое сканирование проведено раньше, чем через 3 месяца от начала заболевания, повторное исследование должно проводиться с интервалом 3 месяца или больше. Подтверждают диагноз РС также выявление накапливающих контраст или новых Т2-гиперинтенсивных очагов. Указанный временной интервал обусловлен тем обстоятельством, что обычно накопление контраста продолжается не менее 6 недель, поэтому появление новых очагов накопления парамагнетика через определенный интервал времени говорит об активном процессе, а не о перенесенном ранее воспалении или демиелинизации.

Пересмотр критериев Макдоналда 2010 г. в части МР-картины, частично основывался на результатах исследований МР-изображений исследовательской группы MAGNIMS. Несмотря на все очевидные преимущества очередной версии критериев, МРТ-критерии Макдоналда в редакции 2010 г. подверглись серьезной критике с точки зре-

ния повышенного риска гипердиагностики РС. В связи с этим, исследовательским сообществом MAGNIMS в 2016 г. МРТ-критерии РС были пересмотрены и внесены изменения в критерии диссеминации демиелинизирующего процесса в пространстве [71].

В 2017 г. был произведен и очередной пересмотр критериев Макдоналда, с учетом изменившихся МРТ-критериев (таблица 3). Наиболее значимыми изменениями, внесенными в новые критерии, являются следующие:

- ранняя диагностика рассеянного склероза может быть выполнена у пациентов с клинически изолированным синдромом при наличии диссеминации в пространстве, наличии олигоклональных ЦСЖ-специфических антител, и не требует демонстрации диссеминации во времени;
- симптоматические и/или асимптоматические МР очаги, за исключением очага зрительного нерва, могут рассматриваться с позиции диссеминации в пространстве и во времени.

Таблица 3

*Диагностические критерии РС (МакДоналд, пересмотр 2017 г.)*

| <b>Клиническая картина ремиттирующего характера</b>   | <b>Необходимые дополнительные данные</b>  |
|---|---|
| Два или более обострений, клинические проявления двух и более очагов  | Не требуется никаких дополнительных данных (если проводится МРТ, ее данные не должны исключать рассеянный склероз)  |
| Два и более обострений, объективные данные о наличии 1 очага, наличие объективных клинических признаков и анамнез предполагающий наличие старых очагов          | Не требуется никаких дополнительных данных (если проводится МРТ, ее данные не должны исключать рассеянный склероз)  |
| Два и более обострений, объективные данные о наличии 1 очага, наличие объективных клинических признаков без анамнеза, предполагающего наличие предыдущих очагов | «Диссеминация в пространстве», доказанная с помощью МРТ: наличие $\geq 1$ T2-гиперинтенсивного очага ( $\geq 3$ мм по длинной оси), симптоматических и/или асимптоматических, типичных для рассеянного склероза, в двух или более из следующих локализаций: <ul style="list-style-type: none"> <li>• перивентрикулярно (<math>\geq 1</math> очага, если пациент старше 50 лет, рекомендуется искать большее количество очагов)</li> <li>• кортикально или юкстакортикально</li> </ul> |

|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• (<math>\geq 1</math> очага)</li> <li>• инфратенториально (<math>\geq 1</math> очага) спинной мозг (<math>\geq 1</math> очага)</li> </ul>  |
| <p>Одно обострение и объективные признаки 2 и более очагов</p>   | <p>«Диссеминация во времени», доказанная с помощью МРТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• новый T2-гиперинтенсивный или накапливающий парамагнетик очаг, по сравнению с предыдущим МР исследованием (вне зависимости от давности)</li> <li>• одновременное наличие накапливающих и не накапливающего контраст очагов гиперинтенсивного по T2-ВИ на любом МР сканере</li> </ul> <p><i>или</i></p> <p>Положительный анализ ЦСЖ на наличие олигоклональных полос IgG</p>   |
| <p>Одно обострение, клинические данные о наличии 1 очага (моносимптомное проявление, клинически изолированный синдром)</p> | <p>«Диссеминация в пространстве», доказанная с помощью МРТ: наличие <math>\geq 1</math> T2-гиперинтенсивного очага (<math>\geq 3</math> мм по длинной оси), симптоматических и/или асимptomатических, типичных для рассеянного склероза, в двух или более из следующих локализаций:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• перевентрикулярно (<math>\geq 1</math> очага, если пациент старше 50 лет, рекомендуется искать большее количество очагов)</li> <li>• кортикально или юкстакортикально (<math>\geq 1</math> очага)</li> <li>• инфратенториально (<math>\geq 1</math> очага) спинной мозг (<math>\geq 1</math> очага)</li> </ul> <p>«Диссеминация во времени», доказанная с помощью МРТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• новый T2-гиперинтенсивный или накапливающий парамагнетик очаг, по сравнению с предыдущим МР исследованием (вне зависимости от давности)</li> <li>• одновременное наличие накапливающих и не накапливающего контраст очагов гиперинтенсивного по T2-ВИ на любом МР сканере</li> </ul> <p><i>или</i></p> <p>Положительный анализ ЦСЖ на наличие олигоклональных полос IgG</p> |

|   |   |
|---|---|
| Постепенное прогрессирование неврологических симптомов, напоминающих РС в течение $\geq 1$ года, которое может определяться проспективно или ретроспективно | <p>наличие двух из 3-х следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> T2-гиперинтенсивного очага в одной или нескольких областях: перивентрикулярной, кортикальной</li> <li>• или юкстакортикальной, или инфратенториально</li> <li>• <math>\geq 2</math> T2-гиперинтенсивных очага в спинном мозге</li> </ul> <p>Положительный анализ ЦСЖ на наличие олигоклональных полос IgG.</p> |
|---|---|

*Примечание:* ЦСЖ – цереброспинальная жидкость; МРТ – магнитно-резонансная томография; IgG – иммуноглобулин G.

В 2018 г. на конгрессе Европейского комитета по лечению и исследованиям в области рассеянного склероза (ECTRIMS 2018) были представлены результаты использования критериев Макдоналда 2017. Учеными было отмечено, что РС у взрослых стал диагностироваться на 25% чаще, по сравнению с использованием критериев 2010 г.

Как и в предыдущих пересмотрах данных критериев, постановка диагноза РС обязательно требует сочетания клинических и радиологических признаков.

Многоочаговая клиническая картина, наличие обострений и ремиссий, схожие изменения на МРТ присущи целому ряду патологических состояний. Все это обуславливает трудности его дифференциальной диагностики: по некоторым данным, ошибочная диагностика РС может достигать 15%.

Постановку диагноза РС можно разделить на несколько этапов. К первому относится установление соответствия критериям РС, основанным на доказательстве диссеминации процесса во времени и пространстве. Затем проводится дифференциальная диагностика с заболеваниями, имеющими схожую клиническую и параклиническую картину. При постановке диагноза РС методом исключения других патологических состояний проводится дальнейшее уточнение типа течения и стадии заболевания.

Как правило, диагностические трудности возникают в случае появления нетипичных для РС симптомов или данных МР-томограмм.



Сомнение при постановке диагноза могут вызвать как системные проявления и данные лабораторно-инструментальных исследований, так и неврологические симптомы.

При РС возможны системные проявления в виде лихорадки и заметной потери веса, однако сыпь, язвы, сухость слизистых, ночная потливость и артропатия предполагают продолжение диагностического поиска. По данным МР-томограмм при РС может быть выявлено отсутствие изменений в головном и спинном мозге или выраженное усиление сигнала от мозговых оболочек. При лабораторно-инструментальных исследованиях врача должно насторожить увеличение скорости оседания эритроцитов и/или уровня С-реактивного белка, стойкий плеоцитоз в ЦСЖ, а также изменения, выявляемые при рентгенографии органов грудной клетки. К числу возможных при РС неврологических симптомов относятся головные боли, расстройства сознания, менингеальные симптомы и экстрапирамидные расстройства. К нетипичным в неврологической картине можно отнести инсультоподобные приступы и периферическую невропатию.

Таким образом, дифференциально-диагностический круг должен включать в себя целый ряд неврологических заболеваний, которые протекают со сходными клиническими проявлениями (ремиттирующее течение, многоочаговое поражение ЦНС с преимущественным вовлечением проводящих путей) либо имеют схожую картину по данным МРТ головного и/или спинного мозга. Имитировать проявления РС могут следующие заболевания:

1. Инфекции ЦНС (нейроборрелиоз, нейросифилис).
2. Воспалительные заболевания ЦНС (саркоидоз, системная красная волчанка, синдром Бехчета).
3. Микроциркуляторные заболевания ЦНС (дисциркуляторная энцефалопатия вследствие артериальной гипертензии, сахарного диабета, васкулита, CADASIL-синдром).
4. Наследственные заболевания (наследственный спастический парапарез, спиноцеребеллярные дегенерации, лейкодистрофии).
5. Объемные процессы, структурные аномалии или компрессионно-ишемические состояния головного или спинного мозга (опухоль головного, спинного мозга, аномалия Арнольда–Киари, вертеброгенная шейная миелопатия).
6. Метаболические или эндокринные расстройства (дефицит витамина В<sub>12</sub>, витамина Е, гипотиреоз).

7. Воспалительные демиелинизирующие заболевания (острый рассеянный энцефаломиелит, оптикомиелит Девика, концентрический склероз Бало).

Для дифференциальной диагностики РС с инфекциями ЦНС важную роль играет правильно собранный эпидемиологический и анамнез заболевания, выявление патогномоничных признаков инфекций, таких как специфические антитела в ЦСЖ и крови или нарушение зрачковых реакций при сифилисе, поражение центральной и периферической нервной системы при нейроборрелиозе.

Системные воспалительные заболевания могут поражать нервную систему, что в клинической картине, как правило, проявляется не доминирующими по тяжести симптомами. Кроме того, необходимо помнить о возможности сосуществования двух заболеваний у одного пациента, а также переоценки данных лабораторных исследований (например, повышенный титр антинуклеарных антител у пациента с РС). При нейросаркоидозе поражение зрительного нерва имеет хроническое прогрессирующее течение, хорошо поддающееся терапии кортикостероидами. В пользу саркоидоза может говорить специфическое поражение лимфоузлов средостения, увеиты, вовлечение периферической нервной системы и мышц. Для диагностики системной красной волчанки (СКВ) широко используются критерии Американской коллегии ревматологов, при этом установленным диагнозом считается при наличии не менее 4 из 11 признаков. С диагнозом СКВ ассоциируются безболезненное подострое поражение зрительного нерва, поперечный миелит, психозы и хорея. Полосы олигоклональных иммуноглобулинов могут исчезнуть при эффективной иммунотерапии, а кожная биопсия позволяет выявить депозиты комплемента. Так же, как и при РС, в течении синдрома Бехчета отмечаются ремиссии, обострения и положительное влияние на него кортикостероидов. Однако, вовлечение мозговых оболочек, расстройства сознания и синдром внутричерепной гипертензии, наряду с другими системными проявлениями синдрома Бехчета, позволяют клинически отличить эти состояния.

Основой дифференциальной диагностики РС и сосудистых эпизодов является наличие при втором состоянии фонового сосудистого заболевания, общемозговых симптомов, инсультоподобного начала, а также возможность объединения неврологических симптомов в признаки поражения очага, кровоснабжение которого обеспечивается одним сосудистым бассейном. Важная роль при этом отдается

МР-картине: в пользу РС будет свидетельствовать многоочаговое поражение белого вещества головного мозга. МР-признаком дисциркуляторной энцефалопатии также является многоочаговое поражение, вследствие чего на первый план в диагностике выходят данные анамнеза, пожилой возраст и наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, атеросклероз и другие).

Существует клинический фенотип васкулита (как первичного, так и вторичного), так называемый «синдром РС», имеющий ремиттирующее течение с вовлечением зрительных нервов и ствола головного мозга. В дифференциальной диагностике важно детальное изучение клинической картины: при васкулитах отмечаются судороги, упорная головная боль, которая встречается более чем в 80% случаев, лихорадка, миалгии и олигоартропатия. Одним из самых сложных для диагностики состояний является церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL-синдром). При данной патологии отсутствуют системные проявления, связанные с ишемией в различных органах. Для постановки правильного диагноза важную роль играют отклонения в показателях лабораторного исследования крови и ЦСЖ (скорость оседания эритроцитов, содержание белка и клеток), данные контрастной ангиографии (множественные участки сужения и расширения сосудов, нередко с областями окклюзии и аневризмами). На МРТ головного мозга может проявиться картина, сходная с таковой при РС, а также возможно отсутствие патологических признаков. Для гистопатологического подтверждения диагноза может использоваться метод биопсии кожно-мышечного лоскута, когда при электронной микроскопии обнаруживаются специфические гранулярные осмиофильные включения среди дегенерировавших гладкомышечных клеток стенки артериол.

Что касается дифдиагностики РС с наследственными заболеваниями, то существенно помочь в постановке диагноза могут данные семейного анамнеза и медико-генетического консультирования. Для наследственного спастического парапареза характерна спастичность, гиперрефлексия при сниженной или сохранной силе в ногах, нарушение мочеиспускания по типу императивности. Нормальная функция черепных нервов и отсутствие признаков вовлечения кортиконуклеарных трактов позволяет исключить РС. Диагноз дегенеративных атаксий выставляется на основании клинической картины, обусловленной дегенерацией в коре мозжечка и спинномозговых проводниках, а

также данных семейного анамнеза при наследственной форме заболевания. Идиопатические случаи спорадически встречаются у взрослых, являясь чаще всего проявлением мультисистемной дегенерации. Для лейкодистрофий характерно медленное непрерывно прогрессирующее течение, отсутствие полос олигоклональных иммуноглобулинов.

В ряде случаев РС необходимо дифференцировать с опухолями ЦНС. Данные МРТ часто обеспечивают правильный диагноз, однако следует помнить о том, что множественные лимфомы могут напоминать очаги демиелинизации при РС, опухолеподобный очаг РС с выявляемым при этом масс-эффектом трудно отличить от астроцитомы. Большую ценность в таких ситуациях может иметь исследование ЦСЖ, выявляющее аномальные лимфоциты при лимфомах и значительное повышение содержания белка при опухолях спинного мозга. Мальформация Арнольда–Киари может иметь ремиттирующее течение с медленным прогрессированием, характерно поражение мозжечка, продолговатого и спинного мозга и специфический нистагм, «бьющий вниз». На МРТ выявляется смещение и деформация структур задней черепной ямки. Для вертеброгенной шейной миелопатии характерно медленное нарастание спастического или смешанного пареза с выпадением отдельных глубоких рефлексов и симптом Лермитта при наклоне головы назад, в то время как при РС развивается гиперрефлексия с симптомом Лермитта при сгибании шеи. Решающее значение играют данные МРТ, обнаруживающие компрессию спинного мозга.

Для диагностики дефицита витамина В<sub>12</sub> важен правильно собранный анамнез для выявления причин, приводящих к недостатку данного витамина. К таким причинам относятся: гастрит с ахлоргидрией, операции на желудочно-кишечном тракте в анамнезе, хронический алкоголизм и недоедание, специфические диеты, некоторые гельминтозы и прием некоторых лекарств, таких как бигуаниды и оральные контрацептивы, а также состояния с повышенной потребностью в витамине В<sub>12</sub>. На вероятность дефицита витамина В<sub>12</sub> или фолиевой кислоты может указывать специфическая картина крови в виде мегалобластной и макроцитарной анемии. Для дефицита витамина В<sub>12</sub> характерна прогрессирующая миелопатия и возможное выявление очагов поражения белого вещества головного мозга, при этом симметричность симптомов на всем протяжении болезни исключает диагноз РС, для которого принципиально важна диссеминация в месте и времени. У части больных РС уровень витамина В<sub>12</sub> также может быть снижен, что уменьшает его специфичность. Необходимо учитывать это обстоятельство,

поскольку низкий уровень кобаламина может оказывать разрушающее воздействие на миелиновую оболочку. Кроме того, лечение кортикостероидами в высоких дозах может спровоцировать В<sub>12</sub>-дефицит.

Очень сложной представляется дифдиагностика первого клинического эпизода РС и острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ). В анамнезе ОРЭМ можно выявить действие провоцирующего фактора (например, инфекции или вакцинации), через 4–21 день системные проявления (слабость, лихорадка), а затем острое возникновение развитие очагового, в том числе многоочагового поражения нервной системы. Ведущими являются общемозговые проявления в виде различной степени нарушения сознания (от умеренной головной боли и оглушенности до комы), а также очаговые симптомы в виде гемипарезов или парапарезов, поражения черепных нервов. Смертность варьирует от 10 до 30%, полное выздоровление – в 50% случаев, причем плохой прогноз ассоциирован с тяжестью симптомов и скоростью развития заболевания. Установить диагноз РС позволяет персистенция в ликворе полос олигоклональных иммуноглобулинов, а также сочетание накапливающих и не накапливающих контраст по данным МРТ очагов в белом веществе головного мозга.

Оптикомиелит Девика – заболевание с острым, зачастую злокачественным поражением зрительных нервов и спинного мозга. Для постановки диагноза существуют большие и малые критерии, при этом обязательным является наличие по крайней мере одного малого и всех трех больших критериев. К большим критериям относятся: 1) оптический неврит с поражением одного или обоих глаз; 2) поперечный миелит, клинически полный или неполный, но ассоциированный в остром периоде с наличием радиологически подтвержденного очага поражения спинного мозга, который распространяется по длиннику более чем на 3 позвоночных сегмента на Т2-взвешенных МРТ изображениях и является гипоинтенсивным на Т1-взвешенных изображениях; 3) отсутствие данных за саркоидоз, васкулиты, системную красную волчанку, синдром Шегрена или другое объяснение имеющимся проявлениям. К малым критериям относятся особенности МР-картины и позитивный тест сыворотки крови и ЦСЖ на НМО-IgG/аквапорину-4.

Неврологические нарушения при концентрическом склерозе Бало (КСБ) неспецифичны и обычно характеризуются пирамидными, мозжечковыми симптомами или снижением зрения. Описаны случаи КСБ, начинающегося с гемианопсии и изолированной амнестической

афазии. В ЦСЖ может выявляться небольшой лимфоцитарный плеоцитоз, нормальный уровень белка и отсутствовать характерные для РС олигоклональные IgG. В отличие от классического РС течение КСБ неуклонно прогрессирует и заканчивается летально через несколько месяцев или лет. При проведении МРТ в T2W-режиме у больных с КСБ в сером и белом веществе головного мозга выявляются гиперинтенсивные очаги различного диаметра, часть из которых окружена гипointенсивными концентрическими кольцами. В настоящее время патогенез данного заболевания остается не до конца изученным.

Таким образом, дифференциальная диагностика РС является одной из самых сложных в клинической практике, когда диагностический поиск представляет собой исключение заболеваний со схожими клиническими проявлениями. Для постановки правильного диагноза необходимо тщательное изучение анамнеза, особенностей течения заболевания, клинической картины и скорости появления симптомов, а также оценка результатов лабораторно-инструментальных исследований в тесной связи с клиническими данными. В ряде случаев в постановке окончательного диагноза ключевую роль играет динамическое наблюдение за состоянием пациента. Важное значение имеет знание врачом дифференциально-диагностического ряда и нетипичных проявлений РС.

## 2.7. Лечение

Лечение РС является одной из наиболее сложных проблем неврологии. В связи с тем, что этиология заболевания неясна, нет и этиотропного лечения этой патологии. Весь комплекс лечебных воздействий при РС можно разделить на средства патогенетической и симптоматической терапии. Цель патогенетической терапии – купирование активного иммуновоспалительного процесса, следствием которого является демиелинизация, предотвращение обострений и прогрессирования заболевания. Поскольку нет методов лечения, вызывающих регенерацию и восстановление фиксированного неврологического дефицита, терапия, направленная на изменение течения заболевания, должна начаться прежде, чем сформируется стойкий неврологический дефицит. Необходимость раннего лечения РС связана с тем, что у большинства пациентов ремиттирующий тип течения со временем трансформируется во вторичное прогрессирование [52, 31].

Симптоматическая терапия направлена на поддержание и коррекцию функций поврежденной системы, компенсацию имеющихся нарушений. Выбор метода лечения для каждого пациента должен проводиться в зависимости от типа течения болезни и от степени тяжести [5].

**Лечение обострений.** Кортикостероиды являются основными средствами для лечения обострений РС. Эти препараты обладают иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью, восстанавливают гематоэнцефалический барьер, уменьшают отек и, возможно, улучшают аксональное проведение. Терапия кортикостероидами сокращает продолжительность обострения и ускоряет улучшение состояния больных на момент обострения, но влияние этих средств на течение заболевания в целом и на выраженность остаточной неврологической симптоматики остается невыясненным.

Вопрос о назначении препарата должен решаться с учетом степени выраженности обострения. Противовоспалительное и иммуносупрессивное влияние кортикостероидов наиболее эффективно при использовании в короткий отрезок времени во время острой стадии экзacerbации РС. В последнее время лечение выраженных обострений РС высокими дозами метилпреднизолона вытеснило применение адренокортикотропного гормона и его синтетических аналогов. Большинство обострений совпадает по времени с образованием новых активных очагов демиелинизации, выявляемых при МРТ-исследовании в головном и спинном мозге, что свидетельствует о новой волне воспаления. Применение высоких доз глюкокортикоидов ускоряет исчезновение таких очагов. Однако после прекращения гормональной терапии может наблюдаться новая вспышка активности болезни, что также отражают данные МРТ. Это может быть связано со скоростью отмены гормонов, однако с увеличением продолжительности времени введения нарастают побочные явления. Поэтому, по мнению многих клиницистов, наиболее оптимальным является проведение «пульс-терапии» с внутривенным введением метилпреднизолона в высоких дозах без последующего перехода на пероральный прием преднизолона.

Анализируя наши наблюдения и литературные данные, можно прийти к выводу, что назначение кортикостероидов требуется в следующих ситуациях:

1. Вовлечение многих функциональных систем.

2. Появление или усугубление уже имевшихся двигательных расстройств, связанных с поражением мозжечка или пирамидного тракта.
3. Наличие неврита зрительного нерва.

В остальных случаях риск использования кортикостероидов может превышать пользу, и их назначение нецелесообразно. При этом улучшение состояния может наблюдаться при проведении и симптоматической терапии.

**Кортикостероиды. Метилпреднизолон** (Метилпреднизолон®, Адвантан®, Депо-Медрол®, Медрол®, Метипред®, Солу-Медрол®).

Результаты исследований, проведенных в разных клиниках мира, свидетельствуют об эффективности коротких схем, когда эффект достигается введением больших доз кортикостероидов внутривенно в течение нескольких дней в острую стадию патологического процесса (пульс-терапия). Такая схема введения имеет существенно меньше побочных эффектов, чем длительные курсы преднизолона *per os*.

Наиболее часто используется введение 500–1000 мг в день (на 400–500 мл физиологического раствора или декстрозы за 1–2 ч) в течение 3–7 дней. В последующем при необходимости возможно проведение поддерживающего курса преднизолона *per os*, режимы которого также могут быть различными:

1. 4 дня по 200 мг, 4 дня по 100 мг, 2 дня по 50 мг и далее, снижая дозу каждый день на 10 мг.
2. Введение 2 дня по 80 мг, 2 дня по 60 мг, 2 дня по 40 мг с последующим снижением дозы на 5–10 мг.
3. Поддерживающая терапия преднизолоном с 20 мг *per os*, постепенно снижая дозу до отмены.

Метилпреднизолон отличается от преднизолона наличием метильной группы, что улучшает его связывание с рецептором, ускоряет воздействие на клетки-мишени и обуславливает менее выраженное минералокортикотропное влияние, что снижает частоту побочных реакций в виде периферических отеков. При введении достаточной дозы метилпреднизолона, существенное уменьшение клинических проявлений обострения РС, как правило, отмечается уже после 2–4 инфузии. Клиническая эффективность пульс-терапии кортикостероидами подтверждена рандомизированными испытаниями с использованием двойного слепого метода. Сравнительное исследование различных доз



препарата показало, что высокие дозы метилпреднизолона (2,0–1,0 г в день) более эффективны, чем дозы 0,5 г в день.

Нами используется следующая схема терапии обострений РС кортикостероидами:

1. Этап – подготовка больного к пульс-терапии метилпреднизолоном (2–3 дня). На этом этапе проводится клинико-лабораторное обследование больного с целью исключения противопоказаний для назначения кортикостероидов: общий анализ крови, мочи, биохимический анализ (билирубин, общий белок, трансаминазы, мочевины, креатинин, глюкоза), фиброгастродуоденоскопия, электрокардиография, рентгенография легких, коррекция артериального давления и уровня глюкозы крови.

2. Этап – введение кортикостероидов (внутривенно капельно 500–1000 мг в сутки, на курс 3000–5000 мг). В течение периода введения кортикостероидов – профилактическая противоязвенная терапия (ранитидин, омепразол). По показаниям – седативные препараты или транквилизаторы, препараты калия (калия хлорид, аспаркам).

Положительное влияние терапии большими дозами кортикостероидов подтверждено данными динамической МРТ: активные очаги перестают накапливать контраст уже через несколько часов после внутривенного введения метилпреднизолона, что указывает на восстановление ГЭБ.

Изолированное пероральное назначение (без внутривенного введения) достаточно высоких доз преднизолона (1–1,5 мг/кг) дает кратковременный эффект, но по некоторым данным, по сравнению с проведением внутривенной пульс-терапии, приводит к большей активности заболевания в последующем. Отдельные исследования показали, что гормональная пульс-терапия может замедлять развитие как ремиттирующего, так и вторично-прогрессирующего РС. Пациентам с этой формой заболевания такое лечение можно проводить 1–2 раза в год или вводить каждые 2 мес. по 250–500 мг метилпреднизолона в течение 3 дней.

Внутривенная гормональная пульс-терапия показана и при лечении клинически изолированного синдрома (в соответствии с критериями Макдональда, «дебют» рассеянного склероза), включая моносимптомные проявления РС, в частности, ретробульбарный неврит. Весьма распространенное лечение ретробульбарного неврита введением дексаметазона парабульбарно в настоящее время считается многими исследователями нецелесообразным. Если ретробульбарный

неврит сопровождается болью в глазном яблоке, возможно назначение нестероидных противовоспалительных средств.

**Дексаметазон.** В некоторых случаях, особенно при отсутствии возможности проведения «пульс»-терапии метилпреднизолоном, используется короткий курс дексаметазона внутривенно или внутримышечно. Обычно применяется волнообразная схема или постепенное снижение после ударной пульс-дозы.

В большинстве случаев побочные действия кортикостероидной терапии поддаются коррекции и не требуют отмены препарата, однако пульс-терапию глюкокортикоидами необходимо проводить только в условиях стационара. Как и на фоне пульс-терапии, при использовании других режимов терапии кортикостероидами проводят профилактику и лечение побочных эффектов. По показаниям назначают гипотензивные или седативные средства. Обострения хронической инфекции подавляют назначением адекватных доз антибиотиков. Катаболическое действие гормонов можно уменьшить анаболическими средствами и препаратами кальция. Для профилактики язв действия кортикостероидов одновременно с ними следует в обязательном порядке назначить противоязвенные препараты, такие как блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов (ранитидин, фамотидин) или ингибиторы  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы (омепразол, лансопразол). Для профилактики гипокалиемии показано применение калийсберегающих мочегонных средств (спиронолактон), либо для восполнения потерь калия назначают аспаркам, панангин, рекомендуют богатую калием диету. Если после отмены препарата отмечается ухудшение состояния, повторно назначают метилпреднизолон 20–40 мг с медленным постепенным снижением дозы.

В период введения кортикостероидов может отмечаться целый ряд ожидаемых нежелательных явлений, о которых необходимо предупредить пациента:

1. Покраснение лица.
2. Преходящая пастозность голеней и стоп.
3. Металлический привкус во рту.
4. Инфекции мочевых путей, кандидоз, глюкозурия.
5. Нарушение настроения.
6. Изменение структуры сна.
7. Преходящее увеличение веса.
8. Редко – эпилептические приступы.

Учитывая такой большой спектр побочных эффектов и возможных осложнений, противопоказаниями для назначения кортикостероидов являются:

1. Непереносимость кортикостероидов.
2. Активная язва желудка, кишечника, пищевода.
3. Выраженный иммунодефицит (туберкулез, герпес или другая инфекция в активной стадии).
4. Тяжелый сахарный диабет.
5. Остеопороз.
6. Миелопролиферативные заболевания с анемией и тромбоцитопенией.

**Адренкортикотропный гормон (АКТГ, Синактен-депо – синтетический аналог АКТГ, тетракозактид).** Препарат нормализует проницаемость гематоэнцефалического барьера, оказывает иммуносупрессивное действие, подавляя активность клеточного и гуморального иммунитета. Сравнительные исследования показали, что по эффективности АКТГ близок к метилпреднизолону, но чаще вызывает побочные эффекты в виде отеков и артериальной гипотонии во время введения. Однако частота отсроченных реакций при использовании этого препарата ниже, чем при лечении метилпреднизолоном. Так же, как и кортикостероиды, АКТГ не оказывает влияния на течение заболевания в отдаленный период.

Синтетические кортикотропины отличаются преимуществами перед естественными, так как содержат более короткую цепь аминокислот, в связи с чем они, в значительной степени, лишены способности вызывать аллергию, хотя полностью аллергические реакции не исключаются. Кроме того, в них отсутствуют примеси белков животного происхождения, которые служат мощными аллергенами.

Наиболее частым побочным эффектом при лечении синактеном-депо являются электролитные нарушения, прежде всего в виде периферических отеков, что хорошо корригируется заблаговременным назначением калийсберегающих диуретиков (спиронолактона).

В настоящее время адренкортикотропный гормон не является препаратом выбора при лечении РС, поскольку результаты лечения этим препаратом менее предсказуемы в сравнении с кортикостероидами. Кроме того, стимулирующее действие препаратов АКТГ на секрецию минералокортикоидов и надпочечниковых андрогенов может привести к более выраженной задержке натрия и воды, чем при лечении кортикостероидами, а также к вирилизации.

**Плазмаферез.** При тяжелом обострении РС может использоваться плазмаферез. Эффект этого метода лечения при рассеянном склерозе связывают с выведением антител, продуктов распада миелина, антигенов, провоспалительных цитокинов и других иммунологически активных веществ, а также циркулирующих иммунных комплексов.

Плазмаферез может рекомендоваться в следующих случаях:

1. При обострении рассеянного склероза и прогрессировании заболевания – в сочетании с метилпреднизолоном. Клинический эффект лучше при длительности заболевания до 3-х лет.
2. При резко выраженных атаках, в том числе угрожающих жизни больного, если курс метилпреднизолона оказался неэффективным.

Существуют различные методы операции плазмафереза. Наиболее доступный метод – «мешотчатый» плазмаферез. При этом кровь забирается в пластиковые мешки, затем проводится центрифугирование и последующее удаление плазмы. Этот метод позволяет проводить лишь низкообъемный (до 30% объема циркулирующей крови) или среднеобъемный (до 50% объема циркулирующей крови) плазмаферез. При выведении более 1 л жидкости необходимо замещение альбумином, что ассоциировано с дополнительным риском осложнений.

Более дорогостоящий метод аппаратного плазмафереза проводится с использованием сепараторов непрерывного действия. Этот метод позволяет проводить плазмообмен, или замещение плазмы, что требует замещения донорской плазмой или аутоплазмой, предварительно подготовленной (замороженной и отфильтрованной), альбумином, белковыми фракциями крови. Поскольку в ходе операции плазмообмена и плазмафереза кровь подвергается механическому воздействию, во время процедуры требуется введение антикоагулянтов либо местного действия (цитратный раствор, вводится внутривенно), либо системного (гепарин). Прежде, чем начать плазмаферез, следует учесть, что часть компонентов плазмы может выполнять компенсаторную функцию, подавлять воспалительные и аутоиммунные реакции, поэтому их удаление нежелательно. Кроме того, результаты сравнительных исследований, проведенных в разных странах, показали, что в плазмаферез может быть полезен в некоторых случаях, но сведения о его эффективности противоречивы. Как и любое оперативное вмешательство, плазмаферез и плазмообмен связаны с определенным риском осложнений и побочных эффектов. Наиболее частыми побочными явлениями обменного переливания плазмы являются артериальная гипотония, не угрожающая жизни, и периоральные парестезии.

Противопоказанием к применению плазмафереза является язвенная болезнь [78].

**Сосудисто-метаболическая терапия.** Широко известен факт, что при большой распространенности демиелинизирующего процесса по данным МРТ, клинические проявления болезни могут быть минимальными и наоборот. Это явление получило название «клинико-радиологический парадокс» и представляет одну из нерешенных пока проблем. Однако, одним из возможных объяснений, открывающих новые терапевтические возможности, является представление о процессах пластичности мозга. Установлено, что одним из механизмов восстановления нарушенных функций при любых повреждающих воздействиях, включая демиелинизирующий процесс, является реорганизация нейрональных механизмов и процессов (пластичность). В основе этого лежит ряд механизмов, включая функционирование ранее неактивных путей, формирование новых синапсов и реорганизацию нейрональных цепей с формированием многих новых, имеющих близкую функцию. Представления о пластичности сформировались, во многом, при изучении репаративных и адаптационных возможностей мозга при инсульте и травме, однако в настоящее время показано, что те же механизмы могут иметь значение при восстановлении нарушенных функций у больных РС.

Для воздействия на неспецифические реакции, характерные для любого воспалительного процесса, в стадию обострения целесообразно использовать препараты, обладающие комплексным метаболическим и вазоактивным действием на мозг, с холинергическим и антихолинестеразным влиянием, а также антиоксиданты [40].

При обострениях, а также в стадии ремиссии назначают и «метаболическую» терапию, включающую ноотропные препараты (церебролизин, пирацетам, луцетам, энцефабол), липотропные (эссенциале, тиоктацид) и витаминные препараты (витамины группы В и токоферол). Целесообразность их назначения обусловлена необходимостью поддержания функции аксонов и предупреждения развития аксонопатии. Кроме того, на ранних этапах заболевания далеко не всем больным требуется назначение глюкокортикоидов в период обострения, а у больных с вторичным прогрессированием без обострений РС и при первичном прогрессировании кортикостероиды не показаны, в связи с чем сосудисто-метаболическая терапия, наряду с симптоматической, имеет ведущее значение [18].

**Лечение во время ремиссии и стабилизации заболевания, профилактика обострений.** В последнее десятилетие взгляды на возможности терапии рассеянного склероза значительно изменились благодаря появлению препаратов, способных во многих случаях изменять течение заболевания. Это средства так называемой модифицирующей или превентивной терапии. К сожалению, они не способны полностью излечить больного, но, предупреждая возникновение обострений, делая их менее выраженными и замедляя нарастание инвалидизации, эти препараты в значительной мере улучшают качество жизни пациентов. Выделяют две основные линии превентивной терапии РС. Терапия «первой линии» – является методом выбора после постановки диагноза РС. К числу препаратов первой линии относятся интерфероны бета (интерферон бета-1а (Ребиф<sup>®</sup>, Генфаксон<sup>®</sup>, Авонекс<sup>®</sup>, Синно-Векс<sup>®</sup> и др.), интерферон-бета-1b (Бетаферон<sup>®</sup>, Инфибета<sup>®</sup>, Ронбетал<sup>®</sup>, Интерферон-бета-1В<sup>®</sup>)), глатирамера ацетат (Копаксон<sup>®</sup>, Аксоглатиран<sup>®</sup>, Глатират<sup>®</sup> и др.), терифлуномид (Абаджио<sup>®</sup>, Терифлуномид<sup>®</sup>, Терифлуномид<sup>®</sup>, Феморикс<sup>®</sup>) и диметилфумарат (Текфидера<sup>®</sup>) [7, 8, 31].

Поскольку все эти препараты снижают частоту обострений, основное показание для них – ремиттирующий тип течения РС. Кроме того, в клинических испытаниях показано, что использование интерферонов бета 1а замедляет нарастание инвалидизации. Препараты интерферонов и глатирамера ацетат вводятся парентерально: Авонекс<sup>®</sup>, Синно-Векс<sup>®</sup> в дозе 30 мкг внутримышечно 1 раз в неделю; Бетаферон<sup>®</sup>, Инфибета<sup>®</sup>, Ронбетал<sup>®</sup>, Интерферон-бета-1В<sup>®</sup> – 250 мкг/8 млн. МЕ подкожно через день; Ребиф<sup>®</sup>, Генфаксон<sup>®</sup> в дозе 22 или 44 мкг подкожно три раза в неделю; Копаксон<sup>®</sup>, Аксоглатиран<sup>®</sup>, Глатират<sup>®</sup> в дозе 20 мг подкожно ежедневно; Копаксон 40<sup>®</sup> в дозе 40 мг подкожно три раза в неделю. Терифлуномид и диметилфумарат выпускаются в таблетированной форме. Препарат Абаджио<sup>®</sup> предназначен для приема внутрь в таблетках по 14 мг один раз в день. Начальная доза препарата Текфидера<sup>®</sup> составляет 120 мг 2 раза в день внутрь в течение 7 дней, с 8-го дня доза должна быть увеличена до 240 мг 2 раза в день.

По результатам клинических испытаний за достаточный период времени существенной разницы по влиянию на частоту обострений между представленными препаратами нет. Положительный эффект препаратов подтвержден также с помощью МРТ: уменьшение количества очагов, уменьшение вероятности появления новых очагов и уменьшение проницаемости ГЭБ при использовании интерферонов.

Также при лечении интерферонами отмечено уменьшение количества тяжелых обострений, а терапия глатирамера ацетатом способствует уменьшению атрофии мозгового вещества по данным МРТ.

При неэффективности или непереносимости препарата первой линии его заменяют на другой в рамках этой линии терапии. При злокачественном течении РС, высокой частоте обострений, быстром нарастании инвалидизации осуществляется перевод пациента на препараты «второй линии» терапии РС, обладающие сильным иммуносупрессивным действием с более высоким спектром побочных эффектов. При этом чаще применяются схемы проведения короткого интенсивного курса препаратами этой группы с последующим возвращением на более безопасное лечение первой линии [20, 31].

К препаратам второй линии терапии РС относятся моноклональные антитела (натализумаб (Тизабри<sup>®</sup>), алемтузумаб (Лемтрада<sup>®</sup>), окрелизумаб (Окревус<sup>®</sup>)), финголимод (Гиления<sup>®</sup>, Несклер<sup>®</sup>), митоксантрон (Новантрон<sup>®</sup>, Митоксантрон<sup>®</sup>). Из перечисленных препаратов только финголимод является таблетированным, остальные же вводятся внутривенно.

Среди препаратов моноклональных антител Натализумаб (Тизабри<sup>®</sup>) является в настоящее время одним из основных препаратов второй линии. Его эффективность была доказана в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях при сравнении как с плацебо, так и с препаратами первой линии. Было отмечено достоверное снижение частоты обострений на 68% по сравнению с плацебо, а также подтвержденное снижение инвалидизации на 54% в течение 24 недель. Тизабри<sup>®</sup> вводится в дозировке 300 мг внутривенно капельно 1 раз в 4 недели. Инфузия препарата должна быть выполнена в течение часа после его разведения, и пациент должны находиться под наблюдением врача в течение введения и не менее часа после окончания введения. Длительность лечения данным препаратом ограничена в связи с риском развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) из-за активации JC-вирусной инфекции (вирус Джона Каннингема). На сегодняшний день существует четко разработанный план управления рисками развития ПМЛ на фоне терапии натализумабом. С целью управления риском ПМЛ проводится исследование сыворотки пациента на наличие антител к JC-вирусу до начала лечения, через 12 мес. в первый и второй год, и каждые 6 месяцев начиная со второго года лечения. При подозрении на ПМЛ необходимо прекратить введение натализумаба и выполнить анализ ЦСЖ на выявление

ДНК JC-вируса методом ПЦР. Если ПМЛ подтверждена, необходимо срочное проведение плазмафереза.

Препарат алемтузумаб (Лемтрада®) является гуманизированным моноклональным антителом к поверхностной молекуле CD52, которая экспрессируется лимфоцитами. Препарат вводится внутривенно короткими курсами по 12 мг 1 раз в год (в течение 5 дней подряд в первый год и 3 дней во второй год) вместе с пульс-терапией кортикостероидами по 1000 мг в течение первых 3-х суток каждого курса лечения. Клиническая эффективность двух курсов алемтузумаба сохраняется в течение долгого времени. Необходимость одновременного введения метилпреднизолона обусловлено высоким риском развития острой реакции гиперчувствительности.

Препарат окрелизумаб (Окревус®) – это гуманизированное моноклональное антитело к поверхностному антигену CD20, который экспрессируется на пре-В-клетках, зрелых В-клетках и В-клетках памяти. В октябре 2017 г. окрелизумаб был зарегистрирован в Российской Федерации для лечения взрослых пациентов с высокоактивным ремиттирующим и первично-прогрессирующим РС, уровнем EDSS  $\leq 6,5$  в качестве монотерапии. Лечение окрелизумабом может быть рекомендовано пациентам, завершившим два полных года терапии натализумабом в связи с высоким риском развития ПМЛ (индекс антител к JCV  $>1,5$ ) и пациентам, получавшим ранее иммуносупрессивную терапию (митоксантрон, циклофосфамид и др.) с сохраняющейся активностью РС. Рекомендуемая доза препарата окрелизумаб составляет 600 мг каждые 6 месяцев в виде внутривенных инфузий. Начальную дозу следует вводить в виде двух отдельных инфузий: с первой инфузией вводят 300 мг препарата (день 1), затем через 2 недели (день 15) вводят еще 300 мг препарата. Следующую дозу следует вводить через 6 месяцев после 1-го введения начальной дозы. В последующем препарат вводится в виде однократной инфузии в дозе 600 мг каждые 6 мес. Минимальный интервал между каждым введением препарата должен составлять 5 мес.

Финголимод (Гилениа®, Несклер®) является другим активно используемым препаратом второй линии. По результатам исследований частота обострений на фоне лечения финголимодом снижается на 54% по сравнению с плацебо, на 30% замедляется прогрессирование инвалидизации и почти у 90% пациентов на МРТ отсутствуют очаги, накапливающие контраст. В спектр побочных эффектов препарата, ограни-



чивающих его применение, входят: преходящая брадикардия и усиление атриовентрикулярной блокады, лимфопения, активация инфекций, макулярный отек, активация неопластических процессов. Рекомендуемая доза препарата – 0,5 мг (1 капсула) внутрь 1 раз в сутки. В плане управления рисками развития побочных эффектов на фоне лечения данным препаратом входит: тщательный отбор пациентов, полное терапевтическое и офтальмологическое обследование, мониторинг кардиограммы каждые час в течение первых 6 часов после приема первой дозы.

При прогрессирующем нарастании симптомов, наличии противопоказаний для терапии натализумабом или финголимодом, в качестве препарата второй линии терапии РС может назначаться **митоксантрон**, дозировка которого рассчитывается с учетом площади поверхности тела. Основные показания: вторичное прогрессирование РС с быстрым нарастанием неврологического дефицита, высокая частота обострений при неэффективности других препаратов. При назначении митоксантрона следует учитывать его кардиотоксичность и миелотоксичность, поэтому кумулятивная доза его не должна превышать 100 мг/м<sup>2</sup>. Вводится 1 раз в 3 мес. внутривенно капельно в дозе 8–12 мг/м<sup>2</sup>. Наиболее опасным нежелательным явлением является развитие острой миелоидной лейкемии. В связи с этим, были разработаны рекомендации по уменьшению безопасного уровня кумулятивной дозы до 70–80 мг/м<sup>2</sup>. Митоксантрон на сегодняшний день остается препаратом выбора при вторично-прогрессирующем течении РС без обострений.

Проведены многоцентровые исследования и по изучению эффективности иммуноглобулина для внутривенных инъекций (ВВИГ). В настоящее время эти препараты, наряду с экспериментальными методами лечения РС, рассматриваются как возможная терапия «третьей» линии. Такая терапия применяется при неэффективности или доказанной непереносимости препаратов первой и второй линий. При терапии ВВИГ наиболее обоснованным механизмом действия является блокада неспецифической активации иммунитета по механизму «суперантигенов». Как правило, введение ВВИГ осуществляется в дозе 400 мг на 1 кг массы тела в первый месяц, затем по 200 мг на кг один раз в месяц в течение 9–12 мес. В настоящее время исследования эффективности ВВИГ при РС продолжаются.

В случае неэффективности терапевтических методов лечения РС возможно проведение трансплантации костного мозга. На сегодняшний день наиболее часто применяется пересадка аутологичных стволовых клеток костного мозга, что приводит к стабилизации состояния пациента. Однако терапевтический эффект таких операций уменьшается с течением времени. Так, по данным литературы, возобновление активности заболевания отмечается почти у половины больных через несколько лет [22].

**Симптоматическая терапия.** Назначения симптоматических средств требуют, прежде всего, те симптомы, которые ограничивают повседневную активность больного: спастичность, тремор, головокружение и нистагм, общая слабость, нарушения поверхностной и глубокой чувствительности, остеопороз и тазовые нарушения [15].

**Двигательные нарушения, атаксия и тремор.** Тремор является одним из наиболее частых и трудно поддающихся терапии симптомов РС. В типичных случаях он усиливается при целенаправленных движениях, но может быть постуральным и в покое (в том числе в сочетании с интенционным тремором). Наиболее инвалидизирующим является крупноразмашистый тремор в проксимальных отделах верхних конечностей, обычно сочетающийся с титубацией, что сильно затрудняет практически все повседневные движения. Основой его является демиелинизация в проводящих путях между зубчатым ядром, контрлатеральным таламусом и красным ядром в верхних ножках мозжечка.

Основой фармакологической коррекции тремора является использование бета-блокаторов, прежде всего пропранолола в суточной дозе до 120–160 мг; могут применяться также метопролол, надолол и соталол.

Амплитуду тремора иногда уменьшают низкие дозы барбитуратов (примидон от 20 до 50 мг в сутки; фенобарбитал 50–100 мг в сутки). Клоназепам, карбамазепин (с постепенным увеличением дозы от 0,1 до 1,2 г в сутки, среди его побочных эффектов отмечено усиление интенционного тремора); изониазид (в дозе от 800 до 1600 мг, постепенно наращивая ее с 300–400 мг); ондансетрон (антагонист 5-гидрокситриптамина<sub>3</sub> в дозе 8 мг орально) могут быть эффективны у некоторых больных, однако их применение ограничено. В редких случаях, когда очаги демиелинизации возникают в области нигростриарных связей, тремор поддается воздействию препаратами леводопы. Среди нефармакологических методов коррекции следует отметить ортостатические

меры – ношение утяжеляющих браслетов на запястьях весом 400–600 г, функциональные тренировки мышц, методы стабилотриии с использованием специальных платформ. Разработанные методы функциональной нейрохирургии (стереотаксическая таламотомия, таламическая электростимуляция), объектом которых являются вентролатеральные ядра таламуса, сопряжены с серьезным риском осложнений и показаны в тяжелых случаях, одностороннего тремора, когда он является основным инвалидизирующим симптомом и существенно ограничивает возможности больного в самообслуживании. Головокружение, сопровождающееся ощущением неустойчивости, вследствие поражения вестибулярной системы может уменьшаться при использовании бетагистина гидрохлорида (16 мг 3 раза в день или 24 мг 2 раза в день) или циннаризина.

**Глазодвигательные нарушения.** Неотъемлемую часть двигательных расстройств, связанных с демиелинизацией в стволово-мозжечковых проводниках, составляют глазодвигательные нарушения. Это приводит к нарушению четкости и стабильности зрения из-за смещения изображения на сетчатке. Для уменьшения нистагма может использоваться кожный пластырь со скополамином (в течение 3-х дней), мексилитен или мемантин (антагонисты глутамата, 15–60 мг в сутки в течение 7 дней). Периодический альтернирующий нистагм может уменьшаться при использовании баклофена, вертикальный нистагм – при лечении клоназепамом, баклофеном, скополамином, габапентином. К снижению амплитуды приобретенного маятникообразного нистагма может привести избирательное введение в наружные глазные мышцы ботулотоксина, однако использование этого метода связано с существенным риском осложнений.

**Спастичность** – частый симптом, затрудняющий движения и являющийся причиной мышечных спазмов, болей и нарушений сна. У передвигающихся самостоятельно больных лечение, направленное на снижение мышечного тонуса, может привести к усилению мышечной слабости, не улучшая, таким образом, состояние больного. У больных, не способных к самообслуживанию, целью лечения является облегчение ухода за пациентом и улучшение положения при сидении, транспортировке, смене катетера, для профилактики образования контрактур. Наиболее активными препаратами при лечении спастичности являются баклофен, бензодиазепины, дантролен, тизанидин, мидокалм.

Фокальная выраженная спастичность может устраняться периферической блокадой нерва фенолом, хирургическим вмешательством, а также инъекциями **ботулотоксина** (ботокс, диспорт). Тяжелую диффузную спастичность можно уменьшить интратекальным применением баклофена или хирургическими процедурами, в том числе необратимыми (хирургия сухожилий, ризотомия, рассечение нервов).

**Утомляемость при рассеянном склерозе.** Повышенная утомляемость является одним из наиболее частых проявлений заболевания, причем независимо от выраженности парезов и других двигательных нарушений. Одних пациентов при этом больше беспокоит повышенная мышечная утомляемость, другие жалуются в большей степени на умственную усталость. От 75 до 90% лиц с РС отмечают усталость в той или иной степени, причем от 50 до 60% считают ее наиболее тяжелым проявлением болезни. Существенно ограничивая активность больного и качество его жизни, этот симптом остается практически нераспознаваемым для стороннего наблюдателя. Около 30% пациентов отмечают усиление усталости при перегревании, клинические наблюдения также показывают, что этот симптом может периодически усиливаться без видимых причин, без нарастания других проявлений болезни, имея таким образом ремиттирующий характер и являясь одним из признаков обострения РС. Механизм развития хронической усталости остается неясным, что затрудняет подбор соответствующего лечения. Гипотетические патогенетические механизмы этого симптома включают дисфункцию иммунной системы (повышение уровня цитокинов, в том числе при лечении интерферонами альфа и бета), а также нарушение окислительной способности скелетных мышц, что вносит вклад в физическую детренированность. Зачастую усталость ассоциирована с депрессией и нарушениями сна, что также требует соответствующей коррекции, однако может являться изолированным симптомом.

Среди немедикаментозных методов лечения очень важное значение имеют физические упражнения. Для медикаментозной коррекции используются препараты, эффективность которых доказана в клинических испытаниях. В соответствии с рекомендациями, разработанными междисциплинарной группой исследователей усталости при РС, препаратом первой линии является амантадин, препаратом второй линии считается пемолин. Дополнительно могут использоваться модафинил, эффективность которого была также недавно доказана в плацебо-контролируемом испытании. Дополнительно могут использоваться такие

средства, как аминопиридины (4-аминопиридин и 3,4-диаминопиридин в дозе до 0,5 мг в сутки) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

**Чувствительные нарушения, боли.** Боль у больных РС можно разделить на три категории: хроническая боль, подострая и пароксизмальная. Хроническая нейропатическая боль, связанная с демиелинизацией восходящих или нисходящих проводников, зачастую сопровождается гиперестезией или гипестезией. Пациенты обычно описывают свои ощущения как «онемение», «ощущение раскаленной сетки» и проч. Чаще всего преобладают субъективные ощущения, а при исследовании чувствительности расстройства ее выявляются реже. Специфических методов лечения чувствительных расстройств в настоящее время нет. С некоторым положительным эффектом (уменьшение гипо- и гиперестезии) мы используем **тиоктацид** в суточной дозе 600 мг внутривенно капельно или в таблетированной форме. Для уменьшения болей, сопровождающихся чувством жжения и усиливающимися по ночам или после физической нагрузки, препаратами выбора являются трициклические антидепрессанты (**амитриптилин**).

Среди пароксизмальных болей наибольшее значение имеет невралгия тройничного нерва, возникновение которой у больных РС связывают с очагами в зоне входа корешка тройничного нерва. Ведущее значение в терапии отводится **карбамазепину**, а при плохой переносимости может использоваться фенитоин, клоназемпам, баклофен, амитриптилин и опиатные анальгетики. При неэффективности фармакологическими средствами, можно рекомендовать хирургическое лечение.

Другие пароксизмальные состояния (симптом Лермитта, унилатеральные тонические болезненные спазмы, сенсорные расстройства, дизартрия и атаксия, эпилептиформные приступы и болевые феномены) требуют назначения уже упоминавшихся антиконвульсантов. В ряде случаев появившиеся или участвовавшие пароксизмы являются проявлением обострения заболевания и требуют соответствующего лечения [35].

**Дисфункции мочевого пузыря.** Наряду с двигательными, координаторными и зрительными расстройствами, одним из наиболее удручающих симптомов у пациентов с РС является дисфункция мочевого пузыря. Для выбора оптимального симптоматического лечения

нарушений функции мочевого пузыря используется клиническая классификация урологических расстройств.

Наиболее часто встречаются три варианта: 1) слабость или невозможность задержать мочу (гиперрефлексия детрузора, диссинергия сфинктеров и детрузора); 2) задержки мочи (гипорефлексия детрузора в сочетании с нарушением расслабления сфинктеров); 3) комбинированные нарушения (диссинергия сфинктеров и детрузора, с накоплением остаточной мочи больше 100 мл) [12]. Тактика лечения при нарушении накопления мочи и при нарушении опорожнения мочевого пузыря существенно отличается (таблица 4).

Таблица 4

*Принципы лечения нейрогенных расстройств мочеиспускания*

| <b>Симптомы, лечение</b>   | <b>Механизм действия</b>  |
|--|---|
| <b>Нарушение наполнения мочевого пузыря</b>  |   |
| Оксибутинин (дитропан, дриптан)<br>2–2,5 мг 1–2 раза в день;<br>пробантин (пропантелин бромид) 30 мг<br>4 раза в день;<br>метантелин бромид 50 мг 4 раза в день;<br>толтеродин (детрузитол) 2 мг 2 раза в<br>день;<br>хлорид троспиума | Антихолинергический,<br>подавляют активность<br>детрузора                               |
| Флавоксат, нифедипин   | Спазмолитики  |
| Имипрамин (мелипрамин)   | Трициклический<br>антидепрессант,<br>$\alpha$ -адреномиметик – стимулирует<br>сфинктеры |
| Десмопрессин (адиуретин, десмопрей)  | Антидиуретический –<br>уменьшает образование мочи                                       |
| Тренировка мышц тазового дна, питьевой режим   |   |
| <b>Нарушение опорожнения мочевого пузыря</b>   |   |
| Карбахолина хлорид; дистигмина бромид;<br>неостигмин; бетандион  | Холинергический, антихо-<br>линэстеразный (стимуляция<br>детрузора)                     |
| Празозин, феноксбензамин, гуанетидина<br>сульфат, фентоламин и другие<br>$\alpha$ -адреноблокаторы   | Симпатолитический, блокада<br>$\alpha$ -адренорецепторов<br>уретрального сфинктера      |

| Симптомы, лечение   | Механизм действия  |
|---|--|
| Баклофен, сирдалуд, мидокалм, диазепам  | Миотропный спазмолитический, уменьшение тонуса сфинктера |
| Физическое давление; повторная катетеризация; электро- и магнитостимуляция; капсаин и фенол локально в мочевого пузыря  |  |
| <b>Комбинированные нарушения (диссинергия сфинктеров и детрузора, остаточная моча больше 100 мл)</b>  |  |
| Модификация режима приема воды, нейропсихологическая адаптация, тренировка мышц тазового дна; повторная катетеризация; холинолитики и десмопрессин; в тяжелых случаях хирургическое лечение |  |

Несмотря на большой выбор лекарственных средств, результаты лечения нейрогенных расстройств мочеиспускания не всегда удовлетворительны из-за частых побочных эффектов многих из используемых препаратов. В связи с этим необходимо анализировать опыт использования средств для симптоматического лечения нарушений мочеиспускания при различных заболеваниях.

**Остеопороз.** Наиболее частой причиной развития остеопороза у больных РС является лечение кортикостероидами – так называемый «кортикостероид-индуцированный остеопороз». Остеопороз может быть не только предотвращен, но при клинических проявлениях его также поддается определенной коррекции. С этой целью используется несколько групп препаратов: кальций 1500 мг в день в сочетании с **витамином D** 800 IU в день; или **кальцитриол** 0,25–0,5 mcg в день (активная форма вит. D); при дефиците витамина D может использоваться **эргокальциферол** 50000 IU 2 р/нед. в течение нескольких недель. Наиболее эффективными в лечении остеопороза считаются бифосфонаты – синтетические аналоги пирофосфата, которые связывают гидроксипатиты в месте ремоделирования кости, где они ингибируют резорбцию кости путем прямого подавления остеокластов. Бифосфонаты оказывают длительный эффект из-за их длительного периода полураспада. Используются препараты: **алендронат натрия** (Fosamax) 10 мг в день; **ризедронат** (Actonel); **этидронат** (Didronel). Препаратами второй линии и при наличии показаний могут служить селективные регуляторы эстрогеновых рецепторов, а также заместительная терапия эстрогенами и тестостероном.

**Физические упражнения.** В течение многих лет пациентам рекомендовалось избегать упражнений из-за ухудшения состояния вследствие перегревания во время физической активности. Однако, адекватная физическая нагрузка необходима больным РС по ряду причин. Дозированные нагрузки предотвращают развитие атрофий скелетных мышц от бездействия, кроме того, даже легкая или умеренная физическая активность уменьшают риск сердечно-сосудистых заболеваний. Упражнения уменьшают симптомы депрессии и тревоги, улучшают настроение, общее самочувствие, и как ни парадоксально, такой симптом, как утомляемость и усталость. Программа упражнений должна быть построена таким образом, чтобы были задействованы большие мышечные группы, но нагрузка не должна быть чрезмерной и не приводить к усилению блока проведения по нервным волокнам. Охлаждение перед занятиями (например, прохладный душ) могут улучшить переносимость нагрузок у лиц, чувствительных к перегреванию [82]. Упражнения должны быть регулярными и приносить пациенту удовольствие. Занятия следует проводить 3–4 раза в неделю, по 20–30 мин. Интенсивность должна определяться самочувствием пациента: ощущение тяжести и дискомфорта в мышцах не должно длиться более двух часов после окончания упражнений. В целом, нагрузка адекватна в том случае, если пациент после физических занятий чувствует себя более комфортно, чем до них.



## Глава 3. ОСТРЫЙ РАССЕЯННЫЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ

Острый рассеянный или диссеминированный энцефаломиелит (ОРЭМ или ОДЭМ) – это демиелинизирующее заболевание ЦНС, которое возникает после предшествующей вирусной инфекции или вакцинации. Классически ОРЭМ считался монофазным заболеванием, однако в последнее время все чаще встречаются случаи мультифазного или возвратного течения этого заболевания. Впервые это заболевание было описано J. Lucas в XVIII в.

### 3.1. Этиология и эпидемиология

Заболевание чаще встречается у детей. Ежегодная частота ОРЭМ составляет 0,4–0,8 случаев на 100 тыс. населения. В 60–80% случаев ОРЭМ развивается после предшествующего острого респираторного заболевания. В качестве инфекционных агентов, ассоциированных с ОРЭМ описаны различные вирусы (герпеса, кори, краснухи, паротита, гриппа, ВИЧ) и бактерии. Инфекционная этиология заболевания подтверждается и наличием сезонных пиков, особенно в периоды эпидемий респираторных инфекций, а также тесной связью с заболеваниями верхних дыхательных путей. Поствакцинальный ОРЭМ часто связан с проведением прививок против кори, краснухи, гриппа, гепатита В, коклюша, клещевого энцефалита и столбняка. В патогенезе заболевания ключевым механизмом является транзиторный иммунный ответ, развивающийся против молекулы основного белка миелина вследствие феномена молекулярной мимикрии [56].

### 3.2. Классификация и клиническая картина

Впервые классификация ОРЭМ была предложена в 1931 г. D. MacAlpin, который описал 3 группы пациентов:

- 1) с поствакцинальным ОРЭМ;
- 2) постинфекционным ОРЭМ;
- 3) спонтанным ОРЭМ.

В настоящее время формы ОРЭМ классифицируют в зависимости от локализации зон поражения и течения болезни.

В зависимости от локализации выделяют следующие формы заболевания: 1) энцефалитическую; 2) миелитическую; 3) энцефаломиелитическую; 4) миелополирадикулоневритическую; 5) энцефаломиелополирадикулоневритическую.

Следует отметить, что периферическая нервная система как правило вовлекается в патологический процесс дополнительно с возникновением клинической картины невропатии различной степени выраженности. В зависимости от типа течения выделяют:

- 1) монофазный;
- 2) возвратный (возникновение повторного эпизода острой демиелинизации с локализацией очагов, аналогичной предшествующему);
- 3) мультифазный (признаки диссеминации патологических очагов в пространстве и времени).

Частота встречаемости повторных случаев острой демиелинизации колеблется от 5 до 35%. При этом порядка 80% повторной демиелинизации приходится на возвратный ОРЭМ и только 20% на мультифазный.

Неврологическая симптоматика при ОРЭМ обычно развивается через 4–5 недель после острой инфекции или вакцинации. Начало заболевания острое, иногда сопровождающееся коротким продромальным периодом в течение 1–3 дней. В клинической картине заболевания отмечается головная боль, лихорадка, сонливость, рвота, светобоязнь, парциальные и генерализованные судороги, расстройство сознания, психические расстройства. Клиническая симптоматика поражения нервной системы при ОРЭМ зависит от локализации очагов демиелинизации, поэтому проявления заболевания полисимптомны и разнообразны.

Так как заболевание чаще развивается в детском возрасте, в литературе описано преобладание определенных симптомов в зависимости от возраста ребенка: если у детей младшего и дошкольного возраста ОРЭМ чаще протекает с длительной лихорадкой, пароксизмальными и психическими расстройствами, то у подростков в клинической картине доминируют двигательный и чувствительный дефицит. Существуют и клинические особенности заболевания в зависимости от предшествующей инфекции. Так отмечено, что после ветряной оспы чаще развиваются симптомы в виде мозжечковой атаксии, после эпидемического паротита основным проявлением заболевания является миелит с явлениями радикулопатии, а для ОРЭМ, развившегося на

фоне краснухи характерно начало с судорожного синдрома. При пост-стрептококковом ОРЭМ часто отмечается локализация очагов демиелинизации в базальных ганглиях.

Частота вовлечения периферической нервной системы в патологический процесс при ОРЭМ достигает по разным данным до 40%, хотя данная симптоматика и не нашла отражения в классическом названии болезни. Повреждение периферических нервов может носить демиелинизирующий, аксональный или смешанный характер [68].

### 3.3. Диагностика

Учитывая постинфекционный характер заболевания и неспецифичность симптомов ОРЭМ, диагностика часто начинается с проведения люмбальной пункции для исключения вирусного или бактериального менингита. Изменения в ЦСЖ наблюдаются в 70% случаев и проявляются лимфоцитарным плеоцитозом и повышением белка. Олигоклональные иммуноглобулины как правило отсутствуют, однако возможно их транзиторное выявление в 15% случаев. По результатам общего анализа крови, с учетом инфекционной этиологии заболевания, отмечается воспалительная реакция в виде увеличения СОЭ, лейкоцитоза и лимфопении.

Основным диагностическим методом при ОРЭМ является МРТ. По результатам этого исследования выявляются типичные множественные большие очаги демиелинизации, вовлекающие белое вещество полушарий большого мозга и мозжечка. Нередко в патологический процесс вовлекается и серое вещество базальных ядер. По данным картины МРТ можно выделить основные типы поражения вещества мозга:

- 1) ОРЭМ с небольшими очагами демиелинизации (до 5 мм);
- 2) ОРЭМ с большими псевдотуморозными очагами с наличием периферического отека и масс-эффекта;
- 3) ОРЭМ с симметричным двусторонним поражением;
- 4) острый геморрагический энцефалит с кровоизлияниями в крупные очаги демиелинизации.

Важным отличием ОРЭМ является то, что на фоне лечения у 25–55% пациентов очаги демиелинизации полностью исчезают и у 65% значительно уменьшаются.

Долгое время для ОРЭМ не существовало единых диагностических критериев. В 2007 г. консорциумом специалистов по изучению очаговых поражений ЦНС были предложены следующие критерии:

- впервые развившийся эпизод с острым или подострым началом и мультифокальной симптоматикой со стороны ЦНС;
- наличие явлений энцефалопатии (нарушение сознания, поведения, когнитивных функций);
- за нарастанием симптоматики должно следовать клиническое и/или радиологическое (по данным МРТ) улучшение;
- отсутствие других причин, объясняющих данную симптоматику;
- по данным МРТ выявляются фокальные очаги без признаков деструкции белого вещества;
- на фоне лечения наблюдается полное выздоровление или значительное улучшение с возможным остаточным неврологическим дефицитом.

Разнообразная клиническая картина при отсутствии специфических маркеров требует проведения дифференциальной диагностики ОРЭМ с такими заболеваниями как: вирусный и бактериальный энцефалит; рассеянный склероз; церебральный васкулит; первичные опухоли и метастатическое поражение ЦНС.

### 3.4. Лечение

Терапевтические подходы при ОРЭМ как правило схожи с лечением обострений при РС. В качестве терапии выбора применяется введение «пульс»-доз кортикостероидов в течение 3–5–7 дней. У детей доза метилпреднизолона должна соответствовать 10–30 мг/кг/сутки. У взрослых препарат обычно вводится в дозе 1000 мг/сутки. Пероральный прием кортикостероидов после завершения курса их внутривенного введения при ОРЭМ используется гораздо чаще, чем при РС. В определенных случаях продолжительность перорального курса кортикостероидов может достигать 6–9 недель.

При недостаточной эффективности кортикостероидов следующим методом терапии является плазмаферез. По схемам, разработанным для РС.

Введение ВВИГ рассматривается как терапия второй линии при ОРЭМ. Рекомендуемая доза иммуноглобулинов составляет 400 мг/кг/сутки в течение 5 дней.

Иммуносупрессивная терапия также рассматривается как лечение второй линии при неэффективности или непереносимости методов, указанных выше. Хороший эффект такой терапии отмечается при тяжелом обострении, высоком риске развития повторных обострений, миелополиневропатии и энцефаломиелополиневропатии.

Последующее динамическое наблюдение должно осуществляться по меньшей мере в течение года с проведением динамической МРТ каждые 3 мес. В дальнейшем возможно проведение МРТ и неврологического осмотра ежегодно. Такая тактика ведения пациента необходима для выявления новых очагов, не проявляющихся клинически.

Прогноз после перенесенного ОРЭМ в целом достаточно благоприятный как в отношении функционального восстановления, так и в отношении когнитивной функции. В течение минимум 6 мес. после обострения представляется оправданным медотвод от прививок, приема иммуностимулирующих препаратов, введения вакцин и сывороток, чтобы не вызвать возможную стимуляцию иммунной системы.

## Глава 4. ОПТИКОНЕЙРОМИЕЛИТ

Оптиконеуромиелит (ОНМ) (оптикомиелит, болезнь Девика) – аутоиммунное заболевание нервной системы, проявляющееся преимущественным поражением зрительных нервов и проводящих путей спинного мозга при относительной сохранности головного. Впервые термин нейрооптикомиелита для обозначения данной группы синдромов предложил E. Devic в 1894 г. Вплоть до начала 1990-х годов это заболевание рассматривалось как один из вариантов течения РС. Переворот в изучении ОНМ произошел в 2004 г., когда V. Lennon обнаружил наличие в сыворотке и ЦСЖ больных антитела к белку водных каналов ЦНС – аквапорину-4, назвав их Neuromyelitis Optica Immunoglobulin G (NMO-IgG).

### 4.1. Этиология и эпидемиология

Случаи ОНМ встречаются на всем земном шаре и у представителей всех рас, однако такая форма демиелинизации считается относительно редким заболеванием. Точных данных о заболеваемости и распространенности нет. Согласно литературе, заболеваемость ОНМ среди европейцев составляет около 0,3–0,4 на 100 тыс. населения, тогда как у африканцев заболевание имеет место в 8 из 9 случаев острой демиелинизации.

ОНМ в настоящее время считается спорадическим заболеванием и единственной демиелинизирующей патологией, при которой выявлены специфические диагностические маркеры. В основе заболевания лежит аутоиммунный процесс, начинающийся с продукции специфических антител NMO-IgG в сыворотке, проникновением их через ГЭБ и связыванием с аквапорином-4. Это приводит к блокированию рецептора аквапорина на поверхности нервных клеток, нарушению процесса транспорта воды, развитию воспалительной реакции с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов. Эти процессы в конечном итоге ведут к некрозу олигодендроцитов и нейронов. Наряду с прямым некрозом одних клеток, нарушается ионное окружение и других нейронов, что ведет к процессу вторичной демиелинизации [79].

## 4.2. Клиническая картина

Болезнь может начинаться как с оптического неврита, так и с миелита. В некоторых случаях поражение спинного мозга и одного-двух зрительных нервов происходит одновременно. Иногда временной интервал между миелитом и оптическим невритом занимает месяцы и годы, что приводит к ошибочной постановке диагноза РС таким больным. Симптоматика развивается остро или подостро, нарастает в течение нескольких дней, приводя к развитию грубого неврологического дефицита. С каждой последующей атакой заболевания неврологический дефицит накапливается, а восстановления утраченных функций обычно не происходит. Это приводит к тяжелейшему состоянию больных с выраженной инвалидизацией, а нередко и к летальному исходу (особенно при локализации патологического очага в шейном и грудном отделе спинного мозга).

Поражение зрительных нервов при ОНМ как правило тяжелое с развитием слепоты на один или оба глаза у 60% больных. Не менее тяжелым является и поражение спинного мозга с распространением очага демиелинизации на 3 и более позвоночных сегмента с симптоматикой полного поперечного миелита. Очаги демиелинизации, возникающие в шейном отделе спинного мозга могут распространяться на продолговатый мозг, приводя к развитию бульбарного синдрома.

При повторных атаках заболевания помимо поражения зрительных нервов и спинного мозга, очаги демиелинизации могут обнаруживаться и в белом веществе полушарий головного мозга, что еще более усложняет дифференциальную диагностику ОНМ и РС. В таких случаях только анализ сыворотки на наличие НМО-IgG позволяет установить верный диагноз.

## 4.3. Диагностика и дифференциальная диагностика

Наличие в сыворотке больных антител к аквапорину-4 является специфическим диагностическим маркером ОНМ. Антитела могут появляться задолго до формирования клинической картины заболевания, причем их титр напрямую коррелирует с активностью заболевания и выраженностью симптоматики. Современные диагностические критерии ОНМ были разработаны в 2008 г. группой экспертов по изучению

РС. Они включают в себя 3 больших критерия, которые должны присутствовать обязательно, и 2 малых критерия, из которых должен присутствовать хотя бы один.

К большим диагностическим критериям относятся:

- наличие одно- или двустороннего оптического неврита;
- поперечный миелит с наличием гиперинтенсивного в T2-режиме очага, распространенным на 3 и более сегмента спинного мозга;
- отсутствие данных за другую причину синдрома.

К малым диагностическим критериям относятся:

- нормальная картина МРТ головного мозга или с наличием изменений, не удовлетворяющих МР-критериям РС;
- положительный тест на наличие антител к аквапорину-4 в сыворотке или ЦСЖ.

#### 4.4. Лечение и прогноз

Существуют рекомендации по лечению ОНМ, основанные на результатах наблюдений небольших групп пациентов. В остром периоде заболевания применяется стандартная схема «пульс-терапии» кортикостероидами в сочетании с плазмаферезом.

С целью предупреждения обострений показано назначение иммуносупрессивной терапии. Так, эффективность митоксантрона была доказана в 2-летнем исследовании. Рекомендуемая доза митоксантрона – 12 мг/м<sup>2</sup> ежемесячно в течение 6 мес., затем 3 курса введения по 10 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 мес. При наличии повышенного риска кардио- и миелотоксического эффекта возможно начало терапии с более редкого введение препарата по 10 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 мес. до достижения кумулятивной дозы 70 мг/м<sup>2</sup>.

Другим вариантом лечения, предупреждающего развитие рецидива, является комбинация азатиоприна с преднизолоном. Азатиоприн назначают по 50 мг в сутки с увеличением дозы на 50 мг каждую неделю до достижения дозы 2–3 мг/кг/сутки. Преднизолон назначают в стандартной дозе 1 мг/кг/сутки в течение 6–9 недель с последующим медленным снижением дозы до поддерживающей, которая составляет обычно 10–15 мг в день.

Хороший терапевтический эффект показало и введение ритуксимаба (химерное моноклональное антитело, связывающееся с молекулой CD20 лимфоцитов). Препарат вводится внутривенно в дозе



375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в течение 4-х недель, затем поддерживающая доза составляет 1000 мг 1 раз в 2 недели на протяжении 12–19 мес.

Применение препаратов ПИТРС при ОНМ нецелесообразно, так как не только не улучшает состояние пациентов, но и может привести к увеличению частоты обострений и значительному нарастанию инвалидизации.

Лечение по предупреждению рецидивов ОРЭМ должно продолжаться не менее 3–5 лет, так как у 80–90% пациентов имеет место рецидивирующее течение заболевания. После первого эпизода демиелинизации развитие повторного обострения в течение первого года наблюдается у 60% больных, а в течение первых 3-х лет – у 90%. В течение 5 лет от начала заболевания 50% больных оказываются слепыми на один или оба глаза. Пятилетняя выживаемость при ОНМ составляет 68%. Причиной смерти как правило является дыхательная недостаточность вследствие поражения спинного или продолговатого мозга.

## Глава 5. СТВОЛОВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ

Стволовой энцефалит (СЭ) (стволовой энцефалит Бикерстаффа) – это острое демиелинизирующее заболевание, характеризующееся поражением стволовых структур. Впервые заболевание было описано английским неврологом E. Bickerstaff в 1951 г. под названием «мезенцефалит и ромбэнцефалит» как синдром, состоящий из симптомов угнетением сознания, офтальмоплегии и атаксии. В 1957 г. синдром был выделен в отдельную нозологическую форму под названием «стволовой энцефалит».

### 5.1. Этиология и эпидемиология

На сегодняшний день в литературе описано около 100 случаев СЭ. В русскоязычной литературе описание данного синдрома практически не встречается. В зарубежных публикациях предполагается, что частота этого заболевания значительно выше, чем принято считать, поскольку оно диагностируется в единичных случаях. СЭ, как правило, развивается после инфекций, что позволяет предположить его аутоиммунную природу. Некоторые авторы связывают развитие СЭ с наличием поликлональных антител к ганглиозиду GQ1b у 60% больных. Иногда стволовой энцефалит развивается при мелкоклеточном раке легкого и, вероятно, бывает связан с действием анти-нейрональных антител анти-Hu/ANNA-1 (антитела к ядру нейрона I типа, anti-neuronal nuclear antibody). Антитела направлены против ряда белковых антигенов в цитоплазме и на мембранах нейронов и могут быть обнаружены как в сыворотке, так и ЦСЖ [82].

### 5.2. Клиническая картина

Основные симптомы заболевания связаны с поражением продолговатого мозга. Прогрессирующий бульбарный паралич с дизартрией и дисфагией указывают на вовлечение структур варолиевого моста. При поражении среднего мозга возникает ядерная офтальмоплегия и межъядерная офтальмоплегия. Мышечная ригидность указывает на поражение краниальной части среднего мозга и черной субстанции. Разработаны клинические критерии диагностики СЭ. Они включают в себя

11 симптомов: сонливость, атаксию, офтальмоплегию, головокружение, головную боль, гиперрефлексию, слабость, паралич мышц лица, бульбарный паралич, симптомы Бабинского, нарушение сознания.

### **5.3. Диагностика и дифференциальная диагностика**

Диагноз СЭ прежде всего основывается на клинических критериях и исключении заболеваний другой этиологии. Отрицательный анализ на наличие антител или отсутствие изменений по результатам МРТ головного мозга не исключает диагноз. Зачастую диагноз устанавливается ретроспективно по результатам аутопсии.

### **5.4. Лечение**

В литературе имеются данные об успешном применении стандартных доз кортикостероидов в сочетании с плазмаферезом. Показано и введением ВВИГ.

## Глава 6. ПОПЕРЕЧНЫЙ МИЕЛИТ

Поперечный миелит (ПМ) – это аутоиммунное заболевание спинного мозга демиелинизирующего характера. Следует отметить, что термин «поперечный» отражает не вовлечение всего поперечника спинного мозга в патологический процесс, а типичный симптом проводниковых расстройств чувствительности с формированием горизонтальной (поперечной) границы. Диагноз идиопатического поперечного миелита устанавливается только в том случае, когда исключены более частые причины поражения спинного мозга (опухоль, системные заболевания, ОНМ, инфекционные и вертеброгенные поражения, РС).

### 6.1. Этиология и эпидемиология

Заболеваемость ПМ в мире значительно варьирует. По разным данным она составляет от 1 до 5 случаев на миллион населения в год. ПМ с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин. Дети составляют около 30% от общего числа больных.

В большинстве случаев миелит является одним из проявлений инфекционного или воспалительного, в том числе аутоиммунного заболевания. С миелита могут дебютировать РС, ОРЭМ, ОНМ. У больных системными заболеваниями (системная красная волчанка, синдром Шегрена, антифосфолипидный синдром, ревматоидный артрит, саркоидоз) вероятность развития миелита в 1000 раз выше, чем в популяции. От 5 до 45% случаев миелита развиваются после перенесенной острой респираторной инфекции (постинфекционный миелит). У больных, длительно страдающих atopическими заболеваниями возможно развитие atopического миелита. ПМ нередко развивается в результате таких инфекционных заболеваний как грипп, краснуха, клещевой энцефалит, герпес, паротит. Гораздо реже поражение спинного мозга по типу миелита встречается при туберкулезе и сифилисе (паренхиматозный нейросифилис).

Картину ПМ могут демонстрировать и невоспалительные повреждения спинного мозга. Так, при ВИЧ-ассоциированной миелопатии имеет место набухание миелина в результате нарушения метаболизма нервной ткани с формированием вакуолей – вакуолярная миелопатия

(развивается на стадии СПИДа). После проведения радиотерапии описаны случаи лучевой миелопатии. Симптоматика острого поражения спинного мозга наблюдается и при сосудистых катастрофах спинного мозга, таких как ишемический и геморрагический спинальные инсульты.

## **6.2. Классификация и клиническая картина**

В МКБ-10 миелит классифицируется в блоках воспалительных и демиелинизирующих заболеваний:

- как осложнение инфекционного заболевания миелит следует классифицировать в блоке G04 «Энцефалит, миелит и энцефаломиелит»;
- как проявления системных заболеваний миелит кодируется в рубрике осложнений как G05\* «Энцефалит, миелит и энцефаломиелит при болезнях, классифицируемых в других рубриках»;
- как проявление РС, ОРЭМ или ОНМ миелит необходимо кодировать шифром G37.3 «Острый поперечный миелит при демиелинизирующей болезни центральной нервной системы».

ПМ развивается остро или подостро. Часто заболевание может начинаться с болевого синдрома в соответствующем отделе спинного мозга, после чего появляются двигательные, чувствительные, тазовые и вегетативные расстройства. Неврологические симптомы различаются в зависимости от размера и локализации патологического очага. По клиническим проявлениям принято различать миелиты с вовлечением всего поперечника спинного мозга и с вовлечением половины поперечника спинного мозга. К основным синдромам повреждения спинного мозга относятся:

- парез (центральный или смешанный, тетра- или парапарез);
- расстройства чувствительности (в зависимости от локализации поражения);
- тазовые расстройства;
- вегетативные расстройства.

## **6.3. Диагностика и дифференциальная диагностика**

После выявления характерной для ПМ клинической картины диагноз подтверждается при проведении МРТ соответствующего отдела спинного мозга. При идиопатическом ПМ в T2 режиме определяется

участок повышенного сигнала, распространяющийся на 2 и более сегмента в длину и на 2/3 поперечника спинного мозга в ширину. Контрастное вещество может накапливаться гетерогенно, однако более характерно его периферическое и диффузное накопление. В половине случаев выявляются признаки отека спинного мозга. Диагноз ПМ требует обязательного анализа ЦСЖ: цитоз, содержание белка и глюкозы, анализ на олигоклональные иммуноглобулины G, реакция Вассермана, комплексный ИФА или ПЦР анализ на наиболее распространенные инфекции. В связи с наличием специфического маркера ОНМ, целесообразно выполнение анализа сыворотки на наличие антител к аквапорину-4.

Для исключения иных потенциальных причин ПМ проводят рентгенографию органов грудной клетки, туберкулиновую пробу, серологическое исследование на микоплазменную инфекцию, боррелиоз, ВИЧ-инфекцию, гепатиты. Дополнительно рекомендуется исследовать уровень витамина В<sub>12</sub> и фолатов, СОЭ, антинуклеарные антитела. Необходимо расспросить больного о применяемых препаратах. Следует провести МРТ головного мозга для исключения ОРЭМ и РС.

#### **6.4. Лечение и прогноз**

При подтверждении диагноза идиопатического ПМ применяется стандартная схема «пульс-терапии» кортикостероидами, при необходимости, в сочетании с плазмаферезом. Обоснованно и назначение терапии антибиотиками широкого спектра, так как имеет место высокий риск присоединения вторичной инфекции из-за достаточно глубокой инвалидизации пациентов.

Эффективность иммуносупрессоров была показана лишь в единичных исследованиях, поэтому назначение этих препаратов обосновано при тяжелых обострениях, не поддающихся терапии кортикостероидами.

Особое внимание следует обратить на предупреждение развития пролежней и восходящей урогенитальной инфекции. Для профилактики пролежней, часто возникающих в области костных выступов, больного необходимо укладывать на специализированные матрасы, менять его положение и обрабатывать кожные покровы специальными средствами. Коррекция тазовых расстройств идентична таковой при РС. Если же консервативное лечение оказывается недостаточным,

необходима катетеризация с промыванием мочевого пузыря антисептическими растворами. В ряде случаев применяется операция по наложению цистостомы.

На прогноз восстановления утраченных функций влияет: протяженность очага, наличие или отсутствие признаков гипотрофии спинного мозга, временной период от возникновения симптомов до начала лечения. Прогностически неблагоприятными симптомами при ПМ являются мышечная гипотония, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, грубые парезы [30].

## **Глава 7. ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ВАСКУЛИТЫ**

Изолированный церебральный васкулит (ИЦВ) встречается достаточно редко. В этих случаях наблюдается поражение артерий головного мозга мелкого и среднего калибра, которое носит аутоиммунный характер.

### **7.1. Этиология и эпидемиология**

Аутоантигенами при этой патологии оказываются ядро и цитоплазма эндотелиальных клеток. Повреждение сосудистой стенки при ИЦВ происходит за счет прямого воздействия циркулирующих аутоантител, отложения иммунных комплексов, либо участия клеточного иммунитета. Аутоиммунное воспаление приводит к сужению просвета церебральных артерий, ишемией соответствующих зон головного мозга с формированием инфарктных очагов. Патоморфологически при ИЦВ в сосудистой стенке наблюдается лейкоцитарная инфильтрация, возможно образование гранулем. В части случаев воспаление может выходить за пределы сосудистой стенки, поражая окружающее серое и белое вещество головного мозга, имитируя ОРЭМ.

Истинная частота ИЦВ неизвестна в связи с отсутствием четких клинических критериев заболевания и специфических лабораторных тестов. По данным литературы частота ИЦВ не превышает 2–3 случая на 100 тыс. населения. ИЦВ поражает как мужчин, так и женщин молодого или среднего возраста.

### **7.2. Клиническая картина**

Клинические проявления ИЦВ неспецифичны и отличаются значительным полиморфизмом, так как зависят от локализации и диаметра поврежденной артерии. Неврологические симптомы обычно имеют многоочаговый характер. В типичных случаях начало заболевания острое, с сильнейшей головной болью, приступами судорог или появлением очаговой симптоматики. Поражение пирамидной системы встречается у всех пациентов и варьирует от асимметричного повыше-



ния глубоких рефлексов до гемипарезов и тетрапарезов. При локализации процесса в передней центральной извилине возможно развитие монопарезов. В части случаев имеют место стволовые и мозжечковые синдромы в виде нистагма, межъядерной офтальмоплегии, статической и динамической атаксии. Реже встречаются сенсомоторная афазия, зрительные или чувствительные нарушения, судорожный синдром. Нередко у пациентов развиваются когнитивные нарушения корково-подкоркового типа, несмотря на молодой возраст.

### **7.3. Диагностика и дифференциальная диагностика**

Единственным достоверным методом подтверждения ИЦВ считается биопсия паренхимы или оболочек головного мозга. Значимых изменений при рутинных анализах крови и ЦСЖ обычно не отмечается. Однако у части пациентов с ИЦВ может наблюдаться в ЦСЖ незначительный лимфоцитарный плеоцитоз, который не исключает этот диагноз. В биохимических анализах у части больных выявляют С-реактивный белок. Наиболее информативными лабораторными тестами при ИЦВ считают повышение титра антинуклеарных и анти-ДНК антител (в 50% случаев). Проведение МРТ головного мозга в T-2W-режиме позволяет выявить у всех пациентов с ИЦВ множественные гиперинтенсивные очаги в сером и белом веществе головного мозга. Очаги обычно локализуются в затылочной, височной, теменной областях, внутренней капсуле, таламусе, мосту, ножке мозга, мозжечке, четверохолмии. Характерные особенности очагов – множественный характер, малые размеры (в среднем 10–20 мм, но не более 30 мм в диаметре), способность к накоплению контраста и отсутствие масс-эффекта. Изменения на МР-ангиограммах при ИЦВ встречаются с частотой от 37 до 90% и представлены множественными сегментарными сужениями и расширениями сосудов, их внезапным прерыванием сосудов, смазанностью сосудистых контуров, развитием коллатералей и сосудистой окклюзией.

Дифференциальный диагноз ИЦВ проводят с системными васкулитами, РС, ОРЭМ, другими причинами инфарктов мозга в молодом возрасте (антифосфолипидный синдром, незаращение овального отверстия и др.).

#### **7.4. Лечение и прогноз**

Лечение ИЦВ включает назначение кортикостероидов в дозе 1 мг/кг/сутки, иногда в сочетании с цитостатиками (метатрексат 2,5–5 мг/сут). В комплексной терапии необходимо назначение антиагрегантов. При этом лучшие результаты лечения отмечаются у пациентов с очагами, накапливающими контраст при МРТ. Прогноз при ИЦВ в целом благоприятен, однако при несвоевременной диагностике и позднем назначении иммуномодулирующей терапии заболевание прогрессирует, приводит к когнитивным нарушениям и утрате трудоспособности.

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

*Выберите один правильный ответ.*

1. РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ ОТНОСИТСЯ К ЗАБОЛЕВАНИЯМ
  - 1) сосудистым
  - 2) дисметаболическим
  - 3) аутоиммунным
  - 4) первично-дегенеративным
  
2. ДОЛЯ НАСЕЛЕНИЯ ЗЕМЛИ, СТРАДАЮЩАЯ АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, СОСТАВЛЯЕТ
  - 1) 6–8%
  - 2) 9–11%
  - 3) 15–18%
  - 4) 20–25%
  
3. НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ НАСЧИТЫВАЕТСЯ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ЕДИНИЦ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
  - 1) около 50
  - 2) около 100
  - 3) более 200
  - 4) более 500
  - 5) менее 10
  
4. АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, КАК ПРАВИЛО, ДИАГНОСТИРУЮТСЯ В ВОЗРАСТНОЙ ПЕРИОД
  - 1) до 14 лет
  - 2) 18–45 лет
  - 3) 50–60 лет
  - 4) старше 65 лет
  
5. ЧАЩЕ ВСТРЕЧАЕТСЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТЕЧЕНИЕ
  - 1) хроническое
  - 2) острое
  - 3) молниеносное
  - 4) недифференцированное

6. АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КЛАССИФИЦИРУЮТСЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ
- 1) пораженного органа-мишени
  - 2) типа иммунного ответа
  - 3) вида иммунного ответа
  - 4) механизма иммунного ответа
7. СПЕЦИФИЧЕСКИМ МАРКЕРОМ ОПТИКОНЕЙРОМИЕЛИТА ЯВЛЯЮТСЯ
- 1) антитела к аквапорину-4
  - 2) антитела к основному белку миелина
  - 3) антитела к олигодендроцитам
  - 4) олигоклональные иммуноглобулины
8. ЧАЩЕ ДИАГНОСТИРУЕТСЯ РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ У ЛИЦ РАСЫ
- 1) европеоидной
  - 2) монголоидной
  - 3) негроидной
  - 4) смешанной
9. К АУТОИММУННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ С ПОРАЖЕНИЕМ СПИННОГО МОЗГА НЕ ОТНОСИТСЯ
- 1) острый рассеянный энцефаломиелит
  - 2) изолированный церебральный васкулит
  - 3) оптиконеурит
  - 4) рассеянный склероз
10. В СЛУЧАЕ СМЕНЫ МЕСТА ПРОЖИВАНИЯ СОХРАНИТСЯ РИСК РАЗВИТИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА, ХАРАКТЕРНЫЙ ДЛЯ РЕГИОНА РОЖДЕНИЯ
- 1) при переезде до 15 лет
  - 2) при переезде после 15 лет
  - 3) риск сохранится в любом случае
  - 4) риск изменится в любом случае
11. ТИП ТЕЧЕНИЯ, КОТОРЫЙ НЕ ВСТРЕЧАЕТСЯ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ – ЭТО
- 1) ремиттирующий

- 2) вторично-прогрессирующий
- 3) возвратный
- 4) первично-прогрессирующий

12. ТЕРМИН «ДИССЕМИНАЦИЯ В ПРОСТРАНСТВЕ» ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ ПОДРАЗУМЕВАЕТ ПОД СОБОЙ

- 1) наличие множественных очагов в белом веществе
- 2) одновременное наличие контрастируемых и неконтрастируемых очагов
- 3) моноочаговое поражение белого вещества
- 4) наличие признаков атрофии вещества мозга

13. ТЕРМИН «ДИССЕМИНАЦИЯ ВО ВРЕМЕНИ» ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ ПОДРАЗУМЕВАЕТ ПОД СОБОЙ

- 1) наличие множественных очагов в белом веществе
- 2) одновременное наличие контрастируемых и неконтрастируемых очагов
- 3) моноочаговое поражение белого вещества
- 4) наличие признаков атрофии вещества мозга

14. ТЕРМИН «ПОПЕРЕЧНЫЙ» В НАЗВАНИИ ПОПЕРЕЧНОГО МИЕЛИТА ОТРАЖАЕТ

- 1) вовлечение всего поперечника спинного мозга
- 2) горизонтальную границу проводниковых расстройств чувствительности
- 3) наличие симптомов поражения на стороне тела противоположной патологическому очагу
- 4) вертикальную границу проводниковых расстройств чувствительности

15. ДВИГАТЕЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА, – ЭТО

- 1) центральные парезы
- 2) периферические парезы
- 3) миоклонии
- 4) дистонии

16. ФАКТОР БЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА – ЭТО

- 1) длительные ремиссии

- 2) дебют заболевания в возрасте старше 40 лет
- 3) мужской пол
- 4) высокая частота обострений

17. КРИТЕРИИ, КОТОРЫМИ ПОЛЬЗУЮТСЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА, – ЭТО

- 1) МакДоналда
- 2) Шумахера
- 3) Марбурга
- 4) Хофстедара

18. ХАРАКТЕРИСТИКИ МРТ, КОТОРЫЕ СВИДЕТЕЛЬСТВУЮТ О ДИССЕМИНАЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В ПРОСТРАНСТВЕ, – ЭТО

- 1) увеличение размеров очагов на серии исследований, выполненных в разное время
- 2) одновременное наличие контрастируемых и неконтрастируемых очагов
- 3) появление новых очагов в ранее не тронутых областях головного мозга

19. В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА АНТИГЕНОМ ДЛЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) аквапорин-4
- 2) постсинаптический ацетилхолиновый рецептор
- 3) миелин-олигодендрокитарный гликопротеин
- 4) основной белок миелина

20. НЕ ОТНОСИТСЯ К АУТОИММУННОМУ ПРОЦЕССУ ТЕОРИЯ

- 1) игнорирования антигенов
- 2) забарьерных антигенов
- 3) суперантигенов
- 4) суперасимметрии антигенов

## СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

### Задача № 1

Больная, 22 лет, после заболевания, сопровождавшегося головной болью и повышением температуры (37,6–37,8 °С), ослеп правый глаз. По поводу ретробульбарного неврита правого зрительного нерва лечилась в клинике глазных болезней. Острота зрения, восстановилась до 0,7. Зимой, спустя 4 года, появилось пошатывание при ходьбе в обе стороны, изменился почерк. Временами наступало значительное улучшение: исчезало пошатывание при ходьбе, почерк улучшался. Летом того же года появилась слабость ног, стала жаловаться на двоение перед глазами, изменилась речь. Соски зрительных нервов бледно-серого цвета. Границы их нечеткие. Артерии сужены, вены нормального калибра. Острота зрения обоих глаз 0,7. Зрачки равны, круглой формы. Реакции зрачков на свет прямая и содружественная отчетливые. Реакция зрачков на конвергенцию сохранена. Внутреннее косоглазие левого глаза. Горизонтальный крупноразмашистый нистагм вправо, влево мелко-размашистый нистагм. Чувствительность кожи лица не нарушена. Жевательные движения свободные. Асимметрии лица нет. Фокация и глотание не нарушены. Язык высовывает по средней линии. Движения во всех суставах рук совершает в полном объеме, мышечная сила хорошая, тонус мышц равномерно понижен. Атаксия при пальце-носовой пробе, интенционное дрожание, адиадохокинез, гиперметрия с обеих сторон. Симптом Ромберга положительный. При ходьбе широко расставляет ноги, пошатывается, шаркает ногами. Объем движений ног ограничен, преимущественно в голеностопных суставах и пальцах. Сила равномерно снижена. Тонус повышен в мышцах разгибателях. Пяточно-коленную пробу проверить не удалось из-за слабости ног. Все виды поверхностной чувствительности сохранены. Понижена вибрационная чувствительность до коленных суставов обоих ног. Рефлексы с двух- и трехглавой мышц равномерны, карпо-радиальные – живые. Коленные и Ахилловы рефлексы высокие, равны. Клонус стоп, симптомы Россолимо, Жуковского, Оппенгейма, Бабинского с обеих сторон. Брюшных и подошвенных рефлексов нет. Речь замедленная, слова произносит не слитно, а по слогам.

1. *Где локализуется патологический процесс?*
2. *Дайте патофизиологическое объяснение симптомов болезни.*
3. *Назовите клинический диагноз и дайте его обоснование.*

4. *Что вы знаете о патологической анатомии данного заболевания?*
5. *Чем можно объяснить ремитирующий характер заболевания?*
6. *Каков прогноз заболевания?*

### **Задача № 2**

Больной, 42 лет, болен около трех лет. Вначале болезни появилось чувство покалывания и ползания мурашек по ногам, особенно в стопах. Спустя год, состояние ухудшилось. Возникла задержка при мочеиспускании, шаткость при ходьбе, почву под ногами ощущал своеобразно, как будто бы «ходил по резине». Быстро утомлялся при ходьбе и стоя. Появилось чувство жжения в ногах. Функция черепных нервов и рук не нарушена. Симптом Ромберга резко положительный. Походка атактическая. Активные движения рук и ног не ограничены. Сила мышц равномерно понижена во всех сегментах ног. Тонус мышц нормальный. Атаксия при пяточно-коленной пробе с обеих сторон. Болевая и температурная чувствительность нарушена в дистальных отделах конечностей по типу перчаток и носков. Снижение вибрационной чувствительности стоп и голеней. Мышечно-суставное чувство расстроено в пальцах ног и в голеностопных суставах. Коленные и Ахилловы рефлексы высокие. Клоноид обеих стоп. Вызываются симптомы Бабинского и Оппенгейма с обеих сторон. Кожные рефлексы утрачены. Спинномозговая жидкость прозрачная. Давление 220 мм рт. ст. Белок 0,123%. Цитоз 2:3, определяется II (олигоклональный) тип синтеза иммуноглобулина G. Реакция Вассермана в крови и спинномозговой жидкости отрицательная.

1. *Какой клинический диагноз у данного пациента?*
2. *Какой дополнительный инструментальный метод обследования необходимо рекомендовать пациенту?*
3. *Какой тип расстройства чувствительности у пациента?*
4. *Какой тип двигательных расстройств наблюдается у данного пациента, чем это объясняется?*
5. *Какой тип синтеза иммуноглобулинов характерен для рассеянного склероза?*

### **Задача № 3**

Больная, 54 лет. Впервые заболела в возрасте 25 лет, когда развился острый ретробульбарный неврит справа. Пациентка прошла курс лечения у офтальмолога, на фоне которого наблюдалось полное



восстановление остроты зрения с сохранением небольшого дефекта цветовосприятия. Через год возникла слабость в правых конечностях, после курса сосудисто-метаболической терапии сила в конечностях полностью восстановилась. Через 3 года от начала заболевания имел место эпизод нижнего легкого парапареза с проводниковым расстройством чувствительности с уровня Th3, симптомы купировались самостоятельно в течение 2–3 недель. Через 5 лет от начала заболевания друзья и родственники пациентки заметили изменение походки, стала ходить «как пьяная». Примерно с этого же времени пациентку беспокоит нарушение мочеиспускания по типу императивных позывов с эпизодами задержки мочи. В течение последних 6 лет пациентка отмечает медленное ухудшение состояния в виде нарастания слабости в ногах, шаткости при ходьбе, ухудшения зрения. Коллеги по работе стали замечать снижение памяти и внимания у пациентки, хотя саму пациентку это не беспокоит. С 50 лет пациентка пользуется тростью при ходьбе из-за слабости в ногах и шаткости, жалуется на выраженную общую утомляемость и усиление императивных позывов на мочеиспускание. На МРТ головного и спинного мозга обнаружены множественные разнокалиберные очаги демиелинизации в белом веществе. Часть очагов с признаками дегенеративных изменений по типу глиоза. Накопления контраста в очагах не отмечается. Признаки умеренно выраженного лейкоареоза и атрофии вещества мозга. Умеренная заместительная гидроцефалия.

- 1. Какой тип течения заболевания у данной пациентки?*
- 2. Какой дополнительный лабораторный метод обследования необходимо рекомендовать пациентке?*
- 3. С какой локализацией патологического очага связаны тазовые расстройства и расстройства координации движений у данной пациентки?*
- 4. О чем говорит заместительная гидроцефалия, обнаруженная по данным МРТ головного мозга у данной пациентки?*

## ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

| <b>№ задания</b> | <b>№ ответа</b> | <b>№ задания</b> | <b>№ ответа</b> | <b>№ задания</b> | <b>№ ответа</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| <b>1</b>         | 3               | <b>8</b>         | 1               | <b>15</b>        | 1               |
| <b>2</b>         | 1               | <b>9</b>         | 2               | <b>16</b>        | 1               |
| <b>3</b>         | 2               | <b>10</b>        | 2               | <b>17</b>        | 1               |
| <b>4</b>         | 2               | <b>11</b>        | 3               | <b>18</b>        | 3               |
| <b>5</b>         | 1               | <b>12</b>        | 1               | <b>19</b>        | 4               |
| <b>6</b>         | 1               | <b>13</b>        | 2               | <b>20</b>        | 4               |
| <b>7</b>         | 1               | <b>14</b>        | 2               |                  |                 |

## ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

### Задача № 1

1. В данном случае имеется много очагов поражения нервной системы: в боковых столбах спинного мозга, в стволе головного мозга, в мозжечке, в зрительных нервах.
2. Внутреннее косоглазие левого глаза – следствие паралича наружной прямой мышцы в связи с поражением ядра левого отводящего нерва. Изменения глазного дна состоят в атрофии зрительных нервов и возникают в результате перенесенного ретробульбарного неврита. Интенционное дрожание при пальценосовой пробе возникает в результате нарушения связей между корой головного мозга, мостом, мозжечком и спинным мозгом (лобно-мосто-мозжечково-спинальный путь). Нистагм в данном случае является проявлением интенционного дрожания глазных яблок и возникает вследствие поражения заднего продольного пучка. Атаксия при пальценосовой пробе, гиперметрия, адиадохокинез объясняются поражением мозжечка. Нарушение вибрационной чувствительности – следствие вовлечения в патологический процесс пучков Голля. Спастический нижний парапарез, отсутствие кожных рефлексов результат поражения пирамидных путей.
3. Рассеянный склероз, ремиттирующее течение. Острое начало заболевания в молодом возрасте, множественность симптомов, их нестойкость и калейдоскопическая изменчивость, ремиттирующее течение болезни – основание для данного диагноза.
4. При рассеянном склерозе в различных отделах центральной нервной системы макроскопически выявляются образования серой окраски, более плотные, чем окружающая нормальная мозговая ткань. В склеротических бляшках микроскопически определяется демиелинизация. В старых очагах наряду с распадом миелина нарушается целостность осевых цилиндров и разрастается волокнистая глия.
5. Ремиттирующий характер болезни обусловлен процессом ремиелинизации, что приводит к восстановлению той или иной функции нервной системы. Значительные ремиссии могут иметь место в ранних стадиях развития склеротической бляшки, когда еще не произошли распад осевого цилиндра и образование глиозного рубца.
6. Прогноз данного заболевания в отношении жизни благоприятен. При раннем начале патогенетического лечения препаратами ПИТРС,

динамическом регулярном наблюдении и эффективности лечения пациентка может сохранить трудоспособность.

### **Задача № 2**

1. В данном случае имеет место рассеянный склероз, первично-прогрессирующий тип течения.
2. Пациенту необходимо рекомендовать выполнение МРТ головного мозга с контрастированием, так как данный метод является высокочувствительным и высокоспецифичным в диагностике демиелинизирующих и других очаговых поражений центральной нервной системы, а введение контрастного вещества позволит определить воспалительную активность или ее отсутствие.
3. У данного пациента имеет место полиневритический тип расстройства чувствительности, что объясняется вовлечением в процесс патологической демиелинизации периферических нервов.
4. Для рассеянного склероза характерен второй (олигоклональный) тип синтеза иммуноглобулинов G в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости.

### **Задача № 3**

1. У данной пациентки рассеянный склероз со вторично-прогрессирующим типом течения заболевания.
2. Пациентке необходимо рекомендовать исследование сыворотки крови и цереброспинальной жидкости на наличие олигоклональных иммуноглобулинов G 2 типа.
3. Тазовые расстройства связаны с локализацией очага в веществе спинного мозга. Расстройства координации движений связаны с поражением мозжечка.
4. Заместительная гидроцефалия по результатам МРТ головного мозга пациентки говорит об атрофии вещества головного мозга, связанной с процессами прогрессирующей нейродегенерации.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|       |  |
|-------|--|
| АКТГ  | – адренокортикотропный гормон                        |
| АПК   | – антигенпредставляющая клетка                       |
| ВВИГ  | – внутривенный иммуноглобулин                        |
| ВИ    | – взвешенное изображение                             |
| ВИЧ   | – вирус иммунодефицита человека                      |
| ВП    | – вызванные потенциалы                               |
| ГКГ   | – главный комплекс гистосовместимости                |
| ГЭБ   | – гематоэнцефалический барьер                        |
| ДНК   | – дезоксирибонуклеиновая кислота                     |
| ИФА   | – иммуноферментный анализ                            |
| ИЦВ   | – изолированный церебральный васкулит                |
| КСБ   | – концентрический склероз Бало                       |
| ММП   | – матриксная металлопротеиназа                       |
| МОГ   | – миелин олигодендроцитарный гликопротеин            |
| МРТ   | – магниторезонансная томография                      |
| ОБМ   | – основной белок миелина                             |
| ОНМ   | – оптиконеуромиелит                                  |
| ОРЭМ  | – острый рассеянный энцефаломиелит                   |
| ПИТРС | – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза |
| ПМ    | – поперечный миелит                                  |
| ПМЛ   | – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия |
| ПЦР   | – полимеразная цепная реакция                        |
| РС    | – рассеянный склероз                                 |
| СКВ   | – системная красная волчанка                         |
| СОЭ   | – скорость оседания эритроцитов                      |
| СПИД  | – синдром приобретенного иммунодефицита              |
| СЭ    | – стволовой энцефалит                                |
| ЦНС   | – центральная нервная система                        |
| ЦСЖ   | – цереброспинальная жидкость                         |

|          |  |
|----------|--|
| CADASIL  | – церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) |
| CD       | – кластер дифференцировки клеток (cluster designation)   |
| EDSS     | – расширенная шкала инвалидизации (expanded disability status scale)   |
| FS       | – функциональная система (functional system)   |
| JC-вирус | – вирус Джона Каннингема (John Cunningham), полиомавирус человека  |
| Ig       | – иммуноглобулин (immunoglobulin)  |
| IL       | – интерлейкин (interleukin)  |
| NMO-IgG  | – иммуноглобулин, ассоциированный с развитием оптиконеуромиелита (neuromyelitis optica immunoglobulin G)   |
| Th       | – Т-хелперы (англ. to help – помогать)   |

## ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Алифирова, В.М. Рассеянный склероз: учебное пособие для врачей / В.М. Алифирова, Ю.Ю. Орлова. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2009. – 118 с.
2. Аутоиммунные заболевания: учебное пособие / В.Л. Мельников, Н.Н. Митрофанова, Л.В. Мельников. – Пенза: Изд-во ПГУ, 2015. – 68 с.
3. Аутоиммунные заболевания в неврологии: клиническое руководство. В 2-х томах / под ред. И.А. Завалишина [и др.]. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2014.
4. Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия: руководство для врачей / Ю.Б. Белоусов, В.С. Моисеев, В.К. Лепяхин. – Москва, 1993. – 400 с.
5. Патогенетическое лечение рассеянного склероза: настоящее и будущее / А.Н. Бойко [и др.]. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова: приложение «Рассеянный склероз». – 2009. – Вып. 2. – С. 90–99.
6. Бойко, А.Н. Рассеянный склероз: молекулярные и клеточные механизмы / А.Н. Бойко, О.О. Фаворова // Молекулярная биология. – 1995. – Т. 29, № 4. – С. 727–749.
7. 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 // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова: приложение «Рассеянный склероз». – 2002. – №1. – С. 65–71.
8. Гехт, А.Б. Возможности фармакотерапии в комплексном восстановительном лечении, вторичной профилактике ишемического инсульта и реабилитации больных / А.Б. Гехт // Фармакотерапия в неврологии и психиатрии: Лекции для практикующих врачей, VIII Российский национальных конгресс «Человек и лекарство», Москва, 2002. – С. 54–64.
9. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз / Е.И. Гусев // Болезни нервной системы: руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. – М.: Медицина, 2001. – Т. 1. – С. 443–458.
10. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. – М.: Миклош, 2004. – 540 с.

11. Гусев, Е.И. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в России / Е.И. Гусев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова: приложение «Рассеянный склероз». – 2002. – Спец. вып. – С. 3–6.
12. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко. – Москва: Изд-во ООО «Губернская медицина», 2001. – 128 с.
13. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз / Е.И. Гусев, Т.Л. Демина // Consilium medicum. – 2001 – Том 2. – № 2. – С. 76–83.
14. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз. / Е.И. Гусев, Т.Л. Демина, А.Н. Бойко. – Москва, 1997. – 464 с.
15. Демина, М.Л. Симптоматическая терапия рассеянного склероза / М.Л. Демина, Н.Ф. Попова // Consilium Medicum. – 2002. – Том 4. – №2. – С. 92–96.
16. Дж. Морлей, Дж. Хансон, В.М. Румьяnek. Лимфокины (стр. 149-160). В кн.Руководство по иммунофармакологии: Пер. с англ./ Под ред. М.М. Дейла, Дж.К. Формана. -М.:Медицина, 1998. – 332 с.
17. Долгих, В.Т. Основы иммунопатологии. – Омск: Изд-во Омской гос. мед. академии, 2005. – 230 с. (гриф УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России № 522 от 7.10.03).
18. Жученко, Т.Д. Лечение рассеянного склероза / Т.Д. Жученко, И.А. Завалишин //Неврологический журнал. – 1996. – №1. – С. 37–43.
19. Завалишин, И.А. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики / И.А. Завалишин, В.И. Головкин. – М., 2000. – 636 с.
20. Результаты открытых пострегистрационных клинических испытаний препарата копаксон у больных рассеянным склерозом / И.А. Завалишин [и др.]. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Рассеянный склероз. Приложение к журналу) – 2002. – №1. – С. 59–64.
21. Бельская, Г.Н. Использование шкалы оценки тяжести состояния больных рассеянным склерозом по Kurtzke в клинической практике: учебно-методическое пособие / Г.Н. Бельская, И.Г. Лукашевич, Н.В. Кутепова. – Челябинск: Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования. – 2008 – 21 с.
22. Карлов, А.В. Терапия нервных болезней. – Москва. – 1996. – 656 с.
23. Качура, Д.А. Экологические аспекты рассеянного склероза / Д.А. Качура, Н.Н. Спирин, А.Н. Бойко // Consilium medicum. – 2008. – Т.10. – №7. – С. 9–14.



24. Клиническая иммунология: учеб. пособие для студентов медицинских вузов / под ред. А. М. Земскова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 320 с.
25. Лолор, Г. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Лолор. М.: Практика, 2000. – 806 с.
26. Лоуренс Д.Р., Беннит П.Н. Клиническая фармакология: учебник в 2 т. – М.: Медицина, 1993. – 680 с.
27. Малкова, Н.А. Рассеянный склероз / Н.А. Малкова, А.П. Иерусалимский. – Новосибирск: НГМУ МЗ и СР РФ, 2006. – 198 с.
28. Мозолевский, Ю.В. Лечение острой и хронической демиелинизирующей полирадикулоневропатии // Русский медицинский журнал. – 2001. – Том 9, № 7–8. – С.334–336.
29. Патофизиология: учебник в 2 т. /под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой – 4-е изд. перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – Т. 1. – 848 с.
30. Пирадов, М.А. Синдром Гийена–Барре: диагностика и лечение // Неврологический журнал. – 2001. – №2. – С.4–9.
31. Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения / М. Н. Захарова [и др.]. – Медиа Менте Москва, 2018. – 240 с.
32. Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы / под ред. А.Дж. Томсона, К. Полмана, Р. Холфельда; пер. с англ. Н.А. Тотолян; под ред. А.А. Скоромца. – СПб.: Политехника, 2001. – 422 с.
33. Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы / под ред. А.Дж. Томпсона, К. Полмана, Р. Холфельда. – СПб.: Политехника, 2001. – 422 с.
34. Ройт, А. Основы иммунологии / А. Ройт. М.: Мир, 1991. – 327 с.
35. Торопина, Г.Г. Боль при рассеянном склерозе. / Г.Г. Торопина, Шмидт Т.Е. // Неврологический журнал. – 2003. – №1. – С. 40–44.
36. Фаворова, О.О. Рассеянный склероз как полигенное заболевание: современное состояние проблемы / О.О. Фаворова, О.Г. Кулакова, А.Н. Бойко // Генетика. – 2010. – Т. 46, № 3. – С. 302–313.
37. Хайтов, Р.М. Иммунология: учебник / Р.М. Хайтов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
38. Шмидт, Т.Е. Рассеянный склероз: руководство для врачей / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – 5-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 271 с.

39. Шмидт, Т.Е. Терапия рассеянного склероза (обзор литературы) / Т.Е. Шмидт // Неврологический журнал. – 2001. – №2. – С. 47–57.
40. Материалы конгресса Европейского неврологического общества (Берлин, 22-26 июня 2002 г.) / Т.Е. Шмидт [и др.]. // Неврологический журнал. – 2003. – № 1. – С.48–60.
41. Шмидт, Т.Е. Рассеянный склероз / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – М.: Медицина, 2003. – 160 с.
42. Agranoff, B.W. Diet and the geographical distribution of multiple sclerosis / B.W. Agranoff, D. Goldberg // Lancet. – 1974. – № 2. – P. 1061–1066.
43. Albright AV, Lavi E, Black JB, Goldberg S, O'Connor MJ, Gonzalez-Scarano F. The effect of human herpesvirus-6 (HHV-6) on cultured human neural cells: oligodendrocytes and microglia. // J Neurovirol. – 1998. – Oct;4(5). – P. 486–494.
44. Alter, M. Multiple sclerosis and nutrition / M. Alter, M. Yamoore, M. Harshe // Arch Neurol. – 1974. – Vol. 31. – P. 267–272.
45. Altmann, D. Evaluating the evidence for multiple sclerosis as an autoimmune disease // Arch. Neurol. – 2005. – Vol. 62, N 4. – P. 688–693.
46. Andersen, O. Viral infections trigger multiple sclerosis relapses: a prospective seroepidemiological study / O. Andersen, P.E. Lygner, T. Bergstron [et al] // J. Neurol. – 1993. – Vol. 240. – P. 417–422.
47. Ascherio, A. Environmental risk factors for multiple sclerosis I. The role of infection / A. Ascherio, K.I. Munger // Ann. Neurol. – 2007. – Vol. 61. – P. 1–7.
48. Ascherio, A. Epstein-Barr virus in the development of multiple sclerosis / A. Ascherio // Expert Rev. Neurotherapeutics. – 2008. – Vol. 8, № 3. – P. 331–333.
49. Genome-wide association analysis of susceptibility and clinical phenotype in multiple sclerosis / S.E. Baranzini, J. Wang, R.A. Gibson [et al] // Hum. Mol. Genet. – 2009. – Vol. 18, N 4. – P. 76–78.
50. Bauer, H.J. Multiple sclerosis in Europe / H.J. Bauer // J. Neurol. – 1987. – Vol. 234. – P. 195–206.
51. Bernard C.C. Multiple sclerosis: an autoimmune disease of multifactorial etiology / C.C. Bernard, R.N. Kelerode // Curr. Opin. Immunol. – 1992. – Vol. 4. – P. 760–765.
52. Blumhardt, L.D. Interferon beta-1a / L.D. Blumhardt // Principles of treatment in multiple sclerosis / Eds C.P. Hawkins, J.S. Wolinski. – 2000. – P. 38–70.

53. Bobowick, A. Twin study of multiple sclerosis an epidemiologic inquiry / A. Bobowick, J.F. Kurtzke, J.A. Brody [et al.] // *Neurology*. – 1978. – Vol. 28 – P. 978–987.
54. Bradbury, M.W.B. The blood-brain barrier: transport across the cerebral endothelium // *Circ. Res.* – 1985. – № 57. – P. 213–222.
55. Brankin, B. Viruses in MS models / B. Brankin // *Int. MSJ.* – 1995. – Vol. 2. – P. 50–59.
56. Brocke, S. Induction of relapsing paralysis in experimental autoimmune encephalomyelitis by bacterial super antigen / S. Brocke, A. Gaur, C. Piercy // *Nature*. – 1993. – Vol. 365. – P. 642–644.
57. Casetta, I. Clinical infections and multiple sclerosis: contribution from analytical epidemiology / I. Casetta, E. Granieri // *J. Neurovirol.* – 2000. – Vol. 6 (suppl. 2). – P. 147–151.
58. Chandler, S., Mille K.M., Clements J.M., Lury J., Corkill D., Anthony D.C., Adams S.E., Gearing A.J. Matrix metalloproteinases, tumour necrosis factor and multiple sclerosis: An overview // *J. Neuroimmunology* 1997.– Vol. 72. – P. 155–161.
59. Cramer, S.C. Brain Plasticity. Has it a role in reducing disability related to demyelinating disease? // *International Journal of MS Care*, 2000; 2(4): 4–6.
60. De Vries H.E., Kuiper J., De Boer A.G., Van Berkel T.J.C., Breimer D.D. The blood-brain barrier in neuroinflammatory diseases // *Pharmacological reviews*, 1997. – Vol.2, No.2. – P. 143–155.
61. Ebers, G.C. Natural history of multiple sclerosis // *J. Neurology, neurosurgery and psychiatry*, 2001. – 71 (Suppl II).-ii16-ii-19.
62. Fazakerley, J.K., Buchmeier M.J. Pathogenesis of virus-induced demyelination // *Adv. Virus. Res.* 1993. – Vol. 42. – P. 249–324.
63. Flachenecker, P. Epidemiology of neuroimmunological diseases / P. Flachenecker // *J. Neurol.* – 2006. – Vol. 253(suppl. 5). – P. 2–8.
64. Glabinski A.R., Ransohoff R.M. Sentries at the gate: chemokines and the blood-brain barrier // *J. Neurovirol.*, 1999. – Vol. 5. – P. 623–634.
65. Glabinski A. R., Tani, M., Tuohy, V. K., Tuthill, R. J., and Ransohoff, R. M. Central nervous system chemokine mRNA accumulation follows initial leukocyte entry at the onset of acute murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Behav. Immun.*1995: Vol. 9. – P. 315–330.
66. Hafler D.A., Weiner H.L. T-cell in multiple sclerosis and inflammatory central nervous system diseases // *Immunol. Rev.*, 1987. – Vol. 100. – P. 307–332.

67. Lindert R.-B., Haase C.G., Brehm U., Linington C., Wekerle H., Hohlfeld R. Multiple sclerosis: B- and T-cell responses to the extracellular domain of the myelin oligodendrocyte glycoprotein // *Brain*, 1999. – Vol. 122. – P. 2089–2099.
68. Lovas G., Szilagyi N., Majtenyi K., Palkovits M., Kolomy S. Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques // *Brain*, 2000. – Vol. 123. – P. 308–317.
69. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. *Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-Based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis*. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America; 1988.
70. Mumenthaler, M. *Neurologie*.-Stuttgart; – New York: Thieme, 1986. – 576 s.
71. Polman, C.H. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria / C.H. Polman, S. Reingold, B. Banwell [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2011. – Vol. 69. – P. 292–302.
72. Poser, C.M. New diagnostic criteria for MS. Guidelines for research protocols // C.M. Poser, D.W. Paty, L. Scheinberg [et al.] // *Ann. Neurol.* – 1983. – Vol. 13. – P. 227-231.
73. Poser, C.M. The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview / C.M. Poser // *Ann Neurol.* – 1994. – Vol. 36, (suppl. 2). – P. S180–S193.
74. Prineas, J.W. Etiology of multiple sclerosis / J.W. Prineas // *Handbook of Clinical Neurology* / eds. P.J. Vinken, G.W. Bruyn. – Amsterdam, 1970. – P. 107–160.
75. Prineas J.W., McDonald W.I. Demyelinating diseases. In: Graham D.I., Lantos P.L., editors *Greenfield's neuropathology*. 6-th ed. London: Arnold; 1997 – 896 p.
76. Qin, Y., Duquette P. B-cell immunity in MS // *The International MS Journal*, 2003. – Vol. 10. – P. 111–120.
77. Sadovnick, A.D. A population based study of multiple sclerosis in twins: updated / A.D. Sadovnick, H. Armstrong [et al.] // *Ann. Neurol.* – 1993. – Vol. 33. – P. 281–285.
78. The Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Assessment of plasmapheresis* // *Neurology*, 1996. – Vol. 47. – P. 840–843.

79. Tourtellotte, W. On cerebrospinal fluid immunoglobulin-G (IgG) quotients in multiple sclerosis and other diseases. A review and new formula to estimate the amount of IgG synthesized per day by the central nervous system // *J. Neurol. Sci.* – 1970. 10. – P. 279–304.
80. Wang W.Z., Olsson T., Kostulas V., Hojeberg B., Ekre H.P., Link H. Myelin antigen reactive T cells in cerebrovascular diseases // *Clin Exp Immunol.* – 1992. – № 88. – P. 157–162.
81. Wekerle H., Linington C., Lassmann H., Meyermann R. Cellular immune reactivity within the CNS // *Trends Neurol. Sci.* – 1986. – № 9. – P. 271–277.
82. White A.T., Wilson T.E., Davis S.L., et al. Effect of precooling on physical performance in multiple sclerosis // *Multiple sclerosis*, 2000. – № 6. – P. 176–180.
83. Willer, C.J. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis / C.J. Willer, D.A. Dyment, N.J. Risch [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100. – P. 12877–12882.
84. Yong V.W., Krekoski C.A., Forsyth P.A., Bell R., Edwards D.R. Matrix metalloproteinases and diseases of the CNS // *Trends Neurosci.* 1998. – Vol. 21. – P. 75–80.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

### Основная

1. Аутоиммунные заболевания в неврологии: клиническое руководство. В 2 томах / под ред. И.А. Завалишина [и др.]. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2014.
2. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. – М.: Миклош, 2004. – 540 с.
3. Завалишин, И.А. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики / И.А. Завалишин, В.И. Головкин. – М., 2000. – 636 с.
4. Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения / М.Н. Захарова, А.А. Абрамова, Л.Ш. Аскарлова [и др.]. – М.: Медиа Менте, 2018. – 240 с.
5. Шмидт, Т.Е. Рассеянный склероз: руководство для врачей / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – 5-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 271 с.

### Дополнительная

1. Аутоиммунные заболевания: учеб. пособие / В.Л. Мельников, Н.Н. Митрофанова, Л.В. Мельников. – Пенза: Изд-во ПГУ, 2015. – 68 с.
2. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко. – М.: Изд-во ООО «Губернская медицина», 2001. – 128 с.
3. Иммунология: учебник / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
4. Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы / Под ред. А.Дж. Томпсона, К. Полмана, Р. Холфельда. – СПб.: Политехника, 2001. – 422 с.
5. Клиническая иммунология: учебное пособие для студентов медицинских вузов / под ред. А.М. Земскова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 320 с.

Учебное издание

**Авторы-составители:**

Валентина Михайловна Алифирова, Марина Андреевна Титова,  
Нелли Фаритовна Мусина, Ирина Александровна Жукова

# **ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Редактор А.Ю. Коломийцев  
Технический редактор О.В. Коломийцева  
Обложка М.А. Титова

Издательство СибГМУ  
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107  
тел. 8 (3822) 51-41-53  
E-mail: otd.redaktor@ssmu.ru

---

Подписано в печать 02.12.2020  
Формат 60x84<sub>16</sub>. Бумага офсетная.  
Печать цифровая. Гарнитура «Times». Печ. лист. 6,9. Авт. лист. 4,9.  
Тираж 100 экз. Заказ № 32

---

Отпечатано в Издательстве СибГМУ  
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2  
E-mail: lab.poligrafii@ssmu.ru