

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра неврологии и нейрохирургии

**Е.В. Мазуренко, В.В. Пономарев**

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНО–  
ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО  
РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО  
2020

УДК 616.832-004.2-07-08(075.9)

ББК 56.12я73

П 56

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС государственного учреждения образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
протокол № 3 от 24.04.2020

#### **Авторы:**

*Мазуренко Е.В.*, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук

*Пономарев В.В.*, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук, профессор

#### **Рецензенты:**

*Сидорович Э.К.*, профессор кафедры нервных и нейрохирургических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук

*Кафедра* неврологии и нейрохирургии с курсом медицинской реабилитации и психиатрии УО «Гомельский государственный медицинский университет»

#### **Мазуренко, Е.В.**

П 56      Диагностика и лечение первично–прогрессирующего рассеянного склероза: учеб.-метод. пособие/ Е. В. Мазуренко, В. В. Пономарев. – Минск: БелМАПО, 2020. – 40с.

ISBN 978-985-584-462-5

В учебно-методическом пособии представлены современные сведения, касающиеся этиопатогенеза, клинической картины, диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и прогноза первично-прогрессирующего рассеянного склероза.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальности «Неврология», а также повышения квалификации врачей-неврологов, врачей-радиологов, врачей общей практики, врачей-терапевтов.

УДК 616.832-004.2-07-08(075.9)

ББК 56.12я73

**ISBN 978-985-584-462-5**

© Мазуренко Е.В., Пономарев В.В., 2020

© Оформление БелМАПО, 2020

## ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) является хроническим прогрессирующим заболеванием центральной нервной системы, поражающим преимущественно людей молодого возраста. Заболевание приводит к ранней инвалидизации и ограничению жизненных возможностей пациентов, требует больших расходов на диагностику, лечение, реабилитацию и социальную помощь, что делает проблему РС социально и экономически значимой.

В мире насчитывается около 2,5 миллионов пациентов с РС. В Беларуси зарегистрировано более 4 тыс. пациентов с данным диагнозом. По показателю распространенности заболевания наша страна относится к зоне высокого риска развития РС (56,7 на 100 тысяч населения в 2018 г.).

В настоящее время выделяют три основных варианта течения РС: рецидивирующе-ремиттирующий (РРС), первично-прогрессирующий (ППРС) и вторично-прогрессирующий РС (ВППРС). ППРС является редким клиническим типом течения рассеянного склероза, встречающимся в структуре заболевания только в 10-15% случаев. ППРС впервые выделен в отдельный тип болезни *D. McAlpine* и соавт. в 1955 году. Диагностика этой формы РС вызывает наиболее значительные трудности как в нашей стране, так и за рубежом. Это обусловлено как объективными трудностями, так и проблемами, связанными с недостаточными знаниями практическими неврологами критериев диагноза ППРС, отсутствием «готовности» распознать и правильно интерпретировать симптомы. По этой и многим другим причинам неврологи в Беларуси крайне редко ставят диагноз ППРС или же установление диагноза ППРС производится на поздних стадиях, когда степень инвалидизации так высока, что назначение патогенетической терапии оказывается неэффективным. В большинстве случаев врачи переписывают в течение многих лет из одного медицинского документа в другой чрезвычайно аморфный диагноз «Демиелинизирующее заболевание ЦНС», который не отражает реального состояния пациентов, и, главное, не позволяет назначить им адекватное лечение.

Несмотря на схожесть клинической картины ППРС с классическими вариантами течения заболевания (РРС и ВППРС), этот фенотип существенно отличается по патогенезу, неврологической симптоматике, скорости прогрессирования, результатам нейровизуализации, подходам к лечению и прогнозу.

Многолетний опыт лечебной деятельности и педагогической работы на кафедре неврологии и нейрохирургии Белорусской медицинской академии последипломного образования позволил сформулировать те особенности заболевания, которые позволят неврологам своевременно выставить диагноз ППРС и назначить необходимую таким пациентам терапию. Подготовка к публикации настоящих методических рекомендаций имеет важную цель, а именно, подготовить врачебную аудиторию к решению существующей проблемы – ранней диагностике данной формы РС.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
ВПСР – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз  
ЗСОНМ – заболевания спектра оптиконеуромиелита  
КИС – клинически изолированный синдром  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит  
ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза  
ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РИС – радиологически изолированный синдром  
РРС – ремиттирующий рассеянный склероз  
РС – рассеянный склероз  
СМЖ – спинномозговая жидкость  
ЦНС – центральная нервная система  
NEDA – (англ. No Evidence of Disease Activity or worsening) нет данных, свидетельствующих об активности заболевания или ухудшении  
EDSS – (англ. Expanded Disability Status Scale) расширенная шкала оценки степени инвалидизации

## КЛАССИФИКАЦИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

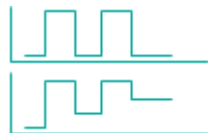
В настоящее время не принято ранее используемое выделение клинических форм РС, основанное на ведущих неврологических симптомах болезни (цереброспинальная форма, оптическая, мозжечковая, спинальная), поскольку данные инструментальных методов исследования свидетельствуют о поражении нескольких отделов ЦНС при каждой из этих форм.

Используемая в настоящее время классификация РС основана на **типе течения заболевания**, что важно для практических целей – выбора адекватной терапии.

*Выделяют 3 клинические формы рассеянного склероза:*

- 1** Рецидивирующе-ремиттирующий РС (РРС)      **2** Вторично-прогрессирующий РС (ВПРС)      **3** Первично-прогрессирующий РС (ППРС)

### РРС



Классическое волнообразное течение с периодами обострений и ремиссий, полным или частичным восстановлением функций после обострения и отсутствием нарастания симптомов в периоды ремиссий

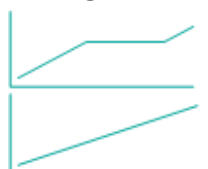
### ВПРС



Развивается у части пациентов по мере течения заболевания, характеризуется нарастанием клинической симптоматики в период между обострениями, Частота трансформации в ВПРС увеличивается по мере длительности заболевания. Выделяют два варианта ВПРС:

- Вторично-прогрессирующий РС с обострениями
- Прогрессирование без обострений

### ППРС



Характеризуется прогрессирующим нарастанием неврологического дефицита с момента дебюта заболевания, без четких обострений (возможны лишь периодические эпизоды стабилизации состояния) на протяжении не менее 1 года

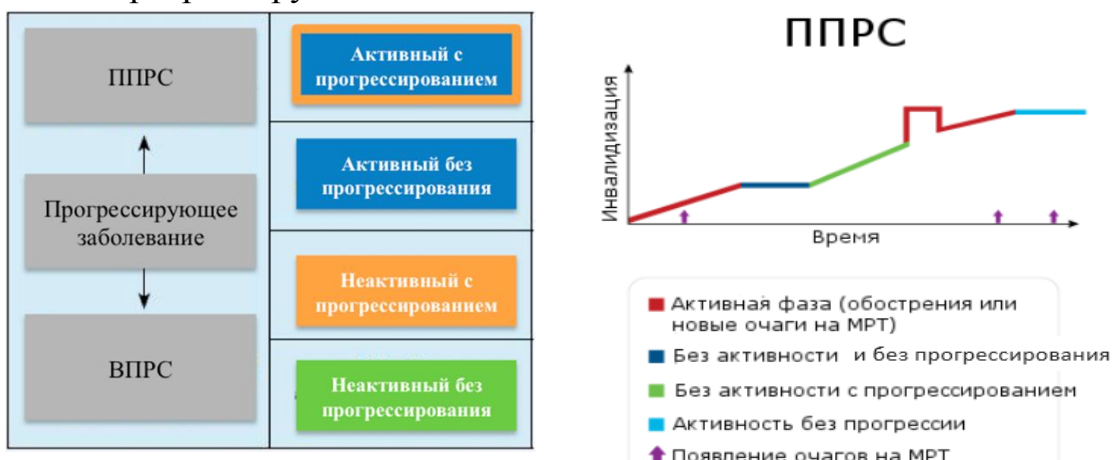
Согласно новой фенотипической классификации (Lublin, 2014) первая клиническая атака заболевания обозначается как **«клинически изолированный синдром»** (КИС). Это первый и единственный клинический эпизод нарушения неврологических функций, длящийся свыше 24 часов, при котором имеющиеся данные клинической и МРТ-картины не удовлетворяют критериям диагностики РС (критерии МакДональда, 2017) и, соответственно, не позволяют на данный момент выставить диагноз РС. КИС может быть **монофокальным** (клинически поражена одна функциональная система) или **мультифокальным** (клинически вовлечено несколько функциональных систем, например, пирамидная и мозжечковая), что определяется исходя из имеющейся неврологической симптоматики, а не по данным МРТ.

Наличие изменений при МРТ, типичных для РС, при отсутствии какой-либо клинической симптоматики обозначаются как **«радиологически изолированный синдром»** (РИС).

## ДЕФИНИЦИИ ППРС

ППРС – это клинико-рентгенологический вариант РС, неуклонно прогрессирующий с начала заболевания, без четких обострений на протяжении как минимум 1 года, которое выявляется проспективно или ретроспективно. Исходя из данного определения понятно, что ППРС – это в первую очередь клинический диагноз, который выставляет врач-невролог на основании сбора анамнеза заболевания либо динамического наблюдения за состоянием неврологического статуса пациентов, при наличии нарастания симптомов без явных ремиссий минимум в течение одного года. Необходимо подчеркнуть, что для установления диагноза ППРС необходимо **обязательное инструментальное подтверждение** (типичные для ППРС данные МРТ головного и спинного мозга и/или данные исследования ликвора).

После первого года прогрессирования течение при ППРС весьма непредсказуемо и в значительной степени варьирует от пациента к пациенту. Для ППРС характерно постоянное прогрессирующее нарастание инвалидизации (неврологического дефицита), однако могут отмечаться короткие периоды стабилизации; появление новых/активных очагов на МРТ или обострения (у 5-25%). Таким образом, согласно фенотипической классификации Lublin F.D., 2014, в течении прогрессирующих форм РС (ППРС и ВПРС) можно выделить четыре фазы в зависимости от наличия воспаления (активности) и дегенерации (прогрессирования). Согласно Lublin F.D., 2014, ППРС в различные моменты времени может быть дополнительно охарактеризован как активный (с обострением и / или новой активностью на МРТ), или как неактивный. Также он может определяться как прогрессирующий (при нарастании инвалидизации, но без новых обострений) или непрогрессирующий.



**Рис.1.** – Фазы течения ППРС (по Lublin F.D. et al., Eur. Neurol, 2014): активность определяется наличием клинических рецидивов и/или новых/увеличивающихся очагов на МРТ, прогрессирование - нарастанием инвалидности в течение 1 года.

## КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ППРС

Критерии диагностики ППРС на протяжении последних 20 лет неоднократно обновлялись благодаря работе международной группы экспертов. В настоящее время для диагностики ППРС необходимо использовать критерии *Mc Donald*, переработанные в 2017 году.

Точно также, как и при РС в целом, при постановке диагноза ППРС должны быть подтверждены два основных показателя – диссеминация во времени и диссеминация в пространстве. Однако, в отличие от рецидивирующих форм, ППРС характеризуется прогрессирующим нарастанием неврологического дефицита с течением времени, без каких-либо обострений и ремиссий. Из-за этого основного различия в течении болезни для диагностики ППРС используются другие критерии диагностики, чем для диагностики РС.

**Диссеминация во времени**, как уже было сказано выше, при ППРС должна характеризоваться продолжающимся прогрессированием симптомов болезни с начала заболевания минимум в течение года, которые оцениваются ретро- или проспективно.

Для определения **диссеминации в пространстве** используют результаты МРТ, которая должна подтвердить наличие при исследовании головного мозга типичного для РС поражения в виде одного или более очагов демиелинизации хотя бы в одной из 3 типичных для РС областей (перивентрикулярно, юстакортикально, инфратенториально), а также обнаружение при МРТ спинного мозга двух и более очагов демиелинизации и /или наличие в ликворе олигоклональных IgG. Интратекальный синтез олигоклональных АТ является характерной чертой этой формы РС, в связи с чем включен в основные диагностические критерии наряду с наличием очагов демиелинизации в спинном мозге.

### *Критерии диагностики ППРС:*

<b>ППРС</b>	1 год прогрессирования болезни (ретроспективно или проспективно) + наличие 2-х из 3 критериев: -диссеминация в месте в головном мозге (1 и более T2 очага) -диссеминация в месте в спинном мозге (2 или более T2 очагов) -позитивная ЦСЖ (олигоклональные АТ Ig G)
-------------	---

Выполнение этих критериев может иногда занимать довольно много времени. Проведенные исследования показали, что для диагностики ППРС может потребоваться на два-три года больше, чем для диагностики РС. А это может привести к неуклонному прогрессированию заболевания и потере времени для назначения терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), когда они наиболее эффективны. Поэтому тактика ведения пациентов с подозрением на ППРС предполагает проспективное и регулярное наблюдение и исследование, активную позицию в проведении дифференциальной диагностики и исключения других возможных причин неврологической дисфункции.

## ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ППРС

Как известно, в развитии РС имеет значение полигенная наследственная предрасположенность к заболеванию, реализующаяся под воздействием факторов внешней среды.

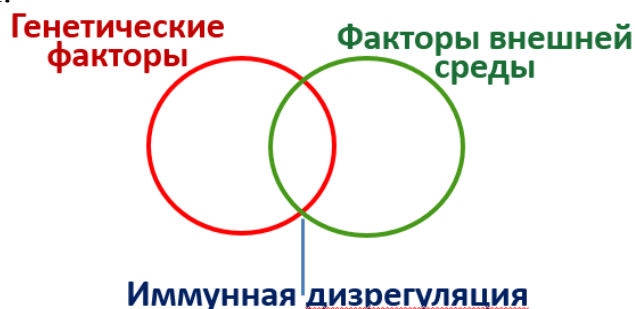


Рис.2. Патогенез РС.

Установлено, что генетические факторы могут не только определять предрасположенность к РС, но и тип течения заболевания. Наиболее сильные ассоциации прослеживаются с генами и антигенами главного комплекса гистосовместимости (HLA). В проведенных исследованиях было показано, что гаплотип А3-В7-DR2 (15)-DQw6 ассоциирован с классическим ремиттирующим течением заболевания, а частота встречаемости HLA-DR4 и HLA-DR7 антигена выше при ППРС. Кроме того, полиморфные варианты генов IL4, IFNAR2 и IRF5, связаны с риском развития ППРС, но не РС, и могут служить маркерами ППРС. Обнаружение геномных маркеров является достаточно важным, поскольку может позволить эффективнее прогнозировать развитие этой агрессивной формы заболевания.

При анализе влияния факторов внешней среды в реализации генетической предрасположенности к РС выявлены следующие различия между ППРС и РС. Наиболее важным фактором окружающей среды в патогенезе РС является солнечная инсоляция и связанный с ней уровень витамина D. Роль дефицита витамина D выявлена только при РС, при котором снижение сывороточного уровня витамина D коррелируют с частотой рецидивов. У пациентов с ППРС корреляции снижения уровня витамина D с прогрессированием неврологической симптоматики не выявлено.

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) также участвует в различных патофизиологических аспектах РС. Так, в частности, пациенты с РС более часто серопозитивны по ВЭБ, чем здоровые в группе контроля. Кроме того, показано, что риск манифестации РС у серонегативных лиц резко возрастает после сероконверсии. У пациентов с ППРС были выявлены повышенные титры IgG к ядерному антигену-1 ВЭБ, которые коррелировали с увеличением МРТ-активности при ППРС. Было показано, что ВЭБ инфицирует В-клетки, что приводит к их созреванию в латентно инфицированные, устойчивые к апоптозу В-клетки памяти. ВЭБ-инфицированные В-клетки памяти обнаружены при ППРС в фолликулоподобных структурах мозговых оболочек и периваскулярных пространств, а также в шейных лимфатических узлах, являясь постоянным источником хронического воспаления при ППРС.



Проведенные при ППРС патоморфологические исследования выявляют **преобладание нейродегенеративных изменений над воспалительными**, при этом отмечается хроническая активация микроглии в головном и спинном мозге с развитием апоптоза олигодендроцитов и повреждением аксонов нервных волокон. Воспалительные изменения при ППРС выражены незначительно в отличие от РРС.

**В патогенезе ППРС** большая роль отводится **В-клеточному звену иммунитета**. Имеются многочисленные свидетельства участия В-клеток в патогенезе ППРС: интратекальная продукция IgG, обнаружение В-клеток в очагах демиелинизации, менингеальных инфильтратах периваскулярных пространств и в паренхиме, наличие аутореактивных антител против миелина и его продуктов и, наконец, успех В-клеточной терапии при ППРС. В-клетки выявляются в мозговых оболочках с образованием третичных лимфоидных фолликулов только при агрессивном и прогрессирующем течении заболевания. Обнаружение В-клеток и плазматических клеток в очагах поражения при ППРС коррелирует с выраженностью аксонального поражения.

В последние годы был выявлен такой ключевой механизм нейродегенерации и гибели аксонов, как активация микроглии. Было показано, что активация микроглии отмечается как в очагах поражения, так и в визуально неизменном белом веществе и неизменном сером веществе. Формирование микроглиальных узелков в непосредственной близости от повреждаемых олигодендроцитов и аксонов коррелировало с показателями инвалидизации пациентов с ППРС.

### ***Основные патофизиологические особенности ППРС.***

- преобладание нейродегенеративных изменений над воспалительными;
- хроническая активация микроглии в головном и (или) спинном мозге, со слабо выраженными признаками воспаления;
- апоптоз олигодендроцитов, неэффективность или недостаточность ремиелинизации, повреждение аксонов с развитием атрофии;
- ретроградная и антеретроградная дегенерация демиелинизированных аксонов;
- изменение делеции ДНК митохондрий в нейронах;
- возраст-зависимое накопление железа в мозговой ткани, особенно в бляшках РС, способствующее нейродегенерации;
- истощение функционального резерва и прогрессирование апоптоза.

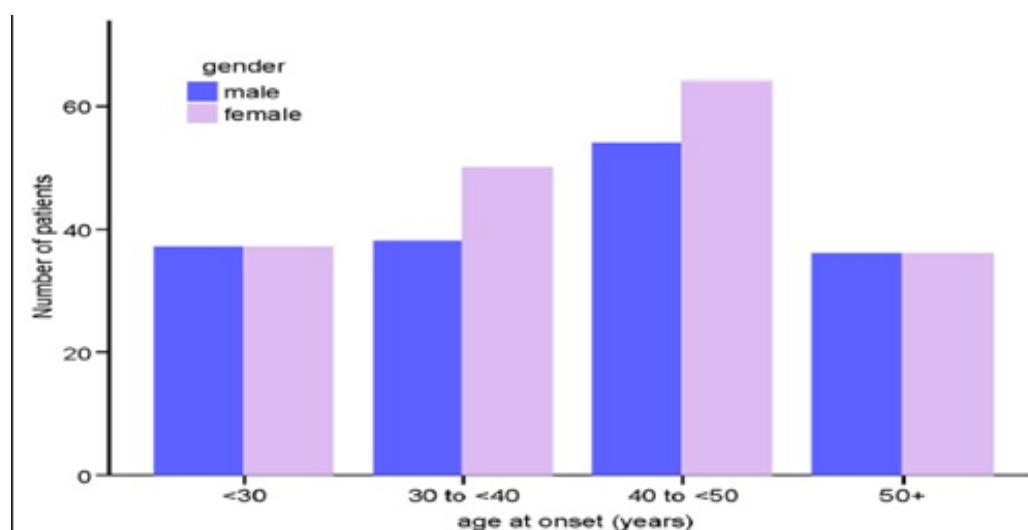
Именно эти особенности патогенеза позволяют объяснить основные отличия в морфологической картине и лечении пациентов с ППРС: в частности, меньшее, по сравнению с РРС и ВПРС, количество очагов демиелинизации, но при этом быстро формирующийся атрофический процесс в головном и спинном мозге, а также низкую эффективность традиционной иммуносупрессивной терапии и большинства ПИТРС.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ППРС

Основные демографические отличия ППРС от РРС связаны с двумя показателями: гендерное соотношение и возраст начала заболевания.

Доля заболевших мужчин при ППРС значительно выше, чем при РРС и составляет приблизительно 1:1, в то время как при РРС значительно чаще страдают женщины, и гендерное соотношение мужчины: женщины составляет 1: 2,5.

На рис.3. представлено соотношение мужчин и женщин в зависимости от возраста дебюта ППРС, при этом, как видно на рис. 3, манифестация симптомов ППРС отмечается чаще после 40 лет.



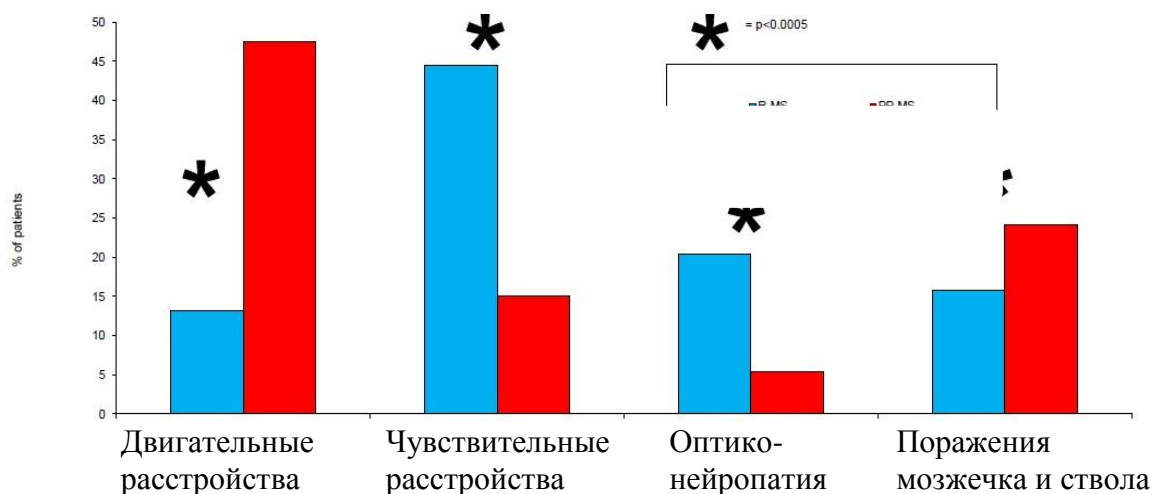
*Рис. 3. – Соотношение мужчин и женщин, возраст дебюта ППРС (цит. по S. Risvi).*

Таким образом, второе отличие ППРС связано с возрастом дебюта заболевания. ППРС может начаться в любом возрасте, но максимальное число таких пациентов (более 60%) приходится на период 40-50 лет. При РРС, напротив, дебют почти в 70% случаев приходится на значительно более ранний возраст 18-30 лет. Отсюда следует практический вывод, что при позднем начале РС следует думать в первую очередь о ППРС.

Третье отличие: ППРС практически не встречается у детей и подростков (при РРС они составляют около 10% в структуре заболевших), кроме того, при ППРС почти не регистрируются семейные случаи заболевания, в то время как при РРС наследственные формы составляют 2-5% случаев.

Клиническая картина ППРС и РРС при наличии общей многоочаговой неврологической симптоматики также имеет существенные отличия. Анализ различий клинической симптоматики пациентов с ППРС и РРС представлен на рис.4. Как следует из представленного соотношения симптомов при РРС и ППРС, при ППРС статистически чаще наблюдаются пирамидная симптоматика в форме нижнего парапареза либо тетрапареза с преобладанием спастичности (80%), а также поражение ствола и мозжечка.

Различные сенсорные симптомы (нейропатическая боль, гиперестезия, дизестезия, парестезия, аллодиния и др.), а также зрительные расстройства (ретробульбарные невриты в 50% случаев), напротив, типичны для РРС, а при ППРС встречаются достоверно редко, т.е. для ППРС они не характерны.



**Рис.4.** Соотношение неврологических симптомов при ППРС (красный цвет) и РРС (синий цвет) (цит. по S. Risvi).

Частым симптомом ППРС является когнитивная дисфункция различной степени выраженности, отмечающаяся более чем в 60% всех случаев, в то время как при РРС когнитивная дисфункция встречается значительно реже и связана с переходом заболевания в ВПРС.

Различаются РРС и ППРС вариантами дебюта заболевания: для ППРС более характерным является дебют со спинальной симптоматикой.

Еще одно существенное отличие ППРС от РРС заключается в более быстром нарастании инвалидизации у пациентов с ППРС. В 75% случаев уже через 6–8 лет после начала заболевания наблюдается выраженный неврологический дефицит с развитием нарушений ходьбы и самообслуживания. При этом, чем позже отмечается дебют ППРС, тем короче период достижения пациентом балла 4,0 и 6,0 по шкале EDSS, отражающей степень инвалидизации пациента.

#### ***Демографические и клинические отличия ППРС от РРС***

- чаще, чем при РРС, болеют мужчины
- начало в более позднем возрасте, на 4-5 десятилетиях жизни
- дебют с симптомов спинального поражения
- преобладание пирамидной симптоматики, а также поражения ствола и мозжечка, в то время как зрительные и чувствительные нарушения отмечаются редко
- короткий период времени достижения высоких баллов по шкале EDSS

Указанные клинические проявления в сочетании с неуклонно прогрессирующим течением обычно приводят к ранней (в первые 3-4 года

болезни) инвалидизации пациентов с ППРС, что важно с точки зрения планирования лечебной программы.

### НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ОТЛИЧИЯ ППРС

Существенные различия между ППРС и РРС имеются по данным нейровизуализации. В частности, исследование большой группы пациентов с ППРС из шести европейских центров выявило, что при ППРС очаговое поражение белого вещества больших полушарий значительно менее выражено, чем при РРС: отмечается меньшее количество и интенсивность очагов. Очаги при ППРС чаще выявляются не в белом веществе больших полушарий, а в стволе и спинном мозге. У пациентов с ППРС, несмотря на выраженную инвалидизацию и нарастание неврологического дефицита, редко выявляются очаги, накапливающие гадолиний, или же накопление гадолиния в свежих очагах незначительное.

Для ППРС характерна большая выраженность атрофического процесса, при этом атрофия мозга развивается как в белом, так и в сером веществе, включая кору, тогда как при РРС атрофия головного мозга развивается значительно медленнее и выявляется обычно только при переходе процесса в ВПРС. Типичным нейровизуализационным признаком ППРС является атрофия шейного отдела спинного мозга. Диффузионно-тензорная МРТ также подтверждает повреждение шейного отдела спинного мозга. При МР-спектроскопии выявляется снижение НАА в мозге в целом и корковая реорганизация головного мозга, что отражает прогрессирующее аксональное повреждение при ППРС.

#### *Характерные находки на МРТ головного и спинного мозга при ППРС*

- небольшое количество очагов демиелинизации в головном мозге
- более частая локализация очагов демиелинизации в мозжечке, стволе мозга, верхне-шейном отделе спинного мозга, в то время как при РРС – над мозолистым телом, в перивентрикулярных и субкортикальных зонах
- низкая частота выявления контрастируемых очагов
- выраженная атрофия белого и серого вещества головного мозга
- типична атрофия шейного отдела спинного мозга, очаги в спинном мозге

Кроме этих различий за последние годы установлены еще две характерные особенности МРТ при ППРС: наличие тлеющих (*smoldering*) очагов и диффузное симметричное поражение белого вещества, формирующее симптом «грязного» белого вещества. В исследованиях последних лет выявлено, что «тлеющие» очаги практически всегда наблюдаются только при прогрессировании заболевания, а именно у пациентов с ППРС и ВПРС. Формирование «тлеющих» очагов, как было показано, связано с процессами активации микроглии, продолженным аксональным повреждением и нейродегенерацией.

Основываясь на этих данных, неврологам следует сделать следующие практические выводы: 1) при подозрении на ППРС МРТ головного мозга

следует в **обязательном порядке** сопровождать исследованием шейного отдела спинного мозга; 2) отсутствие новых контрастируемых гадолинием очагов в типичных для РС зонах не противоречат диагнозу ППРС.

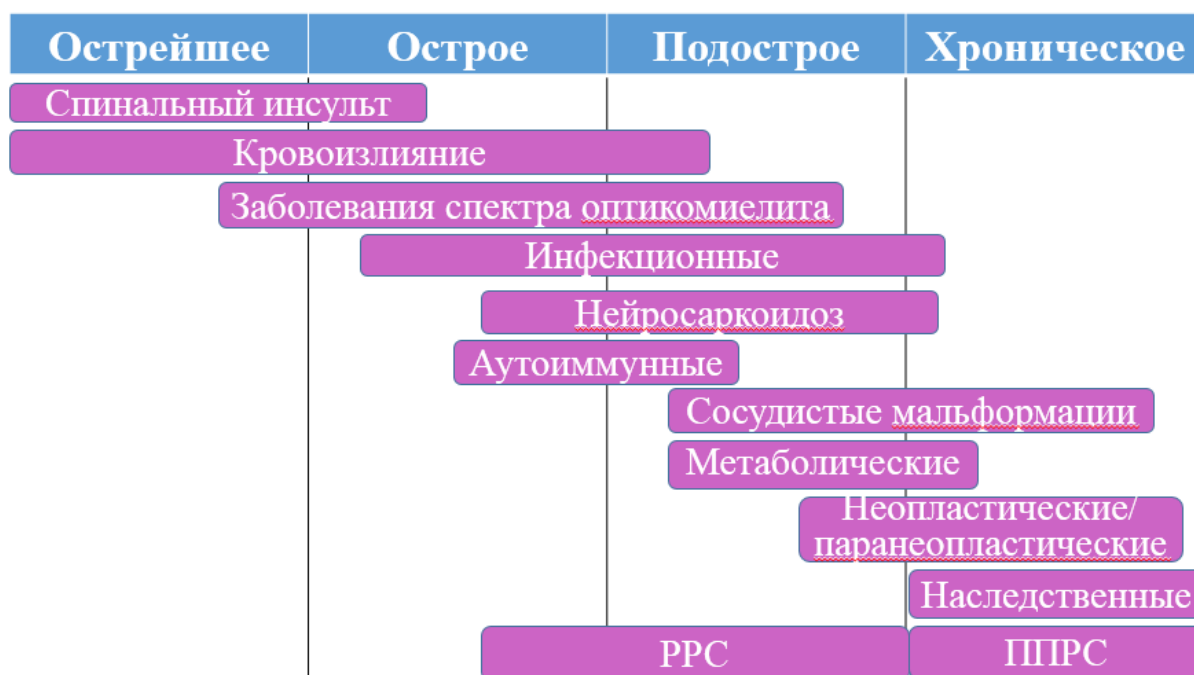
### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ППРС

Разнообразие клинических симптомов ППРС, трудности в сборе и оценке анамнеза определяют сложности в диагностике этой формы РС, что ведет к низкой частоте выявления ППРС и запоздалому назначению соответствующей терапии. В связи с этим, необходим четкий алгоритм дифференциально-диагностического поиска при данном типе течения РС, начиная с первого эпизода появления неврологической симптоматики.

Как было указано ранее, для ППРС весьма характерен дебют с симптомов спинального поражения, что требует проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, сопровождающимися поражением спинного мозга.

#### Ключевые вопросы при проведении дифференциальной диагностики ППРС для исключения других причин неврологической дисфункции:

1. **Начало заболевания:** острейшее / острое / подострое / хроническое.
2. **Течение заболевания:** монофазное / ремиттирующее / прогрессирующее / полное, частичное восстановление или без восстановления / стационарное / флюктуация симптомов.
3. **Характеристика очагового поражения спинного мозга на МРТ:** длина, локализация (вовлечение серого и/или белого вещества, переднее, заднее, центральное или латеральное расположение, симметричное или асимметричное расположение), паттерн накопления контраста.
4. **Дополнительные клинические симптомы.**



**Рис. 5.** Дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся поражением спинного мозга в зависимости от времени начала заболевания. (по Mariano R. et al., 2018)



### ***Острейшее начало заболевания (в течение нескольких минут – часов):***

При молниеносном начале заболевания и клинической картине поражения спинного мозга необходимо в первую очередь исключить сосудистый характер поражения (**инфаркт спинного мозга** или кровоизлияние). Инфаркт спинного мозга является редким заболеванием и составляет 1%-2% всей цереброваскулярной патологии. Симптоматика определяется топографией пораженного сосудистого бассейна. Ишемические поражения чаще отмечаются в зоне васкуляризации передней спинальной артерии на нижнем шейном или грудном уровнях. Внезапно, на протяжении минут (часов) развивается центральный нижний парапарез (иногда монопарез ноги), который в острой фазе заболевания может быть вялым с арефлексией и снижением подошвенных рефлексов (спинальный шок), но спустя несколько недель трансформируется в спастический. Отмечается задержка мочеиспускания, которая постепенно переходит в недержание мочи. Выявляется снижение болевой и температурной чувствительности по проводниковому типу, глубокая чувствительность сохранена. Более 70% пациентов отмечают внезапное возникновение выраженной боли в спине на уровне поражения, вслед за которой и развиваются двигательные нарушения. Симптоматике нередко предшествуют признаки преходящего нарушения спинального кровообращения.

При появлении резкой внезапной боли в грудной клетке или спине и слабости нижних конечностей вследствие вторичной ишемии спинного мозга необходимо исключение такого редкого, но потенциально опасного заболевания, как расслоение аорты. В этом случае необходимо проведение КТ ангиографии. Пик частоты расслоений аорты приходится на 6–7 десятилетия жизни, при этом мужчины страдают в 2–3 раза чаще, чем женщины. Факторами риска являются пожилой возраст, артериальная гипертензия, заболевания соединительной ткани, васкулиты, операции на аорте в анамнезе.

**Нейровизуализационная картина инфаркта спинного мозга** достаточно специфична: отмечается гиперинтенсивность паренхимы спинного мозга на Т2-ВИ в зоне кровоснабжения передней мозговой артерии.

Характерные особенности очага при МРТ спинного мозга: на сагиттальных срезах выявляется пролонгированный «карандашеобразный» очаг в передних отделах спинного мозга; на аксиальных срезах эта зона измененного сигнала в клетках переднего рога, наиболее уязвимых для ишемии, напоминает «глаз змеи», или «совиный глаз» (рис. 6).



**Рис.6.** –«Карандашеобразный» очаг, симптом «глаз змеи» при инфаркте спинного мозга.

Смежный инфаркт тела позвонка подтверждает диагноз и встречается в 5–35% случаев.

Локализация патологических изменений: дистальная часть грудного отдела спинного мозга в зоне артериального «водораздела».

Размеры патологических изменений обычно более 1 позвоночного сегмента по протяженности.

Контрастное накопление в острой стадии отсутствует, возможно пятнистое накопление контраста в подострую стадию.

DWI: Ограничение диффузии на диффузионно-взвешенных изображениях выявляется не более недели, но более чувствительно, чем T2-ВИ.

**Спинальные кровоизлияния** бывают интрамедуллярными (гематомиелия), субарахноидальными (под паутинной оболочкой), субдуральными (между твердой и паутинной оболочкой), эпидуральными (в пространство между структурами позвоночного канала и твердой мозговой оболочкой). Появлению симптоматики предшествует резкое физическое напряжение или травма, после которого появляется острая нарастающая в течение нескольких часов (дней) боль в области позвоночника на уровне поражения, корешковые боли, симптоматика полного или половинного поперечного поражения спинного мозга (парезы, нарушение чувствительности ниже поражения, тазовые расстройства). При субарахноидальном кровоизлиянии выявляются общемозговые, оболочечные симптомы.

### Нейровизуализационная картина геморрагического спинального инсульта

характеризуется следующими особенностями.

В острейшем периоде (менее суток) кровоизлияние выглядит как изоинтенсивная или гипоинтенсивная область на T1-ВИ, в то время как на T2-ВИ сигнал может быть как изоинтенсивным, так и гипо- или гиперинтенсивным. Изображения на T1 и T2

Период кровоизлияния	T1	T2
Острейший (менее суток)	●	○
Острая стадия (1-2 день)	●	●
Ранняя подострая (3-7 дни)	○	●
Поздняя подострая (7-14 дни)	○	○
После 14 дня	●	●

● - гипоинтенсивный    ● - изоинтенсивный  
○ - гиперинтенсивный

импульсных последовательностях меняются со временем, благодаря чему можно судить о давности кровоизлияния. В острую стадию (1-2 дня) в импульсной последовательности T2 интенсивность сигнала падает, а в импульсной последовательности T1 сигнал остается изоинтенсивным. С 3 до 7 дня (ранняя подострая стадия) на T1-ВИ сигнал увеличивается и постепенно становится гиперинтенсивным, а на T2-ВИ сигнал остается гипоинтенсивным. Затем оба сигнала увеличиваются до 14 дня. После 14 дня сигналы и в T1, и в T2 импульсных последовательностях уменьшаются, и область выглядит «темной» (рис.7).

*Рис. 7. – Интенсивность сигнала в импульсных последовательностях T1 и T2 в зависимости от периода кровоизлияния.*

У возрастных пациентов с острым развитием симптоматики поражения спинного мозга аутоиммунные заболевания (рассеянный склероз, заболевания спектра оптикомиелита, острый поперечный миелит) могут ошибочно трактоваться как сосудистое поражение спинного мозга, тем более что и нейровизуализационная картина может вызывать сложности в проведении дифференциальной диагностики между этими заболеваниями.

### ***Острое / подострое начало заболевания***

Учитывая схожесть первичных признаков и симптомов ППРС с **оптиконевромиелитом** (болезнью Девика), необходимо проведение дифференциальной диагностики с этим тяжелым демиелинизирующим заболеванием. Клиническая картина оптиконевромиелита представлена сочетанием неврита зрительного нерва и продольно распространенного поперечного миелита, которые могут возникать как одновременно, так и интервалами в месяцы и годы. В отличие от ППРС поражение спинного мозга при оптиконевромиелите протекает в форме полного поперечного миелита с локализацией в 80% случаев в грудном отделе, быстрым развитием (в течение нескольких дней или даже часов) симметричных грубых двигательных, чувствительных нарушений, задержкой / недержанием мочи, кала. Нередко отмечается корешковая боль, симптом Лермитта. Поражение зрительного нерва обычно сопровождается болевыми ощущениями в области орбиты, положительными зрительными феноменами (вспышки света, искры) и протекает более тяжелое, чем при РС с полной одно- или двусторонней потерей зрения. При распространении патологического очага на продолговатый мозг (область *area postrema*) возможно появление непрекращающейся икоты, тошноты и рвоты.

В связи с появлением новых клинических, нейровизуализационных и лабораторных данных, в 2015 году произошли изменения в терминологии и диагностических критериях оптиконевромиелита. А именно, выделена целая группа демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, при которых клинически наблюдается преимущественное поражение зрительных нервов и/или спинного мозга, обозначаемые новым термином «**заболевания спектра оптиконейромиелита**» (ЗСОНМ). При этом термины нейрооптикомиелит, оптикомиелит теперь выходят из употребления.

Дифференциальную диагностику ППРС и ЗСОНМ облегчает выявление антител к аквапорину-4 (AQP4-IgG) в сыворотке большинства (70–90%) пациентов с ЗСОНМ. Аквапорин-4 является одним из основных водных транспортеров в ЦНС, преимущественно располагающийся в мембране астроцитов, которые участвуют в формировании гематоэнцефалического барьера. Согласно разработанным критериям ЗСОНМ, 2015 диагноз ЗСОНМ может быть установлен и у серонегативных пациентов, а также у пациентов с неизвестным AQP4-IgG статусом.

При обнаружении антител к AQP4 диагноз ЗСОНМ устанавливается при наличии одного из шести перечисленных ниже клинических синдромов. При отсутствии антител или невозможности проведения тестирования на



антитела необходимо наличие как минимум двух различных клинических проявлений (одно из которых относится к наиболее типичным), подтвержденных данными МРТ.

Необходимо отметить, что у части пациентов с серонегативным ЗСОНМ выявляются антитела к гликопротеину миелина олигодендроцитов (MOG-IgG). Проведение тестирования на AQP4-IgG и MOG-IgG рекомендуется выполнить до лечения, потому что сывороточная концентрация антител может уменьшаться после иммунотерапии, хотя антитела редко исчезают, но могут становиться слабоположительными.

#### **Клинически для ЗСОНМ характерно:**

1. Оптический неврит с поражением одного или обоих глаз;
2. Острый поперечный миелит, ассоциированный с наличием радиологически подтвержденного очага поражения спинного мозга, который распространяется по длине более чем на 3 позвоночных сегмента на T2-ВИ и является гипоинтенсивным на T1-ВИ;
3. Синдром *area postrema*: эпизод икоты или тошноты, рвоты, который не объясняется другими причинами;
4. Острый ствольной синдром;
5. Симптоматическая нарколепсия или острый диэнцефальный синдром с наличием на МРТ типичных для ЗСОНМ очагов поражения диэнцефальной области;
6. Симптоматический церебральный синдром с наличием на МРТ типичных для ЗСОНМ очагов.

#### **Нейровизуализационные характеристики ЗСОНМ**

##### **МРТ спинного мозга, острый период**

Обширное продольное и поперечное поражение спинного мозга:

- увеличенный сигнал на сагиттальных T2-ВИ, распространяющийся на 3 или более смежных сегмента спинного мозга;
- преобладание поражения центральных отделов (более 70 % поражения расположено в пределах серого вещества);
- накопление гадолиния в очаге поражения на T1-ВИ (без специфического распределения или паттерна накопления контраста)

Другие характерные признаки,

которые могут быть обнаружены:

- ростральное распространение поражения в ствол головного мозга;
- расширение/отек спинного мозга;
- снижение сигнала на T1-ВИ, соответствующего области повышенного сигнала на T2-ВИ.



*Рис.8. – МРТ пациента с оптикомиелитом.*

### **МРТ спинного мозга, хроническая стадия:**

Продольно распространяющаяся атрофия спинного мозга (четкая демаркационная атрофия, распространяющаяся более чем на трех смежных полных сегмента).

### **МРТ зрительного нерва:**

Одно- или двустороннее повышение сигнала на T2-ВИ или усиление накопления гадолиния на T1-ВИ в зрительном нерве или оптической хиазме; продольные повреждения (охватывающие более половины расстояния от орбиты до хиазмы) с вовлечением задних отделов зрительных нервов или хиазмы

### **МРТ головного мозга:**

- очаги в дорсальных отделах продолговатого мозга (особенно area postrema);
- периэпендимальные поверхности четвертого желудочка в стволе головного мозга / мозжечке;
- очаги в гипоталамусе, таламусе или с вовлечением периэпендимальных поверхностей третьего желудочка;
- крупные сливные одно- или двусторонние субкортикальные очаги или очаги, расположенные глубоко в белом веществе;
- длинные (1/2 длины мозолистого тела или более крупные), диффузные, гетерогенные поражения мозолистого тела с признаками отека.
- длинные повреждения кортикоспинального тракта, одно- или двусторонние, с вовлечением внутренней капсулы и ножек мозга;
- обширные периэпендимальные очаги поражения головного мозга, часто накапливающие гадолиний

### **Красные флаги (не типично для ЗСОНМ)**

#### **Головной мозг**

Типичные для РС изменения на T2-ВИ:

- очаги перпендикулярные боковой поверхности желудочка («пальцы Доусона»);
- очаги, прилегающие к боковому желудочку в нижней височной доле
- юстакортикальные очаги с поражением U-волокон;
- корковые очаги.

### **Изменения МРТ, отличные от РС и ЗСОНМ**

- очаги с длительным (>3 мес.) накоплением гадолиния;

#### **Спинальный мозг (характеристики, более присущие РС, чем ЗСОНМ)**

- очаги менее 3 смежных сегментов спинного мозга на сагиттальных изображениях;
- очаги, расположенные преимущественно (70%) в периферических отделах спинного мозга на аксиальных снимках;
- диффузное нечеткое изменение сигнала на T2.

Использование представленных критериев для диагностики ЗСОНМ 2015 года облегчает проведение дифференциального диагноза с РС и ППРС и позволяет избежать назначения препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), которые, как было показано, могут ухудшать течение ЗСОНМ.

## **Дифференциальная диагностика ППРС с инфекционными заболеваниями ЦНС**

Клиническую картину ППРС могут имитировать различные инфекционные заболевания ЦНС, в том числе весьма распространенный в Республике Беларусь **нейроборрелиоз**. Сложности вызывают те случаи болезни Лайма, когда пациенты не указывают на факт укуса клеща и кольцевидную эритему в анамнезе. Клинические проявления нейроборрелиоза зависят от стадии заболевания. Ранний нейроборрелиоз чаще всего проявляется одно- или двусторонним поражением лицевого нерва, асептическим менингитом, радикулопатией. Поздний боррелиоз протекает в форме рассеянного энцефаломиелита с развитием дизартрии, спастического тетрапареза и атаксии. Особенности клинических проявлений нейроборрелиоза, в частности наличие раннего и выраженного поражения периферических нервов и корешков, сопутствующее поражение суставов и сердца позволяют заподозрить наличие данной спирохетной инфекции. В цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при болезни Лайма определяется плеоцитоз и повышение белка.

**Нейровизуализационные изменения при нейроборрелиозе** имеют свои особенности: гиперинтенсивные на T2-ВИ очаги обычно более мелкие (менее 5 мм в диаметре), чем при РС, располагаются не только перивентрикулярно (как при РС), но и субэпидимально, а также в подкорковых ганглиях (что не характерно для РС), после введения контраста часто наблюдается его накопление мозговыми оболочками (не характерно для РС), нет очагов в спинном мозге. Для исключения хронического боррелиозного энцефаломиелита необходимо определить антитела к *B. burgdorferi* методами иммуноферментного анализа и/или иммуноблоттинга в сыворотке крови и ликворе или ДНК бактерии методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в ликворе.

ППРС нередко приходится дифференцировать с неврологическими осложнениями **ВИЧ-инфекции**. Чаще всего приходится проводить дифференциальный диагноз с ВИЧ-ассоциированными минимальными познавательно-двигательными расстройствами, ВИЧ-энцефалопатией и ВИЧ-ассоциированной миелопатией. Изменения на МРТ и в ЦСЖ носят неспецифический характер, поэтому для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции необходимо проводить вирусологическое исследование и определять иммунный статус пациента.

При ВИЧ-инфекции может развиваться **прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия**, которая представляет собой оппортунистическую инфекцию, обусловленную полиомавирусом JCV. Кроме пациентов со СПИДом, эта инфекция может развиваться и у других иммунокомпromетированных лиц. Для заболевания характерно прогрессирующее течение с постепенно нарастающим гемипарезом, расстройством речи, нарушением зрения и координации движений. МРТ

часто выявляет множественные асимметричные часто сливные очаги демиелинизации, наиболее часто обнаруживаемые в теменно-затылочной области, мозолистом теле и мозжечке. Для поражений характерен очень низкий T1-сигнал и вовлечение в процесс субкортикальных U-волокон, усиление после контрастирования отсутствует.

В некоторых случаях требуется проведение дифференциальной диагностики ППРС с **нейросифилисом**, который может развиваться на любой стадии сифилитической инфекции, включая первичный, вторичный и третичный сифилис. Поражение спинного мозга чаще встречается на стадии третичного сифилиса и носит характер спинной сухотки (*tabes dorsalis*). Возникает спинная сухотка через 10-15 лет после заражения, клинические проявления включают 3 стадии: невралгическую, атактическую и стадию грубых двигательных расстройств. Вначале у пациента появляются чувствительные расстройства, стреляющие боли в нижних конечностях, поясничном отделе, затем в результате вовлечения задних столбов спинного мозга развивается сенситивная атаксия, усиливающаяся при отсутствии контроля зрения, нарушение мышечно-суставного чувства и вибрационной чувствительности в ногах, отсутствие сухожильных рефлексов, мышечная гипотония, тазовые расстройства, включая эректильную дисфункцию, артропатии (сустав Шарко). При осмотре обнаруживается симптом Аргайля Робертсона.

**На МРТ спинного мозга при спинной сухотке** выявляют атрофию задних столбов и пролонгированные гиперинтенсивные в T2-ВИ очаги. Описаны единичные случаи очагового поражения спинного мозга при сифилитическом менингомиелите, васкулярном миелите или механическом сдавлении гуммой. Серологическое исследование крови и цереброспинальной жидкости позволяет уточнить диагноз.

### **Дифференциальная диагностика ППРС с нейросаркоидозом**

**Нейросаркоидоз** является одним из проявлений системного саркоидоза и представляет собой прогрессирующее поражение нервной системы, при котором происходит образование гранулем в оболочках и ткани головного и спинного мозга, краниальных и периферических нервах, мышцах. Около 5%–25% случаев системного саркоидоза сопровождается неврологическими симптомами, в 4%–43% из них отмечается поражение спинного мозга, при котором симптоматика миелопатии часто является первым проявлением заболевания. Изолированное поражение только спинного мозга отмечается крайне редко (<0,5% случаев саркоидоза). Клиническая картина нейросаркоидоза зависит от локализации гранулем и может проявляться разнообразными синдромами, среди которых наиболее часто встречаются невropатии черепных нервов, главным образом II, VII, VIII, а также менингеальный, пирамидный синдромы, эпилептические припадки, несахарный диабет и другие эндокринные нарушения вследствие поражения гипоталамо-гипофизарной области.

**Очаги поражения на МРТ при нейросаркоидозе** могут быть трудноотличимы от очагов демиелинизации при РС. Чаще всего встречаются очаги округлой формы гиперинтенсивные в T2-ВИ, гипоинтенсивные в T1-ВИ в перивентрикулярных зонах, белом веществе, базальных ганглиях. Одиночные очаги могут локализоваться в стволе мозга и полушариях мозжечка. Диагностике может помочь выявление утолщения лептоменингса, с усилением после контрастирования, главным образом на основании головного мозга, с вовлечением в процесс супраселлярной области и черепных нервов, или, реже, кавернозного синуса, возможно точечное накопление контраста веществом мозга. Лептоменингеальные поражения обычно пятнистые, толстые и напоминают узелки. Нередко отмечается инфильтративное распространение лептоменингеального усиления с поверхности головного или спинного мозга в паренхиму (по ходу периваскулярных пространств). Могут также обнаруживаться дуральные и внутрикостные гранулемы – гомогенные, без некроза, усиливающиеся после контрастирования и обычно гипоинтенсивные на T2-ВИ.

При МРТ спинного мозга нейровизуализационные данные могут быть различны. Чаще всего отмечается неравномерное повышение сигнала в T2-режиме от вещества спинного мозга шейного и грудного отделов со средней длиной поражения 3,9 сегмента, признаки множественных участков накопления контраста интрамедуллярно и по ходу мягких мозговых оболочек. Линейное дорсальное субпиальное контрастное усиление в сочетании с контрастированием центрального канала формирует симптом «трезубца» на аксиальных изображениях.

При дообследовании у большинства пациентов выявляются признаки системного заболевания, у 60%–90% диагноз удается установить при биопсии легких или средостения, гистологическом исследовании периферических лимфатических узлов или мышц. Результаты исследования ЦСЖ неспецифичны. Возможен плеоцитоз, повышение содержания белка и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), снижение концентрации глюкозы, положительные олигоклональные IgG (что затрудняет дифференциальную диагностику с ППРС). У 20–33% пациентов с нейросаркоидозом в ликворе не определяется никаких патологических изменений. Чувствительность определения АПФ в сыворотке и цереброспинальной жидкости невысокая. При ПЭТ с ФДГ могут быть выявлены другие локализации поражения (главным образом в средостении) даже при отрицательных результатах КТ.

*Рис.9. - Саркоидоз спинного мозга с симптомом «трезубца».*



## **Дифференциальная диагностика ППРС с другими аутоиммунными заболеваниями**

Чаще всего ППРС приходится дифференцировать с системной красной волчанкой, синдромом Шегрена и синдромом Бехчета.

**Системная красная волчанка** является системным коллагенозом, проявляющимся иногда клинической картиной, подобной на ППРС. Неврологическая симптоматика при системной красной волчанки разнообразна: когнитивные нарушения, аффективные расстройства, эпилептический синдром, мигренеподобные головные боли, поражение черепных нервов, чаще зрительных и глазодвигательных. Иногда первым проявлением системной красной волчанки является миелопатический синдром, который может развиваться по типу острого поперечного миелита либо оптиконейромиелита, в ряде случаев при этом выявляются типичные для ЗСОНМ антитела к аквапориному-4.

МРТ головного мозга в T2-ВИ выявляет гиперинтенсивные очаги как в белом, так и в сером веществе, причем нередко их размер превышает 6 мм, что весьма характерно и для РС. У трети пациентов с системной красной волчанкой в цереброспинальной жидкости отмечается повышение содержания белка и лимфоцитарный плеоцитоз до 100 клеток в 1мм<sup>3</sup>, могут определяться олигоклональные IgG.

При проведении дифференциальной диагностики с ППРС необходимо оценить системность поражения (поражение почек, суставов, кожи, livedo reticularis и др.), сочетание признаков поражения центральной и периферической нервной системы, изменения лабораторных показателей (повышение СОЭ, лейкопения и тромбоцитопения, антинуклеарные и антимиохондриальные антитела, антитела к фосфолипидам, включая волчаночный антикоагулянт), что позволяют увидеть системность поражения и поставить правильный диагноз.

**Болезнь Шегрена** – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся лимфоцитарной инфильтрацией и последующим разрушением слюнных и слезных желез, что ведет к ксеростомии и ксерофтальмии. Возможно развитие синдрома Шегрена на фоне другого аутоиммунного заболевания. Наиболее частым неврологическим проявлением является полиневропатия. Кроме того, возможно вовлечение ЦНС с развитием многоочаговой симптоматики (когнитивными нарушениями, синдромом миелопатии, мозжечковыми и псевдобульбарными расстройствами) и ремиттирующим течением. В ЦСЖ выявляется лимфоцитарный плеоцитоз и повышение содержания белка, а также наличие олигоклональных антител. МРТ картина может быть сходна с таковой при ППРС. Однако выявление «сухого синдрома» – ксеростомии и ксерофтальмии, периодического увеличения слюнных желез, характерной для этого заболевания артропатии в виде хронического деформирующего полиартрита с преимущественным поражением суставов запястья и пальцев рук, резкого увеличения СОЭ, симптоматики поражения периферической

нервной системы позволяет заподозрить болезнь Шегрена. Биопсия сурального нерва, слюнных желез, кожи и мышц позволяет выявить характерные для этого заболевания признаки васкулита.

**Болезнь Бехчета** – это системный васкулит неустановленной этиологии, характеризующийся язвенным поражением слизистой полости рта, половых органов, глаз и кожи. Неврологические расстройства развиваются у 5–30% пациентов, обычно через 5 лет от начала заболевания. В 3–8% случаев неврологические нарушения могут предшествовать системным проявлениям болезни Бехчета, а у 7,5% они развиваются одновременно с другими симптомами. Описаны два варианта поражения ЦНС при болезни Бехчета. Чаще всего наблюдается паренхиматозное повреждение, обусловленное развитием диссеминированного менингоэнцефалита, связанного с васкулитом мелких сосудов. Значительно реже встречается вторичное непаренхиматозное поражение головного мозга, обусловленное тромбозом венозных синусов мозга. Типичные неврологические проявления паренхиматозного повреждения мозга включают головные боли, мозжечковые и пирамидные нарушения, судорожный синдром, у трети пациентов на поздних стадиях заболевания развивается деменция. Поражение спинного мозга может приводить к пирамидным, чувствительным нарушениям, нарушению тазовых функций. На МРТ выявляются небольшие, разбросанные, неспецифичные гиперинтенсивные очаги в белом веществе, напоминающие очаги демиелинизации. В отличие от бляшек РС, они не имеют тенденции к перивентрикулярному расположению. Часто встречается изолированное поражение ствола. Возможны большие сливные гиперинтенсивные очаги в области ствола мозга и базальных ганглиев, которые считают специфичным признаком болезни Бехчета. Атрофия ствола мозга при отсутствии церебральной атрофии – характерный признак поздней стадии заболевания. Возможен тромбоз венозного синуса, при наличии которого диагноз ППРС менее вероятен. Поражение спинного мозга встречается редко и, если присутствует, обычно поражает больший сегмент, чем при ППРС.

### **Дифференциальная диагностика ППРС с метаболическими нарушениями**

В некоторых случаях необходимо исключить **метаболические нарушения**, а именно подострую дегенерацию спинного мозга, обусловленную **дефицитом витамина В12**. Следует отметить, что неврологические нарушения могут возникнуть без гематологических проявлений, либо как результат функционального дефицита, который обусловлен увеличением в сыворотке метилмалоновой кислоты или гомоцистеина в сочетании с низкой концентрацией транскобаламина. На МРТ типично продольное поражение спинного мозга с симметричным гиперинтенсивным на Т2-ВИ сигналом в задних и боковых столбах спинного мозга, преимущественно захватывающее грудной отдел. Развитие подобной

дегенерации спинного мозга возможно также при дефиците меди, избыточном употреблении цинка, злоупотреблении героином.

### **Хроническое начало заболевания** **Дифференциальная диагностика ППРС** **с наследственными нарушениями обмена веществ**

Наследственные нарушения обмена веществ также могут вызывать развитие миелопатии в зрелом возрасте, требующей проведение дифференциальной диагностики с ППРС. Наиболее частым наследственно-обусловленным нарушением обмена, вызывающим появление спинальной симптоматики, является **X-сцепленная адренолейкодистрофия**.

Заболевание клинически проявляется только у мужчин на третьем десятилетии жизни (в диапазоне от 20 до 50 лет), у женщин-носителей патологического гена протекает бессимптомно или в субклинической форме. Заболевание начинается с появления парестезий в конечностях с последующим развитием спастического пареза, нарушением функции сфинктеров, половой дисфункцией, периферической нейропатией аксонального типа. Нередко выявляется нарушение функции надпочечников. Типичным изменением спинного мозга на МРТ является атрофия грудного отдела, иногда отмечаются изменения сигнала в задних ножках внутренних капсул, стволе мозга и белом веществе мозжечка.

При подозрении на X-сцепленную адренолейкодистрофию рекомендовано исследование длинноцепочечных жирных кислот, повышение которых позволяет установить диагноз. Генетическое тестирование выявляет мутацию в гене ABCD1.

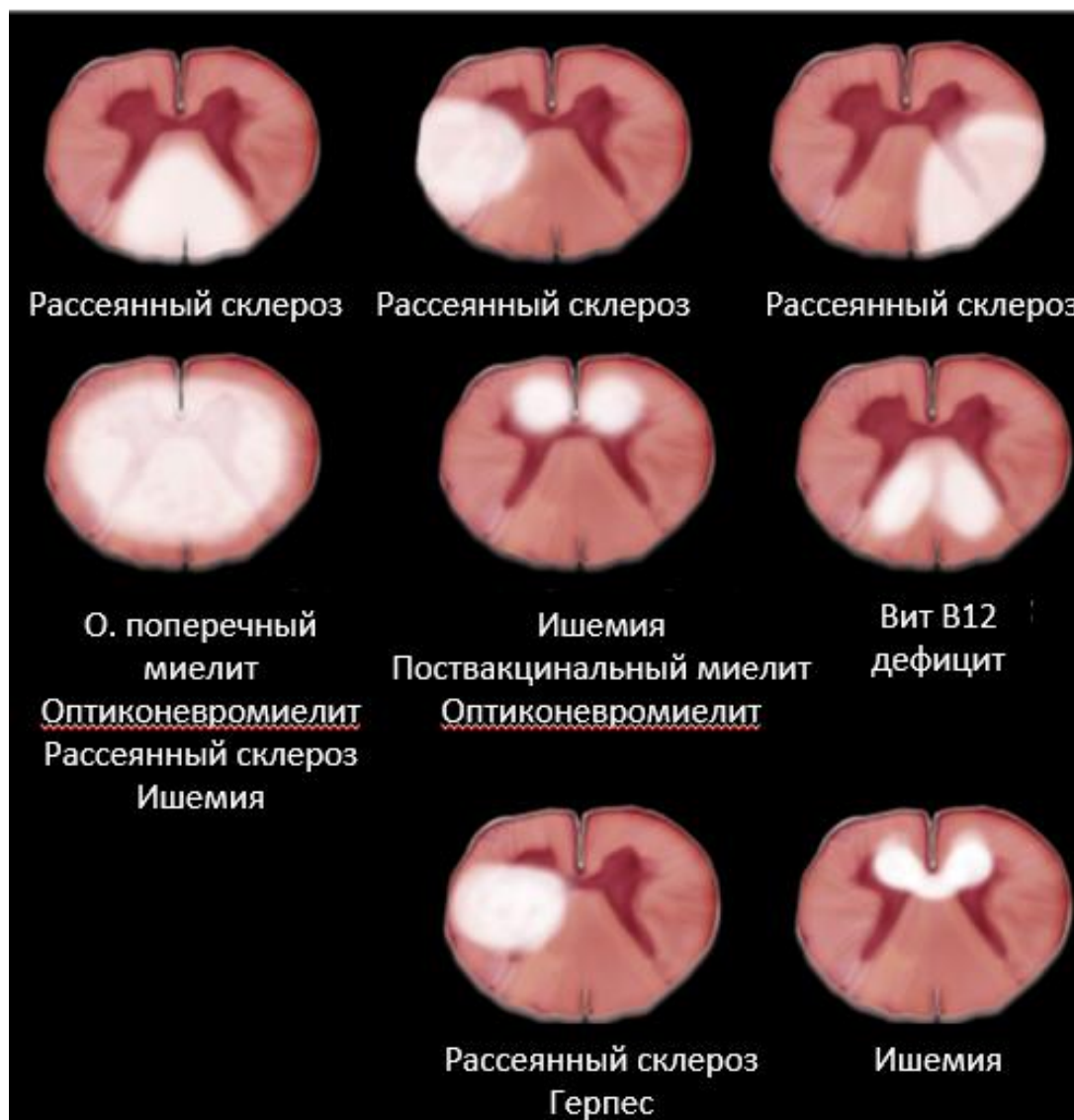
К другим наследственным заболеваниям, симптоматика которых проявляется в подростковом или взрослом возрасте и может имитировать ППРС, сопровождаясь появлением очаговых изменений на МРТ относятся **лизосомальные заболевания** (метахроматическая лейкодистрофия, болезнь Фабри, болезнь Краббе), а также **митохондриальные заболевания** (наследственная оптическая нейропатия Лебера, синдром CADASIL, синдром MELAS). Дифференциальная диагностика этих заболеваний включает тщательный сбор семейного анамнеза, выявление особенностей клинических и нейровизуализационных изменений (симметричный характер поражения белого вещества на МРТ головного мозга), а также отсутствие олигоклональных антител в цереброспинальной жидкости.

### **Дифференциальная диагностика ППРС** **с паранеопластическими неврологическими синдромами**

**Паранеопластические неврологические синдромы** редки и встречаются обычно у пожилых пациентов. Развитие паранеопластических неврологических синдромов возможно как до появления симптомов опухоли, так и на клинической стадии опухолевого процесса и связано с образованием антинейрональных антител (онконевральных аутоантител). При паранеопластических неврологических синдромах в патологический процесс



может быть вовлечен любой отдел нервной системы. Дифференциальную диагностику ППРС чаще всего приходится проводить с паранеопластическими синдромами в форме миелита или подострой некротической миелопатии. Развиваются они при мелкоклеточном раке легких, раке молочной железы и яичников, почки, щитовидной железы, лимфоме и меланоме. Вслед за болью в спине у пациентов развиваются асимметричные двигательные нарушения, проводниковые чувствительные расстройства, нарушение функции тазовых органов. При проведении МРТ в Т2-ВИ характерно выявление обширного продольно распространенного симметричного изменения сигнала в боковых столбах спинного мозга, но у 1/3 пациентов изменений МРТ не выявляется. Изменения ликвора неспецифичны: возможен плеоцитоз, повышение белка, почти у 10% пациентов отмечается повышение олигоклональных антител, что затрудняет дифференциальную диагностику с ППРС. Выявление онконевральных антител (анти-Hu, анти-Yo, анти-Ma2, анти-CV2 АТ и др.), наряду с особенностями клинической и нейровизуализационной картины, проведение тщательного диагностического скрининга для выявления злокачественных новообразований позволяет поставить правильный диагноз.



*Рис.10. – Схема. Дифференциальная диагностика в зависимости от локализации поражения на аксиальных T2-ВИ при проведении МРТ спинного мозга.*

### **Дифференциальная диагностика ППРС**

**в зависимости от частоты встречаемости заболеваний.**

**Золотое правило дифференциальной диагностики –**

**«Частые заболевания встречаются часто, редкие встречаются редко»**

- **PPC**

**Распространенность:** 40-50 случаев на 100 000 населения.

**Клиника:** средний возраст дебюта – 20-35 лет, более часто отмечаются зрительные (ретробульбарный неврит) и чувствительные нарушения, чем при ППРС. Когнитивные нарушения отмечаются редко. В течении заболевания можно выделить обострения и ремиссии. С течением времени у 80% пациентов PPC переходит в ВПРС.

**МРТ:** большее количество очагов демиелинизации в головном мозге, чем при ППРС, в т.ч. над мозолистым телом, в перивентрикулярных и субкортикальных зонах. Выражена воспалительная активность при МРТ – появление очагов, накапливающих контраст. Не характерна атрофия головного мозга и шейного отдела спинного мозга.

- **ВПРС**

**Распространенность:** 15-20 случаев на 100 000 населения.

**Клиника:** сходна с ППРС: прогрессирующий спастический нижний парапарез, нарушения координации, тазовые расстройства, когнитивная дисфункция. Средний возраст проявления 38-40 лет так же сходен с ППРС. Однако характерно наличие обострений и ремиссий в начале заболевания до перехода в ВПРС.

**МРТ:** отличия от ППРС относительно – большее количество очагов демиелинизации в головном мозге, в т.ч. над мозолистым телом, в перивентрикулярных и субкортикальных зонах. Характерны атрофические изменения головного мозга, однако реже встречается атрофия шейного отдела спинного мозга.

### • Нейроборрелиоз (болезнь Лайма)

**Распространенность:** 10-11 случаев на 100 000 населения.

**Анамнез:** укус клеща, мигрирующая эритема.

**Клиника:** зависит от стадии. Ранний нейроборрелиоз: изолированный неврит ЧН (чаще одно- или двусторонние поражения лицевого нерва), асептический менингит, радикулопатия. Поздний боррелиоз: рассеянный энцефаломиелит.

**МРТ:** мелкие гиперинтенсивные в T2 очаги располагаются не только перивентрикулярно, но и субэпидимально, в подкорковых ганглиях, после введения контраста часто наблюдается его накопление мозговыми оболочками.

**Лабораторная диагностика:** антитела к *Borrelia burgdorferi* в сыворотке и ЦСЖ, ПЦР ликвора

### • Спиноцеребеллярные дегенерации

**Распространенность:** 3-5 случаев на 100 000 населения.

**Семейный анамнез:** аутосомно-доминантный тип наследования.

**Клиника:** мозжечковый синдром в сочетании с другими неврологическими нарушениями (пирамидной симптоматикой и др.), постепенно неуклонно прогрессирующее течение.

**МРТ:** атрофия мозжечка.

**ДНК-тестирование.**

### • ЦАДАСИЛ (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией)

**Распространенность:** 1-5 случая на 100 000 населения

**Семейный анамнез:** аутосомно-доминантный тип наследования.

**Клиника:** рецидивирующие ишемические инфаркты, мигрень, прогрессирующие когнитивные нарушения.

**МРТ:** двустороннее поражение белого вещества височных долей и наружных капсул; лакунарные инфаркты, обычно появляющиеся к 30-летнему возрасту в субкортикальном белом веществе, внутренней капсуле, глубоком сером веществе и стволе, микрокровоизлияния, которые лучше видны в T2 \*(SWI).

**ДНК-тестирование.**

**Биопсия кожи:** диагноз подтверждается наличием осmioфильных гранулярных телец.

### • Оптикомиелит

**Распространенность:** 0,5-4,5 случаев на 100 000 населения

**Клиника:** оптический неврит с поражением одного или обоих глаз, поперечный миелит с клинической картиной полного или частичного поражения поперечника спинного мозга.

**МРТ спинного мозга:** сагитальные срезы: гиперинтенсивный в T-2 интрамедуллярный очаг, распространенный на 3 и более смежных сегмента спинного мозга; аксиальные срезы: преобладание поражения центральных отделов спинного мозга (более 70% поражения расположено в пределах серого вещества, в то время как при РС поражаются преимущественно периферические отделы спинного мозга).

**МРТ головного мозга:** соответствует норме или выявляется поражение дорсальных отделов продолговатого мозга (area postrema), периепендимальных поверхностей третьего желудочка, таламуса, гипоталамуса, периепендимальных поверхностей четвертого желудочка.

**Лабораторное подтверждение:** антитела к аквапорино-4 (AQP4-IgG) в сыворотке крови или ЦСЖ (возможны серонегативные варианты без AQP4-IgG)

### • Нейросаркоидоз

**Распространенность:** 0,2-2 случая на 100 000 населения

**Клиника:** невропатии ЧН, главным образом зрительных и лицевых, возможно нарушение обоняния, глухота. Интракраниальная гранулема может проявляться клиникой объемного образования, судорожным синдромом.

**МРТ:** диффузное накопление контраста в оболочках мозга и перивентрикулярном белом веществе.

**Лабораторная диагностика:** Тест Квейма, определение уровня ангиотензин-превращающего фермента в сыворотке и ЦСЖ, биопсия любого доступного очага (гранулемы, состоящие из эпителиоидных, гигантских клеток и макрофагов)

### • Зрительная атрофия Лебера

**Распространенность:** 0,2-0,5 случая на 100 000 населения

**Семейный анамнез:** материнский тип наследования

**Клиника:** острое начало потери зрения с образованием центральной скотомы сначала в одном глазу, а затем через промежуток от нескольких недель до нескольких месяцев – в другом глазу вследствие атрофии зрительных нервов у лиц молодого возраста (манифестация заболевания обычно в возрасте от 18 до 30 лет).

**ДНК-тестирование:** анализ митохондриальной ДНК для исключения мутации в положении 11778.

## Редкие заболевания, а также заболевания, при которых очаговое поражение нервной системы вторично и отмечается нечасто

### • Васкулиты: синдром Шегрена, узелковый полиартериит, системная красная волчанка

**Клиника:** неспецифична, включает головную боль, реже – очаговые неврологические выпадения.

**МРТ:** часто поражается серое вещество; перивентрикулярное белое вещество и мозолистое тело обычно не вовлечены в процесс. Типично лептоменингеальное усиление после контрастирования.

**Церебральная ангиография:** диффузное сегментарное сужение просвета артерий с последующим постстенотическим расширением – «нитка бус».

**Лабораторная диагностика:** определение антител к кардиолипину, антинуклеарного фактора, волчаночного антикоагулянта, антител к нативной ДНК, Ro/SS-A и La/SS-B, ANCA-панель. При необходимости – ретинальная флюороангиография, исследование с помощью щелевой лампы и биопсия

- **Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия**

**Клиника:** головная боль, когнитивные расстройства, дефекты поля зрения, расстройства речи, гемипарез или атаксия в зависимости от пораженных структур. Как правило, быстро прогрессирует до нарушения сознания и смерти в течение 9-12 месяцев.

**МРТ:** несимметричные участки демиелинизации преимущественно в субкортикальном белом веществе теменных и затылочных долей, часто в полуовальном центре, зоны прогрессивно увеличиваются и сливаются. Обязательно поражаются U-волокна. В процесс могут вовлекаться таламус, базальные ядра, мозолистое тело, мозжечок. Зоны поражения почти никогда не накапливают контраст.

**Лабораторная диагностика:** ПЦР на JC вирус в ЦСЖ.

- **ВИЧ-энцефалопатия**

**Клиника:** подкорково-лобная деменция с когнитивными, двигательными (паркинсонизм, пирамидная симптоматика) и поведенческими расстройствами.

**МРТ:** сливающиеся зоны поражения в пределах белого вещества головного мозга (без поражения U-волокон), диффузная выраженная атрофия головного мозга.

**Лабораторное подтверждение:** антитела к ВИЧ в сыворотке.

- **Митохондриальные энцефалопатии**

**Лабораторная диагностика:** определение лактата и пирувата в плазме и ЦСЖ, определение мутаций митохондриальной ДНК, биопсия скелетных мышц для выявления митохондриальных нарушений.

- **Болезнь Бехчета**

**Клиника:** мультисистемное заболевание с рецидивирующим язвенным поражением слизистых оболочек глаз, полости рта, кожи половых органов и нервной системы (бульбарные и псевдобульбарные нарушения, тетрапарез с гиперрефлексией, нарушение ФТО)

**МРТ:** изменения в основании варолиева моста.

**Лабораторная диагностика:** повышение СОЭ, С-реактивного белка.

### **Заболевания, сходные с ППРС по клинической картине, но имеющие четкие отличия на МРТ:**

- **Экстра- и интрамедуллярные компрессионные поражения** – метастатическая опухоль, лимфома, миеломная болезнь, эпидуральные абсцесс, гематома, туберкулезный спондилит, первичные опухоли спинного мозга, подвывих в атлантаксиальном сочленении;
- **Гранулематоз Вегенера** – гранулематоз глазницы, придаточных пазух носа, мультифокальное поражение белого вещества больших полушарий;
- **Болезнь Уиппла (Whipple)** – множественные очаговые изменения, церебральная атрофия, расширение желудочков;
- **Мальформация Арнольда-Киари** – опущение миндалин мозжечка, продолговатого мозга, четвертого желудочка через большое затылочное отверстие в позвоночный канал, гипоплазия мозжечка.

## ЛЕЧЕНИЕ ППРС

Важность своевременной и правильной диагностики ППРС обусловлена существенными различиями в лечении этой агрессивной формы РС. В частности, препараты, назначаемые при РС, оказываются неэффективными при ППРС.

К настоящему времени доказано, что широко назначаемые для лечения ППРС в Беларуси **глюкокортикостероиды** в любых дозах, проводимых по разным схемам (пульс-терапии, альтернирующей) **не способны** изменить течение РС и **предотвратить прогрессирование**, но при этом чреваты широким спектром известных побочных эффектов. Предпринимались попытки предотвратить прогрессирование ППРС с использованием ежемесячных курсов гормональной пульс-терапии, однако проведенные исследования показали их неэффективность, удавалось достичь лишь кратковременного снижения степени утомляемости, спастики и двигательных нарушений без остановки дальнейшего прогрессирования процесса и нарастания неврологического дефицита.

К сожалению, такая же низкая эффективность отмечается при ППРС после проведения плазмафереза, внутривенных иммуноглобулинов и любых цитостатиков.

Общность подходов терапии ППРС и РС касается только назначения симптоматической терапии (миорелаксантов, медикаментов, контролирующих дендорубральный тремор, психоэмоциональное состояние пациентов и др.).

Большие надежды на новые терапевтические возможности при ППРС изначально возлагались на препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС) I линии (интерфероны – бета, глатирамера ацетат, терифлуномид, диметилфумарат) и II линии (митоксантрон, натализумаб, ритуксимаб, финголимод, алемтузумаб). Однако, к сожалению, эти препараты доказали свою эффективность в клинических испытаниях только при РС и некоторые из них (интерфероны – бета 1 в, алемтузумаб) при ВПРС, но оказались неэффективны при ППРС.

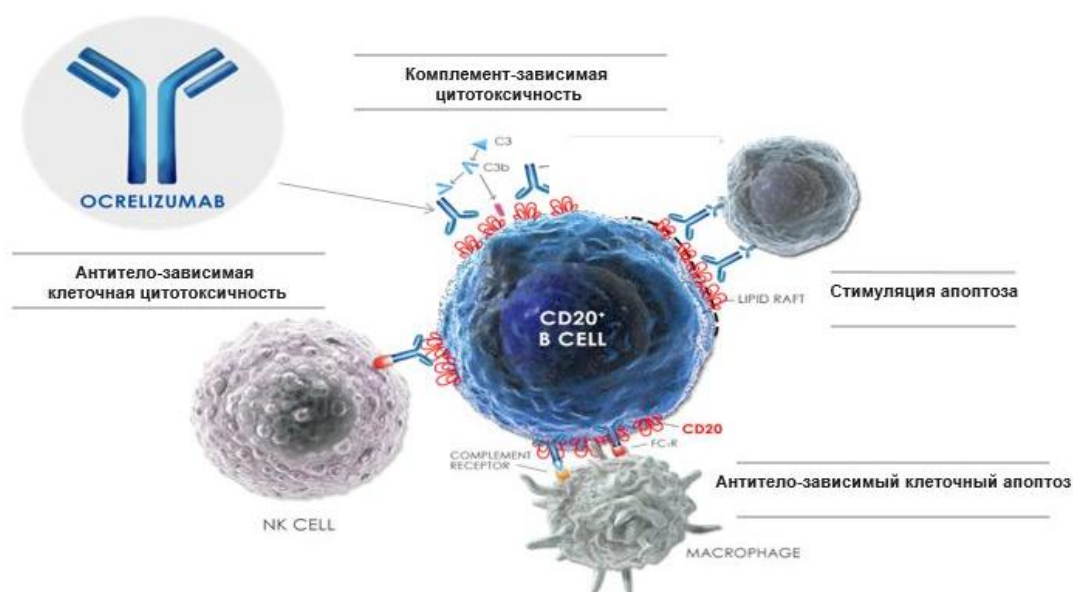
До недавнего времени для пациентов с ППРС лечебная тактика заключалась исключительно в симптоматической терапии и нейрореабилитации, в некоторых случаях проводились попытки иммуносупрессивной терапии, которые в подавляющем большинстве случаев оказывалась безрезультатными. Однако исследования последних лет показали эффективность препарата группы моноклональных антител, использование которого позволило контролировать прогресс неврологической симптоматики и МРТ-активность при ППРС.

Эффективность лечения ПИТРС определяется достижением конечных целей терапии согласно критериям NEDA (**no evidence of disease activity or worsening** – нет данных, свидетельствующих об активности заболевания или ухудшении):



- отсутствие обострений заболевания
- отсутствие активности по данным МРТ (отсутствие новых или увеличения старых очагов на T2, а также очагов, накапливающих контраст)
- отсутствие прогрессирования инвалидности (по шкале EDSS).

Единственным препаратом ПИТРС, доказавшим при клинических исследованиях свою эффективность при ППРС, оказался окрелизумаб. Этот препарат представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к поверхностному антигену CD20, который экспрессируется на пре-В-клетках, зрелых В-клетках, и В-клетках памяти. В то же время стволовые лимфоидные клетки и плазматические клетки не несут на себе белок CD20. Окрелизумаб не влияет на врожденный иммунитет и общее количество Т-лимфоцитов.



*Рис.11. – Механизм действия окрелизумаба*

Окрелизумаб прошел все стадии клинических испытаний, зарегистрирован в Беларуси в декабре 2018. С конца 2019 года он доступен для пациентов нашей страны. Актуальность назначения окрелизумаба в нашей стране связана с завершившимися мультицентровыми клиническими испытаниями OPERA и ORATORIO, в которых принимали участие несколько центров из нашей страны. Финальные результаты исследований были опубликованы в 2017 году в журнале «The New England Journal of Medicine».

В клиническом исследовании OPERA эффективность окрелизумаба сравнивали с интерфероном бета-1а. Три исследовательских центра Беларуси участвовали в клиническом исследовании OPERA. Сейчас идет открытая клиническая фаза. Ни один из пациентов, принимавших окрелизумаб, не был исключен из данного исследования по критериям неэффективности или безопасности. Все пациенты, не достигшие критериев NEDA на интерфероне бета-1, были переведены на окрелизумаб. Анализ полученных результатов

выявил меньшее количество обострений РС после назначения окрелизумаба при РРС и ВПРС на 46% и 47% соответственно ( $p < 0.001$ ) по сравнению с 28% и 25% в группе интерферона бета-1а. В основной группе количество пациентов с прогрессирующим характером РС после окрелизумаба уменьшилось к 12 неделе лечения на 9.1% и к 24 неделе на 6.9% ( $p = 0.003$ ). Отмечено меньшее количество контрастируемых очагов при МРТ ( $p < 0.001$ ). Серьезные побочные эффекты после назначения окрелизумаба и интерферона бета – 1а были сопоставимы и составили соответственно 1.3% и 2.9%.

Основные выводы, полученные в клиническом исследовании OPERA:

- Терапия **окрелизумабом** почти в **2 раза снижает риск развития обострений** по сравнению с **интерферон β-1а**, среднегодовая частота обострений снижается до 0,156: это значит, что обострение на терапии окрелизумаб может произойти не чаще, чем 1 раз в 7-8 лет. Применяя этот показатель к 2 годичному периоду наблюдения, **8 из 10 пациентов, получающих окрелизумаб, не имеют обострений.**
- Серьезные побочные эффекты после назначения окрелизумаба и интерферона бета-1а были сопоставимы и составили соответственно 1.3% и 2.9%, т.е. профиль безопасности окрелизумаба оказался сопоставим с профилем безопасности интерферона бета-1а.
- В группе окрелизумаба наблюдалось почти полное подавление Gd+T1 очагов (накапливающих контраст) и уменьшение количества новых и/или увеличившихся T2 очагов по сравнению с Интерферон β-1 а.

В клиническом исследовании ORATORIO эффективность окрелизумаба сравнивали с плацебо. В исследовании приняли участие 732 пациента с ППРС. В группе окрелизумаба выявлено снижение относительного риска прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS на 24% по сравнению с плацебо ( $p = 0,0321$ ), сохранявшееся не менее 12 недель. По данным МРТ головного мозга, в группе окрелизумаба отмечено уменьшение среднего значения атрофии за 120 недель на  $0,39 \text{ см}^3$ , в группе плацебо – увеличение атрофии на  $0,79 \text{ см}^3$  за тот же период наблюдения ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, в группе окрелизумаба отмечено увеличение скорости ходьбы на 29% по сравнению с плацебо в тесте ходьбы на 25 футов.

Окрелизумаб стал первым и единственным препаратом, который значительно замедлил прогрессирование инвалидизации и снизил МРТ-активность заболевания по сравнению с плацебо при медиане наблюдения 3 года. Нежелательные явления были отмечены у 71,4% пациентов в группе окрелизумаба и у 69,9% в группе плацебо. Доля пациентов с серьезными инфекциями в обеих группах была аналогичной и составила для окрелизумаба 6%, для плацебо 5,9%. Инфекции, связанные с вирусом герпеса, наблюдались чаще (4,7%) у пациентов с окрелизумабом по сравнению с плацебо (3,3%), но все случаи были легкими и средней тяжести.

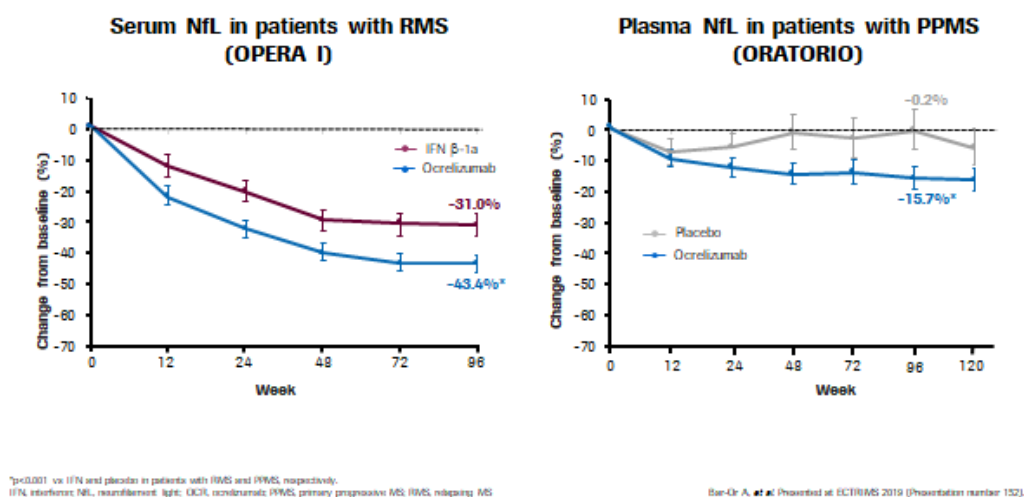
Основные выводы, которые получены в клиническом исследовании ORATORIO – применение окрелизумаба позволило достигнуть:

- Достоверное снижение прогрессирования инвалидности на 24%.



- По результатам исследования на протяжении 120 недель изменение объема T-2 очагов по сравнению с исходным на 146%.
- На 29% снижение времени в тесте Timed 25-Foot Walk (120 неделя).
- уменьшение атрофии головного мозга на 17,5% на 120 неделе терапии.
- Частота побочных эффектов сопоставима с плацебо.

Анализ данных клинических исследований OPERA I и ORATORIO показал существенное снижение уровня легких цепей нейрофиламентов (NfL) в крови на фоне терапии препаратом окрелизумаб у пациентов с РС и ППРС. Нейрофиламент – это белок, обеспечивающий структурную поддержку нервных волокон в головном мозге. В настоящее время нейрофиламент рассматривается как потенциальный биомаркер нейродегенерации, который может использоваться для прогнозирования инвалидизации, т.к. повышенный уровень этого белка у пациентов с РС был ассоциирован с более высокой степенью инвалидизации пациентов и нарастанием прогрессирования двигательного дефицита.



**Рис.12.** – Снижение уровня нейрофиламента в крови пациентов с РС на фоне лечения окрелизумабом.

Наиболее частыми **нежелательными явлениями при лечении окрелизумабом** являются инфузионные реакции, т.е. реакции на внутривенное введение препарата. Число инфузионных реакций в клинических исследованиях было максимальным вовремя 1-й инфузии начальной дозы окрелизумаба (27,5%) и снижалось до <10% на момент введения 4-й дозы. Большинство инфузионных реакций в исследованиях III фазы были легкой или умеренной степени тяжести. Особо обсуждается вопрос о повышении риска онкологических заболеваний при лечении окрелизумабом. При объединении данных трех исследований III фазы оказалось, что рак молочной железы диагностирован у 6 пациенток в группе окрелизумаба, вместе с тем эти показатели не выходили за рамки ожидаемых, по данным эпидемиологических исследований при РС. Таким образом, препарат имеет хороший профиль переносимости и безопасности.

**Терапия окрелизумабом противопоказана в следующих случаях:** повышенная чувствительность к окрелизумабу или вспомогательным веществам, тяжелая сердечная недостаточность, беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет, тяжелая иммуносупрессия (исключением является симптоматическое лечение кортикостероидами обострений рассеянного склероза), наличие активной инфекции, существующие активные злокачественные заболевания (за исключением пациентов с базальноклеточным раком кожи).

Важно также помнить о необходимости **назначения ПИТРС** в так называемом «**окне терапевтических возможностей**» – периоде течения заболевания, когда назначение ПИТРС наиболее эффективно. Согласно проведенным исследованиям, этот период наиболее эффективного назначения ПИТРС при любой из фенотипических форм РС соответствует неврологическому статусу пациента в пределах 0-3 баллов по шкале EDSS. В связи с быстрым прогрессированием заболевания при ППРС «окно терапевтических возможностей» очень узкое и окрелизумаб соответственно должен назначаться в максимально ранние сроки после установления диагноза РС, не ожидая инвалидизации пациента.

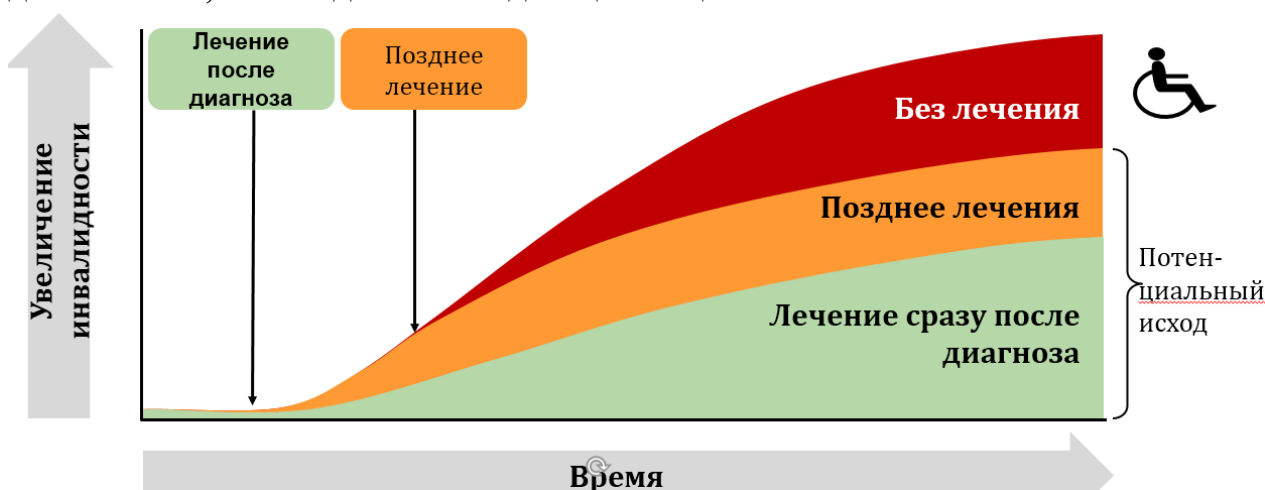


Рис. 13. – Важна ранняя терапия в окне терапевтических возможностей.

### ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ОКРЕЛИЗУМАБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ППРС

В нашей стране применение ПИТРС регламентируется приказами Министерства здравоохранения РБ, на момент написания данных методических рекомендаций приказом № 174 от 20.02.2020 «Об утверждении инструкции о порядке назначения лекарственных средств, изменяющих течение рассеянного склероза».

Перед началом терапии согласно инструкции по применению лекарственного средства, всем пациентам необходимо провести следующее обследование: общеклинический анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин, мочевины), анализ на гепатит В, гепатит С, ВИЧ, сифилис, иммунологическое исследование крови на anti-VZV-IgG, обзорная рентгенография органов грудной клетки (для исключения туберкулеза), тест для исключения

туберкулеза (квантифероновый или Gene-эксперт), тест на беременность у женщин детородного возраста, МРТ головного мозга не менее чем за 3 месяца до начала терапии и онкологический скрининг (исследование молочной железы у женщин).

Окрелизумаб удобен в применении – препарат назначается внутривенно капельно в дозе 600 мг (две ампулы по 300 мг) один раз в 6 месяцев.

Введение препарата осуществляется под непосредственным контролем лечащего врача-невролога внутривенно капельно с использованием инфузомата в дозировке 600 мг каждые 6 месяцев с соблюдением утвержденного протокола премедикации и симптоматической терапии для профилактики возможных рисков развития нежелательных явлений. Начальная доза должна быть разделена на 2 инфузии по 300 мг с интервалом в 2 недели.

Перед каждой инфузией обязательно повторяются развернутый клинический анализ крови, биохимический анализ крови, серологические исследования (ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис), скрининг на туберкулез (1 раз в год). Введение начальной дозы окрелизумаба 600 мг (доза 1) проводится в виде двух отдельных внутривенных инфузий по 300 мг в 250 мл с интервалом в 2 недели (в первый и 15-й день) с начальной скоростью 30 мл/ч. Затем скорость можно увеличивать каждые 30 минут на 30 мл/ч до максимальной - 180 мл/ч. Каждую инфузию следует проводить приблизительно в течение 2,5 ч. Следующие дозы окрелизумаба вводятся каждые 6 месяцев в виде однократной внутривенной инфузии 600 мг. Начинать инфузию необходимо со скоростью 40 мл/ч. Затем скорость можно увеличивать каждые 30 мин на 40 мл/ч до максимальной скорости 200 мл/ч. Инфузию следует проводить приблизительно в течение 3,5 ч.

Перед назначением окрелизумаба пациента необходимо обязательно предупредить о необходимости сообщать о симптомах инфекции, нежелательных реакциях, о необходимости избегать вакцинации живыми вакцинами, строгом соблюдении контрацепции по крайней мере 6 месяцев после введения препарата, а также о возможных нежелательных реакциях, (включая риск рака молочной железы, реактивации латентных инфекций). Пациента предупреждают о необходимости воздержаться от приема антигипертензивных препаратов утром в день инфузии.

Для предупреждения инфузионных реакций, их частоты и тяжести перед каждой инфузией окрелизумаба необходимо ввести 100 мг метилпреднизолона внутривенно капельно за 30 минут перед каждой инфузией; антигистаминное средство за 30-60 минут перед каждой инфузией. Возможно дополнительное использование премедикации антипиретиком (например, ацетаминофен/парацетамол) за 30–60 мин до начала каждой внутривенной инфузии окрелизумаба.

При пропуске планового введения окрелизумаба рекомендуется в кратчайшие сроки его введение в рекомендуемой дозе, не дожидаясь

следующего запланированного введения. Снижение дозы окрелизумаба не рекомендуется.

За пациентами необходимо тщательно наблюдать не менее 1 ч после завершения инфузии, чтобы выявить возможные инфузионные реакции. При развитии тяжелых симптомов со стороны дыхательной системы, таких как бронхоспазм или обострение астмы, инфузию окрелизумаба следует прекратить немедленно. После проведения симптоматического лечения пациент должен находиться под наблюдением врача до полного исчезновения симптомов со стороны дыхательной системы, т.к. после первоначального улучшения может последовать повторное ухудшение. Инфузию можно возобновить только после исчезновения всех симптомов. Начальная скорость при возобновлении инфузии должна быть в 2 раза ниже, чем скорость инфузии на момент начала развития реакции. При возникновении инфузионной реакции легкой и средней степени тяжести (например, головная боль) скорость инфузии следует снизить в 2 раза. Введение со сниженной вдвое скоростью следует продолжать в течение минимум 30 минут. В случае хорошей переносимости инфузии, можно вернуться к изначальной скорости введения препарата.

Во время инфузии окрелизумаба и после нее проводится мониторинг пульса и АД, так как возможно понижение артериального давления как симптом инфузионной реакции. Не рекомендуется назначение гипотензивной терапии в течение 12 часов до начала и на протяжении каждой инфузии окрелизумаба. При развитии угрожающих жизни или инвалидизирующих инфузионных реакций (острая реакция гиперчувствительности, респираторный дистресс-синдром), на фоне первой инфузии окрелизумаба пациенту оказывается медицинская помощь в соответствии с клиническими протоколами, утвержденными Минздравом, и дальнейшее использование окрелизумаба противопоказано.

Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с введением окрелизумаба, являются: нейтропения, конъюнктивит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей (назофаренгит, бронхит), опоясывающий герпес.

В случае обострения РС на фоне терапии окрелизумабом возможно проведение пульс-терапии метилпреднизолоном.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ППРС по эпидемическим, дермографическим, клиническим и нейровизуализационным характеристикам существенно отличается от других форм РС.

Установление диагноза ППРС требует от врача-невролога высокого профессионализма, глубокого знания диагностических методов и особенностей течения ППРС, а также некоей «готовности» распознать и правильно интерпретировать симптомы. Необходимо помнить, что ППРС характеризуется быстрым прогрессированием заболевания, а это приводит к неизбежной инвалидизации пациента. При поздней диагностике заболевания упускается время «терапевтического окна», т.е. тот промежуток времени, когда назначение терапии ППРС оказывается наиболее эффективным. Таким образом, основной принцип диагностики и терапии ППРС – «попасть в цель точно и максимально рано», то есть до того момента, пока не исчерпан неврологический резерв.

На сегодняшний день единственным препаратом среди всех ПИТРС, способным предотвратить прогрессирование этой агрессивной формы РС является окрелизумаб. В проведенных клинических исследованиях, а также в повседневной клинической практике окрелизумаб показал высокую эффективность и безопасность для лечения пациентов с ППРС и другими формами РС.

Главное, но что хочется обратить внимание практикующих врачей – чем раньше начинается адекватное лечение, тем больше вероятность предотвратить инвалидизацию пациента и сохранить высокий уровень качества его жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аутоиммунные заболевания в неврологии / под ред. И.А. Завалишин [и др.] : Клиническое руководство. – Т.1. – М. : РООИ «Здоровье человека», 2014. – С. 103–388.
2. Бойко, А.Н. Новые препараты для анти-В-клеточной терапии рассеянного склероза / А.Н. Бойко, Н.Ю. Лащ, М.Е. Гусева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2018. – № 1. – С. 70–73.
3. Бойко, А.Н. Современный алгоритм диагностики и лечения рассеянного склероза, основанный на индивидуальной оценке пациента/ А.Н. Бойко, Е.И. Гусев // Журн. неврол. и психиатр., 2017. – № 2. – С. 92–106.
4. Генетика и эпигенетика первично-прогрессирующего рассеянного склероза как особой агрессивной формы заболевания / И.С. Кисилев [и др.] // Молекулярная диагностика, 2017. –Т. 2. –С.64–65.
5. Давыдовская, М.В., Практические аспекты дифференциального диагноза первично-прогрессирующего рассеянного склероза / М.В. Давыдовская, Н.В. Хачанова, Д.Л. Клабукова // Клиническая фармакология и терапия, 2018. –Т. 27 (5). – С.69–75.
6. Изолированный нейросаркоидоз / Мозолевский Ю.В. [и др.] // Неврологический журнал, 2013. – № 6. – С.33–39.
7. Клабукова, Д.Л. Долгосрочные результаты терапии рассеянного склероза окрелизумабом: клиническая и МРТ-эффективность и профиль безопасности / Д.Л. Клабукова, М.В. Давыдовская // Медицинский совет, 2019. – № 9. – С. 64–71.
8. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рассеянного склероза. – М., 2018. – 129 с.
9. Клинические рекомендации по применению препарата окрелизумаб у пациентов с рассеянным склерозом / А.Н. Бойко [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2019. – Т. 11 (3). – С.16–25.
10. Краева, А.В. Эпидемиологические особенности первично-прогрессирующего рассеянного склероза (обзор литературы) / А. В. Краева, Е.Л. Турова, Л.И. Волкова // Уральский медицинский журнал. – 2016. – №10(143). – С. 30–32.
11. КТ- и МРТ-визуализация головного мозга. Подход на основе изображений / ред. З. Румболдт [и др.]. – М. : МЕДпресс-информ, 2016. – 423 с.
12. МРТ в диагностике рассеянного склероза / В.В. Брюхов [и др.] // Медицинская нейровизуализация, 2014. – № 2. – С. 10–21.
13. Опыт применения анти-В-клеточной терапии в патогенетическом лечении рассеянного склероза / О.В. Бойко [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2019. –Т. 11 (1). –С. 59–65.

14. Пономарев, В.В. Аутоиммунные заболевания в неврологии. / В.В. Пономарев. – Минск : Беларуская навука, 2010. – С. 12–48.
15. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия как осложнение лечения препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза / М.Н. Захарова [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2018. – № 4. – С. 62–66.
16. Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения : практическое руководство для врачей / Под ред. М.Н. Захаровой – М. : Медиа Менте, 2018. – 240 с.
17. Симанив, Т.О. Сложность дифференциальной диагностики первично-прогрессирующего рассеянного склероза / Т.О. Симанив, М.Н. Захарова // *MEDICA MENTE*, 2018. – Т.4., № 1. – С.29–32.
18. Стандартизация МРТ исследований при рассеянном склерозе / В.В. Брюхов [и др.] // *Журн. неврол. и психиатр.*, 2016. – № 10. – С. 27–34.
19. Тодуа, Ф.И. Основные различия МРТ–картины при первично и вторично хронически прогрессирующих формах рассеянного склероза / Ф.И. Тодуа, М.В. Окуджава, А.Н. Лачкепиани // *Невр. журн.*, 1999. – №2. – С.26–29.
20. Шмидт, Т.Е. Рассеянный склероз: руководство для врачей / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – 5-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2016. – 272 с.
21. Яворская, В.А. Современные данные об оптиконевромиелите, или болезни Девика / В.А. Яворская, А.В. Гребенюк, Ю.В. Северин // *Международный медицинский журнал*, 2018. – № 4. – С. 47–53.
22. A practical approach to the diagnosis of spinal cord lesions / R. Mariano [et al.] // *Pract. Neurol.*, 2018. V. 18(3). – P. 187–200.
23. Abdelhak, A. Primary Progressive Multiple Sclerosis: Putting Together the Puzzle / A. Abdelhak, M. S. Weber, H. Tumani // *Front. Neurol.* – 2017. – V.31 (8) –P. 1-10.
24. Advances in spinal cord imaging in multiple sclerosis / M. Moccia [et al.] // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.*, 2019. – V.12. – P. 119.
25. *Clinical Neuroimmunology. MS and Related Disorders* / ed. S. Risvi. – Humana Press, 2011. –391 p.
26. *Clinical Trials in Neurology* / ed. T. Fregni. – Humans Press, 2018. – P.263–296.
27. *Comprehensive Review in Clinical Neurology* / ed. E. Cheng-Ching et al. – Lippincott Williams & Wilkins, 2011. – P. 257–277.
28. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions / F.D. Lublin [et al.] // *Neurology.*, 2014. – V. 83 (3). –P. 278–86.
29. Diagnosis of MS: 2017 revisions of McDonald criteria / A. Thompson [et al.] // *Lanc. Neurol.*, 2018. –V.17. – P.162–173.
30. Ocrelizumab versus Interferon Beta–1a in Relapsing Multiple Sclerosis / S.L. Hauser [et al.] // *The New Eng. J. Med.*, 2017. – V.374. – P. 221–23.

31. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis /  
X. Montalban [et al.] // The New Eng. J. Med., 2017. – V.376 –P.209–214.



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Список сокращений	4
Классификация рассеянного склероза	5
Дефиниции ППРС	6
Критерии диагностики ППРС	7
Особенности патогенеза ППРС	8
Эпидемиологические и клинические особенности ППРС	10
Нейровизуализационные отличия ППРС	12
Дифференциальная диагностика ППРС	13
Лечение ППРС	29
Применение препарата окрелизумаб для лечения ППРС	33
Заключение	36
Литература	37

Учебное издание

**Мазуренко** Екатерина Валерьевна  
**Пономарев** Владимир Владимирович

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ  
ПЕРВИЧНО–ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО  
РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 24.04.2020. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Time New Roman»

Печ. л. 2,56. Уч.- изд. л. 2,65. Тираж 200 экз. Заказ 82.

Издатель и полиграфическое исполнение –  
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

