

Пузанов Сергей

Рассеянный склероз.

Все, что вам нужно знать
об этом ~~не~~излечимом
заболевании ~~мозга~~ крови.

Сергей Пузанов

Рассеянный склероз.

Все, что вам нужно знать

<https://litres.ru/74393113>

SelfPub; 2026

Аннотация

Что скрывается за диагнозом «рассеянный склероз»? Можно ли получить его по ошибке? Нужно ли делать пункцию? Чистая МРТ – это ремиссия? Что для пациентов делают интерфероны? Как добиться ремиссии? Как правильно выбрать ПИТРС?

Если вам поставили диагноз РС, вы неизбежно задавали все эти вопросы, и книга подробно на них ответит. Эта болезнь – сложная и запутанная, но магии в ней нет. Рассеянный склероз – это вполне конкретный биологический механизм. Его можно понять, от него даже можно избавиться.

Из этой книги вы узнаете все, что вам нужно знать о рассеянном склерозе: МРТ, пункция, течения, обострения, ремиссии. Вы узнаете историю появления интерферонов, глатирамера ацетата, таблеток, капсул, моноклональных антител, химиотерапии и стволовых клеток. Эта книга поможет трезво взглянуть на диагноз и осознанно выбрать свой путь.

Администрация сайта Литрес не несет ответственности за представленную информацию. Могут иметься медицинские противопоказания, необходима консультация специалиста.

Содержание

Предисловие	6
Почему эта книга бесплатная?	6
Дисклеймер	9
Введение	12
Немного обо мне	13
О чем эта книга?	21
Небольшой словарь простых терминов	27
История пациента. Соловьева Марина, 52 года	31
Глава 1. Кровь, лимфоциты и рассеянный склероз	41
Кровь	42
Лимфоциты и их рецепторы	45
Патогенез рассеянного склероза	51
Идеальный шторм: как начинается рассеянный склероз	59
Глава 2. Диагностика и оценка прогрессирования РС	65
Сколько в мире пациентов с рассеянным склерозом?	66
Об «активных очагах демиелинизации» на результатах МРТ	71
О «неинформативной» люмбальной пункции	80
О течениях и «континууме» рассеянного	90

склероза	
Об обострениях и ремиссиях рассеянного склероза	98
О «потухших очагах демиелинизации» на результатах МРТ	102
Глава 3. Война интерферонов	112
Рождение ПИТРС: колясочный штурм и лотерея Биг-Фармы	113
Интерфероны бета-1b	119
Конец ознакомительного фрагмента.	129

Сергей Пузанов

Рассеянный склероз.

Все, что вам нужно знать

Предисловие

Почему эта книга бесплатная?

Потому что я хочу, чтобы ее прочитало как можно больше пациентов. Пишу открытым текстом: эта книга – общественная собственность, авторские права никто не защищает. Единственный владелец авторских прав – непосредственно автор, у меня они «неотъемлемые», и я говорю прямо: вы имеете полное право эту книгу скачивать, загружать, распространять, пересылать, даже продавать – делайте с ней все что хотите. Если вы перешлете книгу знакомым пациентам с РС – вы сделаете хорошее дело. Если вы захотите ее напечатать, перевести на другой язык, издать в другой стране – вы сделаете большое хорошее дело. Единственное, о чем прошу: оставьте, пожалуйста, мое имя на обложке.

Планировалось, что книга будет издаваться в Альпина-PRO. Я общался с главредом, подписал лицензионный

договор, у меня даже был менеджер-редактор – девушка с медицинским образованием. Был и соавтор – известный среди пациентов с РС невролог, вы о нем наверняка слышали. Начиналось все банально: я хотел написать книгу с базовой информацией о рассеянном склерозе – описать течения, ремиссии, обострения, ПИТРС, очаги, шкалу инвалидности, ТГСК, мезенхимальные клетки и так далее. Грубо говоря, что-то вроде справочника для начинающих.

Я погрузился в рассеянный склероз с головой, весь день занимался только книгой. В какой-то момент – осознал, что я многое понимал неправильно. Чуть позже – что я почти все понимал неправильно. Еще чуть позже – что другие пациенты тоже понимают это неправильно. Затем – что мой соавтор понимал это неправильно. В конце концов – что все вокруг понимают это через пень-колоду.

Само собой, я решил, что это со мной что-то не так. Не совсем понимая, что думать, я написал письмо профессору гематологии, работающему с рассеянным склерозом, и попросил его проверить несколько разделов книги. Неожиданно – он ответил, что я все понял правильно, что я молодец, что он меня поддерживает. Даже предложил написать на книгу рецензию.

Ощущение было – как будто все вокруг говорят, что Земля плоская. Я говорю, что она круглая, объясняю, аргументирую, показываю, но все уверяют, что она плоская. Я звонил десяток клиник, занимающихся лечением РС – все

подтвердили, что плоская. Ко всему прочему, я тогда употреблял слишком много наркотиков – перечислять не буду, закон запрещает. В общем, у меня полноценно поехала крыша. Казалось даже, что все хотят меня убить – настоящая паранойя, как в кино. Четыре месяца я провел в реабилитационном центре, слез с наркотиков, прочистил голову.

Когда вышел, дописал книгу – но сроки, указанные в лицензионном договоре, давно прошли. Главред сказала, что в издательстве все плохо, ей «не выделяют средства на нецелевые проекты», так что все перенеслось на следующий год. Честно говоря, хорошо, что все так получилось, книга была откровенно сырая – не скажу, что плохая, но неполная.

Чуть позже я все-таки решил дописать книгу, а когда дописал – решил опубликовать ее бесплатно. Моя просьба к читателям: если вы посчитаете, что не зря это прочитали – пожалуйста, перешлите файл книги или ссылку знакомым пациентам, и попросите их сделать то же самое. После выхода первой книги со мной часто связывались читатели, находили меня в социальных сетях. Чтобы вам было удобнее – оставляю электронную почту. Я буду рад вашим сообщениям и с удовольствием отвечу на любые вопросы: puzanovsi@gmail.com.

Дисклеймер

Когда книга была полностью написана, я загрузил ее в Google-AI и попросил проверить – нет ли ошибок? Все ли цифры верны, все ли я правильно понял, ничего ли не перепутал? Удобная вещь, надо сказать – экономит тонну времени! Искусственный интеллект сказал, что в целом нормально, научную достоверность он оценил на 90-95 баллов. А еще сказал, что мне надо обязательно написать медицинский дисклеймер.

Главный пункт: я обязан сказать, что я не врач. Не знаю, честно говоря, плохо это или хорошо – если бы я учился на невролога, я бы все понимал так же неправильно. Я бы учился по учебникам, в которых написана ошибочная информация, и общался с коллегами, которые учились по тем же учебникам. Я бы думал так же, как все остальные, и считал бы это истиной – просто потому, что так думают все вокруг. И все же я обязан вас предупредить: я не врач, я пациент.

Второе: я обязан попросить вас проверять информацию, написанную в книге. Я, кстати, искренне прошу вас это делать – более того, прошу связаться со мной, если вы найдете ошибку. Как бы внимательно я все ни проверял, ошибки неизбежны, наверняка я что-то понял неправильно или понял не до конца. Технически я должен попросить вас прове-

ритель информации у профессионала, и в этом случае я прошу вас обратиться не к неврологу, а к иммунологу или гематологу. Вы, вероятно, удивитесь, насколько сильно расходятся гематологическое и неврологическое понимание рассеянного склероза.

Остальные пункты – по мелочи, отдельных абзацев не заслуживают. Прямых советов в книге нет, так что навредить они вам вряд ли смогут, с этим просто. Вся информация о фармацевтических компаниях, препаратах, заявленной эффективности, побочных эффектах – все это взято из открытых публичных источников, никаких тайн и секретов вы не найдете. Течение рассеянного склероза у каждого индивидуальное – это вы и так знаете, но напомнить я обязан, так что напоминаю. Самое важное, что мне следует сказать: мое мнение является моим оценочным суждением, оно не преследует цели дискредитации деловой репутации компаний. Честное слово, я не хочу никого обидеть или оскорбить – я только хочу донести до пациентов то, что им следует знать.

Кроме того, ИИ сказал, что мне следует вставить в книгу вот это: *«Настоящий текст выражает исключительно личное мнение автора (оценочное суждение) и основан на его собственном опыте пациента. Книга не является медицинским руководством, научным трудом или прямым призывом к действию. Автор не несет ответственности за любые самостоятельные решения читателей, связанные с отказом от назначенной им терапии или изменением схемы лечения.*

Перед принятием любых медицинских решений обязательна консультация с сертифицированным профильным специалистом здравоохранения».

Введение

«Half of what you'll learn in medical school will be shown to be either dead wrong or out of date within five years of your graduation.

The trouble is that nobody can tell you which half».

Дэвид Саккет

Немного обо мне

Как стало возможно, что в отношении рассеянного склероза заблуждаются не только пациенты, но и врачи? Почему болезнь, которую некоторые гематологи 30 лет назад научились полностью останавливать, в умах большинства неврологов остается неизлечимой? Почему продолжает жить ошибочная модель обострений и ремиссий? Почему никто не замечает неестественного роста количества пациентов, особенно в США? Почему люди, которые годами чувствуют себя нормально, продолжают колоть в себя лекарства, от которых им плохо? Почему книгу, которая призвана расставить все по местам, пишет не врач, а пациент?

Мне, к слову, кажется, что в этом моя судьба или что-то такое. Посудите сами: шесть лет я прожил в квартире, принадлежавшей другому Сергею, который тоже болел рассеянным склерозом. Вероятность такого совпадения – один на несколько миллиардов. Его история кончилось плохо – он перестал узнавать родных и близких, сидел в инвалидной коляске и без остановки смеялся. Мой арендодатель, тезка и товарищ по несчастью – молодой мужчина и отец двоих детей – умер в момент, когда его кормили с ложки. Он не смог проглотить еду, поперхнулся и задохнулся. К сожалению, именно так для некоторых пациентов выглядит финальная стадия прогрессирования рассеянного склероза.

Итак, рассеянный склероз! Болезнь окружена фантастическим количеством заблуждений и предрассудков – вряд ли на планете существует другая, в отношении которой все так запутано. Ошибки окружили все стадии склероза, от постановки диагноза и оценки эффективности лекарств до восприятия болезни окружающими. Например, в России каждый второй считает, что склероз – это про плохую память, причем для этого хватило неудачного выбора названия болезни.

Ко всему прочему, некоторые из людей с диагнозом «рассеянный склероз» на самом деле не болеют рассеянным склерозом. Хуже всего ситуация в США, где проводится большая часть испытаний «изменяющих течение болезни» лекарств: в 2025 году оценка количества пациентов в стране достигла 1 миллиона человек – в несколько раз чаще, чем в остальной части мира. Представляете, какое влияние избыточная диагностика оказывает на оценку эффективности препаратов? Если значительная часть пациентов на клинических испытаниях – здоровые люди, болезнь можно сдерживать чем угодно, от листьев лопуха до гомеопатии. Это, кстати, не шутка – в Рунете есть люди, всерьез считающие лопух эффективным лекарством от рассеянного склероза.

Что в этом самое удивительное? Врачи лечат здоровых людей вполне искренне. Ситуация объясняется «нелинейностью» болезни: от ее старта до проявления симптомов проходит несколько лет, и отличить ремиссию от отсутствия за-

болевания не всегда возможно. Врачи оценивают эффективность препаратов вместе с регуляторами: если лекарство работает в 3 случаях из 5, врач получает подтверждение полученных на клинических испытаниях данных и не удивляется. На вопрос «почему лекарство то работает, то не работает?» система отвечает беспроницаемой мантрой: «склероз – это болезнь с тысячей лиц, у каждого пациента течение болезни уникальное». То, что «разным пациентам подходят разные препараты» – одно из базовых условий лечения рассеянного склероза.

Не менее удивительна реакция пациентов: те, чья болезнь топчется на месте, хвалят неврологов и назначенную терапию, а другие становятся инвалидами во все большей степени и принимают отказы частей тела как что-то само собой разумеющееся. В конце концов, это ведь рассеянный склероз, это очень серьезно! Любые спорные вопросы закрываются напоминанием о том, что течение болезни у каждого свое.

Я и сам был таким, постепенно сдававшим: после введения Ocrevus мне оставалось только ждать и надеяться, повлиять на свое состояние я не мог. Врачи говорили, что «обострение скоро закончится, не может оно продолжаться вечно, нужно подождать», и я ждал целых два года. Разумеется, теперь я об этом жалею, и, вероятно, буду жалеть до конца жизни. Если бы я проснулся и поехал на лечение в Пироговку раньше, я бы сейчас был в лучшем состоянии. Если

бы я продолжал слушать неврологов, я бы давно не мог ни передвигаться без инвалидной коляски, ни писать эту книгу.

На этом моменте я хочу сделать оговорку: книга предназначена для людей с диагнозом «рассеянный склероз», так что я буду пользоваться «жаргоном пациентов» и не всегда буду уточнять понятия, очевидные для склеротиков, но не совсем очевидные для остальных. Если вы хотите узнать об этом заболевании из любопытства, то я рекомендую мою первую книгу – она, вероятно, понравится вам больше, чем эта. Удивительно, но факт – лучшие отзывы я получил от людей, не болеющих РС, а одна девушка даже сравнила мою книгу с «Выбором» Эдит Евы Эгер! В общем, предупреждаю: первую книгу я задумывал интересной, эту – полезной.

Для тех, кто со мной уже знаком – смело пропускайте этот абзац и несколько следующих, а для вновь прибывших – давайте знакомиться! Меня зовут Сергей, я живу в Москве, мне 37 лет, и несколько лет назад моя жизнь резко и бесповоротно изменилась – я заболел рассеянным склерозом. Насколько агрессивно протекала болезнь? В сентябре 2020 года я играл в большой теннис, а в марте 2021 года почти не мог ходить. Что в этом самое интересное? На протяжении этих шести месяцев я лечился у нескольких неврологов, и все они считали, что проблема была вызвана крошечной грыжей в поясничном отделе.

Верный диагноз мне поставили лишь после того, как ней-

рохирург отказался вырезать эту грыжу – он был уверен, что она мне не мешает – и когда мне начала отказывать левая рука. Да-да, все верно: несколько врачей, среди которых были три невролога с профильным образованием, с умными лицами говорили, что все мои беды были из-за грыжи, и в упор не видели вполне характерный случай рассеянного склероза. Я, однако же, думаю, что эти врачи были не хуже среднестатистических – вполне возможно, что ваши не лучше.

В качестве «препарата, изменяющего течение рассеянного склероза», московские специалисты по РС посоветовали мне Ocrevus от Roche – 635 000 рублей за одну полную дозу. Мне, однако, продолжало становиться хуже – тогда я впервые услышал то, что сегодня считаю отговоркой. Невролог из МЦРС сказал, что мне плохо потому, что «Окревус еще не начал работать, а работать он начинает через 3-4 месяца после введения». Думаю, он просто «накормил меня завтраком» в надежде на то, что «обострение» пройдет само по себе. После второй капельницы за 635 000 рублей, когда мое состояние еще ухудшилось, этот же врач сказал, что «без Окревуса было бы еще хуже».

Еще через полгода, пройдя курс загадочной «транскраниальной магнитной стимуляции» под руководством известного профессора неврологии, попробовав бесполезные протоколы Коимбра (витамин D3) и Уолс (чудо-диета), получив третью дозу Окревуса и потеряв возможность выходить из квартиры, я записался на какое-то непонятное лечение ка-

кими-то непонятными стволовыми клетками. То, что я увидел в клинике Максимова, поразило меня, и я решил сделать то, чего делать не планировал – написать книгу. Я оказался в числе первых 5000 человек, избавленных от рассеянного склероза с помощью очень не простой, но очень эффективной процедуры, ВИСТ-АТГСК: «Высокодозная Иммуносупрессивная Терапия с Аутологичной Трансплантацией Гемопоэтических Стволовых Клеток».

Лечением руководил профессор Денис Федоренко, а среди моих соседей по больнице не было ни одного человека из России, хотя в отделении находилось 15-20 пациентов. Как так получилось? Минздрав РФ не рекомендует трансплантацию кроветворных клеток в качестве метода лечения рассеянного склероза, и неврологи, работающие в государственных медицинских учреждениях, должны следовать официальной линии Министерства. Впрочем, большинство из них придерживается этой позиции не вынужденно, а вполне искренне.

Особенно удивительным в Пироговской больнице было то, что пациенты, большинство из которых были гражданами Евросоюза, покупали специальные туры в охваченную военно-патриотическим угаром Москву и платили 50-60 тысяч евро через медицинские агентства, а для граждан РФ лечение стоило 1,2 миллиона рублей. Некоторые не могли передвигаться без коляски или ходунков, и все же добирались до Пироговки – чтобы пройти лечение, которое настойчиво не

рекомендует наш Минздрав и от которого меня отговаривали неврологи. Желających попасть на лечение было так много, что мне пришлось ждать очереди почти полгода.

Когда Денис Анатольевич сказал, что у меня больше нет рассеянного склероза, я захотел рассказать о ВИСТ-АТГСК своим товарищам по несчастью – так я и начал писать книгу «Рассеянный склероз. Моя история болезни». Когда книга появилась в продаже (во всех версиях, издательство «АСТ», как у взрослых), я опубликовал сообщение в группе пациентов ВКонтакте. Мне хотелось скорее рассказать людям – о том, что мне не помогало, и о том, что помогло. Я мечтал, что моя книга спасет много жизней, ведь если бы кто-то написал ее до меня, я бы не потратил два года на бесполезные лекарства и процедуры. Реакция пациентов стала для меня сюрпризом.

Комментаторы разделились на два полярных лагеря. Поддерживающие – поддерживали: поздравляли с необычным жизненным достижением, хвалили ознакомительный фрагмент, обещали прочитать книгу и говорили, что я большой молодец. Они даже не спрашивали «о чем книга?» – им казалось, что жизнь с РС является достаточным информационным поводом. После прочтения многие связывались со мной и просили контакты Насти, секретаря профессора. Некоторые впервые слышали о ТСК (для удобства вместо ВИСТ-АТГСК я иногда буду писать ТСК), но большинство про ТСК слышали, вот только информация, полученная от невроло-

гов, была далека от правды.

Второй лагерь, более многочисленный – враждебный. Эти люди не понимали, зачем я написал книгу – им не казалось, что наш диагноз является адекватным событием. Когда я отвечал, что вторая половина книги – о лечении, которое избавило меня от болезни, но от которого меня все отговаривали, негатив только усилился. Я был в замешательстве и не мог ничего понять.

Я начал понимать только после длительного общения с пациентами в социальных сетях. Я стал завсегдатаем профильных групп Вконтакте, проводил много времени в «коммент-баталиях». В некоторых сообществах я пожизненно добавлен в черный список – администраторам показалось, что я получаю откаты за проведенные в клинике Максимова ТСК. Примерно через полгода я «преисполнился в познании» и начал понимать, что к чему: многие из пациентов еще не успели почувствовать симптомы болезни, а потому уверены, что их «держат ПИТРС». Они не понимали, зачем нужна химия и ТСК, их склероз еще не успел проявиться в полной мере. Что еще хуже – некоторые из них вовсе не болели рассеянным склерозом.

О чем эта книга?

Идея этой книги формировалась постепенно, шаг за шагом – после ВИСТ-АТГСК я наблюдал за пациентами в социальных сетях и не мог ничего понять. Казалось, многие не болеют, а играют в игру, правила которой не были четко прописаны: линии ПИТРС, смена препаратов, ремиссии и обострения, подсчет активных и неактивных очагов, гормоны, баллы инвалидности, и так далее и тому подобное. Особенно трудно было понять – почему у правил игры столько исключений? Почему препараты кому-то подходят, а кому-то не подходят, и что это вообще значит? Почему гормоны снимают обострения, но не у всех и не всегда? Что такое «течения» – этапы или разновидности болезни, и почему она решает их менять? Ясно было только одно: модель, которая легла в основу терапии РС, ошибочна. Когда у модели регулярно появляются уточнения и корректировки, ответ всегда один – она ошибочна.

То, что лечение РС основано на нагромождении заблуждений, я понял давно, но без ответа оставался вопрос – почему в это верят все остальные? Сотни тысяч пациентов, тысячи врачей, производители лекарств, регуляторы – все придерживаются устоявшихся правил, избыточных исключениями и оговорками. Это с ними что-то не так или со мной? Кто ошибается – они или я? А если все же они, то как могло

получиться, что заблуждаются буквально все вокруг? Почему они не видят очевидного расхождения между теорией и практикой? Где именно правила пошли не тем путем, в чем заключается ошибка и почему она вообще появилась? А самый главный вопрос – почему пациенты не просто продолжают верить в бракованную модель, но и активно ее распространяют?

Вопросов было больше, чем ответов. Интернет был буквально забит однообразной информацией. «Болезнь с тысячей лиц», «всем подходят разные ПИТРС», «течение болезни у каждого уникальное» – всех устраивали объяснения, которые ничего не объясняют. Но ведь должны же быть люди, которые все понимают правильно! Например, в клинике Максимова, где я проходил ВИСТ-АТГСК, врачи явно знали больше моих «специалистов по рассеянному склерозу». Почему все продолжают верить в ошибочную модель, если клиническая практика откровенно расходится с теорией?

В 2024 году в издательстве Альпина вышла книга Дэна Ариели – «Время заблуждений». Профессор рассказывал о феномене, который встретился ему в одном из Telegram каналов: около 100 000 взрослых и вполне адекватных людей обсуждали, как Ариели с Биллом Гейтсом запустили пандемию коронавируса, чтобы чипировать население Земли прививками и контролировать через вышки 5G. Профессора называли масоном, рептилоидом, одним из «Властелинов мира» и «лидером Программы XXI века», некоторые сравни-

вали его с Геббельсом и призывали приговорить к смертной казни. С трудом веря своим глазам, Ариели присоединился к каналу, представился и пообещал ответить на вопросы всех желающих, так как никакого отношения ни к пандемии, ни к иллюминатам, ни к вышкам 5G он, разумеется, не имел.

Однако переубедить он никого не смог. Люди продолжали верить в то, во что они верили, оставаясь глухими к аргументам, логике и здравому смыслу. Будучи специалистом по человеческой иррациональности, Ариели решил разобраться в этом феномене, и результатом стала книга «Время заблуждений». Что здесь самое интересное? Все попытки цивилизованного диалога провалились – переубедить ему никого не удалось. Путь, по которому ложные убеждения закреплялись в умах людей, Ариели назвал «воронкой заблуждений». Воронка состояла из четырех этапов – и она была потрясающе похожа на то, через что проходят люди, получившие диагноз «рассеянный склероз». Только после этого я понял, что это возможно – то, что заблуждаюсь не я, а все вокруг.

Итак, эта книга – о рассеянном склерозе! В первой главе мы рассмотрим кровь, гемопоэтические стволовые клетки, лимфоциты и их рецепторы – даже поверхностное понимание работы иммунной системы может объяснить, откуда на самом деле берется рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания. Уверен, вы слышали не один десяток причин возникновения болезни – большинство из них были одновременно правильными и неправильными. Вторая гла-

ва будет посвящена диагностике, оценке прогрессирования и основным параметрам системы лечения рассеянного склероза – она ответит на вопросы о том, почему этот диагноз часто ставится ошибочно. Кроме того, вы узнаете о течении болезни, обострениях и ремиссиях – эта ошибочная парадигма, к счастью, начала сдвигаться, хоть и по не совсем «чистым» причинам. Я надеюсь, что после прочтения второй главы у вас не останется вопросов о том, сколько на самом деле лиц у рассеянного склероза.

Далее – препараты ПИТРС первой линии, интерфероны и глатирамера ацетат. Мы посмотрим на их появление и эволюцию, и я надеюсь, что это сможет не только объяснить их всемирную популярность, но и ответить на вопрос – почему они работают на одних пациентах и не работают на других? После этого мы перейдем к следующей главе, которая шутиливо объяснит правила современной игры в лечение рассеянного склероза – уверен, она ответит на многие вопросы, которые вы неоднократно задавали себе, но стеснялись произнести вслух. Я также надеюсь, что смогу простыми словами объяснить, почему рассеянный склероз на самом деле такой разный.

Шестая и седьмая главы посвящены ПИТРС второй линии, пероральным и инфузионным препаратам. Мы рассмотрим их механизмы действия, ограничения, побочные эффекты и клинические испытания, на которых была доказана их эффективность. Ничего сверхсложного там нет, и я на-

деюсь, что после прочтения вы будете неплохо разбираться в этих лекарствах. Я убежден, что пациент должен участвовать в выборе терапии, а не слепо доверять врачу. Сразу после ПИТРС – пресловутая трансплантация стволовых клеток. Цель этой главы – дать пациентам понимание того, как эта процедура работает и почему сравнивать ее с ПИТРС некорректно даже на уровне постановки вопроса. Надеюсь, описание трансплантации сделает ее менее пугающей для пациентов – к сожалению, другого способа остановить болезнь на сегодняшний день медицина не знает.

Девятая и десятая главы посвящены психологической составляющей рассеянного склероза и пациентам, которым диагноз поставили по ошибке. Мы разберем психологические ловушки, в которые почти неизбежно попадают пациенты с диагнозом РС, и рассмотрим интересные истории появления знакомых вам терминов. Девятая глава основана на модели воронки заблуждений Дэна Ариели, десятая – на моем собственном понимании рассеянного склероза как «социального марафона».

Время от времени вам будут попадаться истории реальных пациентов, после некоторых вы найдете контактные данные – не стесняйтесь писать и задавать интересующие вас вопросы. Иногда в главы будут вставлены разделы с историческими и медицинскими справками, необходимыми для более полного понимания мира рассеянного склероза – думаю, они покажутся вам интересными, так как помогут лучше по-

нять сложившуюся практику терапии болезни и ее недостатки.

Я искренне надеюсь, что эта книга сможет ответить на большинство ваших вопросов о рассеянном склерозе и позволит вам понять истинные правила этой страшной игры. В таких играх чаще выигрывает тот, кто знает настоящие правила.

Небольшой словарь простых терминов

Одна из главных причин появления пласта заблуждений, окруживших рассеянный склероз – неточность и неоднозначность терминов. Что в контексте этой болезни значат слова «обострение» и «ремиссия»? Что подразумевается под фразой «отсутствие подтвержденного прогрессирования инвалидизации по EDSS»? Что имеют в виду пациенты, когда говорят, что «препарат держит»? Прежде чем начать рассказывать о склерозе и препаратах, которые «изменяют его течение», стоит определить, что именно некоторые термины означают в рамках современных неврологических концепций.

Кроме того – я хочу, чтобы эту книгу могли читать не только пациенты и их врачи, но все желающие, и потому до перехода к основному тексту я решил написать небольшой словарь терминов, которые будут время от времени встречаться по ходу чтения. Определения, перечисленные ниже, в целом совпадают с теми, что в настоящее время используют медицинские учебники, врачи и фармацевтические компании.

Рассеянный склероз – хроническое аутоиммунное заболевание, которое вызывается сбоем в работе иммунной системы организма. Несмотря на то, что ключевую роль в пато-

генезе болезни играют лимфоциты, рассеянный склероз общепринято называть заболеванием мозга, и по большей части им занимаются неврологи.

Нейрон – клетка мозга, осуществляющая передачу нервных импульсов. Головной мозг человека состоит из 86 миллиардов нейронов, спинной мозг (по классическим оценкам) – из 13-14 миллионов нейронов.

Аксон – отросток нейрона, выполняющий функцию «провода», соединяющего один нейрон с другим. Чтобы нервный сигнал, представляющий собой электрический импульс, успешно доходил от одного нейрона к другому, аксон должен быть изолирован.

Миелин – изоляционный материал аксона. В центральной нервной системе, которая поражается рассеянным склерозом, миелин формируют специальные клетки – «олигодендроциты». Если быть точнее, миелин – это часть олигодендрокита, продолжение его клеточной мембраны. Один олигодендроцит покрывает миелином несколько десятков аксонов.

Очаг демиелинизации – участок мозга, где иммунные клетки разрушают миелин. Общепринято считать, что на МРТ с контрастным усилением «активные» очаги демиелинизации визуализируются в виде ярких «горящих» точек.

Обострение рассеянного склероза – усиление существующих или появление новых симптомов, продолжающееся не менее 24 часов. Обострение принято связывать с появле-

нием на МРТ горящих точек, трактующихся как «активные очаги демиелинизации».

Пульс-терапия – серия капельниц с большими дозами кортикостероидов, гормональных препаратов. Среди врачей и пациентов принято считать, что обострение и горящие очаги демиелинизации можно потушить курсом пульс-терапии, после чего болезнь перейдет в стадию ремиссии.

Ремиссия – этап рассеянного склероза, когда болезнь считается спящей. Ремиссия характеризуется отсутствием прогрессирования инвалидизации и новых симптомов, а также – потухшими очагами на МРТ. Принято считать, что периоды обострений РС чередуются с периодами ремиссий.

EDSS – шкала для оценки степени инвалидизации пациентов. EDSS используется для формальной оценки эффективности ПИТРС – Препаратов, Изменяющих Течение Рассеянного Склероза.

ПИТРС – препараты для лечения рассеянного склероза. Принято считать, что «грамотно подобранный» ПИТРС может держать болезнь в ремиссии и предотвращать новые обострения.

Ликвор – спинномозговая жидкость, омывающая головной и спинной мозг. В норме в ней практически отсутствуют клетки крови, что связано с работой защитных барьеров центральной нервной системы.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – система защиты, отделяющая кровь от мозговой ткани. Он не расположен в

конкретном месте, а существует везде, где кровеносные сосуды контактируют с тканями мозга.

Инtrateкальный (с латыни – внутримозговой) – происходящий внутри тканей мозга, то есть за гематоэнцефалическим барьером. Инtrateкальные процессы РС отличаются «клональностью».

Лимфоцит – белая клетка крови, являющаяся основой нашего иммунитета. Лимфоцит «активируется», когда встречает что-то, что подходит под его рецептор.

Эпитоп – участок молекулы, который распознается рецептором лимфоцита. Длина эпитопа составляет 5-25 «аминокислотных остатков» – грубо говоря, минимальных деталей конструктора.

Клональный процесс (клональная экспансия) – размножение активированного лимфоцита путем последовательных делений. Из одной клетки может сформироваться популяция в десятки тысяч идентичных копий – клонов.

История пациента.

Соловьева Марина, 52 года

На этом моменте я хочу познакомить вас с Мариной – ее история значительно повлияла на развитие идеи этой книги. Отмечаю: Марина – реальный человек, в конце истории вы найдете ее контакты, в случае необходимости она ответит на все ваши вопросы. Она прекрасно понимает, насколько ее история может быть для вас важна, и она лучше всех знает, как принятие неоднозначного диагноза может сказаться на дальнейшей жизни. Я также прошу вас обратить внимание: если ваш диагноз поставили по результатам МРТ, хотя пункция показала отрицательный результат, то ваша болезнь, вероятно, похожа на рассеянный склероз меньше, чем болезнь Марины.

Эта история демонстрирует то, о чем не стоит забывать: если вы не в состоянии оценить информацию, то ваше мнение формирует не информация, а авторитет человека, который вам ее сообщил. Например, если после чтения этой книги вы продолжите думать, что интерфероны все-таки как-то работают, то, пожалуйста, задумайтесь – на чем основано это мнение? На понимании схемы работы или на авторитете врача, который вам их посоветовал? А всегда ли авторитет врача отражает то, насколько верный совет он дает?

Авторитет кандидата медицинских наук и врача-невроло-

га высшей категории из НИИ Неврологии повлиял на мое решение не ехать в Пироговку сразу после постановки диагноза. Авторитет еще двух к.м.н. и специалистов по РС из Московского Центра Рассеянного Склероза убедил меня в том, что ее мнение было верным, и найденная после неглубокого серфинга в интернете информация подтвердила их советы. Разве мог я предположить, что они все ошибались? Три кандидата наук и сертифицированных специалиста по РС?

Оказалось, что моя история – не самая показательная, да и коллекция авторитетов, давших мне ошибочные советы, не самая внушительная. Еще раз напоминаю, Марина – живой человек, в случае необходимости она ответит на все ваши вопросы.

Рассеянный склероз пришел в мою жизнь значительно позже, чем к большинству: на момент знакомства с болезнью мне было 38 лет. Стоило ли тогда обратить на это внимание? Стоило, конечно, да кто ж знал. Впрочем, нет, давайте я лучше расскажу обо всем по порядку.

Начать стоит с того, что я принадлежу к редкой породе людей, не переболевших ветрянкой в детстве, и потому, когда болезнь эта все-таки меня настигла, проходила она тяжело. Такое уж есть свойство у ветрянки: дети ей болеют сравнительно легко, зато взрослые... В общем, наболелась я тогда знатно, а когда, наконец, выздоровела, все равно чувствовала себя не особенно хорошо. По утрам вставала уже разбитая и уставшая, словно ночью и не спала вовсе.

Настолько это все было мне непривычно, что уже в скором времени я забегала по врачам.

Осматривать-то они меня осматривали, но находить – нет, ничего не находили. Врачи в поликлинике даже заподозрили, что я, словно маленький ребенок, симулирую какую-то неведомую болезнь в надежде получить незаслуженный больничный. А что, ведь и такое, наверное, возможно: в детстве-то меня регулярно посещали подобные мысли, а взрослые – они ведь те же дети, только большие. В общем, пришлось мне им объяснять, что я вообще-то директор и в больничных не нуждаюсь, и что действительно не могу понять, что со мной такое происходит.

Чтобы исправить ситуацию, я скоро начала ездить по санаториям, заниматься духовными практиками, чистить по-всякому организм и разными другими способами укреплять свое пошатнувшееся здоровье. Однако не помогало это все ничуть – время шло, а мне медленно и верно становилось хуже, потом еще хуже, а затем еще немного похуже. Ощущение усталости стало хроническим, причем приходили все эти гадости предательски плавно и незаметно. Так и жила я, постепенно слабея и ничего толком не замечая, пока через примерно два года мне вдруг резко не стало совсем худо.

Я перестала чувствовать левую сторону тела, мои нога и рука разучились быть в полном смысле слова моими. Это в скором времени значительно облегчилось, конечности начали ко мне возвращаться, но вместе с улучшениями отку-

да-то вдруг появились новые мешающие жить проблемы – гул в голове, непреходящая слабость и частые головокружения. Бывало даже такое, что я, находясь во вполне приличном обществе, на людях от бессилия или головокружения падала.

Однако я, точно как большинство из нас, от этого всего поначалу отмахивалась – и дел срочных у меня вагон с тележкой, и отчеты квартальные мне сдавать надо, и документы подписывать большие некому, да и еще много чего. Ох и тяжело же мне было тогда – так тяжело, что уже и посторонние замечать стали. Кончилось это все тем, что мой водитель впервые в жизни на меня наорал и сказал, что мы едем в больницу, и что моего мнения он спрашивать не собирается. Он потом рассказывал, что подумал тогда на инсульт и всерьез перепугался, что я теряю драгоценные минуты, и что все может кончиться плохо.

Перепугалась за компанию и я – в общем, вызвали мы скорую помощь, и с тех пор я начала обследоваться со всех сторон и как только можно. В головном мозге нашли множественные очаги, в том числе крупные, размером аж до 2,7 см, а картинка МРТ была – настоящее звездное небо! Вначале «рассеянный склероз» поставили под знак вопроса, но уже скоро профильные специалисты в Институте Неврологии мой диагноз однозначно подтвердили – точно склероз, даже и спорить не о чем, без вариантов.

Состояние мое на тот момент было такое, что врагу

не пожелаешь. Могла, например, прийти на кухню и не справиться с приготовлением чая – мышление работало туго, и мои способности к организации даже самых простых процессов бесследно пропали. Страшно все это было, надо сказать. Пришлось начать на саму себя прикрикивать и каждое действие в мыслях проговаривать – «возьми чашку, положи в нее пакетик чая, налей в чашку кипяток», словно я умственно отсталая. В общем, приходилось контролировать саму себя так, как будто я мама и неразумный ребенок в одном лице.

Меня тогда еще и бывший бросил, за что я, пользуясь случаем, хочу его сердечно поблагодарить. Вообще-то, наверное, не ему одному мне следует сказать «спасибо»: я парадоксально благодарна всем, кто в те времена меня предал и от меня отвернулся. Если бы не вы, я бы точно не выкарабкалась, а выкарабкиваться мне было откуда: становилось хуже и хуже, меня заносило в сторону при ходьбе, и я регулярно падала словно гигантская ванька-встанька. Все косяки и стены в квартире собрала, а однажды упала так, что выбила зуб. Продолжалось это все на протяжении примерно года, а потом стало еще хуже – мне назначили ПИТРС.

Сначала был Ронбетал, интерферон – это лекарство относится к «первой линии терапии ПИТРС», оно вроде как должно было защищать меня от прогрессирования склероза. Побочные эффекты были отвратительными: температура регулярно поднималась до 39 градусов, и все тело сна-

чала ломило, а потом уже и просто болело – так, что я разве что не каталась в агонии по полу. Терпеть такое просто так, конечно, не станешь, но ведь все было ради светлого будущего, лишь бы только склероз не усадил меня в коляску! Разбираться в том, что это за лекарство и как оно работает, мне даже в голову не пришло, к тому же почему-то показалось, что врач и сама этого толком не понимала.

Из-за побочных эффектов, с которыми я не была готова мириться, меня со временем перевели на Копаксон, и я ставила уколы с «глатирамера ацетатом» ежедневно на протяжении 5 лет. По сравнению с Ронбеталом – намного лучше, спорить не буду, но тоже далеко не идеально: в местах уколов появлялись шишки, которые подолгу не проходили и жутко раздражали. Я прошу вас прочитать это еще раз и заострить на этом внимание – я делала уколы Копаксона ежедневно на протяжении 5 лет, и каждый раз в месте укола у меня оставалась шишка.

После Копаксона врач перевела меня на новые таблетки, Текфидера. Это, конечно, было значительно удобнее, чем ежедневные уколы, но и без побочных эффектов не обошлось: постепенно у меня начались проблемы с щитовидной железой, время от времени меня бросало в жар и пот, а иногда я чувствовала такое бессилие, что волей-неволей задумывалась о том, хочу ли в принципе продолжать существование. Все было плохо, а в скором времени должно было стать еще хуже – у меня ведь был рассеянный склероз,

дорога-то открыта только в одну сторону. Еще раз прошу вас заострить внимание: летом 2021 года минуло 8 лет с момента постановки диагноза, и в течение этих 8 лет мы все ни секунды не сомневались в том, что я была больна рассеянным склерозом.

В августе 2021 года, будучи в состоянии разве что не критическом, я настояла на госпитализации в Институт Мозга. Я прошла несколько дополнительных обследований, а потом обратилась к врачу в Санкт-Петербург – Прахова Лидия Николаевна, доктор наук с 30-летним или около того стажем в неврологии. Ее заключение было однозначным, уверенным и не допускающим никаких возражений: у меня нет и никогда не было рассеянного склероза. Я лучше на всякий случай напишу еще раз – она сказала, что у меня нет болезни, от которой меня все кому не лень лечили уже 8,5 лет. По ее словам, я перенесла приступ «острого рассеянного энцефаломиелита» – тоже, конечно, не кусок пирога, но хотя бы не на всю жизнь. Болезнь, как сказала Лидия Николаевна, жуть какая самовольная и непослушная, приходит и уходит строго когда ей вздумается, и все эти интерфероны-копаксоны ей были что мертвому припарка.

Что стоит отдельно отметить – за 8 лет мой «рассеянный склероз» лечили несколько известных врачей, вы вполне могли о них слышать: Бойко, Бисага, Хачанова, Давыдовская, Овчаров, Пожидаева, я была на приемах и в Институте Мозга, и в НИИ Неврологии, и еще где-то, все теперь уже

не вспомню. Все мои врачи были уверены в том, что у меня рассеянный склероз, и все они были готовы контролировать мой склероз всякими интерферонами и копаксонами. Более того – они, вполне вероятно, думали, что именно прописанные ими лекарства и защищали меня от прогрессирования болезни. Да и сама я долгое время думала так же, если уж говорить честно, хоть мне и трудно сейчас до конца в это поверить.

Не переживайте, моя история болезни закончилась хорошо, самый настоящий хэппи энд – я чувствую себя значительно лучше, я снова полюбила, я вышла замуж. У меня прекрасная семья, у нас нет острых финансовых проблем, мы много путешествуем и подолгу живем на море. Врачи говорят, что южный морской климат лучше подходит для моего состояния здоровья – что ж, я не против, пожалуй-ста. У нас все хорошо, мы счастливы, мы живем нормальной полноценной жизнью, и мне больше не нужно контролировать течение своего рассеянного склероза.

Какие из моей истории стоит сделать выводы? Выводов у меня так много, что я, честно говоря, даже не знаю, с чего начать. Да и вообще, подходящее ли это место для выводов – чужая книга? Впрочем, пожалуй, все же подходящее – история ведь моя, так что и выводов из нее лучше меня никто не сделает.

Стоило ли мне 14 лет назад задуматься о том, что я, хотя вполне еще молодая, по меркам склероза уже была срав-

нительно пожилой? Да, сейчас понимаю, что стоило. Стоило ли слепо верить врачам по той лишь причине, что они врачи с дипломами и что клялись Гиппократом? Ну уж нет, это точно было ошибкой. Много ли раз я думала, что нет у меня никакого склероза и что врачи мои тоже это подозревают и тому только радуются – потому, что здоровую меня им своими интерферонами лечить проще? Предоставляю, пальцев обеих рук и ног не хватит.

Жалко ли мне потерянных лет, нервов, денег и здоровья? Жалко, конечно, да что ж теперь сделать, прошлое вернуть никому еще не удавалось. Да и не зря говорят, что хорошо все то, что хорошо заканчивается, а закончилось у меня все хорошо – я прекрасно живу без склероза и лекарств уже 5 с хвостиком лет. Хотела бы вот что особенно отметить: если бы я из кожи вон не вылезла, чтобы меня честные врачи обследовали полноценно и по делу, я бы сделала еще примерно 1800 уколов глатирамера ацетата. Уколы эти обошлись бы мне примерно в 1.5 миллиона рублей, но моих денег в этом бы не было ни копейки, так как в итоге лекарство было бы оплачено вашими налогами. О том, что на моем теле за эти 5 лет появилось бы еще 1800 шариков и уплотнений, я даже думать не хочу.

Меня сильно пугает, что ситуация, хотя уже и так плохая, еще и продолжает ухудшаться. В 2017 году, например, диагност всея склероза Макдональд сказал, что отсутствие воспаления в ЦНС больше не считается основани-

ем для снятия диагноза, а ведь мой диагноз «сняли» в том числе по этому анализу. Они теперь ставят РС все быстрее и все легче, уже разве что не направо-налево им разбрасываются, потому и количество больных в мире растет как на дрожжах – писали где-то в новостях, что аж втрое выросло за последние 30 лет.

Получается же, если подумать, что они лечат от склероза все большие и большие здоровых людей вроде меня, а потому и лекарства их показывают результаты все лучшие и лучшие. Мне-то врачи говорили, что я, грубо говоря, только интерферонам-копаксонам и должна быть благодарна за то, что еще не в коляске, и я ведь им верила. 8 лет верила! Серьезные же врачи были, лучшие в стране специалисты, по их учебникам молодые учатся! Лучшие об этом всем лишний раз даже и не думать, честно говоря – жуть как противно становится, а выводы у меня в голове сейчас такие, что и рука напечатать не поворачивается, и издательство не разрешит. Пожалуй, эмоции свои я все же оставлю при себе, а в качестве вывода напишу лучшие вот что, и даже журным это выделить попрошу: **горящие на МРТ очаги – не всегда рассеянный склероз.**

Страница Марины в VK – <https://vk.com/id30134924>, email – solov2008@bk.ru. Если у вас есть какие-либо сомнения в том, что написанное выше действительно случилось, пожалуйста, свяжитесь с Мариной.

Глава 1. Кровь, лимфоциты и рассеянный склероз

«The blood is the life»

Брэм Стокер, «Дракула»

Кровь

Объем крови взрослого человека составляет около 5 литров, и в этих 5 литрах помещаются примерно 25 триллионов клеток. Попробуйте представить это число – это 25 тысяч миллиардов! При этом 55% крови занимает жидкая «плазма», то есть все 25 триллионов клеток идеально поместятся в легендарную 2,25-литровую бутылку из-под пива «Очаковское». Если заполнить эту бутылку мельчайшим песком с Мальдивских островов, в нее влезет 220-230 миллионов белых песчинок – таким образом, эритроцит (самая распространенная клетка крови) по объему примерно в 100 000 раз меньше мальдивской песчинки.

В классической гематологии клетки крови делятся на три основных типа – эритроциты, тромбоциты и лейкоциты. Эритроциты переносят по телу кислород, тромбоциты (которые вообще-то не клетки, а «постклеточные пластинки») – отвечают за свертываемость крови, а лейкоциты – основа нашей иммунной системы. Эта классификация складывалась постепенно, по мере открытия новых клеток крови, и приняла свой текущий вид ближе к концу XIX века.

Все клетки крови являются продуктом дифференцировки – грубо говоря, превращения – одной и той же изначальной клетки, «гемопоэтической» (кроветворной). Гемопоэтическая стволовая клетка (ГСК), живущая в костном мозге –

прародитель всех без исключения клеток крови. Количество живущих в костном мозге человека ГСК оценивается в 100 000 – 1 000 000, и живут эти клетки дольше, чем живет человек. Точно узнать, разумеется, невозможно, но проведенные на мышах эксперименты позволяют предположить, что «истинная долгоживущая ГСК» вполне может прожить 400-500 лет. Однако главная особенность гемопоэтической клетки в другом: она умеет «асимметрично» делиться – грубо говоря, она дарит жизнь новой клетке, а сама при этом остается неизменной.

То, по какому пути пойдет развитие, решается еще в костном мозге. На первом этапе асимметричного деления ГСК отпочковывает от себя «мультипотентную клетку-предшественника», а сама продолжает жить в исходной форме. В зависимости от окружающих химических сигналов мультипотентный предшественник становится либо «миелоидной», либо «лимфоидной» клеткой, и именно эта классификация является альтернативой классической. Миелоидные клетки (если быть точнее – предшественники) остаются в костном мозге и созревают, лимфоидные – некоторые остаются, а некоторые переезжают в тимус и проходят обучение там. Часть миелоидных предшественников становится эритроцитами, другие – тромбоцитами, третьи – «миелоидными лейкоцитами». Что касается лимфоидных предшественников, то они все становятся лимфоцитами: либо НК-клетками (Natural Killer), либо Т- и В-лимфоцитами. Созревавшие в

костном мозге лимфоциты становятся В-клетками, в тимусе – Т-клетками.

Натуральные киллеры – основа врожденного иммунитета, они обычно составляют 5-10% от общего числа лимфоцитов. Подобно назойливым полицейским, они проверяют молекулу «главного комплекса гистосовместимости» – этот генетический паспорт подтверждает, что клетка здорова и действительно принадлежит вашему телу. Если вирус или рак заставляют клетку спрятать этот паспорт, НК-клетка мгновенно ее уничтожает, реагируя на универсальные сигналы клеточного стресса. Натуральные киллеры нужны организму для борьбы с раковыми, зараженными и изношенными клетками. Кроме того – из-за навязчивого желания «проверить документы» они вносят значительный вклад в отторжение пересаженных органов, так что врачи-трансплантологи их недолюбливают.

Что касается Т- и В-лимфоцитов, они составляют основу «адаптивной иммунной системы». С одной стороны – архитектура этой системы защищает нас от практически любых вирусов и бактерий. С другой – эта архитектура приводит к тому, что при неудачном стечении обстоятельств лимфоциты сходят с ума и начинают разрушать собственные ткани организма.

Лимфоциты и их рецепторы

Итак, лимфоциты созревают либо в костном мозге, либо в тимусе: первые становятся В-клетками, вторые – Т-клетками. После выхода из «школы» они отправляются в другие органы иммунной системы, но главный выбор жизненного пути происходит в тимусе или костном мозге. Дело в том, что там формируются рецепторы лимфоцитов – именно в схеме построения этих рецепторов заложены причины аутоиммунных заболеваний. Абсолютно не очевидный, даже контринтуитивный факт: рецепторы лимфоцитов разные. Пожалуй, слова «разные» недостаточно: в организме человека можно найти сто миллионов уникальных рецепторов Т-лимфоцитов и один миллиард уникальных рецепторов В-лимфоцитов.

Несмотря на меньшее разнообразие рецепторов, Т-клеток в организме втрое больше, чем В-клеток. Во многих популярных текстах про иммунитет Т-лимфоциты представлены как командиры, а В-клетки – как рядовые, но, на мой взгляд, никакого отношения к правде это не имеет. Среди Т-лимфоцитов есть подвид клеток, которых можно назвать командами, но это относится только к «Т-хелперам» – их также называют «CD4+ клетки». Дальше в военной иерархии иммунитета лично я бы поставил В-лимфоциты, так как они редко вступают в прямой контакт с патогенами, и только после

них – «Т-киллеры» (солдаты, CD8+) и «Т-регуляторы» (военная полиция). Зачем лимфоцитам столько вариантов рецепторов? Ответ простой и сложный одновременно – эволюция слепа и не умеет думать. Она создавала различные варианты иммунной системы, и самым эффективным оказался тот, который способен защитить организм буквально от чего угодно.

Кончик рецептора лимфоцита – это, грубо говоря, случайная последовательность аминокислот. Когда клетка встречает чужеродный фрагмент (эпитоп), подходящий к этой последовательности, она запускает первичный процесс активации и становится готовой к войне – к войне с любым, чей набор аминокислот соответствует рецептору. Процесс случайного построения рецептора по-научному называется «V(D)J-рекомбинацией», где V – variable, D – diversity, а J – joining. Этот процесс можно представить как конструктор – при этом для сборки одних цепей нужны детали V-D-J, а для других только V-J, отсюда и обозначение D в скобках. Кроме того, склейка не всегда проходит идеально точно, что дополнительно увеличивает разнообразие готовых рецепторов.

Зачем эволюция выбрала столь странный путь защиты организма? Прежде всего – потому что вирусы эволюционируют и меняют структуру своих белков. Если бы рецепторы были заточены под распознавание вируса целиком, любая мутация мгновенно делала бы его невидимым, полностью обезоруживая иммунитет. Эволюционную гонку выиг-

рала гениальная в своей простоте схема: лимфоциты готовы уничтожить все что угодно, но до выхода на работу они проходят проверку – не собираются ли они атаковать собственные клетки организма? Наука называет этот предпусковой контроль «центральной толерантностью»: если выясняется, что собранный рецептор агрессивно реагирует на собственные клетки, лимфоциты отбраковываются и получают команду совершить самоубийство. Масштабы проблемы колоссальны: проверку в тимусе успешно проходят не более 5% Т-лимфоцитов.

С В-лимфоцитами, которые созревают в костном мозге, эволюция поступила чуть более милосердно. На старте все не лучше: около 50% В-клеток вообще не могут собрать рецептор, а из тех, кто смог – 75% собирают рецептор, нацеленный против собственного организма. Однако в отличие от сурового тимуса, где за ошибку Т-клетку сразу казнят, в костном мозге у В-лимфоцитов есть право на пересдачу экзамена – этот процесс называется «редактированием рецептора». Обнаружив, что клетка собрала оружие против тканей организма, костный мозг дает ей шанс исправиться: внутри клетки включается «генетический конвейер», и она пытается пересобрать детали своего конструктора. Если со второй или третьей попытки рецептор удастся исправить – клетка спасена, и только неисправимые двоечники, которые так и не смогли перестроиться, отправляются на утилизацию. До выпускного доживает 10-20% учеников школы костного мозга,

остальные – утилизируются.

Куда отправляются выпускники, успешно сдавшие экзамены? Кровь для них – транспортная магистраль, в которой одновременно находится лишь пара-тройка процентов от общего числа лимфоцитов. Настоящим местом распределения становятся периферические органы иммунной системы: лимфатические узлы, селезенка, миндалины и скрытые в кишечнике «Пейеровы бляшки». В этих органах молодые Т- и В-клетки получают статус «наивных» – это значит, что они не собираются атаковать «своих» и вооружены рецептором, но еще ни разу в жизни не встречали реального врага. Они занимают свои посты в лимфоузлах и ежедневно выходят на разведку – готовые по первому зову проснуться и начать действовать.

К слову, лимфоузлы называются лимфоузлами не только потому, что там сосредоточены лимфоциты, а еще и потому, что туда стекается «лимфа» – тканевая жидкость, несущая в себе обломки вирусов, бактерий и других чужеродных белков. Иногда антигены приплывают в лимфоузлы самостоятельно, а иногда организм пользуется услугами курьерской доставки – в роли курьеров обычно выступают «дендритные клетки». Таким образом, лимфоузлы – это места первичного знакомства лимфоцитов и антигенов. Иммунные клетки, которым не показали подходящий под их рецептор антиген, каждые несколько часов отправляются в плавание по организму, но вскоре попадают в другие лимфоузлы – чаще все-

го встреча с врагом происходит именно там.

Забавно то, что подавляющее большинство лимфоцитов за всю свою жизнь так и не встретят последовательность аминокислот, соответствующую их рецептору. Лишь один из примерно миллиона лимфоцитов когда-то будет активирован реальным врагом, а все остальные – патрулируют организм, общаются с боевыми товарищами в лимфоузлах, постепенно стареют и тихо умирают, сменяясь новыми клетками. Факт для тех, кто пристально следит за весом: каждый из нас носит в себе пару сотен грамм лимфоцитов, которые никогда не будут использованы.

Именно в этой массе патрулирующих организм безработных кроется внутренняя угроза. Дело в том, что ни один фильтр не идеален. Как бы строго тимус и костный мозг ни досматривали выпускников, крошечная доля клеток с рецепторами против собственных тканей проскакивает на периферию. В обычное время предатели бездействуют – у них высокий порог активации, да и регуляторные системы не дают им разрешения на атаку. Тем не менее, когда иммунная армия начинает войну против реального врага, баланс может сдвинуться. Сильный стресс, гормональный сбой или перенесенная на ногах простуда могут ослабить внутренний контроль. Сигнальные молекулы воспаления будят спящего диверсанта, его рецептор распознает белок на поверхности клеток хозяина – например, пептид миелиновой оболочки нервной ткани – и созданная для защиты клетка начинает войну

против собственного организма.

Примерно так и начинается рассеянный склероз. Т-лимфоцит с рецептором, подходящим под фрагменты белков миелина, проскакивает сквозь фильтры тимуса, уходит на периферию и живет скучной мирной жизнью. Однажды он встречает вирус, который заставляет его проснуться, и первично активированному Т-лимфоциту остается лишь оказаться внутри тканей мозга, чтобы встретить «реального врага», пройти вторичную активацию и начать полноценную войну. Самое грустное в этом то, что клетка не делает ничего плохого или неправильного – она лишь атакует то, что подходит под рецептор. Если бы лимфоцит был разумным существом, то вполне можно было бы сказать, что он «продолжает думать», будто борется с опасным врагом.

Патогенез рассеянного склероза

Каким бы строгим ни был фильтр тимуса, он не идеален. Математика здесь суровая: каждый божий день этот орган выпускает в кровоток несколько миллионов Т-клеток. Вероятность того, что контроль проскочит клетка, нацеленная на разрушение белков миелина – один на миллион или что-то в этом порядке. Огромные числа компенсируют крошечные вероятности: эта погрешность означает, что в кровь ежедневно просачиваются несколько потенциальных убийц мозга. Тем не менее, до катастрофы еще далеко. Диверсанты попадают на периферию «наивными» – они ленивы, слепы и пассивны. После выхода из тимуса они оседают в лимфоузлах, регулярно выходят на прогулку по организму и тихо умирают, так и не встретив врага – их срок жизни составляет от нескольких месяцев до нескольких лет.

Впрочем, первая встреча с врагом – еще не повод для паники. Когда лимфоцит находит эпитоп, подходящий под его рецептор, он не начинает войну сразу: сначала он смотрит по сторонам, есть ли сигналы воспаления или какие-нибудь другие знаки всеобщей паники. Если вокруг – идиллическая тишина, то лимфоцит вынужден (вероятно, с грустью) признать, что проблема в нем: «раз центральный штаб войну не объявлял, а я распознаю этот пептид в мирное время, то мой рецептор – бракованный!». После такого откровения

лимфоцит, вероятно, уходит в запой, а потом либо выключается («анергия»), либо запускает программу самоубийства («апоптоз»). Примерно так работает «механизм периферической толерантности», без которого аутоиммунные заболевания наступали бы едва ли не каждого из нас. Лимфоцит и дендритная клетка должны получить из внешней среды «ко-стимуляционные сигналы», иначе механизм активации не начнется.

Таким образом, чтобы запустить рассеянный склероз, бракованный лимфоцит должен не только встретить подходящий эпитоп, но и оказаться в условиях военного времени. Обычно начало болезни связано с тем, что человек подхватывает какой-нибудь вирус – например, вирус Эпштейна – Барр, он считается одним из главных триггеров РС. К зрелому возрасту им заражаются 90-95% людей, в большинстве случаев это происходит бессимптомно. Вирус размножается в лимфоидной ткани глотки, где его отлавливают дендритные клетки. Они расщепляют врага на фрагменты (как будто разбирают на детали) и отправляются в соседний лимфатический узел. Там они выставляют эти кусочки на своей поверхности – на молекулах МНС – так, чтобы проходящие мимо Т-клетки смогли их распознать.

Здесь и срабатывает аутоиммунная ловушка – «молекулярная мимикрия». Один из фрагментов вируса, названный EBNA1, получается до степени смешения похожим на пептид миелина, и эта похожесть является одним из основных

триггеров рассеянного склероза. Впрочем – по большей части дело в том, как дендритная клетка демонстрирует этот обломок: исследования 2022 года показали, что обязательным условием РС является наличие гена DRB1*15:01 – он отвечает за то, как именно дендритная клетка презентует антигены ВЭБ. Таким образом, хотя фатальный процесс и начинается с активации лимфоцита-хелпера, он ни в чем не виноват. Вина лежит на дендритной клетке – это она неаккуратно презентовала антиген, выполнив свою основную функцию с ошибкой. Впрочем, она тоже не специально: она была рождена с бракованным белком МНС-II, и обломок вируса не смог там нормально разместиться. Важное замечание: после того, как ВЭБ запустил первичную активацию Т-хелпера, его роль в развитии РС заканчивается. Пытаться остановить рассеянный склероз уничтожением вируса бессмысленно.

Когда наивный Т-лимфоцит, чей рецептор по роковой случайности совпадает с этой искаженной формой, сталкивается с дендритной клеткой, он видит на ее демонстрационной подставке кровного врага. Не забывайте о больших числах: подставок на дендритной клетке – до 200 000, и нужные обломки вируса занимают лишь пару сотен из них. Чтобы проснуться, Т-клетке нужно набрать 200-300 срабатываний рецепторов, и включается хитрый эволюционный трюк. В зоне контакта запускается конвейер: несколько десятков подставок с вирусом поочередно активируют сотни рецепто-

ров Т-клетки, как перфокарта в старом станке. Набрав заветную сумму сигналов, лимфоцит активируется и начинает размножаться: клетка делится каждые 6-8 часов, и всего за 4-5 дней создается армия из 10 тысяч клонов. Вирус переходит в режим латентного ожидания внутри организма, а новорожденная армия ставших аутоагрессивными Т-клеток отправляется искать вражеских агентов.

Тем не менее, выход тысяч боевиков в кровь – еще не приговор, у организма остается шанс исправить ошибку. На выходе из лимфоузла революционеров караулит та самая «военная полиция», Т-регуляторные клетки. Их рецепторы тоже распознают ткани организма, но они запускают не атаку, а защиту. Основная задача «регуляторов» – распознать аутоиммунный бунт, связать агрессоров и заставить их совершить суицид. Кроме того, без подпитки сигналами воспаления боевики быстро истощаются и погибают – фаза «контракции иммунного ответа» обычно заканчивается в течение пары недель. В подавляющем большинстве случаев эта система срабатывает: армия клонов уничтожается (или просто умирает), не дойдя до ЦНС. Однако если на процесс накладываются неудачная генетика, сильный стресс или глубокий дефицит витамина D, баланс сил рушится. Военная полиция не справляется с восстанием, и выжившие боевики выходят на финишную прямую – к границе мозга.

Откуда слепая Т-клетка знает, что за глухой стеной сосуда находится искомый миелин? Ничего она не знает – она

лезет во все ткани, откуда поступает универсальный сигнал бедствия. Мчащиеся по кровотоку аутоагрессивные клоны осматривают все органы подряд, и время от времени натыкаются на приглашения зайти: когда стенки сосудов вывешивают химические «липучки», молекулы адгезии, клетка расценивает это как просьбу вмешаться. Происходит мгновенное сцепление: лимфоцит включает молекулярные тормоза и начинает протискиваться сквозь стенку сосуда – например, внутрь нервной ткани. Что самое забавное? Даже в этот момент иммунная клетка не знает, что за гематоэнцефалическим барьером ее ждет миелин. Лимфоцит мог оказаться в каком-нибудь другом органе, и рассеянный склероз бы не начался.

Клетки кровеносных сосудов мозга сшиты между собой плотно, и в нормальной ситуации иммунные клетки не могут просочиться внутрь. Однако выжившие боевики активированы, а значит – вооружены снаряжением для взлома. Для прохода через мозговой барьер они несут на своей мембране специальные белки – интегрины. С их помощью Т-клетки прилипают к стенке сосуда, сопротивляясь мощному току крови. Закрепившись на сосудистой стенке, они достают свое химическое оружие – «ферменты металлопротеиназы». Эти ферменты растворяют белки плотных контактов между клетками сосуда, прожигая в ГЭБ сквозные бреши. Барьер дает течь, и агрессивные клоны протискиваются внутрь святая святых организма – в ткань головного и спинного мозга.

Оказавшись внутри мозга, Т-клетки сталкиваются с миелином и видят, что все вокруг захвачено кровным врагом – тем самым, который подходит под рецептор. Боевики включают химическую сирену и начинают выделять сигнальные белки, «цитокины». Этот зов запускает цепную реакцию: местный иммунитет, «микроглия», объявляет военное положение, а из крови через пробитый барьер приходит тяжелая артиллерия – макрофаги. Начинается активная зачистка территории. Макрофаги буквально соскабливают миелиновую оболочку с нервных волокон, оголяя живые электрические кабели мозга. Органы ЦНС превращаются в зону полноценных боевых действий, но самое ужасное происходит чуть позже, когда первая волна штурма подходит к концу.

В этот момент запускается страшный механизм – *epitope spreading*, «растекание эпитопа». Мириады обломков разрушенного миелина подхватываются клетками-скаутами и выставляются напоказ. Происходит повторная антиген-презентация, уже без всякого вируса. Пожар полыхает так сильно, что обнажаются ранее скрытые слои изоляции, и сигналы тревоги привлекают новые отряды лимфоцитов. В бой вступают аутореактивные клетки, чьи рецепторы нацелены на другие пептиды миелина. Если на старте мозг атаковали клоны одного-двух вариантов рецептора, то теперь иммунитет распознает новые мишени, и в очаг воспаления стягиваются сотни видов оружия. Война переходит на самообеспечение, а разрушенный мозговой барьер открывает ворота

для всех желающих.

Через пробитые двери барьера в ткань мозга устремляются незваные гости. Начинается хаос: теперь среди добравшихся сюда Т-лимфоцитов клетки, нацеленные на миелин, составляют не более 10%. Остальные 90% – это клетки-наблюдатели, которые затекли в очаг случайно. Тем не менее, они тоже не сидят без дела. Ослепленные сигналами воспаления, эти «прохожие» начинают выделять токсичные ферменты и свободные радикалы, уничтожая здоровые ткани мозга просто по инерции – этот феномен называют «bystander effect». Катастрофа усиливается с приходом В-лимфоцитов, которые в разгар болезни составляют 20-30% прибывших в мозг клеток – многие из них берут на себя функцию антигенпрезентации и подталкивают нейтрально настроенные Т-лимфоциты к агрессии. Кроме того, некоторые из В-лимфоцитов, превратившись в плазматические клетки, организуют в нервной ткани автономные фабрики и штампуют миллионы антител – из них и получаются «олигоклональные полосы», которые врачи находят при анализе ликвора. Самое безумное то, что лишь немногие из антител нацелены на миелин, а все остальные миллионы копий производятся против других белков: олигоклональные полосы в ликворе пациентов с РС состоят по большей части из антител к случайным антигенам.

К чему приводит разрушение миелина? Изоляция нервов устроена как многослойный пирог, волокно обернуто мем-

браной в несколько десятков слоев – макрофаги методично сгрызают эту защиту, слой за слоем. Пока цела часть обмотки, кабель работает, но когда разрушение доходит до критической точки – менее 3 слоев миелина, электрика тела сдаётся. В норме сигнал летит по аксону со скоростью до 100 метров в секунду, но на оголенном участке этот механизм ломается, и скорость импульса падает в 50 или даже 100 раз. Сигнал больше не бежит – он едва ползет, и часто гаснет по пути, так и не дойдя до адресата. Ко всему прочему, оголенные провода начинают «коротить», передавая ложные импульсы соседям. Именно эти поломки в проводке превращают скрытый молекулярный хаос в ужасные симптомы рассеянного склероза.

Идеальный шторм: как начинается рассеянный склероз

Не сомневаюсь, что вскоре после постановки диагноза вы перерыли весь интернет в поисках ответа – почему это случилось с вами? Что именно вы сделали не так, где свернули не туда? Почему рассеянным склерозом заболели вы, а не сосед или коллега? Уверен, в интернете вы нашли десятки ответов на эти вопросы: то ли вы много пили и курили, то ли мало спали, то ли гены плохие, то ли в баню ходить не стоило – черт ногу сломит! Многие пациенты убеждены, что знают, с чего все началось в их конкретном случае – например, в последние несколько лет это часто валят на коронавирус. К сожалению, эти люди не учитывают важный фактор: рассеянный склероз начинается за 5-10 лет до появления первых симптомов.

Правда в том, что для развития РС должна случиться целая серия последовательных ошибок. Начинается все уже с рождения, с неудачных генов: без неудачного генетического фундамента аутоиммунная ошибка невозможна. Чтобы осознать это, нужно понять схему работы эволюции. Два ее основных принципа – наследственность и изменчивость. Если бы ДНК из сперматозоида и яйцеклетки составлялась по строгим правилам, дети одних родителей были бы одинаковыми как градусники, и никакого развития вида обеспечить

бы не смогли. Принцип прост: тот, кто эффективнее размножается, выигрывает эволюционную гонку, а обладатели неудачных генов отсеиваются. Это жестоко, но потрясающе эффективно – нужно всего лишь создать подходящие условия и запастись бесконечным терпением: считается, что от первого живого организма LUCA до Homo Sapiens прошло около четырех миллиардов лет.

Какие гены отвечают за развитие рассеянного склероза? Точно ответить на этот вопрос трудно – наша ДНК состоит из примерно 3 миллиардов нуклеотидов и 20 000 генов. Тем не менее, сузить круг подозреваемых у человека получилось. Прежде всего, это гены комплекса HLA, «Human Leukocyte Antigen»: подозреваемых десятки, главный из них – названный выше HLA-DRB1*15:01. Помимо лейкоцитарного антигена, на риск развития РС влияют рецепторы цитокинов на поверхности наивных Т-клеток, гены «связи и прохода», управляющие каскадами активации иммунных клеток, и гены метаболизма витамина D. Если в последних есть отклонения, организм не может нормально усваивать витамин D, и Т-регуляторные клетки, которые должны были остановить зарождающийся аутоиммунный бунт, становятся вялыми. Однозначного ответа пока нет – до полного понимания схемы работы ДНК человечеству еще далеко.

Следующий этап катастрофы – встреча генетической пороховой бочки с детонатором: иммунитет должен увидеть фрагмент вируса, слишком сильно похожий на пептид ми-

елина. Главным подозреваемым является ВЭБ, вирус Эпштейна – Барр, без него рассеянный склероз запускается крайне редко. Ученые даже смогли выделить вирусный белок EBNA1 – у него есть последовательность аминокислот, зеркально копирующая один из пептидов миелинового белка MBP. В целях борьбы с захватчиком дендритные клетки обвешиваются обломками вируса, и если человеку достался неудачный ген DRB1*15:01, то демонстрационные подставки удерживают EBNA1 в таком положении, что он становится неотличим от фрагмента MBP. Эта критическая ошибка считывания контекста предопределена генетически, но она – не единственный сценарий запуска РС: этот ген есть у 60% пациентов с РС и лишь у 10% людей в общей популяции. Вкратце – однозначного генетического виновника, судя по всему, нет.

Далее – встреча Т-хелпера и дендритной клетки, обвешанной неудачным обломком вируса. Если эта встреча случается в мирное время, когда хотя бы у одного из участников нет необходимых ко-стимуляционных сигналов, она ни к чему не приведет. Хотя нет, не совсем так: если встреча произойдет в мирное время, она может привести к тому, что Т-хелпер решит переквалифицироваться в Т-регулятора – клетку, которая будет оберегать организм от аутоиммунных угроз. Таким образом, наивный лимфоцит оказывается на развилке: либо он попытается начать аутоиммунный бунт, либо посвятит всю оставшуюся жизнь борьбе с теми, кто за-

хочет устроить что-то подобное. Фактором, который в этот момент решает судьбу пациента, является внешний воспалительный фон – тот, что активизирует «рецепторы ко-стимуляции»: CD28 на лимфоците и CD80/CD86 на дендритной клетке.

Что влияет на рецепторы ко-стимуляции? Практически любое негативное изменение внешнего фона: вирусная или бактериальная инфекция, физическая травма, пищевое отравление, системный стресс и так далее. Причиной активации дендритных клеток и лимфоцитов могут стать грипп, простуда, коронавирус, ветрянка – подойдет любая гадость, которая создает сильный воспалительный фон. Если инфекция приводит к «цитокиновому шторму», то ткани начинают выделять сигналы паники – интерлейкины и фактор некроза опухоли. Этот химический душ ослепляет участников роковой встречи, и они становятся готовыми к агрессивным действиям. Таким образом, одной из частых причин развития рассеянного склероза действительно является та или иная инфекция – исключительно из-за того, что она создает в организме воспалительный фон, который может привести к роковой активации аутоагрессивного лимфоцита-хелпера.

После выхода армии клонов в кровь ошибку могут исправить Т-регуляторные клетки. В норме они распознают аутоиммунных революционеров, отбирают у них топливо (интерлейкин-2) и заставляют совершить самоубийство, но на их активность влияют три основных фактора. Прежде всего, ви-

тамин D: когда активная форма витамина D3 связывается с рецептором VDR на T-регуляторе, она буквально накачивает его силой – заставляет активнее выделять успокаивающие цитокины. Второе – генетические дефекты: ошибки в генах Foxp3 и CTLA-4 делают военную полицию неспособной связать аутоиммунный бунт. Последнее – снова ВЭБ: в худшие моменты он создает вокруг дендритных клеток столь высокую концентрацию воспалительных интерлейкинов, что T-регуляторы теряются и впадают в ступор. Разумеется, и тут ничего дискретного: три фактора могут работать с разной силой – как вместе, так и по отдельности. Сквозь T-регуляторные кордоны могут прорваться от 0% до 100% аутоагрессивных клеток.

Прорвавшиеся сквозь регуляторные барьеры лимфоциты плавают по кровотоку и заплывают во все органы, которые вывешивают на стенках сосудов пригласительные молекулы – в случае мозга это молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1. Зачем мозг вывешивает эти молекулы? Он делает так в ответ на любой локальный или системный сигнал тревоги – это происходит из-за недосыпа, стресса, перепада давления, общего воспаления в организме или локального перегрева после бани или даже горячей ванны. Кроме того, к появлению «липучек» на сосудах могут привести физические травмы – даже небольшие, в результате случайного падения или после драки в баре. Ко всему прочему, это должно случиться вскоре после первичной активации лимфоцита, так как че-

рез 2-3 недели бесцельного плавание активированные клоны истощаются и запускают программу самоубийства. Забавный факт: лимфоциты никогда не совершают суицид в кровотоке, они предпочитают умирать дома – в одном из органов иммунной системы.

Споры о причинах развития рассеянного склероза так много именно потому, что во многих случаях эти причины разные. Вернее, причина одна – аутоиммунная ошибка, случившаяся в результате активации и прорыва к мозгу миелин-агрессивного лимфоцита, но вызвать эту ошибку могли самые разные события. Ситуацию усложняет то, что одной ошибки мало – должна случиться целая комбинация событий, и в последние годы болезни вроде рассеянного склероза называют «мультифакторными». Как бы сильно нам ни хотелось выделить конкретную причину РС, сделать это, к сожалению, невозможно: в крови работают запутанные организационные схемы, каскады химических взаимодействий, сложные страховочные механизмы и огромные числа – сотни миллиардов и даже триллионы.

Глава 2. Диагностика и оценка прогрессирования РС

«If you don't know where you're going, any path can take you there»

Льюис Кэрролл, «Алиса в стране чудес»

Сколько в мире пациентов с рассеянным склерозом?

Это кажется удивительным, но официальной статистики по количеству больных рассеянным склерозом в мире нет – разные регистры и исследования используют разные критерии, охват и методики, и итоговые оценки неизбежно расходятся. Объяснение логичное и простое: у склероза нет диагностического маркера. Склероз не вызывается вирусами, грибами или бактериями, а потому анализы крови делать особого смысла нет. Тестов, которые могут подтвердить или хотя бы опровергнуть наличие рассеянного склероза, к сожалению, не существует.

В общем, узнать количество склеротиков на планете в разное время оказалось совсем не тривиальной задачей. Поиск информации в Яндексe и Гугле не давал практически никаких данных до 2000 года – я даже подумал, что регистрировать случаи РС стали только после того, как у врачей появилась возможность подтверждать диагноз с помощью МРТ, но это оказалось неправдой.

Я был уверен, что за 25 лет, прошедших с момента повсеместного внедрения МРТ для диагностики РС, количество пациентов должно было удвоиться или утроиться, но проверить это возможности не было. В общем, я написал сообщение главному редактору и попросил помощи издательства.

Мария оказалась находчивее меня и мгновенно придумала, как решить проблему: воспользоваться помощью ChatGPT, искусственного интеллекта. К слову, в прошлом году я до середины прочитал книгу «Автобиография нейросети», написанную ChatGPT-4. Не могу сказать, что книга мне понравилась, но я однозначно поверил в то, что она действительно была написана искусственным интеллектом. Страшное будущее, показанное нам в последних фильмах о Терминаторе, становится ближе.

Что ж, в отсутствие официальной статистики использование ChatGPT кажется единственным доступным способом быстрой агрегации разрозненных данных. Важно уточнить: нейросеть не выступает в роли «предсказателя будущего», она лишь обобщает официальные статистические данные. Поскольку ChatGPT прекрасно говорит на всех человеческих языках, я попросил ее собрать опубликованные данные из разных стран – отчеты министерств здравоохранения, эпидемиологические обзоры, национальные регистры, крупные метаанализы – и на основе этих источников попытаться оценить, сколько пациентов было на планете в 1980 году. Для протокола – нейросеть сказала, что эта задача трудновыполнима, так как стандартизированной системы учета таких заболеваний тогда не было. Разумеется, 1980 годом я не ограничился.

Количество пациентов с РС в мире (по оценке искусственного интеллекта):

1980 год: от 0,8 до 1,0 млн

1990 год: от 1,1 до 1,3 млн

2000 год: от 1,5 до 2,0 млн

2010 год: от 2,1 до 2,3 млн

2020 год: 2,8 млн

2025 год: от 3,2 до 3,5 млн

Думаю, тенденция к быстрому увеличению видна даже далеким от математики людям. Получив эту статистику, я не мог не задать нейросети вопрос: «Основываясь на статистических данных о заболеваемости, спрогнозируй количество больных рассеянным склерозом в мире в 2100 году?». ChatGPT похвалила меня за необычный вопрос, а затем сделала прогноз.

Базовый сценарий (вероятность 50-60%) предполагал, что в лечении рассеянного склероза ничего не изменится и что улучшится только диагностика – в этом случае количество пациентов к 2100 году достигнет 13-14 миллионов. Пессимистичный сценарий, вероятность которого нейросеть оценила в 20-30%, предполагал рост количества больных до 30 миллионов. Существовал и оптимистичный сценарий: появятся новые медицинские технологии, в том числе из раздела генной инженерии, а также – значительно улучшится дифференциальная диагностика. В этом случае в 2100 году на планете будет 6,2 миллиона пациентов с РС, но вероятность такого исхода составляла лишь 10-20%.

Как человек, любимым предметом которого была мате-

матика, я глубоко убежден, что цифры не врут. Напротив, использование математически обоснованных моделей чаще всего дает самые точные прогнозы – разумеется, при условии, что в исходные данные не закралась ошибка. Более того – если математически обоснованная модель прогнозирует несусветную чушь, то ошибка почти наверняка кроется именно в исходных данных.

Основанный на официальных числовых данных базовый прогноз Chat-GPT (вероятность 50%) предполагал, что к 2200 году на планете будет около 100 миллионов случаев РС, а пессимистичный прогноз (вероятность 20%) говорил, что количество пациентов увеличится до 270 миллионов. Да, я тоже подумал про пропорциональное увеличение численности населения планеты. Однако те же математические модели говорили, что население планеты в 2200 году будет составлять от 8 до 10 миллиардов человек.

Итак, искусственный интеллект предположил, что при сохранении тенденций последних лет в 2200 году из 10 миллиардов живущих на планете людей в базовом сценарии будет 100 миллионов больных РС, а в пессимистичном – 270 миллионов. Пессимистичный сценарий предполагал, что в 2200 году рассеянным склерозом будет болеть один человек из тридцати семи, в 2500 году – каждый шестой, а примерно к 3400 году склероз будет диагностирован у всех людей без исключения.

Когда я спросил «А тебя не смущает, что твой прогноз

предполагает, что к 2200 году относительное количество пациентов с РС увеличится в 20-30 раз?», нейросеть ответила «Очень уместное замечание – и да, это действительно вызывает вопросы». Вскоре после этого она значительно скорректировала прогнозы, а после еще пары уточнений и подколов сказала, что «хватит с нее этих глупостей» и что количество пациентов с РС на нашей планете никогда не будет превышать 15 миллионов, что бы ни случилось, и точка. Кажется, у меня получилось обучить нейросеть!

Очевидно, что подобные выводы не описывают реальность, а лишь демонстрируют несостоятельность исходных данных. Модель, основанная на числах без использования здравого смысла, редко дает хороший прогноз, но цели сделать такой прогноз у меня не было. Дело в другом – эта модель однозначно показывает, что в системе диагностики РС есть ошибки. Мой следующий вопрос: «С учетом твоих последних ответов, как ты считаешь, какому проценту людей диагноз G35 поставили ошибочно?». Нейросеть похвалила меня за необычный вопрос и вполне однозначно сказала, что цифры (вкупе с десятком исследовательских работ, ссылки на которые она приложила к ответу) говорят, что в последние годы диагноз РС ставится ошибочно в 25-30% случаев.

Об «активных очагах демиелинизации» на результатах МРТ

Сегодня в это трудно поверить, но 40 лет назад в клинической практике не существовало технологий, позволяющих увидеть, что происходит внутри живой мозговой ткани. Человек с непонятными неврологическими симптомами приходил к врачу, проходил долгий и нудный осмотр, а затем уходил домой без диагноза. Не было критериев Макдональда, не было контрастного усиления, не было «очагов демиелинизации» – точнее, они существовали, но обнаружить их можно было только на вскрытии. До появления МРТ пациент мог годами чувствовать недомогание, но не имел возможности узнать, какие процессы разворачиваются внутри его черепной коробки.

Одним из первых, кто связал странные неврологические симптомы с изменениями в мозге, был Жан-Мартен Шарко. В 1868 году он наблюдал пациентку с дрожанием, нистагмом и нарушением речи, а после ее смерти провел вскрытие и обнаружил в белом веществе мозга характерные «бляшки». Именно Шарко ввел термин «*sclérose en plaques*» – рассеянный склероз – и предположил, что за внешними проявлениями болезни скрывается патология мозга. С этого момента

началась почти столетняя эра, когда РС диагностировали без МРТ, без анализа ликвора и без инструментальных подтверждений. Диагноз ставился на основе симптомов, их динамики и клинического опыта врача. В течение десятилетий рассеянный склероз оставался «диагнозом исключения» – отголоски этого подхода лежат в основе международных диагностических протоколов и сегодня.

Первой успешной попыткой систематизировать постановку диагноза стали предложенные в 1965 году «критерии Шумахера». Согласно им, диагноз можно было ставить только при наличии как минимум двух обострений, длящихся более 24 часов и разделенных интервалом не менее месяца, а также при наличии объективных неврологических признаков поражения минимум двух отделов центральной нервной системы. Дополнительно учитывались возраст пациента (от 10 до 50 лет) и отсутствие альтернативных объяснений симптомов. Критерии подчеркивали важность оценки состояния и неврологического осмотра, а не инструментальных данных, и требовали от врача высокой квалификации, опыта и готовности к длительному наблюдению.

Без МРТ диагноз ставился буквально «на глаз». Все зависело от того, насколько врач умел наблюдать и интерпретировать симптомы: нистагм, асимметрия, патологические знаки стопы, координация, походка, чувствительность – любая деталь могла оказаться ключевой, но только в контексте всей картины и ее изменений с течением времени. Врачам

приходилось знать своих пациентов не только по записям в медицинских картах, но практически лично – иначе уловить ускользающую динамику болезни было невозможно.

Осмотр редко ограничивался одним визитом, наблюдение растягивалось на месяцы или даже годы. Врачу приходилось по памяти сравнивать сегодняшние симптомы с тем, что было полгода назад и год назад, а в идеале – еще и регулярно оценивать состояние пациента в контексте погоды, утомления, стресса и других внешних факторов. Ошибиться и найти рассеянный склероз у здорового человека было легко, проглядеть болезнь – тоже, объективно подтвердить или опровергнуть диагноз – невозможно. Разумеется, у такой системы не было ни единого шанса стать устойчивой: в ней было слишком много субъективного и индивидуального.

Лишь в конце 1960-х годов появился первый биомаркер – «олигоклональные полосы» в спинномозговой жидкости. Выявление ОКП стало первым подтверждением специфического воспаления в ЦНС, связанного с рассеянным склерозом, до этого момента диагноз был исключительно «клиническим», то есть ставился после осмотра и наблюдения. С появлением возможности отличить интратекальный (внутримозговой) синтез антител от общего иммунного ответа диагностика РС сделала гигантский шаг вперед – в ликворе 95% пациентов с диагнозом РС выявлялись «олигоклональные IgG-полосы».

Первая попытка стабилизировать систему наткнулась на

две проблемы. Прежде всего, получение спинномозговой жидкости с помощью «люмбальной пункции» – малоприятная процедура, она не на 100% безопасна и нередко приводит к длительным побочным эффектам. Вторая проблема возводит первую в куб: около 10% анализов спинномозговой жидкости дают ложноотрицательный результат.

Вероятность ошибки в 10% – слишком много для такого диагноза. Врач снова оказывался в ситуации, когда решающим становилось не то, что говорит лаборатория, а то, что подсказывают опыт и интуиция. А что делать, если ты – молодой врач, столкнувшийся с пациентом, симптомы которого похожи на РС, но не до конца? А если учебник говорит одно, а новая редакция клинических рекомендаций – другое? А если пункция «чиста», но перед глазами – типичная картина склероза? Что делать, если уверен только на 70%, но пациент настаивает хоть на каком-нибудь диагнозе и отказывается уходить? Или наоборот, если пациент боится склероза как смертного приговора, а врач не может сказать ни «да», ни «нет»?

Появление МРТ не просто стало революцией – это в корне изменило природу постановки диагноза. Теперь «очаги демиелинизации» и «рассеянный склероз» стало можно увидеть на экране, что существенно упростило работу врачей. Путь от первого экспериментального снимка мозга в 1981 году до полной стабилизации системы занял ровно двадцать лет: в 2001 году были приняты критерии Макдональда, кото-

рые юридически приравнивали появление белых пятен на томографе к реальным клиническим атакам.

29 декабря 1972 года капитан и второй пилот рейса EA-401 компании Eastern Airlines в течение девяти минут пытались выяснить, почему не горит лампочка, указывающая на закрытие шасси. Они кричали друг на друга, они крутили лампочку, спорили, звонили в техотдел, и в какой-то момент случайно задели штурвал, в результате чего автопилот снял блокировку высоты и увел борт с заданного курса. Самолет врезался в болотистую местность Флориды, погиб 101 пассажир из 176 – исключительно потому, что капитан и второй пилот заиклились на мигающей лампочке и доверились приборам. В кабине самолета, который в течение 9 минут последовательно падал в болото, находилось 3 высококлассных профессионала, и все предпочли довериться автопилоту, а не собственным ощущениям. Я призываю вас проверить это самостоятельно – к сожалению, «Катастрофа L-1011 в Эверглейдсе» действительно случилась.

К чему я это? Автоматизация – это прекрасно, но только если система лишена возможности ошибаться. Часто ли ошибаются автоматизированные системы? Первые автопилоты Tesla регулярно врезались в припаркованные машины, точно блондинка из анекдота. В 2003 году американская система ПВО Patriot, действуя в автоматическом режиме, приняла британский самолет за вражеский и уничтожила его, пилот и штурман погибли. В 2010 году на фондовом рынке

США биржевые боты начали массово распродавать активы из-за ложного сигнала – обвал произошёл за минуты, рынок потерял миллиарды. В 2020 году автоматическая система дозирования инсулина от Medtronic начала сбоить, и пациенты по всему миру оказались в состоянии тяжелой гипо- или гипергликемии. Во всех этих случаях была виновата единичная ошибка, ставшая возможной из-за неидеальной настройки параметров. С выявлением диагноза РС по результатам МРТ ситуация оказалась хуже: ошибка встроилась в процесс постановки диагноза и превратилась в часть стандарта, создав иллюзию стабильной и надежной системы.

Контрастные вещества, используемые при МРТ, чаще всего основаны на соединениях гадолиния – тяжелого парамагнитного металла. Их задача не в том, чтобы «выявить рассеянный склероз», «показать демиелинизацию» или «оценить тяжесть состояния пациента». Реальная роль гадолиния прозаичнее: контрастное усиление позволяет визуализировать участки, где нарушен гематоэнцефалический барьер. Когда барьер воспаляется и становится проницаемым – что случается при РС, опухолях, инфекциях, травмах и еще десятке состояний – молекулы гадолиния просачиваются в ткань мозга и делают эти места яркими на T1-взвешенных снимках.

Нарушение гематоэнцефалического барьера наблюдается при самых разных состояниях – инсультах, ангиомах, вазогенном отеке, васкулитах, травмах и посттравматических

воспалениях. Подобное также встречается при других аутоиммунных болезнях мозга – системной красной волчанке, саркоидозе, болезни Бехчета. Кроме того, контрастные очаги характерны для радиационного некроза, послеоперационных изменений, активной фазы прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и гранулематозных процессов. Ключевое – яркие участки на МРТ не «показывают рассеянный склероз» и не подтверждают диагноз. Контраст лишь указывает на нарушение мозгового барьера, которое может возникать при десятках разных заболеваний.

Вероятность того, что горящие на МРТ очаги действительно связаны с рассеянным склерозом, зависит от контекста: по данным PubMed, в специализированных неврологических клиниках при обследовании пациентов с подозрением на РС от 50% до 70% таких очагов действительно были обусловлены демиелинизацией. В общей популяции при обычных показаниях к МРТ эта доля падает до 10-20%, и именно поэтому решающее значение для постановки диагноза имеет не само наличие очагов, а их оценка в комплексе с клинической картиной.

Система здравоохранения, как и любая другая система, стремится к равновесию – это не обязательно ведет к истине, но это упрощает процессы. Когда МРТ показывает картинку с очагами, а врач видит перед собой пациента с соответствующими жалобами, самым очевидным решением становится равенство «горящие очаги = рассеянный склероз».

Так быстрее, проще, понятнее, а главное – это позволяет не углубляться в сложные размышления. Системы выравниваются именно за счет подобных упрощений: врач, перегруженный регламентами и отчетами, ищет не истину, а компромисс. Пациент приходит за диагнозом, и наличие светящихся на МРТ очагов позволяет врачу не подходить к РС как к «диагнозу исключения», а использовать его как «диагноз-затычку».

Один из ключевых абзацев книги: если ваш диагноз поставили по результатам МРТ, куда вас направили после кратковременного проявления странных симптомов, и с тех пор склероз за несколько лет вас ни разу не потревожил, то вам стоит задуматься. Нет, самочувствие не ухудшается не потому, что «интерферон держит» – вполне может быть, что у вас никогда не было рассеянного склероза. Да, такое действительно возможно – даже если диагноз поставил врач, которому вы безоговорочно доверяете.

Ошибочный диагноз рассеянного склероза – не такое уж редкое явление: например, в 2019 году Марва Кейси и Нэнси Сикотт из США проанализировали 241 пациента с РС, и диагноз оказался ошибочным у 18%, то есть у 43 человек. Важно понимать – исследователи «отменяли» диагноз только тогда, когда были на 100% уверены в том, что он неверный: сколько случаев гипердиагностики Кейси и Сикотт пропустили, узнать, к сожалению, невозможно. Что выяснили исследователи? Прежде всего – то, что при постановке оши-

бочных диагнозов была проигнорирована люмбальная пункция: она либо вообще не делалась, либо ее отрицательный результат был отброшен как «неинформативный».

О «неинформативной» люмбальной пункции

Как вы уже поняли, рассеянный склероз со всех сторон окружен заблуждениями, но нигде это не проявляется так сильно, как в анализе спинномозговой жидкости. Именно здесь живет главная диагностическая путаница – разросшаяся во все стороны, сложная и многогранная. Я постараюсь объяснить все так, чтобы вы смогли это понять, а потому буду немного упрощать и использовать неидеальные метафоры. Будет непросто, но если вы внимательно все это обдумаете, на многие заблуждения и мифы о люмбальной пункции прольется свет.

Итак, у каждого из нас есть спинномозговая жидкость – ликвор. Она омывает головной и спинной мозг, а потому защищена от всего остального организма фильтром – гематоэнцефалическим барьером. Если барьер повреждается и начинает пропускать лишнее, это всегда повод для беспокойства, но далеко не всегда РС: нарушение барьера может вызывать что угодно – инфекции, травмы, воспаления и разнообразные аутоиммунные заболевания.

Если гематоэнцефалический барьер поврежден, лимфоциты проникают в ликвор. Не переживайте – само по себе это не так уж опасно: клетки крови в ликворе встречаются и у здоровых людей. Чаще всего они выполняют там свою

обычную работу: ищут вирусы, бактерии, погибшие клетки и другой «мусор». Через некоторое время барьер восстанавливается, и ситуация возвращается к норме – в том числе на результатах МРТ. «Горящие очаги» появляются именно из-за нарушенного барьера, и как только он заживает, они тускнеют или совсем перестают светиться.

В одном микролитре крови содержится от 1 до 4 тысяч лимфоцитов, в одном литре – от 1 до 4 миллиардов, а всего в крови – от 5 до 20 миллиардов. Еще одно распространенное заблуждение: лимфоциты – это клетки крови, но большая их часть находится вне крови. Основная масса сосредоточена в лимфатических узлах, селезенке, тимусе, слизистых оболочках и других органах иммунной системы. Общее число лимфоцитов в организме оценивается в 1-2 триллиона, так что кровь – лишь малая часть их огромной популяции. Во время борьбы с инфекцией организм способен производить огромное количество лимфоцитов путем деления активированных клеток, так что их армия может быстро вырасти.

Часто ли рождаются бракованные лимфоциты? Постоянно, но обычно они быстро устраняются – для этого существуют механизмы контроля, которые заставляют дефектную клетку совершить «клеточное хакакири». Иногда, однако, бракованная Т-клетка проскальзывает через все ступени защиты, выживает и поселяется в лимфоузле – тогда она может стать причиной аутоиммунной реакции. Если впоследствии Т-клетка смогла пробраться в ткани мозга и приняла

миелин за врага, она выделяет сигнальные молекулы и зовет подкрепление. До четверти клеток в составе этого подкрепления составляют В-лимфоциты, которые вскоре после активации начинают превращаться в «плазматические клетки».

Сколько плазматических клеток формируют очаги по производству антител в мозговой ткани пациентов с РС? От сотни до нескольких тысяч, и обычно они происходят из нескольких десятков клональных линий В-лимфоцитов. Это ни в коем случае не значит, что в воспалении участвуют только несколько десятков клеток – речь идет о типах IgG-антител, то есть о «специфичностях» (грубо говоря, разновидностях) рецептора BCR попавших в мозг В-клеток. Каждое из этих антител может вырабатываться сотнями потомков одной исходной В-клетки, поскольку В-лимфоциты способны активно размножаться, расширяя свои линии продукции иммуноглобулинов. Таким образом, число клонов является дискретным, тогда как интенсивность их работы может варьироваться в широких пределах. Числа здесь страшные: одна-единственная плазматическая клетка способна производить порядка 2000 антител в секунду.

В организме взрослого человека примерно 150 мл спинномозговой жидкости. При люмбальной пункции забирают 10 мл – около 6% общего объема, что значительно больше 0.1-0.2%, которые берут для анализа крови. Для определения типа синтеза антител используется всего 2-3 мл, а остальное – для цитологического, биохимического и ин-

фекционного анализа. Главная проблема пункции в другом: ликвор требует бережного хранения и быстрой доставки. Даже при правильной температуре длительное ожидание запускает распад клеток крови, оказавшихся в ликворе. Вне живого организма эти клетки быстро погибают, их внутренний белковый хаос выливается наружу и забивает тестовый гель, делая результат нечитаемым. К слову, не переживайте о потерянных 6%: ликвор в организме обновляется постоянно и довольно быстро – ежедневно мозг вырабатывает примерно пол-литра этой жидкости.

Итак, анализ. Чтобы понять, сколько клонов В-клеток производят антитела и насколько интенсивно, нужно их как-то рассортировать. Для этого используют метод изоэлектрофокусирования – специальный лабораторный прием, который разделяет иммуноглобулины по их «изоэлектрической точке», то есть по уровню кислотности, при котором электрический заряд антитела равен нулю. Грубо говоря, ликвор выливают на гель с градиентом pH, и антитела разных клонов теряют заряд при разном уровне кислотности, а потому распределяются по гелю в «олигоклональные полосы», отражающие принадлежность к конкретной клональной линии В-клеток. Каждая полоса – это след работы отдельного клана аутоиммунных охотников, производящих соответствующие рецептору их прародителя антитела.

Думаю, пора сделать паузу и провести аналогию, о которой я писал в первом абзаце. Представьте ликвор как зо-

ну боевых действий, а активированные аутоиммунные В-лимфоциты – как бойцов с пулеметами, причем пулемет у каждого бойца заряжен патронами своего цвета. Эти бойцы-лимфоциты могут размножаться путем деления, но пулеметы и патроны у копий будут такими же, как у оригиналов, так что оставленные на поле боя гильзы-антитела тоже будут специфичными. Если разложить эти гильзы по разным участкам поля боя, то по их количеству можно понять, насколько активно стрелял из своего пулемета тот или иной боец-лимфоцит вместе со своими многочисленными клонами.

Прежде чем делать какие-то выводы, стоит отметить – примерно в 10% случаев биоматериал непригоден к анализу и не показывает четких полос. Это случается из-за проблем с транспортировкой, когда материал до лаборатории доезжает испорченным – в ликворе «лопаются» лимфоциты, их внутренний белковый хаос выливается наружу и забивает гель, делая результат нечитаемым. Обратите внимание – такое бывает не чаще чем в 10% случаев, но именно поэтому многие врачи-неврологи говорят, что «пункция неинформативна». Впрочем, правда хуже: большинство из них никогда не разбирались, как выполняется этот анализ, и просто транслируют общепринятую в их сообществе позицию. Для сравнения: примерно такой же процент ложноотрицательных результатов показывают анализы на стрептококк, стафилококк, герпес, хламидии и туберкулез. Слышали ли вы когда-нибудь, что эти анализы «неинформативные»?

На этом моменте стоит уточнить неочевидную вещь: обнаруженные в ликворе антитела почти никогда не направлены против белков миелина. Олигоклональные полосы не показывают, сколько пептидов нервной изоляции попали под атаку – они лишь являются признаком того, что в тканях мозга оказались В-клетки, поддерживающие аутоиммунный процесс. Основная негативная роль В-клеток в патогенезе рассеянного склероза – выделение отравляющих веществ и презентация антигенов. Что до антител, то большинство из них не специфично к миелину, однако их наличие подтверждает, что в тканях мозга идет активный аутоиммунный процесс. К слову – статистическая вероятность того, что наличие ОКП в случайно взятом ликворе является следствием именно рассеянного склероза, составляет примерно 65%.

Кстати, направленные против белков миелина антитела внутри мозга обычно есть, просто до ликвора они добраться не успевают. Специфичные к миелину плазматические клетки окружены целевым антигеном буквально со всех сторон, и их патроны успевают найти свою цель до того, как окажутся в спинномозговой жидкости. Это называют «эффектом губки»: как только антитело покидает фабрику, оно тут же, «не отходя от кассы», встречает целевой антиген: миелина в мозге огромные объемы, и он работает как губка, мгновенно поглощая все нацеленные на него антитела. Вот такая ирония: важный анализ для выявления рассеянного склероза содержит все подряд антитела – кроме тех, которые участвуют в

разрушении миелиновой оболочки.

Еще один момент, подтверждающий неоднозначность иммунитета: примерно в 5% случаев болезни В-клетки не формируют «доминантные клональные линии», что приводит к отсутствию заметных ОКП в анализе ликвора. В этом случае воспаление в мозге называется «поликлональным», что значит, что в нем участвуют сотни семейств В-клеток, каждое из которых производит умеренное количество антител – на геле они распределяются равномерно и не выстраиваются в видимые глазу полосы. Таким образом, даже при идеально проведенном анализе ликвора «1-й тип синтеза» оставляет вероятность того, что рассеянный склероз внутри мозга все же развивается – по «поликлональному сценарию». Вполне вероятно, что именно из-за этого исключения и сформировалось общественное мнение о бесполезности люмбальной пункции.

Итак, пункция – очень даже информативный анализ, но и проблем с ней немало. Главная трудность – не в самом анализе, а в том, насколько быстро и аккуратно водитель доставит образец в лабораторию. Если после случайного МРТ с горящими очагами ваша пункция показала 1-й тип синтеза (отсутствие ОКП), вы не испытываете симптомов, а невролог сказал «вот вам интерфероны, они помогут», знайте – вторая пункция существенно снизит вероятность «пропущенного» из-за испорченного биоматериала диагноза. Да, это больно и неприятно, но разве это хуже, чем до конца жизни лечить-

ся от несуществующей болезни? Тем не менее – нельзя забывать и о том, что вы можете оказаться среди 5% людей, РС которых не приводит к появлению ОКП. К слову, как вы могли понять из описания анализа, получить несуществующие ОКП без лабораторной ошибки едва ли возможно. Однако это вовсе не значит, что «2-й тип синтеза» автоматически означает РС. Наличие ОКП – не эксклюзивный штамп рассеянного склероза: олигоклональные полосы встречаются и при других воспалительных заболеваниях ЦНС.

В контексте рассеянного склероза главными результатами являются 1-й и 2-й типы синтеза. 1-й тип – норма, 2-й тип – олигоклональный, характерный для РС. С целью проверить, насколько хорошо мои товарищи по несчастью разбираются в результатах пункции, я сделал опрос: «Какой результат пункции является результатом здорового человека?». Вариантов ответа было три: 1-й тип синтеза, 2-й тип синтеза и отсутствие синтеза. Нет-нет, последнего в природе не существует – пункцией здорового человека считается 1-й тип. Тем не менее, 40% из нескольких сотен проголосовавших выбрали «отсутствие» – вероятно, эти люди были уверены в том, что для РС характерны 1-й или 2-й типы синтеза, как и сказали им неврологи. О том, что 1-й тип синтеза – отрицательный результат анализа ликвора, знает менее половины российских пациентов с РС.

Опрос «какой тип синтеза показала ваша люмбальная пункция?» показал результаты: 2-й тип синтеза – 30%, 1-й

тип – 20%, не делали пункцию – 39%, другое – 11%. Поскольку 3-го типа (ОКП и в ликворе, и в сыворотке крови), который тоже встречается при склерозе (около 5-7% пациентов), в реальной жизни я не встречал, я, честно говоря, затрудняюсь сказать, что имели в виду выбравшие «другое». Между 1-м и 2-м типами ответы распределились 3:2, что соответствует 60% и 40%, так что цифры вполне однозначно говорят о том, что значительная часть опрошенных лечится от несуществующей болезни. Трудно сказать, как распределились бы результаты в группе «не делали пункцию», но мне почему-то кажется, что там перекося в сторону 1-го типа должен быть сильнее. Не удивительно, что очередной опрос показал: 65% пациентов считают пункцию неинформативной – они не знают, почему, просто им так сказали врачи.

К слову, в интернете бытует мнение, что пункция показывает второй тип синтеза только спустя несколько лет после начала болезни – это неправда. После прохода первой Т-клетки в мозг ей остается только выделить сигнальные вещества, чтобы позвать в очаг воспаления В-клетки. Попав внутрь мозговой ткани, В-клетки активируются и размножаются – плазматические клетки появляются регулярно, и штамповка антител начинается уже в первые месяцы болезни. Примерно через 3-6 месяцев после первичного прорыва ГЭБ выработанных антител достаточно для построения олигоклональных полос, а вот до симптомов болезни еще далеко – обычно они проявляются лишь спустя 5-10 лет после на-

чала процесса демиелинизации. Даже если вам повезет попасть на МРТ до того, как В-клетки размножатся и создадут фабрики антител, зарождающиеся очаги будут выглядеть как крошечные точки – их вряд ли сможет заметить даже очень хороший радиолог.

Если бы где-то в России открылся центр, где образец ликвора можно было бы поместить на градиентный лист сразу после забора и очистки, точность анализа по поиску олигоклональных полос была бы близка к идеалу. Иными словами, чтобы решить эту проблему, нужно всего лишь доставлять в места проведения анализа пациентов, а не биоматериалы – это не просто, но, учитывая влияние диагноза на всю последующую жизнь, вполне выполнимо. Идея простая, но в жизнь ее никто воплощать не спешит. Почему? Я думаю – потому что индустрия лечения рассеянного склероза уже стабилизировалась вокруг очагов на результатах МРТ, и никто не хочет раскачивать эту лодку. Кроме того, судя по всему, мало кто из неврологов потрудился разобраться, что это за анализ и почему он может быть «неинформативным».

О течениях и «континууме» рассеянного склероза

Если вы внимательно читали раздел первой главы, посвященный патогенезу рассеянного склероза, то должны были понять – эта болезнь существует столько же лет, сколько человечество. Случайное формирование рецепторов лимфоцитов, за которое отвечает V(D)J-рекомбинация, появилось задолго до того, как рыбы вышли из воды – не менее 500 миллионов лет назад, и аутоиммунные заболевания должны были неизбежно появиться вместе с этим эволюционным нововведением. Вирус ВЭБ, который сегодня считается одним из главных триггеров РС, тоже не новичок – он появился около 12 миллионов лет назад. Честно говоря, трудно даже представить, как объясняли симптомы рассеянного склероза врачи древности – вероятно, через проклятия, колдовство и разгневанных богов. Впрочем, это все в далеком прошлом: давайте перенесемся в 1868 год, когда Жан-Мартен Шарко впервые описал рассеянный склероз.

Шарко – кстати, первый в истории профессор неврологии – видел пациентов с РС слишком поздно, когда симптомы болезни уже нельзя было пропустить. Дело было примерно за сотню лет до появления МРТ аппаратов, так что очаги демиелинизации он мог увидеть только на вскрытии, и ему оставалось лишь наблюдать за больными. Видел он то,

что пациентам становилось хуже и только хуже – длительное, монотонное, безжалостное ухудшение. Он описал главные «приметы» болезни, но сделать ничего для пациентов не мог. Шарко не понимал, что и почему разрушает мозг больных, но у него не было сомнений в том, что болезнь прогрессирующая и неизлечимая – его наблюдения подтверждали, что после начала рассеянного склероза движение по этой страшной дороге открыто только в одну сторону.

Концепция Шарко начала трещать по швам уже в 1920-х годах: болезнь стали выявлять на более ранних стадиях, и врачи с изумлением обнаружили, что после яростных вспышек симптомы могут полностью исчезать. Неврология погрузилась в пучину терминологического хаоса длиной в столетие. Немецкий невролог Отфрид Ферстер и его коллеги первыми заговорили об «интермиттирующем» (с перерывами) характере недуга, но четкого названия этому феномену дано не было. К середине XX века врачи начали соревноваться в лингвистическом творчестве, пытаясь наперебой упаковать непредсказуемость РС в звучные ярлыки. Медицинские карты наводнили десятки диагнозов: от «острого злокачественного склероза Марбурга», при котором человек сгорал за месяцы, до «доброкачественного склероза МакАльпина», при котором у пациента годами не наступала инвалидность. Даже в 1983 году, когда комитет Чарльза Позера попытался навести порядок, они смогли стандартизировать лишь критерии диагностики, разделив РС на «достоверный»

и «вероятный». Проблема типов течения осталась нетронутой, и ученые в США не понимали своих коллег в Европе. Фармакология топталась на месте: было невозможно проводить клинические испытания лекарств, пока исследователи спорили об именах врага, который менял маски на разных этапах своей жизни.

Лингвистический раскол продолжался до 1996 года, пока «Международный консультативный комитет по клиническим испытаниям РС» под руководством профессора Фреда Лублина не заставил мир заговорить на одном языке. Лублин пошел по пути жесткого прагматизма: его команда разослала подробные опросники 186 ведущим неврологам из 18 стран мира. Собрав и оцифровав мнения главных умов планеты, Комитет вывел консенсус, разом похоронивший десятки субъективных терминов прошлого. Мир рассеянного склероза разделили на четыре изолированные комнаты. Первую занял «ремиттирующе-рецидивирующий склероз» (РРРС) с его четкими вспышками и ремиссиями. Вторую – «вторично-прогрессирующий» (ВПРС), где после периода атак болезнь начинала медленно и непрерывно наступать. Третью – «первично-прогрессирующий» (ППРС), при котором ухудшение шло с самого первого дня без всяких откатов. Четвертую, самую редкую, отдали «прогрессирующему склерозу с обострениями» (ПРС). Фред Лублин прекратил всеобщий хаос: отныне любой врач в Токио, Париже или Нью-Йорке, открывая медицинскую карту, видел одина-

ковые буквы. Фармацевтические компании получили четкие правила игры и смогли запустить испытания лекарств, и никто не подозревал, что эта стройная система – не более чем иллюзия.

Строгая бумажная идиллия 1996 года продержалась семнадцать лет, пока развитие технологий не вынудило комитет Фреда Лублина пойти на пересмотр собственных правил. В 2013 году ученые признали: старая классификация была слепой, ведь она оценивала лишь внешние симптомы, полностью игнорируя происходящее внутри черепной коробки. С появлением мощных МРТ-аппаратов стало ясно, что болезнь может годами «молчать» клинически, но при этом непрерывно выжигать новые участки мозга. Лублин обновил систему, безжалостно ликвидировав редкий четвертый тип (ПРС) и внедрив жесткие маркеры – дескрипторы активности и прогрессирования болезни. Отныне типы течения перестали быть статичными ярлыками: РС стали делить на «активный» и «неактивный», оценивая наличие свежих очагов на снимках. В эту же эпоху на доске появились новые игроки – «клинически изолированный синдром» (КИС), фиксирующий первый неврологический звоночек, и «радиологически изолированный синдром» (РИС), когда симптомов еще нет, но томограф уже видит бляшки.

Медицина отчаянно пыталась сделать свои бумажные комнаты более гибкими, но это лишь оттягивало неизбежное – новые данные клинических исследований готовили

для классификации Лублина альтернативу: PIRA, «прогрессирование, независимое от активности обострений». Долгое время врачи верили, что на этапе ремиттирующего склероза инвалидизация нарастает исключительно мелкими шагами во время обострений болезни. Однако масштабные исследования последних лет, перелопатившие данные десятков тысяч пациентов, вскрыли пугающую правду. Оказалось, что даже когда у человека годами нет вспышек симптомов, а МРТ-снимки остаются чистыми, рассеянный склероз продолжает тихо и монотонно выжигать нервную систему изнутри. Вялотекущая нейродегенерация, как выяснилось, отвечает за 80-85% случаев долгосрочного ухудшения функций организма. Эта скрытая атрофия не ждет, пока пациенту сменят тип течения на «вторично-прогрессирующий» — она запускается с первого дня болезни, превращая разделение РС на течения в бюрократическую условность.

Представьте спинной мозг как шоссе с десятком полос: вы спокойно едете по своей полосе, слушаете любимую музыку и даже не задумываетесь о состоянии асфальта. Когда рассеянный склероз атакует вашу полосу, вы заезжаете в яму и чувствуете первое «обострение» — чтобы снова почувствовать себя хорошо, достаточно получить пульс-терапию и сменить полосу. Плавное расширение очага заставляет вас менять полосы регулярно, но до тех пор, пока полос хватает для всех участников движения, вас это не напрягает, и вы отмечаете у себя «ремиттирующее течение». Время от

времени вы попадаете в ямы – врачи фиксируют «обострения» и тушат их гормонами. Когда ямы появляются на половине дороги, автомобили начинают массово перестраиваться и движение замедляется – уверен, вы были в такой ситуации. Настоящая проблема, однако, появляется тогда, когда полос остается критически мало – начинается страшная пробка, и некоторые водители выходят из машин, чтобы выкурить сигарету. Тем не менее, терминальная катастрофа происходит в момент, когда оказывается, что шоссе впереди перекрыто. Движение полностью останавливается, и врач произносит страшные слова – «вторично-прогрессирующий склероз». Впрочем, если ваш автомобиль оснащен выдающейся подвеской или если вы ехали по удачной полосе, вы могли не замечать эти ямы – в этом случае склероз классифицируют как «первично-прогрессирующий».

С головным мозгом ситуация примерно такая же, только представить его нужно не как шоссе, а как огромную площадку, на которой собираются любители «дрифта». Эта площадка – поистине гигантская, и места объезжать ямы здесь намного больше – именно это обуславливает лучшую «нейропластичность» головного мозга в сравнении со спинным. Это отчасти объясняется и количеством нейронов – в головном мозге их 86 миллиардов, а в спинном – лишь 15 миллионов. Важно и то, что 25% аксонов головного мозга вовсе не покрыты миелином, тогда как в спинном мозге – лишь 5-10%.

После пересмотра классификации 2013 года потребовалось еще десятилетие, чтобы передовые неврологи признали: концепция «изолированных комнат» Лублина не просто устарела, она вредит пациентам. Настоящий тектонический сдвиг в сторону «континуума» произошел в октябре 2024 года на главном европейском конгрессеECTRIMS в Копенгагене, когда международная группа экспертов официально представила масштабный пересмотр диагностических критериев МакДональда. Профессор Ксавьер Монтальбан и его коллеги нанесли удар по бюрократическому дроблению болезни. Правила 2024 года стерли фундаментальную границу между ремиттирующим и прогрессирующим склерозом, объединив их в единую диагностическую рамку – «континуум».

РС был объявлен неделимым биологическим процессом, который равномерно течет сквозь всю жизнь человека. Практическая медицина, наконец, осознала: пока больной с RPPC использует ПИТРС первой линии и радуется «чистым» снимкам, медленный пожар PIRA продолжает выжигать свободные полосы его шоссе. Эта революция сдвинула старую философию лечения. Тактика эскалации, когда сильные препараты вроде Окревуса или Кладрибина берегли «на черный день», дожидаясь официального перехода во вторично-прогрессирующую стадию, была признана опасным заблуждением. Новая парадигма требует атаковать болезнь максимально мощными средствами сразу после первого звоночка. Цель

– заблокировать скрытую дегенерацию и заасфальтировать дорогу до того, как машины встанут в глухую, неизлечимую пробку.

Как пациент с рассеянным склерозом, я искренне надеюсь, что концепция «континуума» приживется и сменит вредный для моих товарищей по несчастью «эскалационный» подход к выбору терапии. Впрочем, надо смотреть правде в глаза – вряд ли парадигма серьезно сдвинется в ближайшие годы. Разделение рассеянного склероза на течения настолько прочно закрепилось в мире медицины, что использовать сокращения РРРС, ППРС и ВПРС приходится и тем, кто понимает болезнь правильно. Не стоит забывать, что классификация течений прописана во всех официальных источниках – учебниках, клинических руководствах и протоколах клинических испытаний. Пересмотр подхода потребует от многих людей сказать страшные слова – « всю свою профессиональную жизнь я заблуждался!», так что, вероятно, потребуетс я смена нескольких поколений врачей-неврологов. А вообще, разве это не забавно – то, что впервые описавший склероз в 1868 году Шарко в итоге оказался прав?

Об обострениях и ремиссиях рассеянного склероза

Самое опасное заблуждение в системе лечения РС – общепринятая модель ремиссий и обострений. К слову, с другими аутоиммунными заболеваниями ситуация такая же: их ремиссии отражают не биологическую остановку болезни, а клиническую – за ремиссию принимается отсутствие прогрессирования симптомов. Псориаз, ревматоидный артрит, болезнь Крона, тиреоидит Хашимото – у этих болезней нет ремиссий, есть только их иллюзии. После аутоиммунной ошибки иммунитет начинает работать как самоподдерживающийся ядерный реактор, и развернувшаяся цепочка разрушения не встает на паузу, когда пациенту становится лучше. Разве лимфоциты когда-нибудь останавливают войну до того, как вирус полностью побежден? При аутоиммунных болезнях они работают точно так же – просто в роли вируса выступают собственные ткани организма.

То, что симптомы рассеянного склероза могут появляться и исчезать, было замечено в первой половине XX века, когда аутоиммунные болезни еще не были открыты – с тех пор принято считать, что болезнь проявляется вспышками, «обострениями». Когда симптомы перестают прогрессировать, врачи считают, что обострение закончилось, и болезнь встала на паузу – наступает фаза «ремиссии». Одна из при-

чин живучести этого убеждения – в том, что медицинская система не любит серых зон. Плавное ухудшение состояния больных слишком сложно для генерализированной оценки, и со временем система пришла к искусственному равновесию. Модель обострений и ремиссий продолжает жить в массовом сознании отчасти потому, что под нее заточена мировая система лечения РС.

«Обострение» – это появление новых симптомов или усугубление старых, сохраняющееся в течение 24 часов. «Ремиссия» – это период улучшения состояния пациента, когда симптомы болезни исчезают или значительно ослабевают. Самой распространенной формой рассеянного склероза считается «ремиттирующее течение», РРС – вариант болезни, при котором периоды обострений чередуются с периодами ремиссий. Принято считать, что для перевода болезни в ремиссию достаточно «потушить» горящие очаги курсом кортикостероидов. Это стало основным компонентом системы лечения: при обострении нужно получить «пульс-терапию», а затем принимать ПИТРС и спокойно жить – вплоть до следующего обострения. Большинство врачей-неврологов и пациентов сходятся во мнении, что если очаги «не горят», то рассеянный склероз уснул, и разрушение нервной ткани прекратилось.

Эта логика – простая, понятная и удобная для медицинской системы. Горящие на МРТ очаги и количество обострений можно посчитать, а периоды ремиссий – измерить вре-

менными интервалами. Однако все это – не более чем статистические иллюзии, не совпадающие с биологией болезни. Разрушительные процессы, начатые попавшими в ткань мозга лимфоцитами, не останавливаются тогда, когда очаги перестают светиться или когда проявления болезни затихают. Нейропластичность мозга играет с пациентами злую шутку: разрушение миелина идет своим чередом, но если это не вызывает новых симптомов или усугубления старых, то считается «ремиссией». Именно из-за того, как медицинская система обозначила эти понятия, больные продолжают терять неврологические функции без заметных обострений. Пациентам стоит помнить, что «ремиссия» – это тишина симптомов, а не остановка разрушительных процессов.

Грустная правда – в том, что без агрессивного вмешательства рассеянный склероз не переходит в биологическую ремиссию. Болезнь продолжает идти – медленно, плавно и без драматических всплесков. Разве может кто-нибудь заметить, что в течение месяца сила в правой ноге опустилась со 100% до 99,5%? Можно ли почувствовать, что за год левая рука стала на 4% менее ловкой? Зрение в правом глазу, которое упало на 0,5 пункта за два года, участвовавшие на 6% позывы к мочеиспусканию или слегка нарушившаяся за последние месяцы координация – все это, к сожалению, остается незамеченным. Большая часть разрушения нервной ткани происходит плавно, вне определенных системой обострений – именно в эти периоды в мозге накапливается необратимый

ущерб.

Системе, однако, проще работать с дискретными событиями. Обострения удобно считать, а ремиссию – подавать как доказательство успеха терапии. Когда пациенту говорят, что «обострений нет», «МРТ спокойное» и «болезнь в ремиссии», это создает у него иллюзию контроля – не потому, что отражает реальность, а потому, что это можно измерять и учитывать. Мы слишком привыкли верить числам и статистике, и этим обусловлена одна из главных проблем в лечении рассеянного склероза. Плавное прогрессирование болезни невозможно посчитать, оно не попадает под определения ремиссий и обострений – инвалидизация происходит незаметно для врачей и оставляет слабейших пациентов один на один со своими подозрениями.

Если пациент верит, что болезнь прогрессирует только во время обострений, он теряет драгоценное время – во время ремиссии процесс нейродегенерации не останавливается. Если пациент думает, что после пульс-терапии гормонами болезнь встала на паузу, он заблуждается – аутоиммунные процессы, запустившиеся внутри мозговых тканей, продолжают разрушение миелиновой оболочки. Только когда пациент понимает, что патологический процесс идет постоянно, у него появляется шанс действовать осознанно. Самое страшное в рассеянном склерозе – не обострения, а то, что происходит между ними.

О «потухших очагах демиелинизации» на результатах МРТ

Итак, горящая на МРТ точка – не всегда рассеянный склероз. Контрастные пятна показывают места, где воспалительный процесс нарушил целостность гематоэнцефалического барьера – в стенках сосудов образуются дыры, и гадолиний вытекает в мозговые ткани. Иногда это является следствием начала демиелинизации, иногда – нет: к нарушению барьера могут привести десятки состояний, включая хронический стресс и тяжелую депрессию. Важно понимать – если в крови «неправильных» лимфоцитов нет, то к рассеянному склерозу прорванный барьер не приведет. Лимфоцитам нужно не просто попасть в мозг – им нужно попасть в мозг и принять миелин за врага. Иными словами, «радиологически изолированный синдром» отнюдь не является однозначным предвестником РС.

К сожалению, верно и обратное: «потухшие» очаги демиелинизации не говорят о том, что рассеянный склероз перешел в ремиссию. Даже после пульс-терапии, когда пациент чувствует прилив сил, а очаги перестают накапливать контраст, болезнь продолжает разрушение мозговой ткани. Закрепившиеся внутри мозговых оболочек лимфоциты счита-

ют миелин своим врагом, и они видят его повсюду. Раз везде враг – значит надо воевать: они не только дебоширят сами, но и координируют работу местного иммунитета, и макрофаги слой за слоем пожирают миелиновую оболочку. Уходить из мозга лимфоцитам незачем – то, что подходит под их рецептор, они уже нашли.

Именно здесь кроется самое опасное заблуждение относительно РС. Когда МРТ не показывает активных очагов, а симптомы затихают благодаря нейропластичности мозга, пациенты искренне считают, что «болезнь в ремиссии» и что «препарат держит». Большинство уверено в том, что разрушение мозговой ткани происходит только во время обострений – мол, иммунитет нападает на нервы и не дает сигналам дойти до цели. Впрочем, мало кто задумывается над биологией этого процесса – «обострение» считается вспышкой болезни, а «ремиссия» – тишиной. Если во время затишья пациент использует ПИТРС, он благодарит за ремиссию лекарство, а когда обострение приходит, он говорит «ПИТРС перестал держать». То, что «препарат держал» и что за ремиссию нужно благодарить именно его – условие, не подлежащее обсуждению.

Что ж, правда печальнее: если после нескольких лет использования препарата у вас случилось обострение, на самом деле это значит, что препарат не смог вас от него защитить, даже если и работал. Обострение случилось потому, что в течение длительного времени иммунные клетки по-

жирали миелин. Нервная ткань продолжала разрушаться, но пока у мозга получалось компенсировать это за счет нейропластичности, вы не чувствовали симптомов. В какой-то момент «нейронный резерв» исчерпался, и вы ощутили симптомы – иногда это происходит плавно и незаметно, иногда резко. Главное, что вы должны понять – разрушение нервной ткани происходит не только во время обострений, оно происходит постоянно. Обострение – это проявление симптомов, а не пробуждение болезни: напротив, склероз усердно трудился все предшествующее обострению время.

Плохо то, что активность РС все привыкли измерять именно количеством горящих очагов. Если контрастных точек нет, то считается, что болезнь в ремиссии – даже если симптомы продолжают усиливаться. На самом же деле – очаг демиелинизации копит контраст не вечно, со временем аутоиммунный процесс закрепляется в глубине мозговой ткани и перестает нарушать ГЭБ. Восстановление сосудистой стенки вовсе не говорит об остановке демиелинизации: например, вскоре после пульс-терапии очаги перестают гореть – однако это не говорит об остановке аутоиммунного процесса: стена починилась, но успевшие пройти сквозь брешь хулиганы продолжают разрушение, точно как в аниме «Атака титанов». То, что болезнь переходит в ремиссию, когда очаги не копят контраст – самое опасное заблуждение в системе лечения рассеянного склероза.

О шкале

EDSS

и просторе для статистических чудес

Первая шкала, созданная для оценки состояния пациентов с рассеянным склерозом, была введена еще в 1955 году – тогда она получила название DSS, Disability Status Scale. Ее создатель, американский невролог Джон Куртцке, работал в госпитале Ветеранов Армии США. По иронии судьбы, рождением главного инструмента оценки прогрессирования РС мы обязаны медицинской ошибке, возникшей в результате банальной случайности. Рассеянный склероз окружен заблуждениями со всех сторон, и оценка степени инвалидизации – не исключение.

В начале 1950-х Куртцке и его коллега Луис Берлин оценивали эффективность противотуберкулезного препарата изониазида в контексте лечения РС. Изониазид – узкоспециализированный антибиотик: он убивает только микобактерии, виноватые в развитии туберкулеза. Как эта идея вообще пришла кому-то в голову? Все решил случай: у попавшего в больницу ветерана с рассеянным склерозом, которому в качестве лекарства от туберкулеза назначили изониазид, внезапно улучшилась речь и уменьшился тремор. В защиту Куртцке – аутоиммунные заболевания как таковые еще не были описаны, мир искал ответственный за развитие РС вирус или бактерию.

Заметив аномалию, Куртцке и Берлин провели пилотный тест. Результаты показали многообещающими, и Управ-

ление Ветеранов решило запустить масштабное исследование в 11 госпиталях по всей стране. Чтобы десятки врачей в разных больницах оценивали изменения в состоянии пациентов по единому стандарту, Куртцке разработал 11-балльную шкалу DSS. Изониазид проверку не прошел: его положительный эффект при РС оказался следствием естественного течения болезни. DSS, тем не менее, не только выжила, но и расцвела: в 1983 году Куртцке добавил к оценкам баллы с шагом 0.5, и шкала превратилась в «расширенную», получив приставку Extended к названию. Расширение превратило шкалу в идеальный инструмент для статистических фокусов: оценка EDSS стала одной из основных клинических точек на испытаниях ПИТРС.

Любопытный факт: на испытаниях первого интерферона балл EDSS основной конечной точкой не был, учитывалось только количество обострений. Когда исследователи открыли статистику данных по шкале EDSS, их ждал ледяной душ: графики накопления инвалидности у группы плацебо и группы Бетасерона практически слились – математически значимой разницы в изменении баллов EDSS зафиксировано не было. Несмотря на это, интерферон бета-1b получил одобрение регуляторов, однако последующие ПИТРС стали использовать прогрессирование инвалидности как дополнительную конечную точку, и гибкость трактовки баллов EDSS пришлось как нельзя кстати.

Проблема EDSS – в том, что от калькулятора осталась

только результирующая оценка. Вместо того чтобы оценивать состояние пациента по нескольким функциональным системам (мозжечковой, зрительной, тазовой, когнитивной и так далее), все свелось к текстовому описанию результата: До 1.5 баллов – минимальные нарушения, от 2.0 до 3.5 – умеренные, а уже с 4.0 – все упирается в расстояние ходьбы. После 6.0 пациенту нужна поддержка при передвижении, после 7.0 – инвалидная коляска, а после 8.0 он прикован к постели и ограниченно пользуется руками. Обратите внимание на неравномерность: от 0 до 3.5 пациент более-менее здоров, а прогрессия с 4.0 до 7.5 – плавный переход от жизни с небольшими ограничениями к полной беспомощности. Неравномерность EDSS – одна из причин смещения оценок эффективности лекарств: грамотный выбор пациентов для исследования позволяет серьезно манипулировать результатами.

Некоторые ресурсы вообще не делают различий между оценками до 3.5 баллов – эти нарушения сваливаются в одну кучу и считаются легкими или умеренными. Такой подход дает исследователям значительную свободу в выставлении оценок инвалидности, что может завышать доказанную эффективность лекарств на испытаниях с нарушенным ослеплением. Если исследователи могут догадаться, кто из пациентов получает лекарство, а кто – плацебо, то неуловимая грань между «легкими» и «умеренными» нарушениями может создавать шум в пределах двух баллов. Впрочем, после

оценки 4.0 ситуация не лучше: шкала начинает ориентироваться исключительно на расстояние ходьбы, а прочие проблемы игнорируются. Если на отметке 4.0 пациент способен пройти без отдыха 500 метров, то шкале совершенно не важно, насколько хорошо работают его руки, глаза, мышление или тазовые органы.

Когда оценка завязана на ходьбу, любые ухудшения, не касающиеся ног, можно игнорировать. Упало зрение? «Это не влияет на EDSS». Потеря памяти, речи, профессиональных навыков? «EDSS не изменился». Рука трясется и не может держать вилку? «Шкала не уловила изменений». Дикая усталость, невозможность встать утром, тревога, апатия, депрессия? «Показатель степени инвалидизации стабилен». Избыточное внимание шкалы к ходьбе – главная проблема EDSS. Когда фармкомпания пишет, что «на фоне терапии пациенты сохраняли стабильный балл», на деле это может означать лишь то, что они все еще могли ходить. Что происходит с головным мозгом – неизвестно, мелкая моторика рук – никого не волнует, тазовые нарушения и когнитивная функция – не интересны. Пациент из-за тремора может разучиться завязывать шнурки, но пока его ноги отмеряют положенную дистанцию, клинические отчеты будут рапортовать об «умеренных» нарушениях.

Тем не менее, EDSS создает у пациентов иллюзию научности. EDSS 1.5? Значит, все хорошо, переживать не о чем – нарушения легкие. Не важно, что пациент больше не мо-

жет читать книги и последний год работает в полсилы. EDSS 2.5? Прогрессирования инвалидизации нет, и не важно, что пациент плачет каждый вечер, потому что перестал узнавать собственные мысли. EDSS 3.5? Волноваться все еще не о чем, нарушения умеренные, и не важно, что пациент стал бегать в туалет каждые полчаса. Цифра степени инвалидизации есть – на ней можно построить отчет, научную публикацию и маркетинговую стратегию, не задавая лишних вопросов о реальном состоянии пациента. Главное – создать иллюзию контроля и не дать ему задуматься о том, что цифра может не отражать реальность.

В итоге – шкала, которая задумывалась для оценки неврологического дефицита, стала фасадом, за которым удобно скрывать деградацию. EDSS практически беззащитна перед «жонглированием». Если нужно показать эффективность – отбираем легких пациентов, даем базовую терапию и следим за ногами. Если не получилось – всегда можно сказать, что «EDSS не уловила улучшения, шкала не очень чувствительная». Получается универсальный инструмент – и для продвижения препаратов, и для ухода от неудобных результатов. Пациенты теряют силы и функции организма, зато по EDSS – «прогрессирования инвалидизации не наблюдается».

Есть ли у EDSS альтернативы? Да, и их достаточно: MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite), PROMs (Patient-Reported Outcome Measures), Floodlight и некоторые другие. Из «мастодонтов» – почти одновременно с появлением рас-

ширенной версии шкалы Куртцке в Scripps Research Institute разработали свою систему оценки – Scripps Neurologic Rating Scale. SNRS оценивает куда больше, чем способность ходить: силу мышц и координацию, баланс и походку, а также чувствительность, речь, зрение, рефлексy, функции мозжечка, глазодвигательные реакции, общую неврологическую интеграцию и тазовые функции. Этот инструмент тоже далек от идеала, но по чувствительности и полноте он несравнимо ближе к реальной клинической картине. Иными словами, фраза «прогрессирование инвалидности по шкале SNRS не наблюдается» значила бы гораздо больше, чем аналогичная фраза про EDSS.

Тем не менее, для клинических испытаний и отчетности фармкомпаний была выбрана EDSS. Почему? Потому что за шкалой Куртцке стоял авторитет использования в американской армии, и потому что избыточная чувствительность SNRS пугала создателей лекарств: зачем им инструмент, фиксирующий малейший сбой, если EDSS позволяет закрывать на это глаза? В результате – EDSS стала золотым стандартом индустрии, хотя SNRS могла бы дать более честную картину. EDSS удобна для быстрой оценки – благодаря мгновенному определению балла, но она игнорирует множество симптомов, влияющих на жизнь пациентов. Например, возьмем лично меня: в худшие времена я не мог закрывать глаза во время мытья головы в душе – я терял равновесие и падал, и это никак не отражалось на оценке степени моей

инвалидизации по EDSS.

Глава 3. Война интерферонов

«He rainmade you. A guy says if you pay him he can make it rain. You pay him. If and when it rains, he takes the credit. If and when it doesn't, he finds reasons for you to pay him more».

The Wire, 2002-2008

Рождение ПИТРС: колясочный штурм и лотерея Биг-Фармы

Чтобы лучше понять, как началась эпоха интерферонов, нужно перенестись в начало 1990-х: представьте, что кругом технологический бум, и что человечество развивается семимильными шагами. Представьте, что у соседа появилась машина с датчиками парковки, навигационной системой и автоматической коробкой передач. Телевизоры теперь есть в каждом доме, и там рассказывают о биотехнологиях, генной инженерии и стволовых клетках. Билл Гейтс уже создал Microsoft и прогнозирует взрывное развитие Интернета – понимать бы еще, что это такое. Все больше людей пользуются сотовыми телефонами, а телефоны – становятся все меньше и симпатичнее. В кинотеатрах недавно показывали «Терминатор 2: Судный день», спецэффекты – потрясающие. Все вокруг развивается, улучшается, исчезает, появляется, меняется, не уследишь! А вы – вы болеете рассеянным склерозом, и никто не может предложить вам ни одного лекарства.

В 1980-м году ВОЗ сказала, что массовая вакцинация позволила искоренить вирус оспы. Язву желудка научились за пару недель вылечивать курсом антибиотиков – оказалась, что во всем виновата бактерия *Helicobacter pylori*. При пересадке органов начали применять циклоспорин – трансплантология перестала быть экспериментом и превратилась

в стандартную медицину. Больным сахарным диабетом тоже помогли – с помощью генной инженерии и кишечной палочки создали человеческий инсулин. Прививки защитили детей от кори и полиомиелита, и даже ВИЧ несколько лет назад смогли если не вылечить, то хотя бы взять под контроль. А у вас – рассеянный склероз. Для вас нет ни одного лекарства. Ваш мозг продолжает разрушаться, и никто не может ничего с этим сделать. Разве это честно?

В начале 1990-х об интерферонах говорили все. Журнал Time вышел с интерфероном на обложке и статьей о том, что «это – убийца рака». Интерферонами собирались лечить гепатиты В и С – газеты писали, что «цирроз печени скоро будет побежден». Появлялись статьи о том, что интерферон должен стать важной вехой в онкологии и главным оружием зачистки метастазов. Интерфероны начали колоть внутрь бородавок – говорили, что мощный локальный удар заставит вирус папилломы отступить, и ткани очистятся без хирургического выжигания. Интерферонами пробовали лечить простуду, хронический насморк, красную волчанку, ревматоидный артрит, ОРВИ и даже атипичные пневмонии. Однако вас это все не касается. У вас рассеянный склероз, и вам медицина ничего предложить не может.

Когда в 1992 году завершились испытания Betaseron, пациенты с рассеянным склерозом очень хотели чуда. На одной чаше весов – биотехнологическая компания Chiron из Калифорнии, на другой – FDA, управление по санитарно-

му надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов. Специалисты Chiron смогли воссоздать интерферон бета-1b с помощью генной инженерии, но денег на проведение КИ у них не было, так что они объединились с концерном Schering AG. Когда результаты были опубликованы, они показали снижение частоты обострений рассеянного склероза на 30%, и компания Chiron начала говорить о победе над РС. Однако скучные чиновники из FDA отнеслись к этому скептически. Побочные эффекты и уровень токсичности были признаны чудовищными, суррогатные маркеры – неоднозначными, влияние количества обострений на инвалидность – недоказанным. Позиция FDA была однозначной: «Отказать в ускоренном одобрении и отправить на повторные многолетние исследования».

То, что в начале 1990-х годов происходило около офисов FDA в Мэриленде, напоминало гражданскую войну. Пациенты с рассеянным склерозом объединялись с радикальными гей-активистами из ACT UP. В рамках акции «DIE IN» сотни людей с костылями и инвалидными колясками ложились на асфальт перед входом в здание FDA – они символизировали жертв бюрократии, блокирующей доступ к лекарствам. Они приковывали себя цепями и велосипедными замками к дверям офисов, перилам и воротам парковок FDA. Полиция была в растерянности: арестовывать и тащить в автозаки людей в колясках под прицелом телекамер никому не хотелось. Часть протестующих прорывалась внутрь зданий

— они захватывали приемные и садились на пол в коридорах. Некоторые привозили к зданиям FDA гробы, на которых были написаны имена людей, умерших или ставших инвалидами. Этот «перформанс» каждый вечер транслировали по всем американским каналам. Сенаторы и конгрессмены, видя акции протеста по телевизору, звонили главе FDA с требованием «решить вопрос немедленно».

Что в этой истории самое отвратительное? То, что акции около офисов FDA спонсировались создателями интерферонов, компаниями Berlex и Chiron. Деньги фондам по борьбе с рассеянным склерозом выделялись в виде «грантов на просвещение» или «помощи пациентам». Эти фонды, в свою очередь, помогали координировать людей, собирать медицинские базы данных и оплачивать проезд инвалидов на митинги в Мэриленд. Юристы фармкомпаний сливали активистам внутреннюю информацию из FDA — на каком этапе буксуют документы, какие чиновники выступают против, какие кабинеты нужно штурмовать. Хуже всего то, что пациенты искренне считали производителей интерферонов своими союзниками: после эмоциональных протестов мир становился черно-белым, и бюрократы из FDA в нем были злодеями, стоявшими между пациентами и чудодейственным лекарством.

Betaseron получил регистрацию в США летом 1993 года. Официальная позиция FDA и заявления главы ведомства Дэвида Кесслера представляли собой сложную полити-

ческую эквилибристику. Публично – чиновники категорически отрицали, что принимают решения под давлением улицы, но в кулуарах признавали – игнорировать протесты было невозможно. Публично – говорили, что уличные штурмы не заставили их снизить стандарты безопасности, в кулуарах – жаловались, что давление было беспрецедентным и парализующим. Публично – говорили, что услышали голос неизлечимо больных людей, в кулуарах – допускали, что слышали указания из Белого Дома. Это решение навсегда изменило FDA. Из закрытого академического органа ведомство превратилось в структуру, которая вынуждена считаться с общественным мнением.

Кстати, слово «лотерея» в заголовке надо понимать буквально. На момент внезапной регистрации Бетасерона в США насчитывалось 250 000 больных, около трети из них – с подходящим рецидивирующе-ремиттирующим течением. На старте продаж Verlex, дочерняя структура Schering AG, отвечающая за дистрибуцию интерферона, могла обеспечить препаратом только 15 000 пациентов. Отдавать лекарство по принципу «кто первый встал, того и тапки» означало спровоцировать бойню в аптеках. Продавать самым богатым – нарваться на уничтожение компании разгневанными активистами. Руководство Verlex наняло независимую компанию – и вскоре объявило о проведении первой в истории фармацевтической лотереи.

Желающих было 67 000, доз препарата – 15 000. Более

50 000 человек получили не интерфероны, а номер в очереди, причем номер вроде 48512 означал, что лекарство будет выдано через 2-3 года. Это определило траекторию рынка ПИТРС на много лет вперед: на товар, за которым стоит очередь из 50 тысяч человек, можно выставить любую цену – страховая не посмеет даже пикнуть. Лотерея проводилась прямо в кабинетах неврологов – и врачи обвиняли Berlex в том, что они «играют в Бога, переложив моральную ответственность на бездушный софт».

Конец 1993 года – время, которое можно назвать пиком всемирных надежд на интерфероны. Сотрудники FDA не могли поверить своим глазам. Они знали, что речь идет о лекарстве, не влияющем на скорость инвалидизации, но повлиять на общественное мнение не могли. Эмоции пациентов были сильнее цифр и логики. Маркетинг оказался важнее биологии, и вскоре интерфероны поступили в аптеки – под дружные аплодисменты сотен тысяч обманутых людей.

Интерфероны бета-1b

Интерфероны – это обобщенное название белков со сходными свойствами, выделяемых иммунной системой в ответ на вторжение вирусов. Алик Айзекс и Жан Линдеман, сотрудники Лондонского национального института медицинских исследований, случайно открыли их в 1957 году. Поводом стало удивительное наблюдение: наличие одной вирусной инфекции блокировало размножение другой – как в клетках куриного эмбриона, так и в организме лабораторных мышей. Этот взаимный антагонизм двух вирусов назвали «интерференцией», что переводится с английского как «помеха» или «препятствие».

Первым одобренным для рассеянного склероза лекарством стал интерферон бета-1b. Препарат, поступивший в продажу под маркой Betaseron, был зарегистрирован в США летом 1993 года – после протестов около офисов FDA. Годовой курс стоил \$9 882 – это была астрономическая, шокирующая сумма, она навсегда изменила экономику американской медицины. Новинка стоила в десятки раз дороже любого популярного медикамента эпохи, и дефицит производства, из-за которого терапию распределяли через компьютерную лотерею, усиливал ажиотаж. Для сравнения: средняя годовая зарплата американца в 1993 году составляла \$26 362. Страховым компаниям даже пришлось создать отдель-

ную категорию покрытия, «Specialty Drugs» – до 1993 года они не сталкивались с ситуацией, когда препарат в аптеке стоил как подержанный автомобиль. Бетасерон стал самым дорогим лекарством, которое можно самостоятельно использовать дома.

Так и началась эпоха ПИТРС – с магических интерферонов, научных прорывов, колясочных протестов, лекарственной лотереи и шокирующих цен. Регистрация Бетасерона определила правила игры на десятилетия вперед: чиновники FDA стали панически бояться пациентов с рассеянным склерозом. Цены продолжили рост: стоимость годового курса интерферонов сегодня колеблется от \$80 000 до \$140 000 – при том, что средняя годовая зарплата американца составляет порядка \$62 500. Если в 1993 году препарат стоил 37% средней зарплаты, то сегодня – около 175%. Рост цен интерфероновых препаратов в несколько раз обгоняет инфляцию, хотя дефицита давно нет.

В Европе интерферон бета-1b был одобрен на два года позже – под созвучным названием Betaferon. Задержка была связана с тем, что 1 ноября 1993 года появился Европейский союз – единый лекарственный регулятор ЕМА начал работу только в январе 1995 года. Заявка на интерферон бета-1b стала первым заявлением на регистрацию высокотехнологичного препарата, поданным по новой «централизованной процедуре». Это стало экзаменом для свежеепеченного регулятора: им очень хотелось показать, что новая

комиссия сможет работать эффективнее, чем американская FDA. Регистрация прошла в рекордные для Европы сроки – уже в ноябре 1995 года, через 10 месяцев после запуска агентства, Еврокомиссия выдала Betaferon регистрационное удостоверение. Европейские пациенты, которых в 1995 году насчитывалось около 350 000, были счастливы.

Бетасерон был разработан на основе «рекомбинантных технологий» – интерферон бета-1b производится в клетках кишечной палочки. Он отличается от естественного человеческого интерферона-бета тем, что в его молекуле изменена аминокислотная последовательность, а белок «не гликозилирован». Заявленные механизмы действия: иммуномодуляция с изменением профиля Т-клеточного ответа, снижение продукции провоспалительных цитокинов, переключение клеток в защитный профиль и уменьшение миграции активированных лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер. Препарат нужно было самостоятельно вводить подкожным уколом каждый второй день, и в большинстве случаев это приводило к тяжелым побочным эффектам – гриппоподобному синдрому, высокой температуре, лихорадке и высыпаниям в месте инъекции.

В 1993 году Бетасерон прошел клинические испытания, причем исследование позиционировалось как рандомизированное, двойное слепое и плацебо-контролируемое – это значит, что пациенты в контрольную (плацебо) и экспериментальную (лекарство) группы распределялись случай-

но, и что врачи и пациенты не знали, кто в какую группу попал. Критически важное замечание: в качестве плацебо использовался Sterile Diluent, «вспомогательный растворитель». Он представлял собой слегка измененный физиологический раствор с добавлением «сывороточного альбумина» – это провоцировало несильные аллергические реакции в месте укола.

Вы уже поняли, в чем проблема? Введение Бетасерона вызывало у пациентов лихорадку и повышение температуры, а введение плацебо проходило бессимптомно. На практике это означало, что ослепление было нарушенным – врачи и пациенты знали, кто получает лекарство. Такая ситуация создавала условия для систематического смещения оценок эффективности, даже без злого умысла и даже при искреннем желании «делать науку». Врачу проще поверить в улучшение, если пациент на лечении, а пациенту легче считать свои страдания не напрасными – особенно если речь про долгожданное чудо-лекарство. Психология описывает это как «оправдание усилий», effort justification, мне больше нравится «синдром выстраданного здоровья».

В общем, первое лекарство от рассеянного склероза появилось на свет при очень неоднозначных обстоятельствах – чиновники из FDA выдавали регистрацию разве что не под дулом пистолета. Все очень надеялись на интерфероны, все хотели, чтобы они работали – врачи, пациенты, журналисты, правительство, мировая общественность. Сотрудникам ад-

министратии лекарств пришлось поступиться своими идеалами и закрыть глаза на далекое от идеала исследование: при нарушенном ослеплении интерфероны снизили количество субъективных обострений, но не повлияли на инвалидизацию. Что до пациентов – вероятно, основным фактором стали именно побочки: люди не могли допустить, что терпят их просто так. Народная мудрость гласит: «чтобы сделать человека счастливым, нужно сделать ему хуже, а потом вернуть как было». После проживания тяжелых побочных эффектов пациенты были рады тому, что к ним возвращалось их обычное самочувствие.

Почему двойное ослепление так важно для клинических испытаний? Потому что создавшие препарат специалисты хотят, чтобы он оказался эффективным, и в ситуации расслепления могут направлять результаты в нужное русло. Бетасерон снизил частоту обострений на 31%, но что именно считалось обострением? Официального и жестко исполняемого определения этого термина не существовало, что оставляло исследователям пространство для маневра. На практике все сводилось к тому, как конкретная команда интерпретировала жалобы пациента и фиксировала их в картах – «обострение» или «не обострение».

Ключевым результатом испытаний, который в массовом пересказе теряется, стало то, что испытания Бетасерона не показали замедления инвалидизации. Почему эта информация теряется? Прежде всего – потому что замедление ин-

валидизации в этом исследовании не было «основной конечной точкой». Вдумайтесь в это: препарат снижал частоту обострений на 31%, но не влиял на инвалидизацию, и определение обострений было прерогативой врачей, заинтересованных в успехе испытаний. То, что первоначально FDA отказала Бетасерону в регистрации, было полностью обосновано. Я долгое время не мог понять, как они вообще могли зарегистрировать это лекарство – пока не прочитал об «интерфероновом буме» и «колясочных протестах».

Несмотря на тяжелые побочные эффекты и отсутствие замедления инвалидизации, Бетасерон принес компании Bayer около \$20 миллиардов. Это стало поворотным моментом для рынка ПИТРС: фармгиганты поняли, что на лечении рассеянного склероза можно очень хорошо зарабатывать. Тем не менее, полноценных биосимиляров Бетасерона в США так и не появилось. Почему индустрия коллективно проигнорировала эту золотую жилу? Потому что уже в 1996 году на этот рынок вышла компания Biogen. Чтобы обойти патентные барьеры Бетасерона, они создали улучшенную версию молекулы, интерферон бета-1а. Теперь – с замедлением инвалидизации!

Внутримышечные интерфероны бета-1

а

Следующим после Бетасерона препаратом для лечения РС стал Авонекс, зарегистрированный Biogen в 1996 году. Его действующим веществом был «интерферон-бета-1а»,

который производили не в бактериях кишечной палочки, а в клетках млекопитающих – «клетках китайского хомячка». Молекула интерферона-бета-1а ближе к естественному человеческому интерферону, что Biogen представила как «натуральную форму» – этим объяснялись мягкие побочные эффекты Авонекса в сравнении с Бетасероном. Также, появилось принципиальное отличие: Авонекс вводился раз в неделю, а не через день – производство в хомячьих клетках делало молекулу более стабильной. Кроме того, поскольку подкожные уколы Бетасерона слишком часто вызывали реакции в месте инъекции, Biogen предложила внутримышечное введение препарата. Ко всему прочему, резко снизилась дозировка – с 250 мкг до 30 мкг.

Вы тоже заметили? Уже на этапе появления второго интерферона из линии ПИТРС акцент сместился не столько на повышение эффективности, сколько на попытку сделать процесс лечения менее неприятным. Можно даже сказать, что Авонекс был ориентирован на минимизацию побочных эффектов, а не на максимальную эффективность. В отличных от медицины областях в таких случаях говорят, что «начал появляться сервис».

Стоит отдать должное специалистам Biogen: все, что было сделано для регистрации Авонекса, было сделано гениально – не с точки зрения медицины, конечно, а с точки зрения маркетинга и фармацевтики. Они внимательно изучили историю успеха Бетасерона, мгновенно все поняли и сделали

правильные выводы. Они услышали претензии пациентов к первому чудодейственному интерферону и увидели золотую жилу там, где другие видели медицинскую проблему.

Прежде всего – они учли, что пациенты не хотели часто ставить уколы и сильно страдать от побочных эффектов. Biogen предложила лечение значительно меньшей дозой интерферона с введением один раз в неделю, и этого оказалось достаточно, чтобы препарат выглядел принципиально новым в глазах врачей и пациентов. Один раз в неделю – это куда удобнее, чем через день, согласитесь? Можно спокойно планировать поездку на выходные и не нужно запоминать, когда был сделан последний укол. Мучиться от гриппоподобных симптомов приходится реже, к тому же симптомы стали заметно мягче. Куда ни посмотри – сплошные плюсы!

Кроме того, специалисты Biogen охотно признали, что их клиенты (называть их пациентами язык уже не поворачивается) – не идиоты. Некоторые самостоятельно анализировали информацию, другие читали медицинские статьи о претензиях к Бетасерону, а потому хотели не уменьшения количества обострений, но подтвержденного замедления инвалидизации. Что ж, пожалуйста! Клинические испытания показали: риск «подтвержденного прогрессирования инвалидизации» у пациентов на Авонексе был снижен на 37% по сравнению с плацебо.

Третий сезон сериала «Американская история преступлений» рассказывает о скандале, о котором вы вряд ли могли

забыть: Билл Клинтон и Моника Левински. Сезон состоит из 10 эпизодов продолжительностью около часа каждый, и если вам кажется, что этого слишком много для освещения вполне понятного события, то вы ошибаетесь. Импиachment – это настоящая юридическая баталия. Все пересказывать не буду, но про ключевой момент расскажу. Когда Клинтона спросили, состоял ли он в сексуальных отношениях с Моникой Левински, его адвокаты попросили прокурора: «Define sexual relations». Прокурор зачитал определение из словаря, и Клинтон со спокойной совестью ответил, что не состоял в сексуальных отношениях с Левински. Если бы это потребовалось, он бы мог даже пройти проверку на детекторе лжи. Итог – импиachment провалился, а Клинтон остался президентом до конца срока. К чему я это? Когда пациенты требовали от интерферонов замедления инвалидизации, Biogen ответила: «Без проблем. Но сначала давайте определим, что считать замедлением инвалидизации».

Компания Biogen определила «прогрессирование инвалидизации» так: оно считалось наступившим, если EDSS увеличивался на 1.0 пункт и подтверждался повторной оценкой через шесть месяцев. Термин назывался SDP – Sustained Disability Progression, «устойчивое прогрессирование инвалидизации». Совсем скоро он превратится в CDP, Confirmed (подтвержденное) – этот параметр используется в испытаниях ПИТРС и сегодня. Важная деталь: если спустя полгода ухудшение не подтверждалось, и пациент возвращался к ис-

ходному уровню, то «счетчик» сбрасывался – прогрессирование считалось не подтвержденным. Кроме того, изменение считалось без учета исходного состояния – несмотря на очевидную разницу между переходами 1.0-2.0 и 5.0-6.0. Нелинейность EDSS дает огромную долю «шума» в оценке инвалидности – на уровне десятков процентов, а свободная трактовка баллов до 3.5 позволяет значительно смещать оценки в условиях нарушенного ослепления. Когда все приготовления для статистических чудес были завершены, оставалась последняя проблема – разобраться с ослеплением.

Как и предсказали юристы Biogen, проблема решилась сама собой: FDA стала заложником прошлого решения. Одобрив в 1993 году Бетасерон при очевидных проблемах с дизайном испытаний, агентство зафиксировало прецедент. Ужесточение требований на следующем препарате стало бы признанием, что прежняя планка была слишком низкой. Регуляторы так делают редко – из-за общей инерции системы и страха подорвать доверие к уже принятым решениям. Чиновники из FDA решили «не раскачивать лодку» и, вероятно, оправдывали себя мыслями вроде: «Ладно, препарат наверняка хоть как-то работает, не зря ведь его ученые разрабатывали».

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «Литрес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на Литрес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.