

# Современные представления о патогенезе и лечении рассеянного склероза

*И.А. Завалишин, А.В. Переседова*

Рассеянный склероз (РС) – хроническое демиелинизирующее заболевание ЦНС, известное уже достаточно давно. Эта проблема остается одной из самых актуальных в современной неврологии и в настоящее время, что объясняется высокой распространенностью заболевания среди лиц молодого трудоспособного возраста и неизбежным развитием на определенной стадии стойкой инвалидизации.

Последние годы ознаменовались внедрением в практику новых методов лечения РС, что обусловлено значительными достижениями в понимании патогенеза болезни. Классическое представление о РС как об аутоиммунном заболевании ЦНС, при котором доминирует иммунологически обусловленное повреждение миелина, претерпело значительные изменения. Выявление различных паттернов демиелинизации, варьирующих от преобладания воспалительных реакций до олигодендроглиопатии и аномальной ремиелинизации, а также доказательств аксонального повреждения не только в активных очагах, но и во внешне неизменном белом веществе сблизил РС с нейродегенеративными заболеваниями [22, 34].

Имунопатологические механизмы развития обострений при РС до-

статочно хорошо изучены [1, 2, 6, 15]. Они включают: а) активацию анергичных, неактивных Т-клеток типа CD4+ вне ЦНС; б) проникновение их через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ); в) образование тримолекулярного комплекса, включающего соответствующий рецептор активированной Т-клетки и аутоантиген, связанный с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости на антигенпрезентирующих клетках (в качестве последних выступают макрофаги и клетки глии). Проникшие в нервную систему аутореактивные Т-клетки и вторично активированные макрофаги и микроглия секретируют провоспалительные цитокины (интерферон  $\gamma$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$ , лимфотоксин и др.), которые, в свою очередь, в еще большей степени индуцируют и поддерживают воспалительные реакции и усиливают нарушения проницаемости ГЭБ. Помимо активации клеточного звена, в патогенез РС вовлекается и гуморальное звено иммунитета, активируется система комплемента. Несмотря на то что клиническое течение РС на начальных этапах обычно характеризуется чередованием обострений и ремиссий, иммуно-воспалительный процесс в целом характеризуется постоянным течением.

В результате каскада иммунологических и биохимических нарушений развивается повреждение миелина и олигодендроцитов. На более поздних этапах патологического процесса активируются неспецифические механизмы: фагоцитоз поврежденных структур и пролиферация глиальных элементов. Однако помимо развития воспалительных реакций, демиелинизирующего процесса и глиальных на-

рушений, в последние годы при РС большое внимание уделяют и вовлечению в процесс аксонов. Именно аксональное повреждение при РС считают ответственным за развитие необратимого неврологического дефицита и трансформацию ремиттирующего течения с лабильностью симптомов во вторично-прогрессирующее [34].

Постепенное повреждение аксонов, развивающееся вследствие воспалительных реакций, начинается на ранних этапах, возможно, уже с самого начала заболевания. При этом вначале, при ремиттирующем течении, аксональное повреждение слабо влияет на клиническую картину в связи с компенсаторными возможностями ЦНС. Эпизоды клинического ухудшения во время обострения с последующим частичным или полным регрессом вызваны воспалением, отеком и демиелинизацией – процессами, которые (в отличие от аксонального повреждения) хотя бы частично обратимы. Однако через несколько лет в результате нарастающего повреждения аксонов, которое достигает определенного порога, заболевание приобретает неуклонно прогрессирующее течение.

Рассматривается несколько наиболее вероятных причин деструкции аксонов при РС. Механизмом прямой иммунологической атаки аксонов при РС считают экспрессию на них молекулы I класса главного комплекса гистосовместимости, что делает их уязвимыми к цитотоксическому влиянию Т-лимфоцитов типа CD8+ [23]. Развитие аксональной дегенерации, обусловленной воспалительными реакциями, может быть связано с различными факторами [30]:

**Игорь Алексеевич Завалишин** – докт. мед. наук, проф., руководитель нейроинфекционного отделения ГУ НИИ неврологии РАМН, руководитель Научно-методического центра по рассеянному склерозу МЗ и СР РФ.

**Анастасия Вячеславовна Переседова** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник нейроинфекционного отделения ГУ НИИ неврологии РАМН.

- увеличением внеклеточного давления при воспалительном отеке;
- эксайтотоксическим повреждением в результате воздействия возбуждающей аминокислоты глутамата (продуцируемой активированными макрофагами и микроглией) на олигодендроглиальные AMPA-рецепторы;
- выделением провоспалительных цитокинов.

Кроме этого, аксоны особенно подвержены дегенеративным изменениям при воздействии оксида азота, продуцируемого в больших концентрациях в месте развития воспалительных реакций; это особенно проявляется в момент электрической активности, сопровождающейся наиболее высокими метаболическими потребностями. Нарушение функций митохондрий, развивающееся в данной ситуации, приводит к нарушению ионного гомеостаза с последующей кальций-опосредованной дегенерацией аксонального цитоскелета. Участие ионов кальция в аксональной патологии подтверждается также обнаружением порообразующей субъединицы нейрональных вольтаж-зависимых кальциевых каналов в аксонах в активных очагах демиелинизации при РС, что может приводить к увеличению концентрации внутриклеточного кальция и ионной нестабильности [20].

Однако дегенеративные изменения аксонов возможны и при хроническом демиелинизирующем процессе за счет нарушения миелин-аксональных взаимодействий и трофического влияния олигодендроглиоцитов, в частности модулирующего воздействия миелин-ассоциированного гликопротеина и протеолипидного протеина. Механизмы их трофического влияния на аксон различны, однако при дефиците обоих упомянутых белков аксональная патология развивается в нодальной области с поражением аксонального цитоскелета [34].

Другим важным аспектом аксонально-глиальных взаимодействий является воздействие трофических факторов. Так, в группе больных РС с ранним началом и тяжелым течением болезни были выявлены мутации, при-

водящие к отсутствию цилиарного нейротрофического фактора [9]. Аналогичное влияние на течение заболевания описано и у пациентов с аллелем  $\epsilon 4$  аполипопротеина E, у которых отмечены раннее начало, более высокая частота обострений и более быстрое прогрессирование болезни [12]. Эти данные свидетельствуют о том, что, независимо от иммуноопосредованного повреждения миелина и аксонов, генетически детерминированная структурная и молекулярная целостность аксонально-глиальных взаимодействий имеет важное значение при демиелинизирующем процессе.

Таким образом, нарушение аксонально-глиальных взаимосвязей, сопровождающееся изменением распределения ионных каналов и их проницаемости с нарушением кальциевого гомеостаза в аксоне, приводит к активации кальций-зависимых протеаз, деградации цитоскелета, уменьшению аксонального транспорта и, наконец, повреждению аксонов, что является универсальным механизмом и при других заболеваниях ЦНС [21].

Исходя из этих данных развитие неврологического дефицита при РС рассматривают с точки зрения двух патогенетических механизмов: обратимой острой воспалительной демиелинизации, доминирующей при обострении заболевания при ремиттирующем течении РС, и необратимой аксональной дегенерации, преобладающей при вторично-прогрессирующем течении [34].

Эти же изменения обуславливают и развитие атрофических процессов в ЦНС при РС. Во-первых, сама демиелинизация ведет к потере компактного миелина и, следовательно, паренхимы мозга. Во-вторых, в результате повреждения аксонов в острых очагах демиелинизации вторично развивается аксональная дегенерация. Наконец, уменьшение калибра аксонов происходит в условиях хронически текущего демиелинизирующего процесса вследствие дефосфорилирования нейрофиламентов. Как демиелинизация, так и аксональное повреждение при РС вызывают нарушение проведе-

ния импульса по нервному волокну, связанное с изменением "репертуара" и распределения экспрессируемых в аксолеме ионных каналов, что и является причиной непосредственного развития клинических проявлений.

Восстановление проведения и частичный или полный регресс симптомов при РС обусловлены уменьшением выраженности иммунологических воспалительных реакций, адаптивными кортикальными изменениями. Не исключается и возможность ремиелинизации, однако наиболее доказанным считают восстановление проведения импульса в очагах демиелинизации за счет перераспределения натриевых каналов со сменой сальтаторного типа проведения на постоянное, характерное для немиелинизированных волокон; это обеспечивается реорганизацией аксональной мембраны за счет образования в ней скоплений натриевых каналов [35]. Альтернативным вариантом представляется обеспечение проведения потенциала действия по аксонам небольшого диаметра даже с небольшой плотностью натриевых каналов.

Однако роль ионных каналов в развитии клинических симптомов при демиелинизирующих заболеваниях определяется не только пространственным распределением в аксолеме, но и нарушением их функций под влиянием различных блокирующих факторов, в том числе цитокинов, провоспалительных медиаторов и антител (например, интерлейкина-2, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , антител к ганглиозидам GM1, веществ-доноров оксида азота) [31]. Кроме этого, в последние годы из спинномозговой жидкости больных РС выделен пентапептид эндокаин, оказывающий блокирующее действие на натриевые каналы.

Некоторые симптомы при РС (в частности, мозжечковые расстройства) рассматриваются как результат приобретенной транскрипционной каналопатии: у больных показано, в частности, нарушение транскрипции нормального гена и изменение функций соответствующего белка [36].

Патофизиологические особенности демиелинизированных аксонов

обуславливают их повышенную восприимчивость к различным эндогенным и экзогенным воздействиям, приводящую к появлению транзиторных неврологических нарушений или нарастанию существующих симптомов. При этом наиболее характерной является чувствительность к повышению температуры. Тепловые реакции объясняются усилением нарушения проведения в частично демиелинизированных волокнах, что вероятнее всего связано с дисфункцией термозависимой кинетики ионных каналов, которые при повышении температуры начинают быстрее функционировать (открываться и закрываться) [28].

В результате проведенного в НИИ неврологии РАМН комплексного электрофизиологического обследования больных РС универсальность изменений патофизиологических характеристик демиелинизированных аксонов на фоне тепловой реакции подтверждена при нейрофизиологических исследованиях (зрительные и соматосенсорные вызванные потенциалы, стабилметрия). Изменения регистрируемых параметров зрительных вызванных потенциалов на фоне кратковременной тепловой пробы, выявленные у больных в активной стадии болезни или у пациентов с вторично-прогрессирующим РС и отсутствующие у больных в стадии ремиссии, свидетельствуют о зависимости чувствительности демиелинизированных аксонов к тепловому воздействию от активности демиелинизирующего процесса [5]. Достоверное снижение концентрации натрия и калия и повышение уровня глутамата в плазме крови после тепловой пробы, а также корреляционная связь между изменениями уровней натрия и глутамата в крови свидетельствуют о том, что лабильность неврологических симптомов при РС обусловлена также системным нарушением электролитного и нейротрансмиттерного гомеостаза.

Особое место занимает первично-прогрессирующий вариант течения РС, имеющий клинические, генетические, иммунобиохимические, нейровизуализационные и морфологические отличия от ремиттирующего и вто-

рично-прогрессирующего вариантов. Об этом свидетельствуют как многочисленные литературные данные [13, 29], так и результаты наших собственных исследований, проведенных у 450 больных с достоверным (по критериям С. Poser et al., 1983) диагнозом РС. Выявленные отличия позволяют предполагать наличие при первично-прогрессирующем РС особых патогенетических механизмов. В их числе рассматривают первичное поражение олигодендроглиоцитов, вторичную демиелинизацию при отсутствии ремиелинизации и признаков воспаления, а также диффузную аксональную патологию, которые могли бы обусловить постепенное нарастание неврологического дефицита с самого начала заболевания.

Исходя из приведенных представлений о патогенезе РС основными направлениями его лечения являются:

- купирование обострений демиелинизирующего процесса;
- модулирование течения болезни;
- симптоматическое лечение (это весьма немаловажная составляющая лечения РС, поскольку устранение таких инвалидирующих симптомов, как, например, спастичность или тазовые нарушения, значительно улучшает качество жизни пациентов).

Одним из стандартных положений в терапии РС в настоящее время является применение глюкокортикостероидов (внутривенная пульс-терапия метилпреднизолоном), положительно влияющих на скорость восстановления неврологических нарушений при обострении болезни [14]. В большинстве случаев подобный курс приводит к значительному или полному регрессу неврологических симптомов; иногда при тяжелом обострении РС дополнительно требуется последующее назначение таблетированного метилпреднизолона. Кроме этого, пульс-терапию используют и при ухудшении состояния на фоне вторичного прогрессирования неврологических симптомов. При первично-прогрессирующем РС она, как правило, не дает эффекта (есть лишь единичные публикации об

уменьшении неврологического дефицита на фоне лечения высокими дозами метилпреднизолона при данном варианте РС).

Для купирования тяжелых обострений РС может использоваться плазмаферез: показана высокая эффективность его применения в сочетании с внутривенным введением метилпреднизолона, что наиболее целесообразно при выраженном неврологическом дефиците, особенно при нарушении жизненно важных функций.

Основным принципом терапии, модулирующей течение РС, считается максимально раннее ее назначение для предотвращения (снижения частоты) обострений, стабилизации состояния, предупреждения трансформации в прогрессирующее течение (при ремиттирующем РС), а также замедления нарастания инвалидизации при вторично-прогрессирующем РС. С этой целью общепризнанным является назначение следующих иммуномодулирующих препаратов: 1) интерфероны  $\beta$  (ИФН- $\beta$ 1b – бетаферон и ИФН- $\beta$ 1a – ребиф для подкожного введения, авонекс для внутримышечного введения); 2) глатирамера ацетат (Копаксон-Тева). Внедрение в широкую клиническую практику этих иммуномодуляторов явилось настоящим “прорывом” в лечении РС.

Указанные препараты имеют разные механизмы действия. Так, терапевтические эффекты ИФН- $\beta$  связаны с плейотропными эффектами на иммунную систему и ГЭБ: угнетением пролиферации и активации воспалительных клеток; изменением цитокинового профиля в сторону противовоспалительного фенотипа; угнетением продукции интерферона  $\gamma$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$ ; влиянием на презентирование антигенов; уменьшением поступления лейкоцитов в ЦНС через ГЭБ [19]. Предполагаемые механизмы действия глатирамера ацетата включают конкуренцию с основным белком миелина за связывание с молекулой II класса главного комплекса гистосовместимости, участвующей в презентировании антигенов, а также активацию Th2-фенотипа Т-клеток

CD4+, пересекающих ГЭБ и секретирующих противовоспалительные цитокины (интерлейкин-4, интерлейкин-10, трансформирующий фактор роста  $\beta$  и др.); это приводит к угнетению аутоиммунного ответа на множественные антигены миелина [24].

Для каждого из этих препаратов при ремиттирующем РС проведены двойные слепые плацебоконтролируемые клинические исследования, продемонстрировавшие их положительное влияние на активность патологического процесса как по клиническим, так и по нейровизуализационным данным. Одним из основных параметров, определяющих эффективность терапии, явилось снижение числа обострений РС (за 2 года лечения бетафероном – на 34%, ребифом в дозе 44 мкг 3 раза в неделю – на 33%, ребифом в дозе 22 мкг 3 раза в неделю – на 27%, авонексом – на 18%, Копаксоном – на 29%) [17, 18, 27, 33]. При МРТ в разных исследованиях оценивались различные показатели (количество и объем демиелинизирующих очагов в режиме T2; количество очагов демиелинизации, накапливающих контрастное вещество и др.), при этом уменьшение выраженности иммуновоспалительных реакций было продемонстрировано для каждого из указанных препаратов.

Кроме этого, для ребифа и авонекса при ремиттирующем РС также показано замедление прогрессирования неврологического дефицита по шкале EDSS. При исследовании эффективности Копаксона и бетаферона также отмечено замедление нарастания неврологических нарушений, однако указанные изменения не были статистически значимыми.

Как уже отмечалось, целью модулирующей терапии при вторичном прогрессировании РС является предупреждение обострений и стабилизация неврологических нарушений. Так, по результатам Европейского исследования эффективности бетаферона показано достоверное замедление темпов нарастания инвалидизации пациентов (по шкале EDSS) независимо от исходной степени неврологических нарушений и наличия обострений до

или во время исследования; также выявлено уменьшение числа больных с прогрессированием неврологического дефицита. Как и при ремиттирующем РС, отмечено уменьшение выраженности иммуновоспалительных реакций – клинически (снижение числа обострений) и по данным МРТ (уменьшение объема очагов демиелинизации и числа новых активных очагов) [11].

Назначение ребифа при вторично-прогрессирующем РС также сопровождалось снижением частоты обострений, уменьшением количества очагов демиелинизации и объема всех очагов по данным МРТ. Однако замедление прогрессирования инвалидизации (по шкале EDSS) выявлено только у женщин и не отмечено у мужчин. По сравнению с плацебо при лечении ребифом отмечена меньшая частота случаев прогрессирования симптомов в группе больных, имевших обострения в течение последних 2 лет (в отличие от больных без обострений) [32].

Исходя из принципа раннего назначения иммуномодулирующей терапии был организован и проведен ряд мультицентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований эффективности иммуномодуляторов при первой клинической атаке РС. Так, при назначении авонекса и ребифа в стандартных дозах в течение 2–3 лет у пациентов с первым клиническим эпизодом, предполагающим наличие демиелинизирующего заболевания, за время терапии отмечено уменьшение частоты случаев, в которых развился клинически достоверный РС [10, 16]. Положительный эффект был подтвержден и результатами МРТ. Данные исследования показывают, что лечение ИФН- $\beta$ 1а замедляют развитие клинически достоверного РС у пациентов в группе риска.

Помимо эффективности, весьма значима также и безопасность назначения лекарственных средств. Из побочных эффектов при лечении интерферонами отмечают: гриппоподобные (лихорадка, головные и мышечно-суставные боли), местные (гиперемия, болезненность), сердечно-сосудистые

(гипотензия, тахикардия и аритмии) и гематологические (лейкопения, тромбоцитопения) реакции; изменения функции печени (повышение уровня билирубина, трансаминаз); неврологические симптомы (нарастание спастичности, реже – усугубление другой неврологической симптоматики на фоне гриппоподобных явлений). Нечастым, но серьезным побочным эффектом является также депрессия с суицидальными мыслями. Однако детальный анализ частоты депрессивных нарушений не выявил повышения их риска при указанной выше иммуномодулирующей терапии [26]. Предполагается, что лечение интерферонами  $\beta$  может индуцировать или обострять существовавшие ранее психические симптомы. Обсуждается возможность того, что побочные эффекты интерферонов (утомляемость, астения, гипотили гиперфункция щитовидной железы) могут напоминать депрессивные нарушения, тем самым приводя к ложной диагностике депрессии. Кроме этого, в начале иммуномодулирующей терапии большинство пациентов возлагают неоправданные надежды на данный вид лечения, что может впоследствии привести к унынию, крушению надежд и ошибочно восприниматься как депрессия [25].

Наиболее частые побочные эффекты глатирамера ацетата – местные реакции, однако возможно развитие и общих системных побочных эффектов, включающих клинические проявления вазодилатации, боли в груди, одышку, учащенное сердцебиение, состояние тревоги.

К настоящему моменту обобщен и российский опыт 2-летнего лечения больных РС в 14 клиниках страны препаратами ребиф-22 мкг и Копаксон, а также опыт годичной терапии бетафероном.

Лечение препаратом ребиф-22 мкг в течение 2 лет по стандартной схеме получали 176 больных РС. В подгруппе больных с ремиттирующим РС (74 человека) при сравнении числа обострений за 2 года, предшествующих назначению ребифа, с таким же периодом непрерывного лечения этим препара-



том отмечено статистически значимое уменьшение количества эксацербаций (на 82%) за время терапии. У другой группы пациентов (26 человек) наблюдался небольшой перерыв лечения (около 3 мес), связанный со сбоями в поставке препарата; при этом среднее число обострений на втором году (на начало которого пришелся перерыв лечения) было в 5 раз выше, чем на первом году непрерывного лечения. При вторично-прогрессирующем РС (21 человек) с низким числом обострений до назначения ребифа и на фоне лечения значимых отличий по частоте эксацербаций не отмечено, в то время как в подгруппе с исходно высокой частотой обострений (11 человек) на фоне терапии ребифом отмечено значимое уменьшение количества эксацербаций (на 68%). При динамической оценке тяжести неврологического дефицита по шкале EDSS за 2 года лечения препаратом ребиф в подгруппе больных с ремиттирующим РС отмечено отсутствие нарастания симптомов к моменту завершения 2 лет терапии; в то же время при вторично-прогрессирующем РС получены противоречивые данные: в подгруппе без перерыва лечения не выявлено нарастания степени инвалидизации пациентов, а в подгруппе с перерывом лечения зафиксировано ее увеличение. Отмечена хорошая переносимость терапии ребифом-22 мкг со снижением частоты встречаемости побочных эффектов в динамике – за счет уменьшения частоты как случаев гриппоподобного синдрома, так и местных реакций.

Терапию препаратом Копаксон по стандартной схеме получали 177 больных РС (ремиттирующий РС – 145 человек, вторично-прогрессирующий РС – 32 человека). За 2 года лечения Копаксоном при ремиттирующем РС отмечено уменьшение числа обострений (на 62%), уменьшение тяжести обострений за счет увеличения числа легких обострений и уменьшения количества умеренных и тяжелых эксацербаций; это, в свою очередь, привело к уменьшению необходимости проведения стероидной терапии и плазмафереза

по сравнению с 2 годами до назначения данного иммуномодулятора. При оценке динамики тяжести неврологических нарушений за 2 года лечения при ремиттирующем РС выявлено уменьшение инвалидизации пациентов. При вторично-прогрессирующем РС за 2 года лечения Копаксоном впервые показано снижение числа обострений (на 54%) и предупреждение нарастания выраженности неврологического дефицита (по шкале EDSS). На любом этапе лечения Копаксоном преобладало число больных без побочных эффектов; кроме этого в динамике также наблюдается уменьшение числа больных, отмечавших нежелательные местные и общие реакции.

Лечение препаратом бетаферон в течение одного года проводилось 87 пациентам по стандартной схеме. Отмечено значимое уменьшение числа обострений как при ремиттирующем течении болезни (46 человек) – на 72%, так и при вторично-прогрессирующем РС (41 человек) – на 62%. Кроме этого, при ремиттирующем РС показано уменьшение тяжести обострений и предупреждение нарастания степени инвалидизации пациентов. Если в начале терапии бетафероном большинство больных отмечало побочные эффекты, то в дальнейшем частота их встречаемости уменьшалась, прежде всего за счет снижения числа случаев гриппоподобного синдрома.

Таким образом, полученные данные согласуются с результатами мультицентровых клинических исследований и подтверждают высокую эффективность и хорошую переносимость современных патогенетических методов лечения как при ремиттирующем, так и при вторично-прогрессирующем РС. Кроме этого, показана необходимость непрерывного курса лечения указанными препаратами.

Основной нерешенной проблемой терапии интерферонами является разработка к ним антител, функциональное значение которых неясно; за счет данного фактора не исключается возможность снижения клинической эффективности ИФН-β. При этом три

препарата ИФН-β обладают различной степенью иммуногенности. Так, было показано, что на фоне лечения пациентов с ремиттирующим РС в течение 6–18 мес риск развития устойчивого образования антител к ИФН-β в группе бетаферона составил 31%, в группе ребифа – 15%, а в группе авонекса – статистически значимо меньше по сравнению с двумя другими ИФН-β (всего 2%) [8].

Учитывая иммуногенность, побочные эффекты, показания и противопоказания к каждому из препаратов, модулирующих течение РС, при назначении данной терапии необходим индивидуальный подход.

В последние годы опубликованы результаты испытаний внутривенного введения иммуноглобулина G в ограниченных группах больных РС. Они свидетельствуют о возможном снижении числа обострений при ремиттирующем течении болезни, что делает перспективным дальнейшее изучение возможности применения иммуноглобулина G при РС. Однако в настоящее время отсутствие больших контролируемых клинических исследований, ограниченность данных МРТ, отсутствие четко установленной схемы введения при высокой стоимости препарата являются основными проблемами в применении иммуноглобулина G при РС.

Открытым остается вопрос об использовании цитостатиков в лечении прогрессивных форм РС. Так, было показано, что азатиоприн не влияет на скорость инвалидизации, тогда как митоксантрон, циклофосфамид, метотрексат, циклоспорин могут давать положительный эффект у пациентов с прогрессивным РС [14]. Однако при применении препаратов данной группы необходимо учитывать выраженность побочных эффектов и соотношение их возможного положительного влияния и токсичности.

В настоящее время активно продолжается разработка и других новых методов терапии РС, направленных на различные звенья патогенеза заболевания (клеточную адгезию и трансэндотелиальную миграцию, нейропротекцию, ремиелинизацию и др.).

Назначение терапии, модулирующей течение РС, сопряжено с проблемой согласия пациента на длительное непрерывное лечение. Так, в недавно опубликованном сообщении ВОЗ указано, что плохая приверженность длительной терапии хронических заболеваний является мировой проблемой. В развитых странах примерно половина пациентов с хроническими заболеваниями прекращают прием лекарственных препаратов через 1 год. При РС установлено, что каждый третий пациент прерывает иммуномодулирующую терапию в течение 5 лет, а наиболее высокий процент прекращения лечения (10–20%) приходится на первые 6 мес. В данной ситуации необходимо принимать во внимание характеристики РС, такие как непредсказуемость течения болезни с длительными периодами “невидимого” прогрессирования, а также профилактическую направленность лечения. У пациента может возникнуть впечатление, что те или иные побочные эффекты перевешивают терапевтическое действие препарата, которое невозможно оценить немедленно.

Прекращение терапии вследствие “неощутимости” эффекта часто является результатом нереальных ожиданий, в частности – надежды на уменьшение выраженности стойкого неврологического синдрома. Более реалистичная оценка пациентами своих перспектив может быть достигнута тщательным разъяснением им сущности болезни, ее течения и исходов (в том числе без терапии), а также эффекта иммуномодулирующего лечения.

Большое значение в лечении больных РС имеет всесторонняя поддержка пациента и его семьи неврологами, психотерапевтами, нейропсихологами, медицинскими сестрами, обществами больных РС, а также адекватная трудовая и социальная реабилитация.

### Список литературы

1. Гусев Е.И. и др. Рассеянный склероз. М., 1997.
2. Завалишин И.А., Захарова М.Н. // Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Под ред. Гусева Е.И. и др. М., 2004. С. 60.
3. Завалишин И.А. и др. // Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Под ред. Гусева Е.И. и др. М., 2004. С. 181.
4. Кротенкова М.В. Состояние вещества головного мозга и ликворной системы при рассеянном склерозе (клинико-магнитно-резонансно-томографическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002..
5. Переседова А.В. и др. // Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Под ред. Гусева Е.И. и др. М., 2004. С. 108.
6. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики / Под ред. Завалишина И.А., Головкина В.И. М., 2000.
7. Хайдаров Б.Т. Патогенетические механизмы рассеянного склероза и вопросы иммунокорригирующей терапии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1998.
8. Bertolotto A. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2002. V. 73. P. 148.
9. Ciess R. et al. // Arch. Neurol. 2002. V. 59. P. 407.
10. Comi G. et al. // Lancet. 2001. V. 357. P. 1576.
11. European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS // Lancet. 1998. V. 352. P. 1491.
12. Fazekas F. et al. // Neurology. 2001. V. 57. P. 853.
13. Ge Y. et al. // Radiology. 2000. V. 214. P. 665.
14. Goodin D.S. et al. // Neurology. 2002. V. 58. P. 169.
15. Hohlfeld R. // Brain. 1997. V. 120. P. 865.
16. Jacobs L.D. et al. // N. Engl. J. Med. 2000. V. 343. P. 898.
17. Jacobs L.D. et al. // Ann. Neurol. 1996. V. 39. P. 285.
18. Johnson K.P. et al. // Neurology. 1995. V. 45. P. 1268.
19. Johnson K.P., Calabresi P.A. // Handbook of Multiple Sclerosis. 3rd ed. / Ed. by Cook S.D. New York, 2001. P. 503.
20. Kornek B. et al. // Brain. 2001. V. 124. P. 1114.
21. LoPachin R., Lehning E. // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1997. V. 143. P. 233.
22. Lucchinetti C. et al. // Brain Pathol. 1996. V. 6. P. 259.
23. Neumann H. et al. // Science. 1995. V. 269. P. 549.
24. Panitch H. // Handbook of Multiple Sclerosis. 3rd ed. / Ed. by Cook S.D. New York, 2001. P. 541.
25. Patten S.B. // J. Neurosci. 2001. V. 26. P. 66.
26. Patten S.B. et al. // Multiple Sclerosis. 2003. V. 9. P. 616.
27. PRISMS Study Group // Lancet. 1998. V. 352. P. 1498.
28. Rasminsky M. // Arch. Neurol. 1973. V. 28. P. 287.
29. Redmond I.T. et al. // Acta Neurol. Scand. 2000. V. 102. P. 99.
30. Rieckmann P., Maurer M. // Curr. Opin. Neurol. 2002. V. 15. P. 361.
31. Smith K.J., Hall S.M. // Curr. Opin. Neurol. 2001. V. 14. P. 289.
32. SPECTRIMS Study Group // Neurology. 2001. V. 56. P. 1496.
33. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group // Neurology. 1993. V. 43. P. 655.
34. Trapp B.D. et al. // Neuroscience. 1999. V. 5. P. 48.
35. Waxman S.G. // Handbook of Multiple Sclerosis. 3rd ed. / Ed. by Cook S.D. New York, 2001. P. 257.
36. Waxman S.G. // Neuroscience. 2001. V. 2. P. 652.



**АТМОСФЕРА**  
*Atmosphere*  
**Посетите наш сайт!**

На сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru) вы найдете электронную версию нашего журнала, а также журналов “Нервы”, “Атмосфера. Кардиология”, “Легкое сердце”, “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, “Лечебное дело”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ).