

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования "Красноярский государственный медицинский  
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО

## **РЕФЕРАТ**

**тема:** Рассеянный склероз. Клиническая картина, диагностика,  
лечение.

Выполнил(а):  
ординатор 2-го года  
Киселёва Мария Сергеевна

Красноярск, 2019г.

## **СОДЕРЖАНИЕ**

СОДЕРЖАНИЕ .....	2
------------------	---

ВВЕДЕНИЕ .....	3
КЛАССИФИКАЦИЯ .....	5
ЭТИОЛОГИЯ и ПАТОГЕНЕЗ .....	6
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА .....	8
ДИАГНОСТИКА и ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ .....	11
ЛЕЧЕНИЕ .....	13
Патогенетическое лечение .....	13
Симптоматическая терапия .....	14
Прогноз.....	16
ЛИТЕРАТУРА .....	17

## ВВЕДЕНИЕ

Демиелинизирующие заболевания представляют большую группу заболеваний. В зависимости от механизма разрушения миелино-вой оболочки аксона условно выделяют: миелинопатии и миелинокластии.

Миелинопатии связаны с генетически детерминированным дефектом процесса закладки и формирования миелина, что приводит к нарушению процесса миелинизации аксонов нервных клеток. Эти патологические процессы обычно дебютируют в детском возрасте и протекают с преимущественным поражением центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы.

К миелинопатиям принадлежат: адренолейкодистрофия; фенилкетонурия и другие расстройства обмена аминокислот; митохондриальные лейкоэнцефалопатии; глобоидно-клеточные лейкодистрофии, лейко-дистрофии с дегенерацией белого вещества головного мозга и образованием в ткани мозга гло-боидных клеток (болезнь Александра); миелинопатии с преимущественным поражением периферической нервной системы - невральная амиотрофия Шарко-Мари-Тута; полиневропатия при болезни Рефсума.

Миелинокластии - группа заболеваний, сопровождающихся разрушением уже сформировавшегося миелина белково-липидных оболочек аксонов нервных клеток. Среди хронических заболеваний ЦНС, в основе которых лежат миелинокластии, выделяют две основные группы патологических состояний: первичные аутоиммуно-воспалительные идиопатические заболевания, этиология которых до конца не выяснена – это рассеянный склероз; рассеянный энцефаломиелит; оптикомиелит Девика; концентрический склероз Бало; диффузный энцефалит Шильдера; подострый склерозирующий лейкоэнцефалит Ван-Богарта; и вторичные заболевания, при которых разрушение миелина возникает под влиянием вирусной инфекции и токсико-метаболических нарушений - неврологические проявления ВИЧ-инфекции; прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия; подострый склерозирующий панэн-цефалит; прогрессирующий коревой энцефалит.

Основные проявления демиелинизации состоят в нарушении проведения нервных импульсов по нервным волокнам с неполноценной миелиновой оболочкой или вовсе лишившихся миелинового покрытия. В зависимости от локализации, размеров и количества очагов демиелинизации, в неврологическом статусе проявляются или преобладают признаки поражения той или иной системы проводников. Воспалительные изменения в нервной ткани, процессы демиелинизации и ремиелинизации, их локализация, распространенность и выраженность, обусловленные ими нарушения межнейронных связей во многом определяют особенности и многовариантность клинической картины демиелинизирующих заболеваний.

Механизмы нейрофизиологических и патогенетических нарушений, связанные с демиелинизацией, и их клинические проявления неспецифичны. Отсюда значительные сложности диагностики и дифференциальной диагностики демиелинизирующих заболеваний нервной системы

Рассеянный склероз - хроническое рецидивирующее заболевание ЦНС, для которого характерно образование множественных рассеянных очагов демиелинизации в головном и спинном мозге. Рассеянный склероз - аутоиммунный процесс, направленный против миелиновых структур ЦНС.

В большинстве случаев рассеянный склероз дебютирует в возрасте от 18 до 45 лет, но может возникать как у детей, так и у людей старшего возраста. Женщины болеют чаще. Заболевание чаще регистрируют в странах с холодным климатом. Принято выделять три зоны, различающиеся по распространенности рассеянного склероза. Самая высокая распространенность (более 50 случаев на 100 000 населения) регистрируется в северной и центральной части Европы, северных районах США, на юге Канады и Австралии, в Новой Зеландии; средняя (10-50 случаев на 100 000 населения) - в южной Европе, на юге США и севере Австралии; низкая (менее 10 случаев на 100 000 населения) - в Южной Америке, Азии, Африке и Океании. В России рассеянный склероз распространен в средней полосе, чаще - в западных и центральных областях, в последние годы много случаев рассеянного склероза регистрируется в Сибири и на Дальнем Востоке.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Рассеянный склероз в настоящее время классифицируют по типу течения патологического процесса. Выделяют основные и редкие варианты развития болезни. К первым относятся ремиттирующее течение, вторично прогрессирующее (с обострениями и без таковых) и первично прогрессирующее.

Наиболее типично ремиттирующее течение, которое наблюдают у 85-90% пациентов. При этом выделяют период появления новых симптомов или существенного усиления существующих длительностью не менее 24 ч (обострение, экзацербация) и период их регресса (ремиссия), причем продолжительность последнего может составлять от 1 мес до нескольких лет и даже десятилетий. Выраженность симптомов заболевания в это время может значительно уменьшаться, они могут даже исчезнуть полностью. Первая ремиссия чаще бывает более длительная, чем последующие. Этот период обозначают как этап стабилизации.

В большинстве случаев после определенного периода времени, индивидуального для каждого пациента, ремиттирующее течение болезни сменяется на вторично прогрессирующее, когда при наличии четких обострений и ремиссий в анамнезе наступает стадия хронического прогрессирования с периодами обострения и стабилизации, всякий раз с постепенно нарастающей остаточной симптоматикой. Подобная трансформация в течение 10 лет наступает почти у 50% пациентов, в течение 25 лет - у 80%. Причинами формирования стойкого, неуклонно нарастающего неврологического дефицита являются прогрессирующая дегенерация аксонов и снижение компенсаторных возможностей мозга.

При первично прогрессирующем течении рассеянного склероза, которое наблюдают у 10-15% больных, отмечают неуклонное нарастание признаков поражения нервной системы без обострений и ремиссий на протяжении всей болезни, что обусловлено преимущественно нейродегенеративным характером развития патологического процесса. Среди редких вариантов необходимо отметить злокачественный «вариант Марбурга» с массивным поражением ствола мозга и быстрым накоплением неврологических нарушений.

## ЭТИОЛОГИЯ и ПАТОГЕНЕЗ

Рассеянный склероз относится к мультифакториальным болезням, его развитие обусловлено взаимодействием факторов внешней среды (вирусов и/или других микроорганизмов, экологических и географических факторов) и наследственной предрасположенности, реализуемой полигенной системой, определяющей особенности иммунного ответа и метаболизма.

В этиологии заболевания огромное значение принадлежит наследственной предрасположенности и воздействию микроорганизмов (например, вирусов, хламидий). При наследственной предрасположенности к рассеянному склерозу влияние внешних факторов вызывает развитие хронических аутоиммунных воспалительных реакций, приводящих к дегенерации аксонов с выпадением трофической функции миелиновой оболочки, что играет основную роль в развитии необратимого неврологического дефекта при рассеянном склерозе.

К внешним факторам прежде всего относят инфекционные агенты, особенно вирусы, проникающие в нервную систему и подчас многие годы персистирующие в ней. У умерших больных рассеянным склерозом выделен вирус 6/94. Вирус 6/94 инактивируется антителами парагриппозного вируса. Предположительно заражение вирусом 6/94 происходит в детском возрасте, после чего бессимптомная персистенция вируса может продолжаться многие годы. В этот период вирус в клетках хозяина находится в редуцированной форме, или его дезоксирибонуклеиновая кислота оказывается интегрированной в геном клетки. В связи с этим выделение вируса из тканей при помощи обычных лабораторных методов оказывается практически невозможным. Между тем в настоящее время можно говорить об отсутствии единого инфекционного возбудителя рассеянного склероза. В качестве триггерного фактора, участвующего в индукции и поддержании воспалительного и аутоиммунного процессов, выступают латентные вирусы кори, краснухи, инфекционного мононуклеоза, герпеса, а также некоторые непатогенные для человека вирусы, вероятно, и бактерии.

Активация инфекционных агентов возможна под влиянием таких факторов, как перегревание, переохлаждение, инсоляция, любое острое инфекционное заболевание, выраженное переутомление, эмоциональные стрессы, интоксикация продуктами переработки нефти и органическими растворителями; травмы головы и спины, операции, особенности питания, геоэкологические особенности места проживания и другие обстоятельства, влияющие на проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

К настоящему времени доказано существование генетических факторов предрасположенности к рассеянному склерозу, что наиболее наглядно проявляется при заболевании рассеянным склерозом кровных родственников. Установлено, что риск возникновения рассеянного склероза среди родственников больного в 4-20 раз выше, чем в данной популяции в целом, в зависимости от характера этнической группы. У монозиготных близнецов рассеянный склероз встречается в 4 раза чаще, чем у дизиготных.

В патогенезе рассеянного склероза ведущее место занимает состояние иммунной системы. Об этом свидетельствуют изменения показателей иммунных реакций в крови и спинномозговой жидкости, присутствие в них антител, специфичных к мозговым антигенам, в частности к основному белку миелина (ОБМ), и, наконец, способность иммуносупрессоров подавлять обострения заболевания, а также гистологические изменения в нервной ткани. При генетической предрасположенности к рассеянному склерозу локальные изменения проницаемости ГЭБ под влиянием внешних воздействий ведут к проникновению элементов крови в нервную ткань и развитию в ней воспалительной реакции. Огромное значение в запуске и поддержании иммунопатологического процесса имеют антигенпредставляющие клетки ткани мозга: микроглия, астроциты и эндотелий сосудов мозга, способные привлекать лимфоциты и активировать их. Клетки глии, как и проникшие в мозговую ткань клетки крови, способны вырабатывать провоспалительные цитокины, например интерферон и интерлейкины, стимулирующие аутоиммунные и воспалительные реакции. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов приводит к нарушению иммунной толерантности и реактивации патологического процесса. При этом особенно характерен распад миелина, в развитии которого не последнюю роль играет переключение иммунных реакций с внешних антигенов на антигены мозга (механизмы молекулярной мимикрии) и развитие поликлональной стимуляции иммунитета при недостаточности контроля над аутоиммунными реакциями. Возможно и прямое цитотоксическое влияние внешних факторов, особенно вирусов, цитокинов и продуктов распада миелина на миелиносинтезирующие клетки - олигодендроциты. Этот же механизм может препятствовать нарушению процессов восстановления миелина (ремиелинизации).

Помимо этого, в патогенезе рассеянного склероза важны особенности метаболизма ткани мозга, изменение реологических свойств крови, проявляющееся нарушением обмена цинка, меди, железа и других микроэлементов, аминокислот и полиненасыщенных жирных кислот. На фоне демиелинизации нервных волокон в процесс вторично вовлекаются и их осевые цилиндры. При этом цитокины, продукты перекисного окисления и другие производные метаболизма могут повреждать нервные волокна уже в ранней стадии заболевания. Длительный аутоиммунный процесс при рассеянном склерозе ведет к истощению иммунной системы, развитию вторичного иммунодефицита и снижению гормональной активности коры надпочечников.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина рассеянного склероза отличается чрезвычайным полиморфизмом, нет ни одного признака, характерного для этого заболевания. Особенно сложна постановка диагноза в дебюте рассеянного склероза. Начало заболевания примерно одинаково часто бывает поли- и моносимптомным. Часто заболевание начинается со слабости в ногах. Вторые по частоте симптомы дебюта - чувствительные и зрительные нарушения. Расстройства чувствительности проявляются парестезиями, чувством онемения в различных частях тела, реже - радикулярными болями, ощущением прохождения тока по позвоночнику (симптом Лермитта). Зрительные расстройства обычно проявляются оптическим (чаще ретробульбарным) невритом с выраженным снижением зрения и, как правило, с хорошим его восстановлением в последующем; редко заболевание дебютирует двусторонним невритом. Иногда рассеянный склероз начинается с шаткой походки и сопровождается головокружением, нистагмом. В ряде случаев процесс начинается с поражения глазодвигательных и отводящих нервов, что проявляется диплопией, реже в процесс вовлекаются лицевой и тройничный нервы. Иногда в начале заболевания может быть нарушена функция тазовых органов в виде задержек или частых позывов на мочеиспускание. Характерная особенность ранних этапов рассеянного склероза - дробность появления отдельных симптомов.

В развернутой стадии болезни в клинической картине чаще всего выявляют разной степени выраженности симптомы поражения пирамидных, мозжечковых и чувствительных путей, отдельных ЧН и нарушение функций тазовых органов. Обращает на себя внимание нестойкость отдельных симптомов, выраженность которых может варьировать не только в течение нескольких дней, но даже часов.

Типичными клиническими проявлениями рассеянного склероза являются следующие.

Парезы занимают ведущее место среди проявлений заболевания. Они могут развиваться на фоне повышения мышечного тонуса (гипертонус, спастичность) или снижения (гипотония). Особенно часто наблюдают нижний спастический парапарез, реже - трипарез или тетрапарез. Обращает на себя внимание зависимость выраженности

спастичности от позы больного. Так, в положении лежа мышечная гипертония менее интенсивна, чем в вертикальной позе, особенно это заметно в процессе ходьбы.

Типичные признаки рассеянного склероза, обусловленные поражением мозжечка и его связей, - статическая и динамическая атаксия, дисметрия, гиперметрия, асинергия, интенционное дрожание, мимопопадание при выполнении координаторных проб, скандированная речь и мегалография, снижение мышечного тонуса. В случае поражения зуб-чато-красноядерных путей интенционный тремор может принимать характер гиперкинеза, который отличается крупноразмашистым характером, резко усиливающимся при целенаправленном движении, в тяжелых случаях распространяется на голову и

туловище.

В большинстве случаев отмечают повышение сухожильных и надкостничных рефлексов с расширением рефлексогенных зон. Одним из характерных симптомов болезни считают отсутствие или снижение кожных брюшных рефлексов, часто асимметричное, в то же время отмечают повышение глубоких рефлексов, в частности костоабдоминальных и глубоких рефлексов передней брюшной стенки.

У большинства больных рассеянным склерозом вызываются стопные патологические рефлексы сгибательного и разгибательного типов. Нередки кистевые патологические рефлексы. Часто наблюдается клонус стоп, реже - надколенников, иногда - защитные рефлексы.

Рефлексы орального автоматизма выявляются примерно в 30% наблюдений. У некоторых больных на поздних стадиях рассеянного склероза возможны насильственный смех и плач.

У многих больных выявляются нарушения чувствительности, как субъективные (парестезии и боли различной локализации), так и объективные, главным образом снижение вибрационной и суставно-мышечной чувствительности, преобладающие в ногах, причем последние могут обуславливать или усугублять нарушения статики и координации.

Одним из типичных симптомов является нистагм в самых различных его вариантах (в связи с особенностями локализации очагов демиелинизации). Так, горизонтальный нистагм, нередко с ротаторным компонентом, связывают с поражением ствола мозга, монокулярный - с вовлечением в процесс мозжечка, а вертикальный - с поражением оральных отделов ствола мозга.

Часто отмечают патологию ЧН: зрительного, в виде оптического неврита, глазодвигательного, отводящего, лицевого и тройничного нервов, реже - преддверно-улитково-го. Весьма характерен для рассеянного склероза синдром межъядерной офтальмоплегии, связанный с очагами демиелинизации в системе заднего продольного пучка.

Отличительная особенность рассеянного склероза - синдром «клинического расщепления», или «клинической диссоциации», отражающий несоответствие между симптомами поражения одной или нескольких функциональных систем. Например, значительное снижение зрения при неизменной картине глазного дна в случае оптического неврита и, наоборот, выраженные изменения на глазном дне, изменения полей зрения и наличие скотомы при нормальной остроте зрения. Высокие сухожильные рефлексы и клонусы стоп на фоне центрального пареза могут сочетаться не со спастическим повышением тонуса, а с гипотонией из-за одновременного поражения глубокой чувствительности или проводников мозжечка.

Нередко отмечают своеобразную реакцию на воздействие тепла. Так, в

отдельных случаях во время приема горячей ванны и даже горячей пищи наблюдают ухудшение состояния пациента: углубляются парезы, снижается зрение, координаторные нарушения становятся более выраженными. Эти состояния продолжаются не более 30 мин и затем ситуация возвращается к исходной. Некоторые авторы придают этому феномену при рассеянном склерозе диагностическую значимость и обозначают его как симптом «горячей ванны» (феномен Утхоффа).

В части случаев, особенно на поздних стадиях заболевания, выявляют признаки вовлечения в процесс периферической нервной системы в виде радикулопатии и полиневропатии.

При рассеянном склерозе возможны пароксизмальные симптомы: тонические судороги и спазмы; преходящие дизартрия и атаксия, невралгия тройничного нерва. Реже на поздних стадиях заболевания могут развиваться типичные эпилептические приступы.

Расстройства функции тазовых органов проявляются в виде императивных позывов и/или задержек мочеиспускания, запора, редко - недержания кала. Типичны половая слабость у мужчин и нарушение менструального цикла у женщин.

Нередко больные предъявляют жалобы на боль, которая может быть как острой, так и хронической (различные невралгии, мышечные спазмы, головная боль, боли корешкового характера и в перiorбитальной области при оптическом неврите, а также в паховой и надлонной области при нарушении опорожнения мочевого пузыря и артритах, обусловленных контрактурами, и др.).

У большинства больных выявляют различные нейропсихо-логические нарушения. В соответствии с преобладающим типом расстройств выявляются неврозоподобные проявления (астенический синдром, истерические и истероформ-ные реакции, обсессивные нарушения), аффективные нарушения (депрессивный синдром, эйфория) и своеобразное органическое слабоумие. Когнитивные нарушения могут быть выявлены при нейропсихологическом обследовании уже на самых ранних стадиях развития заболевания, по мере увеличения длительности рассеянного склероза они прогрессируют, отражая активность нейродегенеративного процесса. Изредка у больных наблюдают острые шизофре-ноподобные психозы.

## ДИАГНОСТИКА и ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагноз рассеянного склероза ставят на основании признаков многоочагового поражения ЦНС, преимущественно белого вещества головного и спинного мозга, постепенного появления различных симптомов болезни, нестойкости отдельных из них, ремиттирующего (не менее 2 обострений) или прогрессирующего (не менее 1 года) течений заболевания и данных дополнительных исследований. Обязательным является выполнение критерия «диссеминации в пространстве и времени», т.е. наличие не менее двух очагов, появление которых разделено по времени интервалом не менее чем в 1 мес. Диссеминация в месте и времени может быть подтверждена клинически или с помощью дополнительных методов. В настоящее время используют диагностические критерии МакДональда (2001 г. в редакции 2005 и 2010 гг.). Инструментальные и лабораторные методы диагностики используют, во-первых, для выявления субклинических очагов поражения, а во-вторых, для оценки активности патологического процесса.

В настоящее время ведущим методом, подтверждающим диагноз рассеянного склероза, является МРТ. Этот метод позволяет оценить не только наличие и характерное топографическое распределение предполагаемых и «немых» очагов демиелинизации, но и судить об этапах их эволюции. Сейчас с помощью МРТ можно подтвердить дис-семинацию и в месте, и во времени. Путем исследования ЗВП, ССВП и слуховых вызванных потенциалов выявляют вовлечение в процесс на субклиническом уровне соответствующих афферентных систем; с этой же целью, но только по отношению к пирамидному тракту, используют ТКМС; для регистрации клинически не выраженных нарушений статики, а также слуха и нистагма применяют соответственно стабилотографию и аудиометрию, компьютерную электронистагмографию. В ряде случаев, особенно при прогрессирующих типах течения рассеянного склероза с поражением спинного мозга, дополнительное диагностическое значение имеет выявление олигоклональных групп IgG в цереброспинальной жидкости.

Вторая группа методов используется в меньшей степени. Нередко при рассеянном склерозе коллоидная реакция Ланге имеет паралитический характер. Часто выявляемые иммунологические изменения в цереброспинальной жидкости (наличие олигоклональных групп, повышение индекса IgG) также неспецифичны и не исключают других заболеваний. МРТ-исследование с контрастированием с большей уверенностью позволяет судить об активности демиелинизирующего процесса, поскольку при этом выявляют признаки повышения проницаемости гематоэнце-фалического барьера, о чем свидетельствует накопление очагами парамагнитного контраста (препараты на основе гадолиния). Впрочем, эти изменения также неспецифичны для рассеянного склероза в дебюте болезни. Только повторное не ранее чем через месяц МРТ с контрастированием позволяет подтвердить диссеминацию процесса во времени, не дожидаясь следующего клинического обострения болезни (согласно критериям МакДональда от 2005 г.). При рассеянном склерозе, особенно на ранних стадиях болезни, обязательно проводят офтальмологическое исследование. Задача окулиста при этом - идентификация нарушений,

характерных для оптического неврита.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят в первую очередь с заболеваниями, протекающими с многоочаговым поражением ЦНС, - коллагенозами и системными васкулитами (системная красная волчанка, синдромы Шегрена и Бехчета, узелковый полиартериит, гигантоклеточный артериит, гра-нулематоз Вегенера и др.); сосудистыми энцефалопатиями (болезнь Бинсвангера, микроангиопатическая подкорковая энцефалопатия); антифосфолипидным синдромом, инфекционными болезнями с первичным мультисистемным поражением (лайм-боррелиоз, ВИЧ-инфекция, сифилис, бруцеллез, миелопатия при HTLV-1 инфекции и др.). Следует отметить, что при всех указанных заболеваниях признаки поражения нервной системы, как правило, сочетаются с патологией других органов и систем.

При дифференциальной диагностике с дегенеративными заболеваниями нервной системы (семейным спастическим параличом, болезнью Вильсона-Коновалова, различными типами атаксий, митохондриальной энцефалопатией и др.), помимо тщательного анализа клинических проявлений, учитывают семейный анамнез и особенности течения. В отличие от рассеянного склероза, для них характерно либо очень относительно медленное прогрессирование, либо длительная стабилизация патологического процесса.

В отдельных случаях следует учитывать возможность заболеваний, обусловленных дисметаболическими процессами (адре-нолейкодистрофия, метахроматическая лейкодистрофия, суда-нофильная лейкодистрофия Пелицеуса-Мерцбахера, болезнь Александра, центральный понтинный миелинолиз, фунику-лярный миелоз) и патологией позвоночника (мальформация Арнольда-Киари). Сходная с рассеянным склерозом картина возможна при токсических (после химиотерапии) и радиационных лейкоэнцефалопатиях.

Очень сложной может быть дифференциальная диагностика дебюта рассеянного склероза и острого рассеянного энцефаломиелита, который обычно развивается после инфекции или реже после вакцинации. Как правило, решающее значение имеет динамическое наблюдение. На МРТ при ОРЭМ очаги демиелинизации, как правило, более крупные, а в клинической картине могут быть нарушения сознания, эпилептические припадки, психоорганический синдром, которые для рассеянного склероза нетипичны. Течение острого рассеянного энцефаломиелита всегда однофазное, нет клинических и МРТ-признаков хронизации процесса.

## ЛЕЧЕНИЕ

Основные цели лечения при рассеянном склерозе - купирование, профилактика обострений, замедление прогресси-рования патологического процесса. Важное значение имеет и симптоматическая терапия.

### Патогенетическое лечение

Для купирования обострений рассеянного склероза наиболее целесообразной считают пульс-терапию метилпреднизолоном (по 1000 мг внутривенно в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида капельно в утренние часы ежедневно в течение 3-7 дней). Иногда при недостаточном эффекте после завершения пульс-терапии назначают преднизолон перорально по 1 мг/кг в сутки через день с постепенным снижением дозы в течение месяца. Перед началом лечения необходимо исключить противопоказания к использованию глюкокортикоидов (в частности, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет). Необходима сопроводительная терапия (гастропротек-торы, препараты калия). Возможно применение дексаметазона также в пульс-схеме. Лечение следует проводить в стационаре (при нетяжелых обострениях - в дневном стационаре).

При тяжелом обострении и неэффективности пульс-терапии возможно проведение плазмафереза (3-5 сеансов) с заменой 1-1,5 л крови с введением после каждой манипуляции 500-1000 мг метилпреднизолона.

Важнейшие направления патогенетической терапии - модулирование (изменение) течения рассеянного склероза, направленное на предотвращение обострений, стабилизацию состояния, предотвращение трансформации в прогрессирующее течение при ремиттирующем варианте болезни, а также снижение частоты обострений и замедление темпа нарастания инвалидизации при вторично прогрессирующем течении. Такие лекарственные средства получили единое название «препараты, изменяющие течение рассеянного склероза».

Препаратами выбора являются иммуномодуляторы, включающие интерфероны бета (интерферон бета-1b - бетаферон\* и биоаналоги: экставия\*, ронбетал\*, инфибета\* и др., интерферон бета-1a для подкожного введения - ребиф\*, генфаксон\* и другие биоаналоги). Эти препараты также называют высокодозными интерферонами бета. Также используются низкодозный интерферон бета (интерферон бета-1a для внутримышечного введения - авонекс\*, синноВекс\*) и биоаналоги (глатирамера ацетат- копаксон\* и др.). Эти препараты изменяют иммунный баланс в направлении противовоспалительного ответа. Иммуносупрессоры относят к препаратам второй линии, они включают митоксантрон и натализумаб, причем первый блокирует многие иммунные реакции и поэтому имеет ряд побочных эффектов, а второй препятствует проникновению лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер. Также пока к препаратам второй линии относят первый таблетированный препарат для лечения рассеянного склероза - финголимод. Он препятствует выходу активированных Т-клеток из лимфоузлов, тем самым существенно

снижая активность аутоиммунного воспаления в ткани мозга.

При применении иммуномодуляторов клиническую эффективность терапии оценивают не реже 1 раза в 3-6 мес. Желательно ежегодное проведение МРТ. При использовании интерферонов бета необходим контроль анализов крови (лейкоциты, тромбоциты) и функциональных проб печени (билирубин, АЛТ, АСТ) (в течение первых 6 мес терапии - 1 раз в месяц, затем 1 раз в 3 мес).

При неэффективности препаратов первой линии возможно использование иммуносупрессоров, главным образом митоксантрона. Препарат применяют из расчета 5-12 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела 1 раз в 3 мес, но не дольше 2 лет (допустимая кумулятивная доза - 80 мг/м<sup>2</sup>). При

этом замедляется прогрессирование вторично-прогрессирующего рассеянного склероза как с обострениями, так и без таковых, препарат также показан при злокачественном течении при ремиттирующей форме. Функция сердца исследуется через каждые 6 мес. При снижении сердечного выброса менее 50% митоксантронотменяют; клинические и биохимические анализы крови проводятся 1 раз в 3 мес. Снижение порога кумулятивной дозы до 80 мг связано с появившимися в последнее время данными о существенном возрастании риска лейкозиев на фоне длительного курса митоксантрона.

Среди препаратов второй линии все больше пациентов получают натализумаб (тизабри\*) или финголимод (гиле-ния\*).

Натализумаб используют в виде внутривенной инфузии, капельно 1 раз в 4 нед, инфузию следует проводить на протяжении 1 ч со скоростью 2 мл/мин, каждый флакон содержит 300 мг/15 мл препарата, разводится на 100 мл 0,9% раствора NaCl. Инфузии должны проводиться в лечебных учреждениях, оснащенных всем необходимым на случай развития острой реакции гиперчувствительности. У пациентов, имеющих указания на персистирующую инфекцию JC-вирусом, имеется повышенный риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, который становится выше при увеличении длительности курса и при наличии иммуносупрессии в анамнезе.

Финголимод используют в таблетках по 0,5 мг в день, при начале терапии в первые 6 ч возможны брадикардия, усиление атриовентрикулярной блокады, поэтому препарат не назначают пациентам с кардиологическими заболеваниями и нарушениями ритма сердца в анамнезе; необходим холтеровский мониторинг ЭКГ первые 6 ч после приема первой таблетки препарата. Также имеется потенциальный риск активации инфекций, особенно группы герпес, реже - отека макулы.

### **Симптоматическая терапия**

Симптоматическая терапия направлена на купирование или ослабление основных проявлений рассеянного склероза, таких как хроническая усталость, спастическое повышение мышечного тонуса, тремор, психопатологические симптомы, тазовые нарушения, пароксизмальные состояния, головокружения,

боли.

Хроническую усталость отмечают приблизительно у 80% больных. Для ее купирования используют амантадин, некоторые антидепрессанты (флуоксетин), а также другие средства, оказывающие стимулирующее действие на ЦНС [церебролизин, полипептиды коры головного мозга скота (кортексин), пирацетам, фонтурацетам (фенотропил), глицин].

Для уменьшения спастичности используют баклофен, тизанидин, толперизон. Спастичность нередко является локальной проблемой, в то время как миорелаксанты оказывают системный эффект. В этой ситуации паретичные мышцы могут чрезмерно расслабиться и общий эффект может усилить двигательный неврологический дефицит. Указанная картина нередко наблюдается у больных рассеянным склерозом. Для профилактики этого состояния используют титрование дозы. В случае спастичности, выраженной преимущественно в одной или нескольких группах мышц, в условиях стационара используют местные инъекции препаратов ботулинического токсина в индивидуально подобранной дозировке. При резистентности к указанным выше способам возможно интратекальное введение баклофена. Также показаны вытягивание конечностей, гимнастика, расслабляющий массаж, нервно-мышечная электростимуляция, тренинг с помощью биологической обратной связи.

При рассеянном склерозе отмечают главным образом постуральный и интенционный тремор. В первом случае используются неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы (пропра-нолол), а также барбитураты (примидон, фенобарбитал), во-втором - клоназепам, карбамазепин и иногда изониа-зид. При отсутствии эффекта от лекарственных препаратов, особенно при треморе, обусловленном поражением зубчато-красноядерных путей, предпринимались попытки стереотаксической таламотомии и вентролатерального ядра.

Для купирования пароксизмальных симптомов препаратом выбора считают карбамазепин, возможно назначение других антиконвульсантов (фенитоина) или барбитуратов. У больных с головокружениями хороший эффект отмечают при использовании бетагистина в дозировке не менее 48 мг в сутки.

Наиболее частый психопатологический синдром при рассеянном склерозе - депрессия, которая хорошо купируется трициклическими антидепрессантами (амитриптилином). Впрочем, следует иметь в виду, что при наличии даже легкой задержки мочеиспускания этот препарат может ее значительно усилить. В этом плане имеют некоторое преимущество препараты, селективно тормозящие обратный захват серотонина (сертралин, флуоксетин и др.). В ряде случаев эффективна индивидуальная и групповая психотерапия. При остром психозе лечение необходимо проводить в психиатрическом стационаре.

Тазовые нарушения при рассеянном склерозе в основном обусловлены изменением характера мочеиспускания. Лечение проводят совместно с урологом. Терапия зависит от типа расстройств (нарушения удержания мочи или

опорожнения мочевого пузыря либо их комбинация). В первом случае используют антихолинергические препараты (оксибутинин, толтеродин), антагонисты кальциевых каналов (нифедипин), некоторые трициклические антидепрессанты (имипрамин), десмопрессин, во втором - миорелаксанты (баклофен, тизанидин), холинергические средства (карбахол), стимуляторы сократительной активности детрузора мочевого пузыря (неостигмина метилсульфат), симпатолитические препараты, а также интер-миттирующую катетеризацию, в крайнем случае проводят цистостомию. При комбинированном нарушении функции мочевого пузыря используют препараты, воздействующие на различные механизмы их регуляции. При сексуальной дисфункции рекомендуют препараты типа силденафила, в случае запоров - максимально возможную двигательную активность, коррекцию диеты, слабительные, периодические очистительные клизмы.

Для снятия или облегчения боли назначают НПВП (парацетамол, ибупрофен), трициклические антидепрессанты (амитриптилин), карбамазепин, миорелаксанты.

## **Прогноз**

Прогноз в отношении жизни при рассеянном склерозе, как правило, благоприятный. При острых бульбарных нарушениях при злокачественном «варианте Марбурга» иногда возможен летальный исход, но при адекватном лечении основного заболевания и своевременных реанимационных мероприятиях, включая ИВЛ, этот риск можно свести к минимуму. Инвалидность большинства больных при естественном течении рассеянного склероза наступает в течение первых 5-10 лет от начала болезни, хотя нередко пациенты могут довольно долго сохранять трудоспособность, особенно на фоне использования новых иммуномодулирующих препаратов первой и второй линии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. - М.: Нефть и газ, 1997. - 463 с.
2. Завалишин И.А. Рассеянный склероз и боковой амиотрофический склероз: развитие представлений об этиологии и патогенезе // Журн. неврол. и психиатр. - 1996. - Т. 96. - № 1. - С. 24-28.
3. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. Учебник: В 3 томах. - М.: Медицина, 2002. - 792 с.
4. Anderson D.W., Ellenberg J.H., Leventhal C.M. et al. Revised estimate of the prevalence of multiple sclerosis in the United States // Ann. Neurol. - 1992. - Vol. 31. - P. 333-336.
5. Boiko A., Deomina T., Gusev E. et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Russia and other countries of the former Soviet Union: investigations of environmental and genetic factors // Acta Neurol. Scand. - 1995. - Vol. 91. - P. 71-76.
6. Kurtzke J.F. Multiple sclerosis: Changing times // Neuroepidemiology. - 1991. - Vol. 10. - P. 1-8.
7. McDonald W.I. NMR in diagnosis, monitoring treatment and epidemiology of multiple sclerosis // Acta Neurol. Scand. - 1995. - Vol. 91. - 52-53.
8. Poser C.M. The pathogenesis of multiple sclerosis. Additional considerations // J. Neurol. Sci. - 1993. - 115 (Suppl.). - S3-S15.