

Оглавление

Список сокращений	5
Введение	7
Глава 1	
Эпидемиология рассеянного склероза	9
<i>И.С. Бакулин, М.Н. Захарова</i>	
Глава 2	
Этиология и патогенез рассеянного склероза	15
<i>М.Н. Захарова, А.В. Васильев, Д.Д. Елисеева, И.А. Кочергин, М.Х. Теунова, А.А. Абрамова</i>	
Глава 3	
Клиническая картина и классификация рассеянного склероза.	
Прогноз и исходы. Атипичные варианты рассеянного склероза	47
<i>М.В. Иванова, М.Е. Щепарева, М.Н. Захарова</i>	
Глава 4	
Диагностические критерии рассеянного склероза	69
<i>М.В. Кротенкова, В.В. Брюхов, И.А. Кротенкова, С.Н. Морозова, М.В. Иванова, А.А. Рослякова, Н.В. Полехина, Э.В. Сурнина, М.Н. Захарова</i>	
Особенности МРТ-визуализации при рассеянном склерозе	69
Биомаркеры рассеянного склероза в цереброспинальной жидкости	93
Оптическая когерентная томография при рассеянном склерозе	101
Глава 5	
Дифференциальная диагностика рассеянного склероза.	
Оптиконевромиелит (болезнь Девика): алгоритм диагностики	105
<i>Т.О. Симанив, М.В. Иванова, И.В. Закройщикова</i>	
Глава 6	
Лечение рассеянного склероза	121
<i>М.Х. Теунова, И.С. Бакулин, Т.О. Симанив, Л.Ш. Аскарлова, А.А. Рослякова, М.В. Иванова, Ю.Е. Коржова, И.В. Закройщикова, М.Н. Захарова</i>	
Терапия обострений	121
Инъекционные препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, 1-й линии	129
Таблетированные лекарственные препараты в лечении рассеянного склероза	138
Препараты моноклональных антител в терапии рассеянного склероза	152
Фертильность, беременность и грудное вскармливание при рассеянном склерозе	176
Симптоматическая терапия рассеянного склероза	181
Реабилитация при рассеянном склерозе	190

Глава 7	
Прогрессирующий рассеянный склероз	199
<i>М.Н. Захарова</i>	
Глава 8	
Оказание медицинской помощи пациентам с рассеянным склерозом: отечественные и зарубежные стандарты	205
<i>Е.В. Лысогорская, М.Н. Захарова</i>	
Глава 9	
Перспективные направления терапии рассеянного склероза	227
<i>И.А. Кочергин, М.Н. Захарова</i>	

Авторский коллектив

- Захарова Мария Николаевна** – д.м.н., профессор, руководитель 6 неврологического отделения ФГБНУ НЦН
- Абрамова Анна Александровна** – сотрудник Лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН
- Аскарлова Лола Шавкатовна** – к.м.н., н.с. 6 неврологического отделения ФГБНУ НЦН
- Бакулин Илья Сергеевич** – врач-невролог, м.н.с. Отделения нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН
- Брюхов Василий Валерьевич** – к.м.н., ст.н.с. Отделения лучевой диагностики ФГБНУ НЦН
- Васильев Алексей Владимирович** – к.м.н., н.с. 6 неврологического отделения ФГБНУ НЦН
- Елисеева Дарья Дмитриевна** – к.м.н., врач-невролог 6 неврологического отделения ФГБНУ НЦН
- Закройщикова Инесса Владимировна** – врач-невролог, сотрудник Лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН
- Иванова Мария Васильевна** – к.м.н., н.с. 6 неврологического отделения ФГБНУ НЦН
- Коржова Юлия Евгеньевна** – к.м.н., н.с. 6 неврологического отделения ФГБНУ НЦН
- Кочергин Иван Александрович** – врач-невролог 6 неврологического отделения ФГБНУ НЦН
- Кротенкова Ирина Андреевна** – к.м.н., м.н.с. Отделения лучевой диагностики ФГБНУ НЦН
- Кротенкова Марина Викторовна** – д.м.н., руководитель Отделения лучевой диагностики ФГБНУ НЦН
- Лысогорская Елена Владимировна** – к.м.н., н.с. 6 неврологического отделения ФГБНУ НЦН
- Полехина Наталья Вадимовна** – врач-невролог Научно-консультативного отделения ФГБНУ НЦН
- Рослякова Анна Александровна** – к.м.н., врач-невролог 6 неврологического отделения ФГБНУ НЦН
- Симанив Тарас Олегович** – к.м.н., н.с. 6 неврологического отделения ФГБНУ НЦН
- Сурнина Зоя Васильевна** – к.м.н., ст.н.с. Научно-исследовательской лаборатории новых лазерных технологий ФГБНУ Научно-исследовательский институт глазных болезней
- Теунова Марьяна Хусейновна** – врач-невролог Научно-консультативного отделения ФГБНУ НЦН
- Щепарева Марина Евгеньевна** – врач-невролог Научно-консультативного отделения ФГБНУ НЦН

Глава 4

Диагностические критерии рассеянного склероза

*М.В. Кротенкова, В.В. Брюхов, И.А. Кротенкова, С.Н. Морозова,
М.В. Иванова, А.А. Рослякова, Н.В. Полехина, З.В. Сурнина, М.Н. Захарова*

Особенности МРТ-визуализации при рассеянном склерозе

Особенности сигнальных характеристик и локализации очагов демиелинизации в головном мозге при рассеянном склерозе

Первые магнитно-резонансные томограммы ГМ пациента с РС были получены в самом начале 1980-х гг. С тех пор МРТ прочно вошла в ежедневную клиническую практику и является основным методом, подтверждающим диагноз заболевания. МРТ-данные во многих случаях позволяют однозначно подтвердить диагноз «рассеянный склероз» и дифференцировать ряд патологических состояний, протекающих под его маской [1].

Патоморфологически РС характеризуется образованием очагов и зон разрушения миелина (демиелинизации) в веществе ГМ и СМ, что клинически проявляется многообразной неврологической симптоматикой.

Очаги демиелинизации при РС на T2-ВИ, FLAIR-ВИ и на PD-ВИ имеют гиперинтенсивный МР-сигнал, отдельные очаги обычно демонстрируют достаточно четкие контуры, однако могут быть окружены менее ярким ореолом, вероятнее всего, вследствие отека во время активной фазы воспалительного процесса (*рисунок 4.1*). Очаги при РС обычно имеют размер от нескольких миллиметров до сантиметра и более в диаметре и округлую или овальную форму, так как располагаются преимущественно вдоль волокон белого вещества (*рисунок 4.2*) [2].

Различие формы очагов наблюдается в связи с прохождением среза под углом к церебральной вентрикуле, которая зачастую представляет собой центр очага демиели-

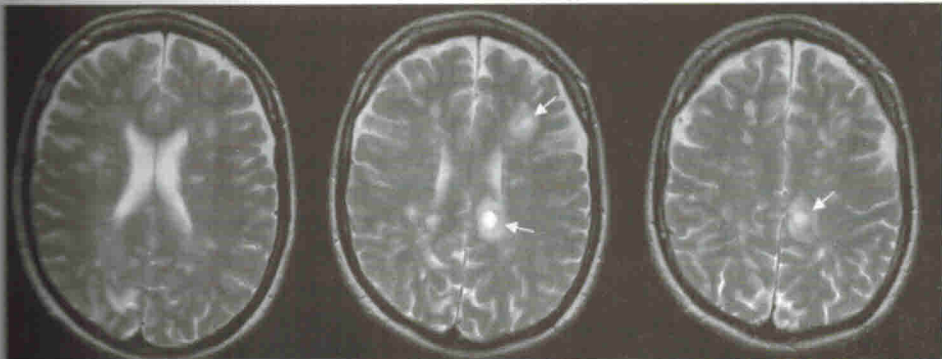


Рисунок 4.1. МРТ головного мозга в режиме T2-ВИ, аксиальная проекция. Гиперинтенсивные очаги демиелинизации в перивентрикулярном и субкортикальном белом веществе. Диссеминация процесса в пространстве.

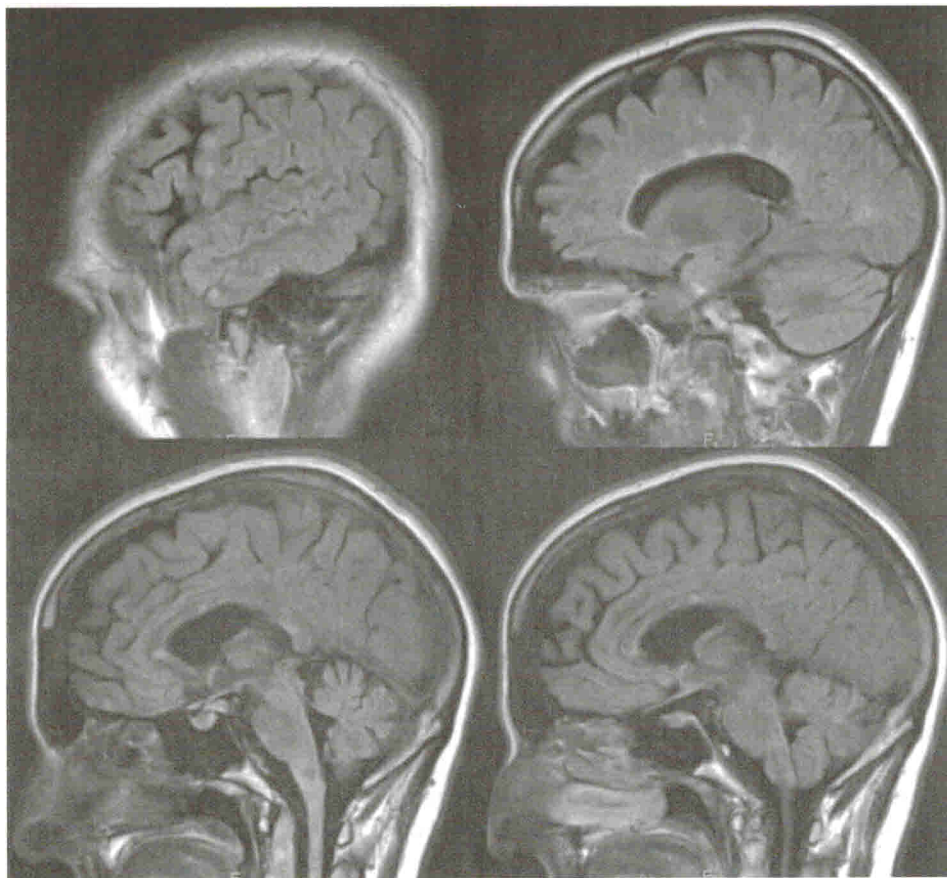


Рисунок 4.2. МРТ головного мозга в режиме FLAIR-ВИ, сагиттальная проекция. Гиперинтенсивные очаги демиелинизации в субкортикальном, юкстакортикальном и перивентрикулярном белом веществе полушарий большого мозга, мозолистом теле, среднем мозге, мосту мозга, продолговатом мозге, мозжечке.

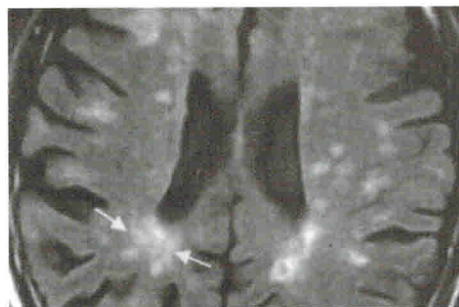


Рисунок 4.3. МРТ головного мозга в режиме FLAIR-ВИ, аксиальная проекция. В перивентрикулярном белом веществе видна гиперинтенсивная зона неправильной формы, образовавшаяся в результате слияния очагов демиелинизации (показана стрелками).

низации при РС. Гиперинтенсивные зоны неправильной формы образуются, как правило, вследствие слияния очагов поражения (рисунок 4.3).

Около 10–20% гиперинтенсивных на Т2-ВИ очагов имеют гипоинтенсивный МР-сигнал на Т1-ВИ по сравнению с окружающим внешне не измененным белым веществом (рисунок 4.4). В фазу активного воспаления гипоинтенсивный МР-сигнал на Т1-ВИ обусловлен выраженным отеком, он может исчезнуть по мере разрешения воспалительного процесса [3]. Очаги, сохраняющие гипоинтенсивный МР-сигнал на Т1-ВИ, получившие название «черные дыры» (*black holes*)

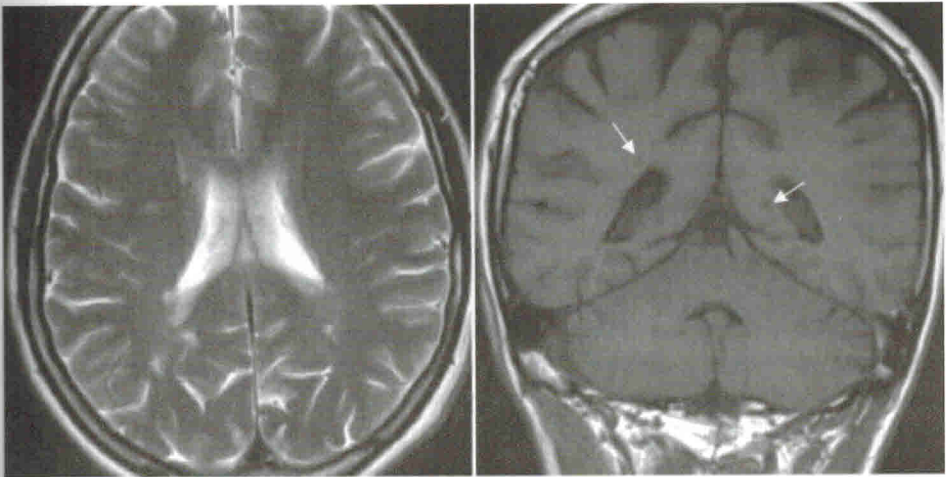


Рисунок 4.4. МРТ головного мозга в режиме Т2-ВИ (аксиальная проекция) и Т1-ВИ (коронарная проекция). Некоторые очаги демиелинизации, гиперинтенсивные в режиме Т2-ВИ, визуализируются на Т1-ВИ как гипоинтенсивные.

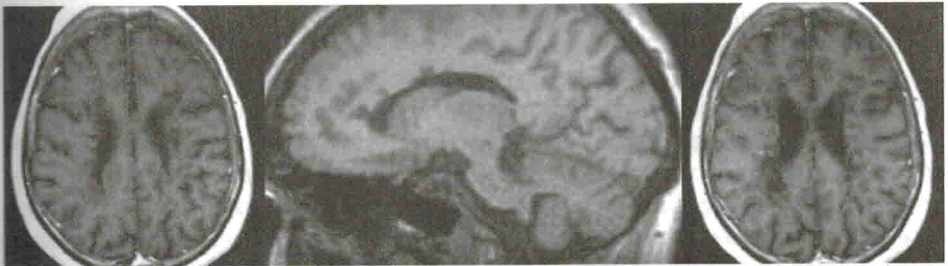


Рисунок 4.5. МРТ головного мозга в режиме Т1-ВИ, аксиальные и сагиттальная (в центре) проекции. «Черные дыры» (гипоинтенсивные очаги демиелинизации) в перивентрикулярном белом веществе.

(рисунок 4.5), характерны для крайней степени нейродегенеративного процесса и соответствуют областям с более выраженным повреждением аксонов [4]. Необходимо отметить, что в последнее время лечение РС контролируют с использованием показателя доли конверсии «черных дыр» — то есть учитывают, какая часть гипоинтенсивных очагов на Т1-ВИ остается гипоинтенсивной спустя 12 месяцев после периода обострения. Наиболее показательным для выявления этих очагов является парасагитальное сканирование на уровне боковых желудочков [5]. В этом случае очаги визуализируются в виде так называемого жемчужного ожерелья [6]. Крупные бляшки чаще выглядят гипоинтенсивными в режиме Т1-ВИ как в фазе активного воспаления, так и вне обострения. Инфратенториальные изменения МР-сигнала при РС более диффузные и менее яркие, образование так называемых черных дыр менее характерно для этой области мозга [7].

Следует отметить, что типичным местом локализации очагов в ГМ при РС является перивентрикулярное белое вещество, включая мозолистое тело, юстакортикальные отделы белого вещества, и инфратенториальная область, включая средние ножки мозжечка. Наличие отдельных гиперинтенсивных очагов, прилежащих к телу или височ-

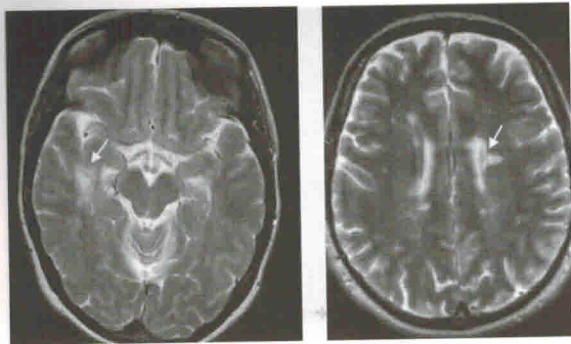


Рисунок 4.6. МРТ головного мозга в режиме T2-ВИ, аксиальная проекция. Гиперинтенсивные перивентрикулярные очаги демиелинизации у височных рогов и тел боковых желудочков.

ному рогу бокового желудочка, весьма характерно для этого заболевания (рисунок 4.6) и редко встречаются при другой патологии [8].

Очаги в мозолистом теле часто располагаются, непосредственно прилегая к его нижней границе и перпендикулярно к боковым желудочкам, то есть распространяются радиально по направлению к периферии [9–11]. На изображениях в сагиттальной плоскости они кажутся вытянутыми в виде так называемых паль-

цев Доусона (*Dawson's fingers* – симптом, впервые описанный J.W. Dawson в 1916 г., по данным патоморфологических исследований (рисунок 4.7)), что, вероятно, связано с воспалительным отеком вещества мозга по ходу медуллярных венул [12].

Типичной локализацией инфратенториальных очагов при РС являются дно IV желудочка, ножки мозжечка и поверхностные отделы моста мозга (рисунок 4.8) [13].

На T2-ВИ и FLAIR-ВИ можно наблюдать едва уловимое повышение интенсивности МР-сигнала между или вокруг отдельных очагов демиелинизации, а также без их наличия, это отражение диффузного компонента патологического процесса [14]. Термин «грязное белое вещество» (*DAWM – dirty appearing white matter*) был введен для неясных поражений, проявляющихся преимущественно в глубоких и перивентрикулярных отделах белого вещества, которые иногда нелегко отличить от индивидуальных особенностей миелинизации нервных волокон (рисунок 4.9, 4.10). При наблюдении

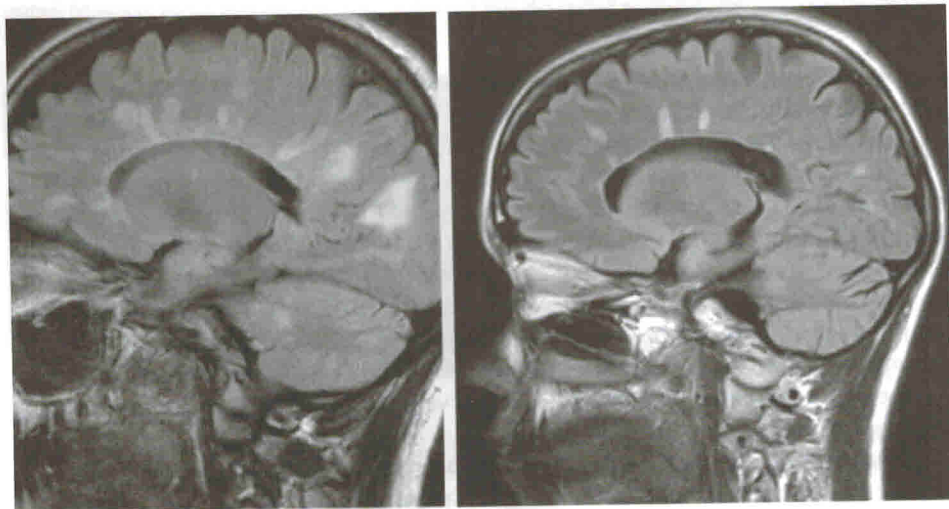


Рисунок 4.7. МРТ головного мозга в режиме FLAIR-ВИ, сагиттальная проекция. Гиперинтенсивные перивентрикулярные очаги демиелинизации, вытянутые в виде «пальцев Доусона».

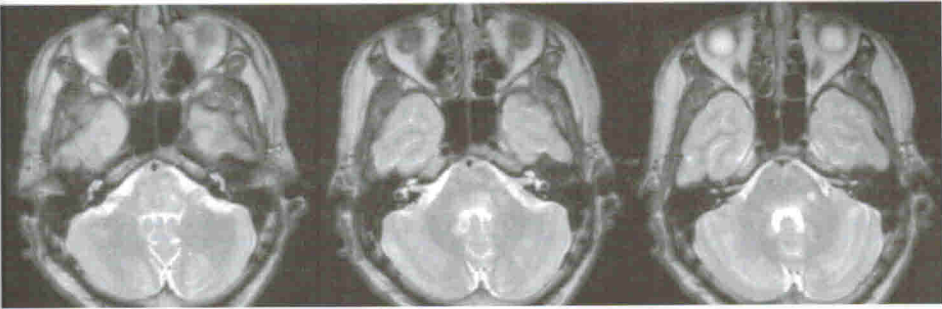


Рисунок 4.8. МРТ головного мозга в режиме T2-ВИ, аксиальная проекция. Гиперинтенсивные очаги демиелинизации в варолиевом мосту, ножках мозга, полушариях и средних ножках мозжечка.

в динамике эти зоны довольно постоянны по распространенности и могут быть местом образования новых очагов демиелинизации [15].

РС традиционно считается патологией белого вещества, однако очаги демиелинизации встречаются во всех отделах ЦНС, включая кору и глубокое серое вещество [16]. Несмотря на то что впервые об очагах демиелинизации в сером веществе ГМ при данной патологии заговорили несколько десятилетий назад, только в последние несколько лет такие очаги в сером веществе ГМ признали нейропатологической особенностью данного заболевания, подтверждаемой методом МРТ [17]. Существуют различные системы классификации корковых очагов при РС, одной из которых является система по Вё, основанная на патологоанатомических наблюдениях Доусона [18, 19]. Согласно этой классификации, различают смешанные очаги, пересекающие границу серого и белого вещества (очаги I типа), и очаги, расположенные в толще серого вещества коры (очаги II–IV типа). К очагам II типа относятся мелкие внутрикортковые очажки, очаги III типа более крупные, начинаются непосредственно под мягкой мозговой оболочкой и простираются вглубь серого вещества, не достигая тем не менее субкортикального белого вещества (субпиальные очаги), а очаги IV типа поражают всю толщу серого вещества коры, простираясь от субпиальной области до субкорти-

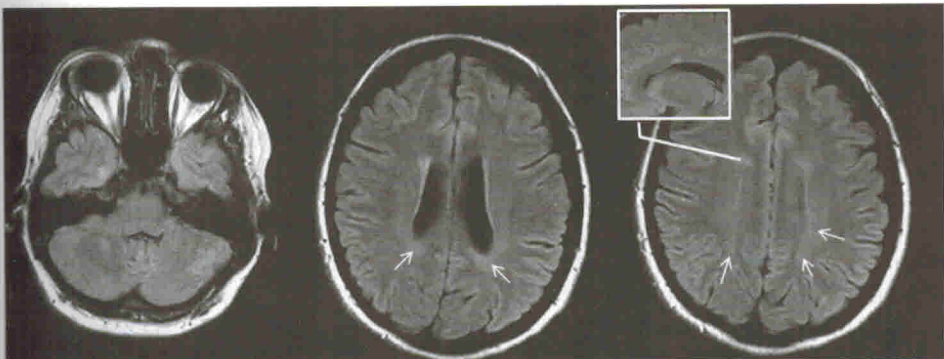


Рисунок 4.9. МРТ головного мозга в режиме FLAIR-ВИ, аксиальная проекция. Наряду с типичными очагами демиелинизации в правом полушарии мозжечка и перивентрикулярном белом веществе, в обоих полушариях большого мозга перивентрикулярно и в белом веществе семиовальных центров визуализируются диффузные зоны слабо повышенной интенсивности МР-сигнала – «грязное белое вещество» (зоны указаны стрелками).

ИНЪЕКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ИЗМЕНЯЮЩИЕ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА, 1-Й ЛИНИИ

Медикаментозная терапия при РС направлена на купирование обострений, изменение течения заболевания и подбор симптоматических препаратов. Основными задачами терапии, изменяющей течение РС, являются уменьшение риска развития обострений, стабилизация состояния, предотвращение трансформации в прогрессирующее течение при ремиттирующем варианте болезни, а также снижение частоты обострений и замедление темпа нарастания инвалидизации. Появление около 30 лет назад препаратов, позволяющих влиять на течение заболевания, открыло большие перспективы к успешному лечению РС: данная терапия позволила предупреждать обострения, замедлять переход РС в прогрессирующую стадию и радикально улучшить качество жизни пациентов, несмотря на то что полное излечение от РС в настоящее время невозможно.

Первым препаратом, влияющим на развитие обострений РС, стал интерферон бета-1b. В настоящее время к препаратам 1-й линии относятся глатирамера ацетат (ГА) для подкожного введения и интерфероны- β : ИФН- β 1b; ИФН- β 1a для подкожного введения и ИФН- β 1a для внутримышечного введения (таблица 6.2), а также пероральные препараты — диметилфумарат и терифлуномид (см. раздел «Таблетированные лекарственные препараты в лечении рассеянного склероза»).

Таблица 6.2. ПИТРС 1-й линии для инъекционного введения

МНН	Способ введения	Доза	Частота введения	Торговое название
Интерферон бета-1a	в/м	30 мкг	1 раз в неделю	Авонекс® Синновекс
	п/к	22 мкг 44 мкг	3 раза в неделю	Ребиф® Тебериф® Генфаксон®
Пегинтерферон бета-1a	п/к	125 мкг	1 раз в 2 недели	Плегриди®
Интерферон бета-1b	п/к	0,25 мг (8 млн МЕ)	Через день	Бетаферон® Экставиа Инфибета® Интерферон бета-1b
ГА	п/к	20 мг	Ежедневно	Копаксон® Тимексон® Глатират® Аксоглатиран®
		40 мг	3 раза в неделю	Копаксон® 40

Для каждого из этих препаратов при ПРС проведены мультицентровые исследования [1, 2]. Указанные иммуномодулирующие препараты положительно влияют на активность патологического процесса как по клиническим, так и по нейровизуализационным данным, а также способствуют замедлению темпов прогрессирования заболевания (для интерферонов- β и ГА уровень рекомендаций А, В, С [3]). Данные препараты являются «золотым стандартом» лечения РС.

Механизм действия ИФН-β заключается в связывании со специфическими рецепторами, что приводит к запуску антипролиферативных и иммуномодулирующих реакций, которые вызывают изменение экспрессии на поверхности клеток антигенов ГКГ II класса и колониестимулирующих факторов. Также под влиянием ИФН-β снижается число молекул адгезии, что препятствует прикреплению Th1-лимфоцитов к эндотелиальным клеткам. Это приводит к ингибированию активации CD4+ Th1-лимфоцитов и ограничивает Т-клеточную миграцию через ГЭБ (этим объясняется относительно быстрое развитие эффекта от терапии ИФН-β). Также ИФН-β снижают продукцию провоспалительных агентов (ИФН-γ, ФНО-α) и увеличивают уровень противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGF-β1).

Препараты ИФН-β1b были первым ЛС, одобренным для лечения РС в 1993 г. ИФН-β1b вводят подкожно через день в дозе 250 мкг (8 млн МЕ) после месячного периода титрации: терапия начинается с ¼ дозы, увеличиваясь на ¼ каждую неделю. Препарат ИФН-β1b для подкожного введения Бетаферон® доказал свою эффективность в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие 468 пациентов. У пациентов, получавших Бетаферон®, достоверно увеличилось время ремиссии, на 50% уменьшилось число больных с выраженными обострениями. Снижение частоты обострений составило по сравнению с плацебо 31%. На МРТ эффект проявился в снижении общего объема очагов на T2-изображении и количества активных очагов, накапливающих контраст на T1-изображении [4, 5]. Препарат Бетаферон® также снижает вероятность перехода КИС в достоверный РС, что подтверждено в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании BENEFIT (Betaseron in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment). Бетаферон® замедляет нарастание инвалидизации, на фоне терапии на 43% сокращается количество госпитализаций, необходимых для введения метилпреднизолона.

Исследование Ребифа® — препарата ИФН-β1a для подкожного введения — проведено при участии 560 больных из 22 клиник в разных странах (исследование PRISMS — Prevention of Relapses and Disability by Interferon β1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis). Исследовали эффективность использования препарата в дозах 22 мкг (6 млн МЕ) и 44 мкг (12 млн МЕ), клинические эффекты были достигнуты в обоих случаях, однако при использовании большей дозы они были более выраженными. Число обострений снизилось на 27 и 33% соответственно, достоверно снизилась частота тяжелых обострений, а также активность процесса, по данным МРТ. После окончания исследования за пациентами продолжили наблюдение в рамках расширенного исследования PRISMS-4, где было продемонстрировано преимущество раннего начала лечения [6, 7]. Таким образом, был показан дозозависимый эффект для ИФН-β1a. Ребиф также продемонстрировал снижение вероятности перехода КИС в клинически достоверный РС. Кроме того, Ребиф® в дозе 22 мкг в настоящее время разрешен к применению у детей с 14 лет.

Преимуществом препаратов ИФН-β является достаточно быстрое развитие терапевтического эффекта, связанное с ограничением проникновения активированных Th1-лимфоцитов через ГЭБ. Данные препараты могут быть рекомендованы пациентам с относительно выраженным неврологическим дефицитом в дебюте заболевания, имеющим тенденцию к высокой активности, по данным МРТ.

ИФН-β1a для внутримышечного введения (Авонекс®) вводят 1 раз в неделю в дозе 30 мкг (6 млн МЕ). В результате многоцентрового рандомизированного клинического исследования с участием 301 пациента с РРС отмечено снижение частоты обострений на 31% и положительная динамика, по данным МРТ: меньшее количество активных очагов и меньший объем поражения мозга по сравнению с группой плацебо. Также

отмечен достоверно меньший прирост инвалидности по шкале EDSS. При этом показано, что уменьшение частоты обострений более выражено у пациентов, применявших препарат в течение 2 лет по сравнению с пациентами, вводившими препарат на протяжении 1 года, что связано с накоплением препарата с течением времени. Также в результате МРТ-исследований достоверно было доказано, что ИФН-β1а для внутримышечного введения замедляет прогрессирование нейродегенеративного процесса. В исследовании III фазы дополнительно оценивали влияние терапии на показатели умственной деятельности: риск развития когнитивных нарушений уменьшился на 47%. Исследование двойной дозы Авонекса® не выявило усиления терапевтической активности [1]. Авонекс® также разрешен к применению у детей с 12-летнего возраста.

Преимуществом использования ИФН-β1а для внутримышечного введения является низкая кратность введения — 1 раз в неделю, что повышает приверженность пациентов к лечению и ассоциировано с меньшей вероятностью развития нежелательных явлений. В проспективных исследованиях накоплен опыт непрерывного использования Авонекса® более 8 лет, на протяжении которых сохраняется эффективность в отношении снижения частоты обострений.

В настоящее время у пациентов с РС широко применяют воспроизведенные препараты (биоаналоги) ИФН-β. В ряде случаев переход с оригинального на воспроизведенный препарат сопровождается развитием нежелательных явлений. В связи с этим все чаще встает вопрос о взаимозаменяемости оригинальных и воспроизведенных препаратов. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы следующие биоаналоги: ИФН-β1а для внутримышечного введения 30 мкг — Синновекс (CINNAGEN, Иран); ИФН-β1а для подкожного введения 22 и 44 мкг — Генфаксон® (MR PHARMA, Аргентина), Тебериф® (ЗАО «Биокад», Россия); ИФН-β1b для подкожного введения — Экставия (Novartis Pharma, Швейцария), Инфибета® 9,6 млн МЕ («Генериум», Россия); Интерферон бета-1b (ЗАО «Биокад», Россия). Наряду с важностью задачи сохранения эффективности при переводе с оригинального на воспроизведенный препарат особое внимание в клинической практике уделяется вопросам безопасности. Для препаратов Экставия и Инфибета® проведено сравнительное клиническое исследование, подтвердившее отсутствие различий между ними по переносимости, безопасности и эффективности [8]. В результате открытого проспективного исследования биоаналогов ИФН-β было установлено, что генерализованные реакции (гриппоподобный синдром) встречались чаще у пациентов, получавших Синновекс и Генфаксон®, по сравнению с получавшими Инфибету® и ИФН-β1b. Местные реакции в виде покраснений и отеков, а также некрозы и липоатрофии в месте инъекций тоже были существенно выше при подкожном использовании интерферонов, наиболее часто при введении Генфаксона® [9].

Новой формой ИФН-β1а является пегилированный препарат — пегинтерферон бета-1а 125 мкг/0,5 мл (Плегриди®). Он представляет собой молекулу ИФН-β1а, связанную с производным полиэтиленгликоля. Технология пегилирования помогает повысить стабильность молекул, снизить их иммуногенность, пролонгировать действие, а также позволяет уменьшить частоту введения — 1 инъекция (125 мг) каждые 2 недели. Данная схема введения является более удобной для пациентов (1 инъекция в 2 недели против 3 инъекций в неделю), при этом снижается вероятность развития нежелательных явлений и повышается комплаентность терапии. По данным исследования III фазы ADVANCE, терапия пегилированным ИФН-β1а (Плегриди®) в течение 48 недель снижала среднегодовую частоту обострений на 36% и риск прогрессирования инвалидизации, подтвержденного в течение 12 недель, на 38% в сравнении с плацебо. Применение Плегриди® в течение 48 недель ассоциировалось с уменьшением радиологической ак-

тивности заболевания: среднее число очагов, накапливающих парамагнитный контраст, уменьшилось на 86%, среднее число новых или увеличивающихся T2-очагов — на 67% в сравнении с плацебо. Анализ данных, полученных за 2 года исследования, подтвердил сохранение эффективности, отмеченной после первого года терапии (после завершения плацебо-контролируемой фазы). По данным непрямого сравнения исследований III фазы, показано, что клиническая эффективность Плегриды® сопоставима с эффективностью высокодозного ИФН-β1а для подкожного введения.

Основные побочные эффекты ИФН-β: локальные воспалительные реакции в местах инъекций (кровоподтек, отек, покраснение), комплекс гриппоподобных синдромов (головная боль, лихорадка, озноб, мышечные и суставные боли, тошнота), которые развиваются у 70% пациентов и уменьшаются после первых 6 месяцев терапии. Гриппоподобный синдром может быть купирован НПВП (парацетамол, ибупрофен). Отмечаются также повышение уровня печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы, диспепсические явления, гипо- и гипертиреоз, тромбоцитопения и лимфопения (что требует контроля лабораторных показателей каждые 3 месяца). При длительном применении отмечается и нарастание выраженности спастического повышения мышечного тонуса, особенно у тех пациентов, у которых мышечный тонус был повышен до начала терапии.

На фоне введения ИФН-β могут развиваться эмоционально-аффективные расстройства (депрессия, тревога, эмоциональная лабильность), что требует осторожного назначения этих препаратов пациентам с наличием данных сопутствующих состояний в анамнезе, а также назначения симптоматической терапии антидепрессантами.

При ВПРС проведены двойные слепые плацебо-контролируемые исследования эффективности ИФН-β1а для подкожного введения и ИФН-β1b, продемонстрировавшие снижение числа обострений и уменьшение выраженности иммуновоспалительных реакций, по результатам МРТ, уровень рекомендаций А при ВПРС с обострениями [3]. Также при терапии ИФН-β1b продемонстрировано замедление темпов нарастания инвалидизации пациентов (по шкале EDSS) независимо от исходной степени неврологических нарушений и наличия обострений до или во время исследования. При лечении ИФН-β1а для подкожного введения отмечен меньший процент пациентов с прогрессированием симптомов при наличии обострений в течение последних 2 лет (в отличие от больных без обострений).

Накопленный к настоящему моменту опыт терапии указанными иммуномодулирующими препаратами в целом свидетельствует об эффективности и безопасности лечения при длительном их использовании [10]. В настоящее время проводятся исследования по длительному применению (15–20 лет) ИФН-β в клинической практике, подтверждающие, что данные препараты являются эффективными и безопасными средствами лечения РС при условии начала терапии на ранних стадиях заболевания [11]. Данные исследования показали, что более высокая кумулятивная доза препарата ассоциирована с меньшей частотой и количеством обострений, а также с меньшей вероятностью трансформации во вторично-прогрессирующее течение. При этом отсутствие динамики инвалидизации по шкале EDSS в первые 24 месяца является предиктором эффективного долгосрочного лечения.

В целом препараты ИФН-β являются достаточно эффективными средствами, снижающими частоту обострений РС, с хорошим профилем безопасности, низкой вероятностью развития тяжелых нежелательных явлений и, как следствие, высокой приверженностью к терапии и относительной автономностью пациентов.

Несмотря на противоречивые данные о роли нейтрализующих антител при терапии ИФН-β, нельзя исключить снижение клинической эффективности лечения под их