

15. Смулевич, А. Б. Депрессии в общемедицинской практике / А. Б. Смулевич. – М.: Медицина, 2000. – 160 с.
16. Шептулин, А. А. Функциональная абдоминальная боль / А. А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – Т. 14, № 5. – С. 9–13.
17. Шкроб, Е. О. Абдоминалгический синдром нейрогенной природы (вопросы клиники, патогенеза, лечения): дис.... канд. мед. наук / Е. О. Шкроб. – М., 1991. – 130 с.
18. Ягубов, В. А. и др. Спондилогенные абдоминалгии / В. А. Ягубов и др. // Альтернативная медицина. – 2008. – № 1.
19. Яковенко, Э. П. Абдоминальный болевой синдром: этиология, патогенез и вопросы терапии / Э. П. Яковенко // Лечащий врач. – 2001. – № 5–6.
20. Creed, F. Functional abdominal pain, psychiatric illness, and life events / F. Creed, T. Craig, R. Farmer // Gut. – 1988. – № 29 (2). – P. 235–242.
21. Forbes, D. Abdominal pain in childhood / D. Forbes // Aust Fam Physician. – 1994. – № 23 (3). – P. 347–348; 351; 354–357.
22. Jenkins, P. L. Psychogenic abdominal pain / P. L. Jenkins // Gen. Hosp. Psychiatry. – 1991. – № 13 (1). – P. 27–30.
23. Loizeau, E. Clinical problem: painful abdomen / E. Loizeau // Rev. Med. Suisse Romande. – 1995. – № 115 (4). – P. 303–305.
24. Psychogenic disorders in neurology: frequency and clinical spectrum / Lempert T., Dietrich M., Huppert D., et al. // Acta Neurol. Scand. – 1990. – № 82 (5). – P. 335–340.
25. Silverberg, M. Chronic abdominal pain in adolescent / M. Silverberg // Pediatr Ann. – 1991. – № 20 (4). – P. 179–185.
26. The diagnostic difficulties of abdominal pain / H. Britt, C. Bridges-Webb, G. P. Sayer, et al. // Aust Fam Physician. – 1994. – № 23 (3). – P. 375–377; 380–381.

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

В. В. Мирошникова, А. А. Саранов, А. С. Аракелян, В. А. Рыбак

Кафедра неврологии, нейрохирургии с курсом медицинской генетики

Рассеянный склероз (РС) относится к числу достаточно распространенных органических заболеваний нервной системы, которое преимущественно поражает лиц молодого, трудоспособного возраста. Только в России насчитывается более 150 тыс. таких больных.

Распространенность РС в большинстве стран мира постоянно увеличивается. Для большинства регионов России распространенность заболевания находится на среднем (10–50 случаев на 100 тыс. населения) и высоком (более 50 случаев на 100 тыс. населения) уровнях. За последние 120 лет в различных регионах России распространенность рассеянного склероза выросла с 29–33 до 45–50 случаев на 100 тыс. населения, что связано не только с увеличением продолжительности жизни больных, но и с истинным увеличением заболеваемости. Заболеваемость РС растет в среднем с 2,0–2,2 до 3,4 случаев на 100 тыс. населения в год; в некоторых странах Северной Европы – до 5–8 новых случаев.

По данным ВОЗ, среди неврологических заболеваний РС является одной из основных причин стойкой инвалидизации лиц молодого возраста [5]. В связи с выше указанными причинами вопросы лечения РС являются чрезвычайно актуальными.

РС – аутоиммунное заболевание, основным патофизиологическим механизмом которого является аутоагрессия против миелина ЦНС. Однако, в результате многочисленных исследований, было установлено, что морфологическим изменениям при РС подвергаются не только оболочки проводников ЦНС, но и сами аксоны. Аксональное повреждение начинается уже на ранних стадиях РС. Этот процесс идет параллельно демиелинизации и выявляется не только в очагах РС, но и в «нормально выглядящем» белом и даже сером веществе мозга. Демиелинизация и гибель аксонов приводят к атрофии головного и спинного мозга [28, 38], следствием чего является развитие стойкого неврологического дефицита, который служит причиной инвалидизации. Осо-

бенно важен тот факт, что повреждение аксонов начинается уже в начальной стадии болезни, что диктует необходимость проведения ранней активной терапии РС.

Каскад патологических изменений при РС начинается не в ЦНС, а на периферии. Основной гипотезой иммунопатогенеза РС является положение об активном проникновении через поврежденный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в ткань мозга Т-лимфоцитов, сенсibilизированных к антигенам собственного миелина, главным из которых является основной белок миелина (ОБМ). При этом в развитии патологического процесса важную роль играют Т1-лимфоциты, которые при взаимодействии с антигенпредставляющими клетками (макрофагами, астроцитами, микроглией) выделяют вещества – провоспалительные цитокины, которые вызывают воспалительную реакцию в головном и спинном мозге. Т2-лимфоциты, напротив, секретируют противовоспалительные цитокины и, вероятно, участвуют в процессах, происходящих в фазе ремиссии, способствуя удалению Т1-лимфоцитов. В результате взаимодействия активированных Т1-лимфоцитов с антигенами собственного миелина в головном и спинном мозге развивается воспалительный ответ, что и приводит в конечном счете к повреждению миелина и аксонов [1–3, 31, 32].

В итоге иммунопатогенез РС можно представить следующим образом: активация аутореактивных Т1-клеток на периферии – проникновение Т1-клеток в ЦНС – реактивация Т1-клеток аутоантигенами (белками миелина) в ЦНС – высвобождение воспалительных цитокинов и других веществ (оксид азота, глутамат, матриксные металлопротеазы) в ЦНС – демиелинизация, гибель олигодендроцитов и аксонов.

Таким образом, РС является не только воспалительным, но и дегенеративным заболеванием. Исходя из этого, лечение РС должно быть как противовоспалительным, так и нейрорепаративным.

Превентивная (модифицирующая) терапия

В 90-х годах XX века появились превентивные препараты патогенетической направленности, которые в значительной мере сокращают число обострений РС и замедляют его развитие, но, к сожалению, не приводят к полному

выздоровлению. Это так называемые иммуномодулирующие средства. Они хорошо зарекомендовали себя в клинической практике, являясь эффективными и безопасными при длительном, многолетнем применении [16].

В настоящее время доказана эффективность 6 препаратов, воздействующих на аутоиммунные процессы при РС. Они относятся к 4 различным классам: **интерфероны бета** – интерферон бета-1b (бетаферон, экставиа, ронбетал, инфибета), интерферон бета-1a (авонекс, ребиф, генфаксон), **глатирамера ацетат** (копаксон), иммуносупрессор **митоксантрон** (новантрон, онкотрон) и **натализумаб** (антегрент, тизабри). Интерфероны бета и глатирамера ацетат являются препаратами первого ряда [39].

Механизмы действия этих средств имеют существенные различия.

При РС Т-лимфоциты активируются при взаимодействии с антигеном (АГ) с образованием тримолекулярного комплекса при условии наличия молекул костимуляции, без которых Т-клетки становятся анергичными и подвергаются апоптозу. Т-клеточная система распознает антигены как короткие белки, которые синтезируются в самих антигенпредставляющих клетках (главным образом макрофагах) и связываются с белками главного комплекса гистосовместимости II класса мембран этих клеток (ГКГ II). Данная трехмерная структура, включающая Т-клеточный рецептор – АГ-ГКГ II, и называется тримолекулярным комплексом [3, 32, 38]. Воздействие на это начальное звено патологических реакций может приостановить дальнейшее развитие событий.

Копаксон в тримолекулярном комплексе образует более тесную связь с ГКГ II, чем ОБМ (и, вероятно, другие аутоантигены), вытесняя его и являясь как бы «ложной мишенью» для активированных Т-лимфоцитов. Кроме того, взаимодействие Т-клеток с копаксоном вместо ОБМ в тримолекулярном комплексе ведет к пролиферации копаксон-специфичных Т-клеток, способных проникать через ГЭБ. Постоянное введение препарата вызывает сдвиг фенотипа копаксон-специфичных клеток к Т2-типу, являющемуся супрессорным. Копаксон-специфичные Т2-лимфоциты проникают через ГЭБ и создают в ЦНС так называемую фоновую супрессию. При взаимодействии с аутоантигенами (ОБМ и другими) они реакти-

вируются и выделяют противовоспалительные цитокины – интерлейкины 4 и 10 и фактор некроза опухолей бета. Механизм пролиферации Т2-лимфоцитов, вызванный копаксоном, неизвестен. Так как препарат вводится подкожно, то, возможно, дендритные клетки Лангерганса кожи играют роль местных антигенпредставляющих клеток – при взаимодействии с ними копаксона, вероятно, и начинается пролиферация Т2-лимфоцитов. Кроме того, копаксон участвует в апоптозе активированных Т1-лимфоцитов, вызывая их анергию [19–21, 27–29, 34, 43, 45, 52, 53].

Бета-интерфероны также действуют на периферии, снижая экспрессию ГКГ II, подавляя молекулы костимуляции, необходимые для активации Т-лимфоцитов, и усиливают апоптоз аутореактивных Т-лимфоцитов, ингибируя антиапоптотический белок FLIP. Важным этапом в патогенезе РС является проникновение активированных Т-клеток через ГЭБ. Это многоступенчатый процесс, в начале которого активированные Т-лимфоциты взаимодействуют с молекулами адгезии (МА). МА представляют собой белки, находящиеся на поверхности клеток эндотелия сосудов. Под их воздействием происходит набухание Т-клеток и прикрепление их к эндотелиальным клеткам сосудов. Затем Т-клетки инфильтрируют сосудистую стенку и секретируют ферменты – матриксные металлопротеазы (ММП), которые разрушают ее и обеспечивают проникновение Т-лимфоцитов в ЦНС. Блокирование МА и ММП приводит к снижению проницаемости ГЭБ, что препятствует проникновению эффекторных Т-клеток в ЦНС. Такое действие оказывают бета-интерфероны. Механизм действия бета-интерферонов 1b и 1a одинаков. Среди других направлений их действия наиболее значимым при лечении РС является влияние на репликацию вирусов, продукцию цитокинов (подавление продукции провоспалительного гамма-интерферона и увеличение продукции противовоспалительного интерлейкина-10). Кроме того, бета-интерфероны подавляют пролиферацию астроцитов, которая, как полагают, является важным фактором, ограничивающим ремиелинизацию в очагах РС [3, 7, 20, 31–33, 52].

Как уже отмечалось, при РС достаточно рано происходит и повреждение аксонов. Это подтверждается снижением концентрации основного нейронального маркера – N-ацетилас-

партата, которое обнаруживается (при МР-спектроскопии) как в очагах демиелинизации, так и в «нормально выглядящем» белом и сером веществе мозга. Теоретически можно представить 4 возможных механизма повреждения аксонов: 1-й – прямая иммунная атака; 2-й – «отсроченная травма» вследствие нахождения аксонов в воспалительной среде; 3-й – отсутствие трофической поддержки миелиновой оболочки; 4-й – первичная аксональная дегенерация, приводящая к вторичному воспалительному ответу. В настоящее время представляется, что 1-й механизм не имеет никакого или имеет малое значение при РС. 2-й действует только на ранних стадиях РС, 3-й – на поздних стадиях. Возможность 4-го предстоит доказать. Однако косвенным подтверждением этого является изменение уровня N-ацетиласпартата в тех участках «нормально выглядящего» белого вещества, где в дальнейшем формируются типичные очаги РС [12].

В последние годы получены новые данные, которые показали, что в воспалительных очагах РС обнаруживается мозговой нейротрофический фактор – BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), участвующий в ремиелинизации и предохраняющий нейроны от гибели. Таким образом, воспалительный процесс не только приводит к аксональному повреждению и потере нейронов, но и включает механизм «защитной аутоиммуности». По-видимому, в воспалительных очагах РС существует сложное взаимодействие между различными медиаторами. Одни из них оказывают повреждающее действие на ткань мозга, другие же, напротив, защищают ее. Вероятно, некоторые активированные Т-клетки могут оказывать нейропротективное действие [11, 13, 14]. Исследования *in vitro*, в частности, показали, что копаксон-специфичные Т2-клетки, выделенные у больных, которые получают копаксон, продуцируют несколько нейротрофических субстанций: фактор роста нерва, нейротрофин-3 и мозговой нейротрофический фактор [14, 45]. Полученные данные позволили предположить, что копаксон может оказывать нейропротективное действие. Подобное предположение нашло подтверждение в экспериментальных работах на животных. Было показано, что применение препарата замедляет вторичную нейрональную дегенерацию сетчатки после травматического повреждения зрительного нерва

у крыс [24, 34]. Кроме того, на фоне применения Копаксона введение животным цитотоксического глутамата не вызывает гибели нейронов сетчатки [50].

Таким образом, общими направлениями действия бета-интерфероны и копаксон обладают лишь на периферии, где оба класса иммуномодулирующих препаратов подавляют клональную экспансию аутореактивных Т-клеток и снижают концентрацию провоспалительных цитокинов. Однако достигается это различными путями. В остальном точки приложения их действия различны.

Бета-интерфероны, действуя на периферии, снижают экспрессию ГКГ II, подавляют молекулы костимуляции, усиливая апоптоз аутореактивных Т-клеток. Кроме того, они уменьшают проницаемость ГЭБ, снижая экспрессию МА, ингибируя ММП и препятствуя проникновению Т-клеток в ЦНС.

Копаксон также действует на периферии, конкурируя с ОБМ за связывание с ГКГ II и приводя к сдвигу в сторону Т2-лимфоцитов. На проницаемость ГЭБ препарат не оказывает влияния. Основное действие копаксона происходит в ЦНС, где копаксон-специфичные Т2-клетки создают «фоновую супрессию» и, встречаясь с аутоантигенами, вырабатывают противовоспалительные цитокины. Кроме того, выделение этими клетками нейротрофических факторов, вероятно, оказывает нейропротективное действие [52].

Исходя из понимания механизма действия иммуномодулирующих препаратов, становятся понятными основные принципы проведения превентивной терапии. Так как патологический процесс начинается на периферии, приводя к нарушению ГЭБ, задачей терапии является снижение активности этого процесса на начальных стадиях. Кроме того, уже на первых стадиях болезни начинается аксональное повреждение. В этой связи иммуномодулирующая терапия должна начинаться как можно раньше. Кроме того, применение бета-интерферонов поддерживает стабильность ГЭБ, а копаксон создает в ЦНС фоновую супрессию. Понятно поэтому, что превентивная терапия должна быть длительной и непрерывной.

Бетаферон вводится подкожно через день в дозе 250 мкг. Он показан больным с ремитирующим (РРС) и вторично-прогрессирующим (ВПРС) течением РС, протекающим с обострениями.

Ребиф вводится подкожно 3 раза в неделю. Его можно применять в двух дозировках – 22 мкг и 44 мкг. Назначение препарата в меньшей дозе оправдано в дебюте заболевания. Ребиф показан при РРС и ВПРС с обострениями.

Авонекс имеет то преимущество, что вводится один раз в неделю внутримышечно по 30 мкг. Препарат рекомендуется больным с клинически изолированным синдромом и РРС при инвалидизации до 5 баллов.

Копаксон вводится в стандартной дозе 20 мг/сут., подкожно, ежедневно. Его рекомендуют больным с инвалидизацией от 0 до 5 баллов по шкале EDSS.

Альтернативной иммуномодулирующей терапией при РС является применение **внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ)**. Препараты ВВИГ (октагам, хумаглобин) на 95 % состоят из иммуноглобулина G. Ранее ВВИГ хорошо зарекомендовали себя при лечении таких аутоиммунных заболеваний нервной системы, как миастения и воспалительные демиелинизирующие полиневропатии. ВВИГ просты в применении, хорошо переносятся, безопасны. Их преимуществом перед другими средствами превентивной терапии при РС является возможность использования во время беременности и лактации. Основными направлениями действия ВВИГ при РС являются: связывание с активированными Т1-клетками и замедление их пролиферации, что приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов; регуляция апоптоза Т-клеток; восстановление числа и способностей супрессорных Т2-клеток; подавление комплементобусловленного повреждения миелина; влияние на ремиелинизацию путем уменьшения воспалительных процессов в ЦНС, которые препятствуют восстановлению и пролиферации олигодендроцитов и образованию миелина.

Следует отметить, что в настоящее время ВВИГ рекомендуется применять как средство 2-го ряда в превентивной терапии РС, в связи с тем, что он уступает по эффективности интерферонам бета и копаксону. ВВИГ следует назначать лишь при непереносимых побочных эффектах или неэффективности препаратов первого ряда, или сопутствующих заболеваниях, препятствующих их назначению. Иммуноглобулин G можно применять в случаях клинической активности РС во время беременности

и лактации, а также в послеродовом периоде с целью предупреждения обострений [9].

В качестве превентивной терапии препарат вводят из расчета 0,2–0,4 г/кг массы тела в течение 5 дней, а затем по 0,2–0,4 г/кг каждые 1–2 месяца. Небольшая частота его введения по сравнению с бета-интерферонами и копаксоном оказывается предпочтительной для некоторых пациентов. Несколько исследований показали, что применение ВВИГ приводит к снижению частоты обострений РС, в том числе послеродовых, на 59 %; уменьшает степень инвалидизации и число активных, контрастируемых очагов на МРТ (уровень убедительности доказательств В).

Побочными эффектами ВВИГ могут быть: головная боль, миалгии, артралгии, озноб, лихорадка, высыпания на коже. Однако применение антигистаминных препаратов перед введением ВВИГ, а также снижение скорости или приостановка введения позволяют избежать этих нежелательных явлений. Следует помнить, что применение высоких доз ВВИГ (1 г/кг) может быть осложнено развитием сердечно-сосудистых, почечных и тромбоэмболических осложнений [10, 23].

Для лечения вторично- и первично-прогрессирующего РС предложен синтетический цитостатический препарат «Митоксантрон» (новантрон, онкотрон). Возможность его применения при РС обусловлена тем, что он снижает активность Т1-клеток и повышает активность Т2-клеток; подавляет повреждение миелина макрофагами; подавляет функцию В-лимфоцитов и образование антител. Европейское мультицентровое исследование действия митоксантрона при этих формах РС, проведенное в 1992 году (MISM), также показало снижение частоты обострений и замедление нарастания инвалидизации (уровень убедительности доказательств В).

Препарат применялся в дозе 12 мг/м² каждые 3 месяца в течение 2 лет. Клиническое улучшение сопровождалось положительной динамикой на МРТ. Однако митоксантрон обладает значительным спектром побочных явлений. К ним относятся: алопеция, тошнота, аменорея, лейкопения, снижение сердечного выброса. Таким образом, потенциальная кардио- и гематотоксичность ограничивает его применение, особенно у больных с негрубой инвалидизацией [30].

Учитывая развитие патологического процесса при РС, механизм действия иммуномодулирующих препаратов и данные доказательных клинических испытаний, в настоящее время считается, что превентивную терапию следует начинать уже при подозрении на это заболевание – при наличии одного клинического эпизода и выявлении очагов демиелинизации на МРТ. При ремиттирующем РС эффективность в отношении снижения частоты обострений доказана для всех бета-интерферонов, копаксона (для интерферонов бета – уровень убедительности доказательств В; для глатирамер ацетата – уровень убедительности доказательств С) и ВВИГ. Достоверно замедляет нарастание инвалидизации ребиф в дозе 44 мкг. Таким же действием обладают бетаферон и копаксон. Влияние иммуномодулирующей терапии на вторично-прогрессирующий РС менее очевидно, что еще раз подчеркивает необходимость раннего ее начала. Бетаферон и ребиф оказывают больший эффект при наличии обострений. Митоксантрон, как обладающий достаточно большим спектром побочных явлений, видимо, следует назначать при «агрессивном» течении РС [3, 4, 18, 33, 44, 45].

Что касается возможности комбинированного применения иммуномодулирующих препаратов, то, вероятно, одновременное назначение бета-интерферонов и копаксона нецелесообразно: одно из основных направлений действия копаксона – доставка супрессорных Т2-клеток в ЦНС, тогда как бета-интерфероны «закрывают» ГЭБ. Одновременное применение копаксона и митоксантрона также невыгодно, так как приведет к тому, что митоксантрон уменьшит экспансию копаксон-специфичных Т2-клеток. Напротив, сочетанное назначение бета-интерферонов и митоксантрона может быть полезным в связи с большим подавлением пролиферации аутоагрессивных Т-клеток. Вероятна также эффективность первоначального назначения митоксантрона для снижения числа аутореактивных Т1-клеток и создания относительного преобладания Т2-клеток и последующего назначения копаксона [20]. Однако все эти теоретические представления нуждаются в клиническом подтверждении.

Наиболее ответственные вопросы, возникающие при назначении превентивной терапии: кому назначать это лечение, когда его начинать

и когда прекращать, что является показателем неэффективности этого лечения?

В настоящее время несомненными показаниями к применению средств превентивной терапии являются достоверный РС, ремиттирующее течение заболевания (для бетаферона также и вторично-прогрессирующий РС), возраст пациента от 18 до 50 лет, негрубая инвалидизация (не более 5,5 баллов по шкале EDSS). Прекращать же лечение этими препаратами или заменять их следует при непереносимых побочных эффектах и в случае неэффективности лечения. Неэффективность препаратов первого ряда следует оценивать не ранее, чем через 1 год курса лечения. Ею считается наличие не менее чем 1 обострения, и на МРТ головного мозга должно выявляться не менее 9 гиперинтенсивных в T2-режиме очагов или не менее 1 очага, накапливающего контраст в режиме T1.

«Агрессивным» считается такое течение РС, при котором в течение 1 года у пациента произошло 2 или более инвалидизирующих обострений и МРТ выявляет не менее 1 контрастируемого очага или значительное увеличение числа очагов в T2-режиме [9].

Прогнозировать, будет ли какой-либо из препаратов превентивной терапии оказывать действие на данного конкретного больного, невозможно. При назначении этих препаратов необходимо дать больному реалистические перспективы, предупредить о возможных побочных эффектах, обучить технике проведения инъекций.

На базе ГБУЗ «ВОКБ № 1» наблюдаются 114 больных РС, которым проводится превентивная терапия препаратами первого ряда. Из них получают лечение Копаксоном (Глатирамера ацетат) 52 человека (42 женщины и 10 мужчин), средний возраст – 32,7 лет. Среди больных получающих интерферон β -1 β (инфибета, ронбетал) 19 женщин и 9 мужчин, средний возраст которых составляет 44,4 года. Высокодозированными интерферонами β -1 α (генфаксон) лечатся 20 пациентов, средний возраст – 35,4 лет. 11 пациенток временно прервали иммуномодулирующую терапию в связи с беременностью и периодом грудного вскармливания.

На фоне проводимой терапии во всех группах больных отмечалась достоверное уменьшение количества обострений и стабилизация

состояния. Однако более отчетливая положительная динамика наблюдалась в группе пациентов, получающих глатирамера ацетат. Это выражалось в том, что более чем у половины больных в течение 2 лет не отмечалось ни одного обострения. Степень инвалидизации по шкале EDSS в этой группе составляла 2,53, а через 2 года лечения 2,48 ($p = 0,002$), что является отражением эффективности лечения, а не переходом заболевания во вторично-прогрессирующую форму.

Таким образом, на сегодняшний день, благодаря многочисленным исследованиям (многочисленным международным и отечественным), подтверждена эффективность препаратов первого ряда в отношении их влияния на частоту обострений и замедление инвалидизации [9].

Применение иммуномодуляторов первого ряда не у всех пациентов эффективно. Это обусловлено целым рядом причин, прежде всего – генетическими особенностями различных пациентов. Кроме того, применение интерферонов бета в ряде случаев сопровождается образованием нейтрализующих антител, снижающих биологическую активность препаратов [17, 26, 51]. Значимым фактором недостаточного ответа на терапию является и неполная приверженность лечению из-за боязни инъекций, «усталости» от постоянного многолетнего инъекционного введения препарата или непереносимых побочных явлений [25]. По данным ВОЗ за 2003 год, 45 % больных перестают придерживаться режима лечения через 1 год после начала превентивной терапии [9]. Отсюда понятно, что введение в клиническую практику лекарственных средств для приема внутрь может повысить приверженность терапии.

Одним из таких препаратов, разрешенных к применению в США (2010), Европе (2011), а теперь и в России (2010), является *финголимод* (Гилениа). Препарат является производным мириоцина и выделяется из грибка *Sarisa sinclairii*, используемого в традиционном лечении травами. Финголимод является модулятором 4 из 5 известных сфингозин-фосфатных рецепторов [3]. Они представлены в разных тканях, но особенно широко в лимфоцитах, клетках центральной и периферической нервной системы. На мембранах лимфоцитов финголимод блокирует эти рецепторы, что препятствует их выходу из регионарных лимфатических узлов без повреждения лимфоцитов.

Таким образом, количество циркулирующих в крови «аутоагрессивных» Т-клеток уменьшается и степень воспалительных изменений в ЦНС снижается. Кроме того, показано, что финголимод, будучи липофильным по природе, проникает через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему, где действует на сфингозин-1 фосфатные рецепторы клеток глии и нейронов [39].

Так как лимфоциты удерживаются в лимфатических узлах, уровень их в крови снижается. Это снижение начинается довольно быстро после начала применения финголимода, достигая максимума через 1–2 недели. Однако после отмены препарата через 6–8 недель число лимфоцитов в крови восстанавливается практически до нормальных значений. Так, при применении финголимода в дозе 0,5 мг через 1 месяц лечения отмечается снижение лимфоцитов на 73 %, а через 3 месяца после прекращения приема препарата их содержание в крови составляет 86 % от исходного уровня.

Важным является тот факт, что при применении финголимода сохраняется иммунная реакция в ответ на воздействие новых антигенов в виде повышения уровня антител, как зависимых, так и независимых от Т-клеточного иммунитета. Это связано с тем, что финголимод не замедляет выход эффекторных Т-клеток памяти, обеспечивающих защиту от инфекций, из лимфоцитов.

Помимо этого, в эксперименте на животных показано, что применение финголимода способствует большей сохранности аксонов, что предполагает его нейропротективный эффект. Данные, полученные *in vitro*, подтверждают это предположение и свидетельствуют о том, что при длительном применении финголимод может оказывать дозозависимый эффект на выживаемость и дифференцировку олигодендроцитов, способствуя ремиелинизации и таким образом предохраняя аксоны от повреждения. Показано, что препарат повышает содержание нейротрофического фактора BDNF в культуре нейронов, что также позволяет предположить и прямой нейропротективный эффект препарата.

Клиническая эффективность финголимода продемонстрирована в 2 крупных международных рандомизированных исследованиях – TRANSFORMS и FREEDOMS. В первом из них сравнивалась эффективность этого препарата с одним из средств терапии первого ряда

– интерфероном бета-1а, вводимым внутримышечно. Во втором, плацебо-контролируемом исследовании оценивалась эффективность двух доз финголимода – 0,5 и 1,25 мг.

Эффективность любого препарата, предлагаемого для лечения РС, оценивается по трем параметрам: сокращению частоты обострений, замедлению нарастания инвалидизации и уменьшению активности процесса по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).

В обоих упомянутых исследованиях показано, что финголимод значительно сокращает частоту обострений РС как по сравнению с интерфероном (на 52 %), так и с плацебо (на 54 %). В исследовании TRANSFORMS показано, что число обострений, потребовавших применения кортикостероидной пульс-терапии без госпитализации, на фоне финголимода сократилось на 52 % по сравнению с интерфероном, а тяжелых обострений, потребовавших стационарного лечения – на 71 %. Сократилось и число пациентов с неполным восстановлением после очередного обострения. Кроме того, на фоне применения финголимода увеличивается число пациентов, у которых за время исследования не было зафиксировано ни одного обострения.

Исследование FREEDOMS показало, что риск подтвержденного прогрессирования РС (нарастания инвалидизации) в течение 3 месяцев снизился на 30 %, а в течение 6 месяцев – на 37 % (на фоне приема 0,5 мг препарата) [35–38].

Значительное снижение активности воспалительного процесса при применении финголимода подтверждено данными МРТ. Результаты двухлетнего исследования FREEDOMS показали, что число новых или увеличивающихся в размерах очагов в T2-режиме снизилось на 74 %, а число очагов, накапливающих контраст в T1-режиме (что свидетельствует о нарушении гематоэнцефалического барьера) – на 82 %. При этом лучший результат достигается при изначальном назначении финголимода, чем при переходе на него после применения интерферона [8, 9].

Также, оказалось, что у больных, принимавших финголимод, степень атрофии головного мозга была заметно меньшей по сравнению с таковой у пациентов, получавших интерферон (на 31 %) или плацебо (на 35 %). Следует отметить тот факт, что препарат снижал степень

атрофии мозга и у тех пациентов, у которых не было обнаружено выраженных воспалительных изменений при проведении МРТ головного мозга, то есть не отмечалось накопления контраста. Это может отражать прямой нейропротективный эффект финголимода [35, 36].

В проведенных исследованиях была доказана безопасность длительного приема финголимода: частота нежелательных и серьезных нежелательных явлений не отличалась от таковой в группе плацебо. Число инфекций на фоне низкого числа лимфоцитов при приеме препарата была сопоставима с плацебо.

Побочные эффекты были отмечены в 10,1 % случаев при приеме финголимода и у 13,4 % – при приеме плацебо.

Наиболее частыми нежелательными явлениями при использовании финголимода являются назофарингит, головная боль, диспноэ, диарея, тошнота.

Таким образом, в проведенных исследованиях препарат финголигод показал хорошее соотношение показателей польза/риск при применении его у пациентов с ремиттирующим РС для уменьшения клинических обострений и снижения риска прогрессирования инвалидизации. В настоящее время Всероссийским обществом неврологов разработаны специальные рекомендации по его использованию.

При назначении финголимода следует отдавать предпочтение следующим группам пациентов:

1 – в качестве препарата второй линии при высокой активности РС, несмотря на терапию интерферонами бета или глатирамера ацетатом;

2 – в качестве препарата первой линии для больных с «агрессивным» РС;

3 – при непереносимости интерферонов бета или глатирамера ацетата [6].

Финголигод следует принимать по 1 капсуле (0,5 мг) в сутки, независимо от приема пищи, желателно в одно и то же время. Перед назначением препарата необходимо провести клинический и биохимический анализы крови, выполнить ЭКГ и показать пациента окулисту. В дальнейшем рекомендуется каждые 3 месяца повторять анализы крови и через 3–4 месяца провести повторную консультацию окулиста.

Прием первой дозы должен осуществляться в стационарных условиях с 6-часовым наблю-

дением за пациентом. В случае, если, по каким-либо причинам, пропуск приема препарата составил более 14 дней, возобновление приема должно проходить также в условиях стационара с 6-часовым наблюдением.

Женщины, принимающие финголигод, должны использовать надежные методы контрацепции во все время приема препарата и 2 месяца после его завершения, так как на сегодняшний день неизвестно влияние препарата на плод. Если беременность все же наступает, применение финголимода следует сразу прекратить.

Препарат рекомендован только в виде монотерапии и не назначается в комбинации с препаратами первого ряда. В настоящее время финголигод не показан детям и подросткам. Для пациентов старше 65 лет препарат также не рекомендуется, так как на сегодня нет данных о его безопасности у этой категории больных. Также не следует назначать финголигод пациентам с текущими злокачественными новообразованиями.

В 2010 году в России зарегистрирован препарат «Натализумаб», относящийся к группе рекомбинантных моноклональных антител к молекулам адгезии. Он был разработан специально для лечения РС. Механизм его действия заключается в блокировании взаимодействия между молекулами адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к замедлению проникновения лимфоцитов через ГЭБ. Кроме того натализумаб подавляет активность Т-лимфоцитов в очагах аксонального повреждения и снижает возможность обратного воспаления в очагах.

Натализумаб применяется в виде внутривенных инфузий раствора, содержащего 300 мг натализумаба, 1 раз в 4 недели. Лечение необходимо проводить в условиях стационара. После разведения препарата инфузия должна быть выполнена в течение часа. Пациенты должны находиться под наблюдением в течение всей процедуры и 1 час после ее окончания. Всем больным необходимо выдавать специальную карточку, в которой указано, что они получают данный препарат. Натализумаб противопоказан при иммунодефицитных состояниях, в сочетании с препаратами первого ряда для терапии РС, пациентам со злокачественными новообразованиями, лицам старше 65 лет.

Натализумаб показан двум категориям больных:

- пациентам с активным течением заболевания, несмотря на лечение интерфероном бета (это наличие не менее 1 рецидива в течение предыдущего года терапии и не менее 9 Т2-гиперинтенсивных очагов на МРТ головного мозга или не менее 1 очага, накапливающего контраст);

- пациентам с быстро прогрессирующим тяжелым РРС (т. е. перенесшим 2 или большее число обострений в течение 1 года и имеющим 1 и более очагов, накапливающих контраст на МРТ головного мозга, либо значительное увеличение объема поражения в режиме Т2).

При лечении натализумабом необходим регулярный контроль МРТ, так как существует риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (частота развития ПМЛ составляет 1,82 на 1 тыс. пациентов). Факторами, повышающими риск развития ПМЛ являются: 1) длительность терапии 2 года и более; 2) предшествующее назначение иммуносупрессивных препаратов; 3) наличие антител к вирусу JC [9].

Купирование обострений

В последнее время лечение выраженных обострений РС проводят высокими дозами *метилпреднизолона*. 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 их исчезновение (уровень убедительности доказательств А). Однако после прекращения гормональной терапии может наблюдаться новая вспышка активности болезни, что также отражают данные МРТ. Это может быть связано со скоростью отмены гормонов. Поэтому наиболее оптимальным является проведение «пульс-терапии» с внутривенным введением метилпреднизолона и последующим переходом на пероральный прием преднизолона в течение нескольких дней: в течение 3–7 дней внутривенно вводят 1–2 г метилпреднизолона (препарат вводят с 400–500 мл физиологического раствора в течение 1–2 часов), затем назначают пероральный прием преднизолона – 4 дня по 200 мг, 4 дня по 100 мг, 2 дня по 50 мг и далее, снижая дозу каждый день на 10 мг. Предлага-

ются и другие схемы применения преднизолона после внутривенного введения гормона – 2 дня по 80 мг, 2 дня по 60 мг, 2 дня по 40 мг с последующим ежедневным снижением дозы на 5–10 мг. Такое лечение обычно хорошо переносится. Препарат всегда назначают одновременно в первую половину дня. Наиболее частыми побочными эффектами являются бессонница и легкая эйфория, тревога, металлический привкус во рту во время инфузии, увеличение аппетита, тошнота, желудочно-кишечные расстройства, головные боли, миалгии, икота. Реже возникают более серьезные осложнения – развитие психоза, сердечных аритмий, гипергликемии. Это требует быстрой и квалифицированной коррекции, поэтому лечение глюкокортикоидами нужно проводить в стационарных условиях. Для профилактики ulcerогенного действия кортикостероидов одновременно с ними в обязательном порядке следует назначить блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов. Для восполнения потерь калия и кальция назначают аспаркам, панангин, рекомендуют употреблять в пищу бананы. Кроме того, следует ограничить потребление жидкости и применять калийсберегающие мочегонные средства (спиронолактон). Иногда после отмены кортикостероидов отмечается ухудшение состояния, в этих случаях необходимо вновь назначить 20–40 мг преднизолона и опять медленно снижать его дозу.

Длительное применение небольших доз стероидов не показано, так как весьма вероятно возникновение разнообразных известных побочных явлений при отсутствии значимой эффективности. Изолированное (без внутривенного введения) пероральное применение достаточно высоких доз преднизолона (1–1,5 мг/кг) дает кратковременный результат, но по сравнению с проведением внутривенной пульс-терапии приводит к большей активности заболевания в последующем [9].

Внутривенная гормональная пульс-терапия показана и при лечении моносимптомных проявлений РС, в частности, ретробульбарного неврита. Весьма распространенное лечение его введением дексаметазона ретробульбарно в настоящее время многими исследователями считается нецелесообразным. Одной из схем для лечения ретробульбарного неврита может быть следующая: в течение 3 дней внутривенно вводят по 1000 мг метилпреднизолона на

физиологическом растворе хлорида натрия, затем в течение 10 дней назначают пероральный прием преднизолона из расчета 1 мг/кг и в течение последующих 3 дней быстро снижают эту дозу. Если ретробульбарный неврит сопровождается болью в глазном яблоке, возможно назначение нестероидных противовоспалительных препаратов.

У больных с тяжелыми атаками РС, не поддающимися воздействию кортикостероидной терапии, значительное улучшение состояния может вызвать проведение *плазмафереза*. Его можно также комбинировать с гормональной и другой иммуносупрессорной терапией. При применении такого комбинированного лечения в течение 2 недель до 5 раз обменивается 1,5 объема плазмы за каждый сеанс; после процедуры плазмафереза внутривенно капельно вводится 500–1000 мг метилпреднизолона с 400 мл физиологического раствора хлорида натрия. Противопоказанием к применению плазмафереза является язвенная болезнь. Наиболее частыми побочными явлениями обменного переливания плазмы являются артериальная гипотония и периоральные парестезии. Плазмаферез более эффективен при тяжелых атаках РС, нежели при легких.

При обострениях, а также в стадии ремиссии назначают и «метаболическую» терапию, включающую ноотропные препараты (фенибут, пирацетам, пиритинол), липотропные (эссенциале), сосудистые (пентоксифиллин, винпоцетин) и витаминные препараты (группы В и токоферол), препараты тиоктовой кислоты (тиоктацид, берлитион, октолипен). Целесообразность их назначения обусловлена необходимостью поддержания функции аксонов и предупреждения развития аксонопатии.

Симптоматическая терапия

Чрезвычайно важно и в период между обострениями проводить активную, адекватную симптоматическую терапию. Для пациентов же с первично-прогрессирующим течением РС она часто является единственным способом облегчения их состояния. В настоящее время имеются возможности реального воздействия на основные проявления заболевания.

Для многих больных РС значительной проблемой является общая утомляемость, встречающаяся в 75–92 % случаев. Этот симптом часто недооценивается и нередко принимается за «каприз» или проявление «невроза». Утом-

ляемость не связана со степенью пареза, значительно усугубляется в жару и при принятии горячей ванны. Для ее коррекции очень важным является *продолжение активного образа жизни и проведение дозированных физических упражнений* (чрезмерная физическая нагрузка может усугублять этот симптом). Препаратом выбора при лечении утомляемости является *амантадин* (уровень убедительности доказательств С). В большинстве случаев достаточной дозой является 100 мг в сутки. Для увеличения продолжительности его терапевтического действия рекомендуют «каникулы» на 1–2 дня в неделю. При его неэффективности можно использовать *селегилин* – дофаминергический препарат – в дозе 5 мг/сут.

Частым симптомом при РС является интенционный и постуральный тремор. Дрожание может быть очень выраженным и возникать даже при намерении движения, еще до его начала, являясь основным инвалидизирующим фактором. К сожалению, способы коррекции тремора при РС малоэффективны. Некоторое положительное действие оказывает *изониазид*, который в большей степени влияет на постуральное, чем на интенционное дрожание. Изониазид применяют в дозе 800–1200 мг/сут. в сочетании со 100 мг пиридоксина (для предупреждения развития полиневропатии). Побочными эффектами изониазида являются обратимое нарушение функции печени, сонливость, лихорадка, сыпь, тошнота, усиление бронхиальной секреции. Эти явления могут возникнуть уже при дозе препарата в 600 мг и, учитывая не столь заметное действие изониазида на дрожание, нередко заставляют отказаться от его применения. Незначительное влияние на тремор оказывают гексамидин, карбамазепин, клоназепам. Для лечения дрожания при РС предложен антиэметик *ондансетрон (зофран)* в дозе 8 мг, блокирующий центральные и периферические 5НТЗ-рецепторы и являющийся, таким образом, антагонистом серотонина. Попытки медикаментозной коррекции дрожания должны быть дополнены различными методами реабилитации – упражнениями на координацию; при выраженном треморе рук можно использовать фиксацию на запястьях небольших грузов в 400–600 г. Однако это может усилить имеющуюся слабость и утомляемость, а иногда и усилить тремор. Положительный эффект может быть достигнут

охлаждением рук до локтя в воде с температурой ниже 18 °С, что может быть полезным, например перед письмом. В некоторых случаях при выраженном дрожании проводят **стереотаксические операции** – таламотомию или стимуляцию вентрального интермедиального ядра зрительного бугра [1].

Один из самых частых и инвалидизирующих симптомов РС – повышение мышечного тонуса по спастическому типу. Спастичность в ряде случаев затрудняет движения больше, чем слабость. С течением времени повышенный тонус в сгибательных группах мышц может привести к формированию контрактур. Основой лечения спастичности должно являться **проведение ЛФК, массажа и физиотерапии** (за исключением тепловых процедур). Фармакологическое лечение лишь дополняет эти методы, но не заменяет их. Может быть использован один из трех перечисленных препаратов – лиорезал, тизанидин, толперизон (уровень убедительности доказательств В).

До начала антиспастической терапии необходимо оценить ее возможные последствия в виде усиления слабости. Общим правилом этого лечения является начало с малых доз с постепенным их увеличением и использование минимальной дозы, на которой получен желаемый эффект. При наличии у больного ночных болезненных мышечных спазмов целесообразно однократное назначение миорелаксанта на ночь.

Лиорезал (баклофен) частично метаболизируется в печени, поэтому до начала лечения и каждые 6 месяцев следует проверять ее функцию. Начальная доза баклофена – 5 мг/сут., назначается на ночь для того, чтобы уменьшить побочные эффекты: сонливость, утомляемость, слабость, тошноту, головокружение. Увеличение дозы и кратности приема препарата проводится постепенно. Максимальная суточная доза баклофена – 100 мг. Необходимо помнить, что резкая отмена этого медикамента может спровоцировать судорожные припадки. Другим распространенным средством уменьшения спастичности является *тизанидин (сирдалуд)*. Он также метаболизируется в печени, поэтому необходим контроль ее функций перед началом терапии и затем через 1, 3 и 6 месяцев лечения. Начальная доза тизанидина 2–4 мг/сут., ее можно удваивать каждые 3 дня, но общая суточная доза не должна пре-

вышать 36 мг. Препарат может вызывать сухость во рту, сонливость, головокружение. Сонливость при применении тизанидина возникает чаще, чем при лечении баклофеном, но усиление слабости, напротив, отмечается реже. В связи с этим препарат особенно рекомендуется ходячим больным. Сирдалуд также уменьшает выраженность клонусов.

При выраженных тонических спазмах применяют *ботулинический токсин А*. Препарат вводится непосредственно в спазмированные мышцы. Парез этих мышц начинает развиваться через 24–72 часа после введения токсина, достигая максимума на 5–14 день, и длится 12–16 недель. При неэффективном пероральном применении миорелаксантов для лечения значительной спастичности у обездвиженных пациентов применяют эндолумбальное введение баклофена и хирургические методы лечения: пересечение сухожилий приводящих мышц бедер, передних и задних корешков спинного мозга [8].

Более половины больных РС на определенном этапе развития заболевания испытывают боли, различные по характеру и интенсивности. Болевые синдромы при РС бывают острыми (невралгия тройничного нерва, тонические спазмы), подострыми (при ретроульбарном неврите, геморрагическом цистите) и хроническими. Половину всех болевых синдромов составляют хронические боли в виде дизестезий в конечностях и болей в спине. Дорсалгия чаще всего обусловлена нарушенной статикой с формированием патологической позы. Выбор медикаментозного средства зависит от характера болевого синдрома. Эффективным препаратом лечения невралгии тройничного нерва при РС является *карбамазетин* (800–1000 мг/сут.). Хорошее действие оказывают и другие противосудорожные средства – *фенитоин* (600–900 мг/сут.), *габапентин* (до 3600 мг/сут.) и *ламотриджин* (до 500 мг/сут.). Боли при ретроульбарном неврите хорошо купируются применением анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов и, при необходимости, кортикостероидов. При хронических жгучих невропатических болях наиболее распространены трициклические антидепрессанты, а также ГАМК-ергические препараты *габапентин* (до 3600 мг/сут.), *мексилетин* (15–60 мг/сут.). Хороший эффект при такого рода болях оказывает комбинированная терапия

с применением кломипрамина (10–25 мг/сут.), галоперидола (0,5–1,0 мг/сут.) и карбамазепина (100–200 мг/сут.). Боли в спине хорошо купируются нестероидными противовоспалительными средствами. Для коррекции патологической позы и укрепления паравертебральных мышц могут быть полезны массаж, физиотерапия, ЛФК. Для снятия болезненных мышечных спазмов используют бензодиазепины и антиконвульсанты. Боль в местах инъекций при применении бета-интерферонов снимают местным применением лидокаина, а диффузные мышечные боли («интерфероновый грипп») хорошо контролируются нестероидными противовоспалительными средствами. При болезненных спазмах мочевого пузыря эффективен карбамазепин.

В ряде исследований продемонстрирована высокая распространенность головных болей у больных рассеянным склерозом, значительно превышающая уровень в общей популяции. Исследователи называют такие головные боли «мигреноподобные» (migraine-like), или «тензионно-подобные» (tension-like) предполагая, что цефалгии при рассеянном склерозе носят вторичный характер, несмотря на отсутствие четкой временной взаимосвязи между развитием основных симптомов заболевания и появлением головных болей. Также необходимо отметить, что есть сообщения о совпадении развития цефалгий с дебютом рассеянного склероза или с его обострениями [42, 49].

На кафедре неврологии ВолгГМУ проведено исследование, посвященное изучению распространенности и особенностей развития цефалгий у больных РС [7]. Обследовано 100 человек с достоверным диагнозом РС согласно критериям McDonald, 2005 и хроническими формами цефалгий – хронической мигрени (ХМ) и хронической головной боли напряжения (ХГБН). Анализ клинических характеристик РС у больных с ХМ и ХГБН выявил следующие особенности. Среди больных с ХМ по сравнению с больными с ХГБН отмечалось отчетливое преобладание лиц женского пола (87,5 и 67,7 % соответственно). У больных с ХМ достоверно чаще встречался ремиттирующий тип течения РС (81,6 % против 60 % у больных ХГБН, при этом уровень инвалидизации у первых был значительно ниже ($1,6 \pm 1,2$ и $3,7 \pm 1,4$ по Куртцке соответственно). При рассмотрении вариантов дебюта и клинической

картины РС было выявлено значительное преобладание стволовой и мозжечковой симптоматики у больных ХМ ($p < 0,05$).

При проведении МРТ у всех больных обнаружены множественные очаги демиелинизации в супра- и инфратенториальных отделах головного мозга. Однако анализ распределения очагов показал достоверное преобладание количества инфратенториальных очагов у больных ХМ ($p < 0,01$).

Сопоставление клинических характеристик ХМ и ХГБН выявило следующие особенности. У больных ХМ отмечались более высокие показатели интенсивности цефалгии по ВАШ [$(128 \pm 8,6) \%$], чем у больных ХГБН [$(108,8 \pm 8,4) \%$]. Уровень усталости по шкале FSS был достоверно выше в группе ХГБН ($6,8 \pm 0,5$), чем в группе ХМ ($5,1 \pm 0,4$). В группе ХМ нарушения сна и циркадианных ритмов обнаружены у 28 больных (87,5 %), что значительно выше этого показателя в группе ХГБН (61,7 %).

Изучение психовегетативного статуса у пациентов с РС и хроническими цефалгиями показало, что для обеих видов цефалгий характерно наличие общих клинических черт. Эта общность заключается в наличии полисистемных вегетативных расстройств, высокой представленности мышечно-тонических нарушений, выраженных эмоциональных расстройств тревожно-депрессивного характера, уменьшении величин порогов болевой чувствительности.

У подавляющего большинства больных появление и начало хронизации цефалгий происходило до появления первых атак РС. Средний интервал между появлением первых цефалгий и первой атаки РС составил ($8,6 \pm 2,5$) года для ХМ и ($10,4 \pm 2,2$) года для ХГБН. Таким образом, цефалгии при РС были расценены нами как первичные. Лишь у одного больного первая атака РС совпала с дебютом мигрени, что, вероятно, было вызвано формированием очага демиелинизации в околowodопроводном сером веществе среднего мозга.

Для лечения хронических цефалгий у пациентов с РС нами был разработан комплексный метод, включающий сеансы транскраниальной электростимуляции эндорфинных структур мозга (ТЭС) и антидепрессант вальдоксан. Вальдоксан (агомелатин) является антидепрессантом с новым, мелатонинэргическим механизмом действия. Посредством активации

мелатониновых рецепторов он нормализует циркадианные ритмы и снижает уровень депрессии. Применение разработанного нами метода позволило добиться отличных и хороших результатов лечения у 86,6 % пациентов, что существенно отличалось от группы сравнения (28,2 %), где в лечении использовался антидепрессант амитриптилин в сочетании со стандартной фармакотерапией, включающей вегетотропные средства (беллатаминал, беллоид), вазоактивные препараты (пентоксифиллин, кавинтон), ноотропы (пирацетам), витамины группы В. Этот результат обусловлен многонаправленным действием ТЭС (анальгетическое, вегетокорректирующее, антиабстинентное), а также способностью вальдоксана нормализовывать нейромедиаторный обмен в стволовых структурах головного мозга. У пациентов группы сравнения большой процент неудовлетворительных результатов (40,6 %) может быть связан с невозможностью достигнуть терапевтических дозировок амитриптилина из-за развития побочных эффектов.

Весьма частым симптомом РС является депрессия. Вероятно что, депрессия при РС мультифакториальна. Причинами ее могут быть реакция на болезнь, само заболевание и побочные эффекты проводимой терапии. При лечении депрессии желателен сочетанный прием лекарственной и психотерапии. Чаще всего назначают *амитриптилин* (начальная доза – 12,5–25 мг, терапевтическая – 150–300 мг) или *мелипрамин*. Побочные холинолитические эффекты трициклических антидепрессантов (сухость слизистых, нарушение аккомодации, головная боль, ортостатическая гипотензия, тахикардия) при этом заболевании могут возникать при меньших дозировках. При этом необходимо учитывать и то, что проявления холинолитической активности могут усугублять задержку мочи, нарушение зрения, затруднение глотания (из-за сухости во рту). Поэтому для лечения депрессии у больных РС рекомендуют применять селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, лишённые холинолитических свойств – *тразадон* (начальная доза – 50 мг, терапевтическая – 150–600 мг), *сертралин* (начальная доза – 25 мг, терапевтическая – 50 мг), *флуоксетин* (начальная и терапевтическая дозы – 20 мг), *пароксетин* (начальная доза – 20 мг, терапевтическая – 50 мг) и т. д. Эти препараты эффективны и чаще

всего хорошо переносятся. Начинать лечение следует с минимальных начальных доз, медленно повышая их через 3–5 дней. Для достижения желаемого результата нужно несколько недель. Если через 4–5 недель эффекта от лечения нет или через 6–8 недель отмечается лишь незначительное действие препарата, а также в случае возникновения труднопереносимых побочных явлений, необходимо менять препарат. В случае же хорошего эффекта терапию следует продолжить до 6 месяцев, а затем вновь оценить состояние больного для решения вопроса об отмене антидепрессанта или продолжении его приема.

При тревожных расстройствах для недлительного применения можно назначить бензодиазепины (диазепам – 2–10 мг/сут., алпрозолам – 1–4 мг/сут., клоназепам 2–4 мг/сут., лоразепам – 3–4 мг/сут.). Особенно они полезны на короткий период при сообщении больному диагноза РС.

Нередко течение РС сопровождаются различными пароксизмальными синдромами, которые могут быть сенсорными, моторными и смешанными. К ним относят симптом Лермитта, симптом Утхоффа, пароксизмальный зуд, лицевою миокимию, тонические спазмы, дизартрию, спазм конвергенции и т. д. Эти пароксизмальные симптомы характеризуются малой продолжительностью (обычно не более 2 минут) и большой частотой до нескольких сотен в день, часто провоцируются определенными триггерными факторами – движением, стрессом, сенсорными стимулами, гипервентиляцией. Все эти пароксизмальные расстройства в большинстве случаев хорошо поддаются лечению даже небольшими дозами *карбамазепина* – 50–100 мг/сут. или *габапентина* – 100–300 мг/сут. При необходимости дозу можно увеличивать до достижения желаемого результата. Препаратами второго ряда для лечения подобных расстройств являются фенитоин, фенобарбитал, клоназепам, амитриптилин и др. Если такое лечение неэффективно, показана гормональная пульс-терапия.

У 80 % больных РС имеются расстройства мочеиспускания и только 15 % получают адекватную терапию [9]. С клинической точки зрения нарушения мочеиспускания у больных РС можно разделить на трудности удержания мочи и трудности опорожнения мочевого пузыря. Нередко имеется и сочетание этих рас-

стройств. Большинству больных с нарушенным мочеиспусканием можно помочь консервативно. При императивных позывах на мочеиспускание назначают: *толтеродин* (4 мг) и *оксибутинин* (2,5–10 мг через 12 часов) (уровень убедительности доказательств А), *амитриптилин* (25–50 мг), *нифедипин* (по 10 мг 3–4 раза в сут.). При трудностях опорожнения мочевого пузыря назначают α -блокатор – *теразозин* – 5–10 мг; побочным действием этого препарата является развитие ортостатической гипотензии. Можно применять средства, уменьшающие напряжение мышц наружного сфинктера мочевого пузыря – *тизанидин* (8 мг), *диазепам*. При неэффективности консервативной терапии показано хирургическое лечение.

При запорах для нормализации деятельности кишечника больным достаточно соблюдать определенную диету, потреблять больше жидкости (что не всегда возможно в случаях одновременных императивных позывов на мочеиспускание) или принимать слабительные препараты (лактозу).

Вслед за расстройствами мочеиспускания при РС обычно возникают и сексуальные нарушения. Эти расстройства могут быть следствием поражения определенных отделов ЦНС, возникать из-за других проявлений болезни (утомляемость, спастика, парезы), а также иметь психологическую основу. Сексуальные нарушения у мужчин проявляются расстройством эрекции, эякуляции, снижением либидо. У женщин они заключаются в невозможности достичь оргазма, в недостаточности lubricации и, реже, болезненном половом

акте. Сексуальные нарушения у женщин могут быть связаны и с нарушением чувствительности в области гениталий, а также с высоким тонусом в аддукторах бедер.

Поскольку сексуальные расстройства у больных РС могут иметь психогенную природу, большое значение имеет консультирование у сексопатолога и психолога. Следует принимать во внимание и то, какие препараты получает больной, так как многие из них могут влиять на сексуальные функции. Побочным эффектом лиорезала может быть снижение либидо, бензодиазепинов – нарушение эякуляции, трициклических антидепрессантов – нарушение эрекции и lubricации. Для лечения сексуальных расстройств у мужчин в последнее время все чаще применяют *силденафил*. Силденафил принимают в дозе 50–100 мг за 1 час до полового акта. Побочными действиями этого препарата являются головная боль, заложенность носа, покраснение лица, диспепсия. Силденафил абсолютно противопоказан больным с кардиальной патологией. Используют и вазоактивные препараты: *интрауретральные свечи с простагландином E₁*. Отсутствие lubricации у женщин можно компенсировать применением различных интравагинальных увлажнителей [8].

На всех этапах заболевания, как в стационарных, так и вне стационарных условиях, медикаментозная терапия должна быть дополнена **методами нейрореабилитации** – массажем, физиотерапевтическими процедурами, ЛФК и использованием различных приспособлений для коррекции двигательных нарушений. Чрезвычайно важна и социальная помощь больным РС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни нервной системы. 2-е изд. / Под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман. – М.: Медицина, 2001. – Т. 1, 2.
2. Гусев, Е. И. Рассеянный склероз / Е. И. Гусев, Т. Л. Демина, А. Н. Бойко. – М.: Нефть и газ, 1997.
3. Гусев, Е. И. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения / Е. И. Гусев, А. Н. Бойко. – М.: ООО «Губернская медицина», 2001.
4. Копаксон в лечении больных рассеянным склерозом / И. А. Завалишин, Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно и др. // Леч. нервн. болезн. – 2001. – № 2. – С. 2–4.
5. Протокол ведения больных «Рассеянный склероз». – М., 2005.
6. Рекомендации по использованию новых препаратов (тизабри, гилениа, мовектро) для патогенетического лечения рассеянного склероза. Всероссийское Общество Неврологов. Секция по демиелинизирующим заболеваниям. – М., 2011.
7. Саранов, А. А. Коррекция цефалгий и психовегетативных нарушений у больных рассеянным склерозом: автореф. ... канд. мед. наук / А. А. Саранов. – М., 2011.
8. Шмидт, Т. Е. Лечение рассеянного склероза / Т. Е. Шмидт // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 7–8. – С. 322–328.
9. Шмидт, Т. Е. Рассеянный склероз: руководство для врачей. 3-е изд. / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 272 с.

10. Achiron, A. Use of intravenous immunoglobulin in multiple sclerosis / A. Achiron, Y. Barak, I. Sarova-Pinhas // *BioDrugs*, 1998. – № 9. – P. 465–475.
11. Activated human T cells, B cells and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vivo and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? / M. Kerschensteiner, E. Gallmeier, I. Behrens, et al. // *J. Exp. Med.*, 1999. – № 189. – P. 865.
12. Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: a meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. / N. S. Roskell, E. A. Zimovets, C. E. Rycroft, et al. // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2012. – Apr 2. [Epub ahead of print].
13. BDNF and p145trkB in multiple sclerosis brain lesions: neuroprotective interactions between immune and neuronal cells? / C. Stadelman, M. Kerschensteiner, T. Misgeld, et al. // *Brain*. – 2002. – № 125. – P. 75–85.
14. Besser, M. Cutting edge: clonally restricted production of the neurotrophins brain-derived neurotrophic factor and neurtrophin-3 mRNA by human immune cells and Th1/Th2-polarized expression of their receptors / M. Besser, R. Wank // *J. Immunol.* – 1999. – № 162. – P. 6303–6306.
15. Bruck, W. The beneficial effects of glatiramer acetate in MS patients / W. Bruck. – ENS, Berlin, 2002.
16. Carroll, W. Clinical trials of multiple sclerosis therapies: improvement to demonstrate long-term patient benefit / W. Carroll // *Mult. Scl.* – 2009. – Vol. 15. – P. 951–995.
17. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis / P. Sorensen, C. Ross, K. Clemessen, et al. // *Lancet*, 2003. – 362. – P. 1184–1191.
18. Connor, P. O. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: An overview / P. O. Connor // *Supplement to Neurology*. – 2002. – № 59 (suppl. 3). – P. 6.
19. Dhib-Jalbut, S. The immunological effects of glatiramer acetate (Copaxone) in MS patients / S. Dhib-Jalbut. – ENS, Berlin, 2002.
20. Disease modifying therapies in multiple sclerosis / D. S. Goodin, E. M. Frohman, Jr. Carmany, et al. // *Neurology*. – 2002. – 58. – P. 169–178.
21. Effects of glatiramer acetate on T cell responses in patients with multiple sclerosis / A. Dressel, M. Gottschalk, A. Scheschonka, et al. – ENS, Berlin, 2002.
22. Efficacy of disease-modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic comparison / M. Freedman, B. Hughes, D. Mikol, // *Eur. Neurol.* – 2008. – Vol. 60. – P. 1–11.
23. For the Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. Treatment effects of monthly intravenous immunoglobulin on patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: further analysis of the Austrian Immunoglobulin in MS Study / F. Fazekas, F. Deisenhammer, Strasser-Fuchs, et al. // *Multiple Sclerosis*. – 1997. – № 3. – P. 137–142.
24. Glatiramer acetate demonstrates neuroprotective effects in MOG-induced chronic EAE in C57|b mice / D. Offen, Y. Gilgun-Sherki, V. Holdenberg, et al. – ENS, Berlin, 2002.
25. Gold, R. Adherence to treatment: value of patient support / R. Gold // *Cl. Trends in Neurol.* – 2005. – Vol. 1. – P. 11–14.
26. Hartung, H. Assessment and management of neutralizing antibodies in patients with multiple sclerosis / H. Hartung, F. Munshauer // *J. Neurol.* – 2004. – Vol. 251 (suppl. 2). – P. 40–42.
27. Hohlfeld, R. Mechanisms of action of glatiramer acetate / R. Hohlfeld // *Drugs in focus*. – 2002. – P. 5–9.
28. Humoral and cellular immune responses to Copolymer I in multiple sclerosis patients treated with Copaxone / Brenner T., Arnon R., Sela M., et al. // *J. Neuroimmunol.* – 2001. – Vol. 115 (issue I). – P. 152–160.
29. Mechanisms of immunomodulation of glatiramer acetate / B. Gran, L. R. Tranquill, M. Chen, et al. // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55. – P. 1704–1714.
30. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomised, observer-blind phase III trial: clinical results and three-year follow-up / H. P. Hartung, R. Gonsette and the MISM Study Group. // *Neurology*. – 1999. – № 52 (suppl. 2). – A. 290.
31. Multiple sclerosis / Ed. D. Paty, G. S. Ebers. – Philadelphia, 1998.
32. Multiple sclerosis / Ed. J. Kesselring. – Cambridge, 1997.
33. Multiple sclerosis therapeutics / Ed. R. A. Rudick, D. E. Goodkin. – London, 2000.
34. Multiple sclerosis: Comparison of copolymer-1-reactive T cell lines from treated and untreated subjects reveals cytokine shift from T helper 1 to T helper 2 cells / O. Neuhaus, Farina, A. Yassouridis, et al. // *PNAS*. – 2000. – Vol. 97, № 13. – P. 7452–7457.
35. Oral fingolimod (FTY720) has consistent, beneficial effects on disability progression outcomes in relapsing multiple sclerosis: 24-month, placebo-controlled results from phase III FREEDOMS study / L. Kappos, P. Calabresi, P. O. Connor, et al. // *J. Neurol.* – 2010. – Vol. 257 (suppl. 1). – S144. – P. 445.
36. Oral Fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis / L. Kappos, J. Antel, G. Comi, et al. // *New Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355, № 11. – P. 1124–1140.

37. Oral fingolimod (FTY720) reduces relapse rate in patients previously treated with disease-modifying therapies for multiple sclerosis and in patients who are treatment naive: subgroup analysis of data from a 24-month phase III study (FREEDOM) / R. Hohlfeld, P. Calabresi, P. O Connor, et al. // *J. Neurol.* – 2010. – Vol. 257 (suppl. 1). – S 21, O 76.
38. Oral fingolimod in intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis / J. A. Cohen, F. Barkhof, G. Comi, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – № 362. – P. 402–415.
39. Osinde, M. Phosphorylated FTY720 stimulates ERK phosphorylation in astrocytes via S1P receptors / M. Osinde, F. Mullershausen, K. Dev // *Neuropharm.* – 2007. – Vol. 52. – P. 1210–1218.
40. Perry, V. N. The role of axonal pathology in MS disability / V. N. Perry, S. T. Wooley, D. C. Anthony // *The international MS journal.* – 1999. – Vol. 6, №1. – P. 7–13.
41. Prediction of pharmacokinetic/pharmacodynamic behaviour in humans of LAS189913, a S1P1 receptors agonist, based on preclinical studies in three animal species / M. Dominguez, D. Casals, M. Sabate, et al. // *Mult. Scl.* – 2010. – Vol. 16 (suppl. 10). – S. 150. – P. 453.
42. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis / D. Amico, L. La Mantia, A. Rigamonti, et al. // *Cephalalgia.* – 2004. – № 11. – P. 980–984.
43. Radheb, S. Binding of glatiramer acetate to antigen presenting molecules: effect of blocking antibodies / S. Radheb, R. P. Lisak. – ENS, Berlin, 2002.
44. Randomized, comparative study of beta-interferon-1a treatment regimens in MS. The EVIDENCE trial / H. Panitch, D. S. Goodin, G. Francis, et al. // *Neurology*, 2002. – № 59. – P. 1496–1506.
45. Sela, M. Glatiramer acetate in the treatment of MS / M. Sela, D. Teitelbaum // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2001. – Vol. 2, 7. – P. 1149–1165.
46. Simon, J. H. From enhancing lesions to brain atrophy in relapsing MS / J. H. Simon // *J. Neuroimmunolog.* – 1999. – Vol. 98. – P. 7–15.
47. T cell immunity to copolymer 1 neuroprotection on the damaged optic nerve: possible therapy for optic neuropathies / J. Kipnis, E. Yoles, Z. Porat, et al. // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97, № 13. – P. 7446–7451.
48. T1 hypointense lesions in secondary progressive multiple sclerosis: effect of interferon-beta-1b treatment / F. Barkhof, J. H. Waebergh, M. Filippi, et al. // *Brain.* – 2001. – № 124. – P. 1396–1402.
49. The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis / J. R. Gee, J. Chang, A. B. Dublin, et al. // *Headache* 2005. – 45. – P. 670–677.
50. Vaccination for protection of retinal ganglion cells against death from glutamate cytotoxicity and ocular hypertension / Schori H., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98, № 6. – P. 3398–3403.
51. Vartanian, T. Impact of neutralizing antibodies on the clinical effect of interferon beta in multiple sclerosis / T. Vartanian, P. Sorensen, G. Rice // *J. Neurol.*, 2004. – Vol. 251 (suppl. 2). – P. 25–30.
52. Yong, V. W. Differential mechanisms of action of beta-interferon and glatiramer acetate in MS / V. W. Yong // *Neurology*, 2002. – № 59. – P. 802–808.
53. Zvartau-Hind M., Caon C., Zabad R., et al. Glatiramer acetate for multiple sclerosis: a comprehensive review of mechanisms and clinical efficacy // *Expert Rev Neurotherapeutics.* – 2002. – Vol. 2, 3. – P. 285–294.

ПРИМЕНЕНИЕ ТОПИРАМАТА (ТОПАМАКС) В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

Н. Я. Оруджев, Н. С. Можаров

**Кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом психиатрии,
психиатрии-наркологи ФУВ**

Эпилепсия – хроническое нервно-психическое полиэтиологическое заболевание, возникающее преимущественно в детском и юношеском возрасте, характеризующееся полиморфной клинической картиной, главные элементы которой:

- повторные, непровоцируемые эпилептические припадки;

- транзиторные (преходящие) психические расстройства;

- хронические изменения личности и характера, иногда достигающие степени деменции.

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных нервно-психических заболеваний. Заболеваемость эпилепсией составляет 50–70 на 100 тыс. человек, распространенность –