



УДК 616.832-004.2-07-08

А.А. Хамидулла

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет  
им. Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

В данной статье представлен обзор литературных данных с освещением вопросов этиологии, патогенеза, клиники и лечения рассеянного склероза на современном этапе. Подробно рассматриваются клинические особенности течения рассеянного склероза, подходы к назначению иммуноглобулинов.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, демиелинизация, интерфероны, центральная нервная система, аутоиммунный процесс

Рассеянный склероз (РС) – хроническое заболевание центральной нервной системы аутоиммунной природы, которое проявляется многоочаговой неврологической симптоматикой и характеризуется образованием множественных очагов демиелинизации в головном и спинном мозге. Заболевание характеризуется волнообразным течением с периодами обострения и полной или частичной ремиссии. РС поражает в основном молодых людей в возрасте от 20 до 40 лет, редко дебютирует в детском возрасте и у лиц старше 50-ти лет. В настоящее время в мире насчитывается около 3 млн. больных РС. Женщины болеют в 1,5-2 раза чаще мужчин [1, 2, 3].

Медико – социальная значимость РС определяется тем, что это заболевание характеризуется развитием стойкой инвалидизации. В течение первых 5 лет от начала РС 42,6% больных утрачивают трудоспособность, а при длительности заболевания до 10 лет – 71,8%. За последние годы имеет место значительное повышение распространенности РС во всем мире. Это связано как с истинным увеличением частоты заболеваемости РС, так и с улучшением методов диагностики с широким внедрением в неврологическую практику современных нейровизуализационных методов исследования, позволяющих выявить заболевание на ранних стадиях развития [4, 5, 6].

На основании множества эпидемиологических исследований выявлены различия в распространенности заболевания в зависимости от географической широты. Эти различия позволяют условно выделить три зоны риска РС – высокого, среднего и низкого (G. Kurtzke, 1993г.): к зоне высокого риска с распространенностью заболевания 30 и более случаев на 100 тыс. населения относятся регионы, расположенные севернее 30-й параллели на всех континентах, к зоне среднего риска относятся страны, где данный показатель составляет от 5 до 29 случаев на 100 тыс. населения, в зоне низкого риска встречается менее 5 случаев на 100 тыс. населения. Риск развития РС связан не только с местом проживания, но и принадлежностью к определенной расе, этнической группе: в большей степени бо-

лезнь распространена среди людей европеоидной расы, редко встречается в Японии, Корее, Китае: от 2 до 6 случаев на 100 тыс. населения [7, 8, 9].

В этиологии РС, согласно данным многочисленных исследований, большую роль играют аутоиммунные механизмы, обусловленные активацией Т-лимфоцитов, в результате чего происходит повреждение белков и липидов миелиновой оболочки. Кроме того, существует полигенная теория развития РС, согласно которой множество генов, взаимодействуя между собой, формируют предрасположенность к РС, т.е. генный контроль отвечает за иммунный ответ. При этом в запуске иммунной реакции в ответ на внедрение любого антигена играет HLA-система (Human Leucocyte Antigen). Эта система представляет собой набор аллелей генов, которые и определяют различие иммунных реакций каждого человека [6, 10, 11].

В настоящее время одной из возможных причин РС рассматриваются вирусные инфекции. Связь заболевания с каким-то конкретным вирусом выявить не удалось, но главенствующая роль отводится герпес-вирусам. Также предполагается, что причиной могут быть вирусы бешенства, кори, ретровирус, передающийся половым путем [12].

В патогенезе РС рассматривается двухфазная модель в виде развития воспалительной реакции в ЦНС и нейродегенерации. Воспаление включает в себя активацию клеток иммунной системы, их проникновение через гематоэнцефалический барьер и разрушение миелинового волокна. Нейродегенеративные процессы, развивающиеся вне стадии обострения РС, сопровождаются повреждением, гибелью не только аксонов, но и самих нейронов. Воспалительные и дегенеративные процессы в ЦНС различаются по клиническим проявлениям, течению заболевания, биохимическим, нейровизуализационным параметрам, морфологическим изменениям, ответом на терапию. Проявлениями активного воспалительного процесса служат клинические обострения РС, образование новых очагов с накоплением в них контрастного вещества при проведении МРТ-исследования, положительная динамика неврологической картины при проведении



кортикостероидной терапии. Дегенеративное повреждение является основным фактором прогрессирующего неврологического дефицита при РС. Также подтверждением наличия нейродегенеративного процесса является гибель аксонов, апоптоз олигодендроцитов, нейронов, а также нарастающая атрофия головного и спинного мозга [10, 11].

Для развития аутоиммунного повреждения необходимо попадание инфекционного агента в организм человека с генетической предрасположенностью. При этом происходит активация аутоагрессивных Т-лимфоцитов в периферической крови. При изменении иммунного статуса организм теряет способность «отличать» собственные антигены от чужеродных, а иммунная система начинает «атаковать» антигены собственных тканей. В случае РС такой мишенью становится миелин ЦНС. Активированные аутоагрессивные Т-лимфоциты с помощью молекул адгезии прикрепляются к эндотелию сосудов гематоэнцефалического барьера, разрушают его и проникают в ЦНС. Там они реагируются аутоантигенами миелина, секретировав провоспалительные цитокины. Значительную роль в развитие аутоиммунного процесса при РС отводят провоспалительным цитокинам, продуцируемыми Т-1 лимфоцитами, такими как, фактор некроза опухоли, интерферон-гамма, интерлейкин – 2. Цитокины, продуцируемые Т-2 лимфоцитами, обладают регуляторными свойствами, подавляют воспаление. К ним относятся интерлейкины – 4,5,10. В ряде исследований была отмечена связь между повышенным уровнем экспрессии провоспалительных цитокинов и активностью заболевания. Во время ремиссии, напротив, повышается уровень экспрессии некоторых противовоспалительных цитокинов. Нарастание уровня маркеров воспаления в период клинической ремиссии может служить критерием приближающегося обострения. Своевременное выявление высоких титров провоспалительных цитокинов позволяет назначить профилактическую терапию [13, 14, 15].

В патогенезе РС участвуют процессы не только клеточного, но и гуморального иммунитета, опосредованного В-лимфоцитами, вырабатывающими антитела к белкам и липидам миелиновой оболочки с активацией системы комплемента. Активация комплемента запускает каскад реакций, приводящих к разрушению миелина [10, 12, 16].

По течению РС выделяют следующие варианты: ремиттирующий, вторично-прогрессирующий, первично-прогрессирующий и первично-прогрессирующий с обострениями. Ремиттирующий РС наблюдается в 85% случаев, при котором периоды обострений завершаются полной или частичной ремиссией. У 50% больных с ремиттирующим РС через несколько лет после клинического дебюта наблюдается постепенное прогрессирование неврологических расстройств с переходом во вторично прогрессирующий РС. Первично-прогрессирующий РС встречается в 10-15% случаев. При этом неуклонное нарастание неврологического дефи-

цита наблюдается с начала заболевания, ремиссии при данной форме не отмечаются. Первично-прогрессирующий РС с обострениями встречается редко, в 3-5% и характеризуется прогрессирующим углублением неврологического дефицита, на фоне которого наступают обострения [10, 17, 18].

Отдельно выделяют клинически изолированный синдром, представляющий собой первый эпизод развития неврологической симптоматики. Пациенты с клинически изолированным синдромом имеют высокий риск перехода в клинически достоверный РС в ближайшие сроки. Исследования естественного течения заболевания показали, что в последующие 1-3 года у 50-60% пациентов с клинически изолированным синдромом возникает вторая атака и развивается клинически достоверный РС [1, 10].

РС характеризуется различными клиническими проявлениями. В мире общепринятой считается оценка клинического статуса больных с помощью шкалы повреждения функциональных систем (FSS) и расширенной шкалы инвалидизации по J.Kurtzke (EDSS). Шкала FSS подразумевает оценку в баллах от 0 до 6 степени выраженности симптомов поражения различных проводящих систем мозга, а шкала EDSS оценивает общую степень инвалидизации в баллах от 0 до 10 [19].

Наиболее характерными для РС клиническими проявлениями являются двигательные нарушения в виде центральных параличей, мозжечковой симптоматики, нарушения тазовых функций по центральному типу, зрительные расстройства. Спастический парез, развивающийся вследствие демиелинизации кортико-спинальных путей отмечается у 90% больных и приводит к тяжелой степени инвалидизации. Двигательные расстройства могут развиваться по типу пара-, три и тетрапареза с преимущественным поражением нижних конечностей [20, 21, 22].

Поражение мозжечка встречается в  $\frac{3}{4}$  случаев. Атаксия представляет собой частый симптом, а походка пациента с РС обозначается как спастико-атактическая. Мозжечковая симптоматика проявляется нарушением походки, дисметрией, дисдиадохокinezом, интенционным тремором конечностей. Интенционное дрожание вокальной и речевой мускулатуры делает речь больного прерывистой «скандированной». Интенционный тремор в сочетании с нистагмом и скандированной речью входит в состав известной триады Шарко, а пентада Марбурга дополнительно включает побледнение височных половин дисков зрительных нервов, выпадение брюшных рефлексов [23, 24].

Зрительные нарушения при РС могут быть самыми разнообразными. Чаще всего имеет место ретробульбарный неврит (сопровождает дебют заболевания в одной трети случаев). Снижение зрения при ретробульбарном неврите связано с демиелинизацией волокон зрительного нерва. При этом изменений на глазном дне не выявляется. Через несколько недель от начала заболевания острота



зрения может полностью восстанавливаться (в 77% случаев). В этот период может выявляться феномен «клинического расщепления» в оптической сфере, т.е. на глазном дне формируется побледнение височной половины или всего диска зрительного нерва, а зрительные функции сохранены [25, 26].

Глазодвигательные нарушения наблюдаются в 17- 46% случаев. Преходящее двоение развивается на ранних стадиях заболевания у каждого 10 пациента, при дальнейшем течение болезни – у каждого 3-го. Классическими глазодвигательными нарушениями при РС являются нистагм и межъядерная офтальмоплегия. Нистагм, являясь проявлением интенционного дрожания глазодвигательных мышц, ухудшает зрение за счет затруднения фиксации. Межъядерная офтальмоплегия связана с поражением медиального продольного пучка в стволе головного мозга [21].

Расстройства чувствительности наблюдаются уже на ранних стадиях заболевания примерно у половины больных. Спонтанные парестезии являются одним из наиболее ранних симптомов РС, часто возникающие в кончиках пальцев, распространяясь затем проксимально. Особенно часто нарушается глубокая чувствительность (задние столбы спинного мозга поражаются в 85-95% случаев на разных этапах болезни). В результате демиелинизации проводников глубокой чувствительности возникает симптом Лермитта – ощущение прохождения электрического тока по позвоночнику при наклоне головы [3, 27, 28].

Нарушение тазовых функций по центральному типу в виде задержки мочи, запоров также характерны для РС и развиваются у 75 % больных. Нейропсихологические расстройства проявляются эйфорией со снижением критики, расстройством внимания и памяти, депрессией. Синдром постоянной усталости встречается в 75-92% случаев. По данным ряда авторов, когнитивные нарушения прослеживались у больных РС более чем в 65% [29, 30, 31, 32].

В клинической картине РС выделяют синдром клинической диссоциации, описанный Д.А. Марковым и А.Л. Леонович. Это несоответствие между объективными симптомами поражения проводящих путей и субъективными ощущениями больного. Например, снижение мышечной силы в ногах у больного до 2 - 3 баллов сочетается с тем, что больной свободно, без посторонней помощи может пройти более 2 км. У больного при повышенных сухожильных рефлексах и наличии патологических рефлексов определяется мышечная гипотония, которая обусловлена одновременным поражением мозжечка [33].

Для постановки диагноза РС необходимы тщательный сбор и анализ анамнеза заболевания. Выяснение времени первой атаки и первых признаков РС, тщательный неврологический осмотр для выявления симптомов поражения центральной нервной системы являются основным этапом постановки диагноза. Параклинические данные лишь

дополнительно подтверждают диагноз. Характерными изменениями в цереброспинальной жидкости являются выявление олигоклональных антител к белкам миелина и увеличение концентрации иммуноглобулина G. Для диагностики РС используют нейровизуализационные методы исследования – МРТ головного и спинного мозга в режиме T2. При этом очаги демиелинизации определяются как гиперинтенсивные. При достоверном РС подобные очаги обнаруживаются в 95% случаев, которые в основном располагаются перивентрикулярно, в мозолистом теле, в стволе мозга, мозжечке, спинном мозге, преимущественно в шейном отделе [34, 35, 36].

Лечение РС остается одной из наиболее серьезных проблем практической неврологии. Стратегическая цель лечения РС – замедление развития инвалидизации. Основными задачами терапии являются лечение и профилактика обострений, ослабление прогрессирования заболевания. Средством выбора для купирования обострений РС являются глюкокортикостероиды. Наиболее предпочтительно использование метилпреднизолона, так как его эффективность и безопасность доказана в многочисленных исследованиях. Метилпреднизолон воздействует на иммунную систему различными способами: замедляет активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, уменьшает образование антител, снижает проницаемость ГЭБ. Для купирования обострения проводят пульс-терапию – 1000 мг метилпреднизолона в течение 5 дней. У пациентов с тяжелыми рецидивами РС, не поддающимися воздействию кортикостероидной терапии, значительное улучшение состояния может вызвать проведение плазмафереза. Его можно также комбинировать с гормональной или другой иммуносупрессорной терапией [37, 38].

Основные терапевтические средства, применяемые в настоящее время для лечения РС вне обострения, представлены иммуномодуляторами (препараты интерфероны-бета, глатирамера ацетат) и иммуносупрессорами (митоксантрон и натализумаб). До последнего времени интерфероны-бета и глатирамера ацетат остаются препаратами первого выбора. Их терапевтический эффект на активность РС при ремитирующем РС и вторично-прогрессирующем РС с обострениями был показан в нескольких мультицентровых рандомизированных клинических исследованиях с использованием двойного слепого метода под контролем мониторинга головного мозга с помощью магнитно-резонансной томографии. Эти препараты снижают частоту, тяжесть обострений, задерживают прогрессирование нетрудоспособности и возникновение новых очагов по данным МРТ головного мозга [39, 40, 41, 42].

Первым интерфероном-бета, внедренным в клиническую практику, был бетаферон. Эффективность бетаферона показана в пилотных исследованиях: он снижает частоту обострений при ремитирующем РС на 34%, число госпитализаций на 43%,



приводит к уменьшению образования новых активных очагов в головном и спинном мозге, замедляет прогрессирование заболевания. Препараты «Ребиф» и «Авонекс» представляют собой интерфероны бета-1а. Ребиф можно применять в 2 дозировках – 22 мкг и 44 мкг. В сравнительном анализе применения 2-х дозировок проведенном в исследовании PRISMS (Prevention of Relapses and disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis – интерферон бета-1а, вводимый подкожно для профилактики обострений и прогрессирования РС) было показано, что использование большей дозы приводит к замедлению образования новых очагов демиелинизации и, соответственно, меньшему прогрессированию заболевания на 33% по сравнению с плацебо. Однако, в исследовании ETOMS (Early Treatment Of Multiple Sclerosis – раннее лечение рассеянного склероза) в дебюте заболевания рекомендуется меньшая дозировка – 22 мкг. И именно эта доза разрешена для применения у детей с 14 лет. Результаты исследований по авонексу (CHAMPS – Controlled High-risk subjects Avonex Multiple sclerosis Prevention Study – исследование эффективности авонекса по предупреждению РС у лиц с высоким риском его развития) показали, что его применение после клинически изолированного синдрома удлиняет период до развития достоверного РС на 43%. Преимуществом авонекса является, то, что он обладает эффектом накопления и применяется 1 раз в неделю. При такой кратности применения авонекс сохраняет свою эффективность в отношении снижения частоты обострений на 32%, снижает риск развития когнитивных нарушений на 47% и не вызывает нежелательных явлений [43, 44, 45].

Глатирамера ацетат действует на самое начальное звено патогенеза РС, образуя с главным комплексом гистиосовместимости II класса прочную связь, вытесняя из тримолекулярного комплекса другие аутоантигены и являясь как бы ложной мишенью для активированных аутоагрессивных Т-лимфоцитов. Взаимодействие глатирамера ацетата с Т-лимфоцитами ведет к пролиферации копаксон-специфичных Т-лимфоцитов, способных проникать через ГЭБ. В исследованиях с участием больных РС при постоянном введении препарата показан сдвиг Т-клеточного ответа в сторону синтеза противовоспалительных цитокинов – интерлейкины – 4, 10, фактор некроза опухоли – бета и др., обеспечивающих протективный эффект. Исследование, проведенное в США, показало, что препарат не только способствует урежению обострений, но и замедляет нарастание инвалидизации [46].

В настоящее время наряду с препаратами первого поколения появились новые препараты второго поколения. Для лечения ремитирующего РС в качестве препарата второго ряда был разрешен «Финголимод», являющийся первым препаратом для перорального введения. Финголимод является синтетическим модулятором сфингозин-1-фосфатных рецепторов на поверхности лимфоцитов. Он снижает выход активированных Т-лимфоцитов

из лимфоузлов и их проникновение в ЦНС, уменьшая тем самым выраженность воспаления, степень повреждения нервной ткани. Эффективность и безопасность препарата доказана в плацебо-контролируемом исследовании финголимода III фазы (FREEDOMS), где отмечалось значимое снижение частоты обострений по сравнению с плацебо на 60% (в дозе 1,25 мг), переносимость была также близка к показателю плацебо [47, 48, 49].

Так же к препаратам второго поколения можно отнести синтетический противоопухолевой препарат «Митоксантрон». Это цитотоксический препарат, который прерывает синтез ДНК, тем самым прекращает пролиферацию лейкоцитов. В основном данный препарат применяется при лечении вторично-прогрессирующего РС, прогрессирующего РС с обострениями и «агрессивного» РС, устойчивого к терапии препаратами первого поколения [50, 51, 52].

В лечении РС, особенно при агрессивном течении, эффективным является применение натализумаба, относящегося к группе рекомбинантных моноклональных антител к молекулам адгезии, блокирующих проникновение лимфоцитов через гемато-энцефалический барьер в центральную нервную систему. Натализумаб показан пациентам с активным течением заболевания, несмотря на лечение интерфероном, и пациентам с быстро прогрессирующим тяжелым РС. Несмотря на доказанную эффективность натализумаба в крупных клинических исследованиях, его применение связано с риском возникновения тяжелых оппортунистических инфекций и развитием прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии [53, 54, 55].

В течение последних лет использование внутривенного введения иммуноглобулинов продемонстрировало свою эффективность в лечении РС. Внутривенные иммуноглобулины – лекарственные средства, которые состоят из антител, отфильтрованных из донорской крови нескольких тысяч человек. К основным механизмам их действия относятся: воздействие на аутоантитела, подавление реакции связывания комплемента, активация Fc рецепторов и блокада макрофагов, подавление синтеза воспалительных цитокинов и молекул адгезии, активация функции Т-клеток. Был проведен ряд крупных рандомизированных исследований, показавших значительный эффект внутривенного иммуноглобулина на уменьшение активности заболевания: в 1998 г. Fazekas et al (148 пациентов с ремитирующим РС); J. Naas, O.Homes в 2007 г. (173 беременных с ремитирующим РС); D. Pohlau et al. в 2007 г. (231 пациент с прогрессирующим РС). На основании Европейских рекомендаций в настоящее время внутривенные иммуноглобулины рассматриваются в качестве терапии второй линии при ремитирующем РС с обострениями. Показаниями к назначению этого вида лечения являются непременность препаратов первой линии (уровень рекомендаций В) и беременность [56].

Среди новых подходов к лечению аутоиммунных заболеваний нервной системы особый инте-

рес представляет трансплантация кроветворных стволовых клеток с применением высокодозной иммуносупрессивной терапии. Трансплантация стволовых клеток была впервые использована для лечения РС в 1995 г. С этого же года данный метод использовали в ряде центров Европы, России, Израиля, Китая, США, Канады, Австралии и Латинской Америки. К настоящему времени произведено более 700 подобных процедур больным с различными формами РС. Безопасность и эффективность метода изучены в международных многоцентровых исследованиях. Пересадка стволовых клеток состоит из нескольких этапов: 1) забор гемопоэтических стволовых клеток костного мозга пациента; 2) проведение массивной иммуносупрессивной терапии для подавления аутоагрессивных Т-лимфоцитов; 3) введение кроветворных стволовых клеток. Результаты международных клинических исследований показывают, что пересадка стволовых клеток в сочетании с иммуносупрессией позволяют полностью остановить прогрессирование заболевания у большинства больных РС. Из 183 больных РС, внесенных в регистр Европейской группы трансплантации костного мозга с 1995 по 2004 гг., у 63% после трансплантации отмечалось стойкое улучшение и стабилизация в течение заболевания. У большинства пациентов отмечалось уменьшение степени инвалидизации по шкале EDSS на 1 – 4 балла и значительное снижение частоты обострений. При этом

выживаемость без прогрессирования составила 60-80% [57, 58, 59, 60].

В Казахстане первые экспериментальные исследования при лечении РС посвящены применению фетальных гепатоцитов. При оценке отдаленных результатов фетальной нейротрансплантации у больных РС в течение 36 месяцев у 93,3% отмечалось наличие положительного клинического эффекта в виде регрессирования степени инвалидизации по шкале EDSS на 21,9%, а также положительная динамика на МРТ в виде уменьшения количества и размеров очагов демиелинизации с регрессом перифокального отека вокруг них, отмечалось достоверное снижение маркера повреждения нервной ткани в спинномозговой жидкости (разница между контрольной и основной группами составила 78,5%) [62, 63].

Таким образом, на сегодняшний день РС остается социально-значимым заболеванием, приводящим к тяжелой инвалидизации больных. Существующие методы лечения позволяют с различной степенью эффективности уменьшить риск обострений, замедлить прогрессирование заболевания, отсрочить инвалидизацию. Вопросы лечения РС требуют дальнейшего детального изучения. Необходимо проводить крупномасштабные рандомизированные исследования разрабатываемых препаратов, проверять и подтверждать результаты экспериментальных клинических исследований.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2012.
2. Коновалов О.Е., Тарбаева Е.А. Изучение качества жизни пациентов с рассеянным склерозом при помощи опросников MSIS-29 и MOS SF-36 // The journal of scientific articles «Health & education millennium», 2013, том 15, № [1-4].
3. Neutralising Antibodies to Interferon Beta in Multiple Sclerosis, Dr Rachel Ann Farrell / A thesis submitted in April 2010 to University College London for the degree of Doctor of Philosophy (PhD), Department of Neuroinflammation Institute of Neurology University College London, Queen Square, London, UK.
4. Кичерова О. А., Рейхарт Л. И., Быченко С. М. Рассеянный склероз – Тюмень: Сити-пресс, 2007.
5. Карнаух В.Н. Анализ инвалидизации при рассеянном склерозе // Сибирский медицинский журнал, 2011. – №1. – С. 115-117.
6. Шмидт Т.Е. По материалам 26-й конференцииECTRIMS (Европейского комитета по лечению и изучению рассеянного склероза) // Неврологический журнал. – 2011. – № 6. – С. 50-58.
7. Шмидт Т.Е. По материалам 22-го конгресса ENS – Европейских неврологических обществ // Неврологический журнал. – 2012. – № 4. – С. 56-61.
8. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз в материалах 23-го конгресса европейских неврологических обществ, Испания, Барселона, 8-11 июня 2013 г. // Неврологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 48-55.
9. Хабилов Ф.А., Бабичева Н.Н., Хайбуллин Т.И. Клинико-эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в Республике Татарстан // Неврологический вестник. – 2010. – Т.43, вып.1. – С. 9-13.
10. Новая эра в изучении рассеянного склероза: взгляды на терапевтические подходы / пер. с англ.: СвитГрупп-Пресс, 2012. – 94 с.
11. Царева Е.Ю. Фармакогеномные исследования эффективности лечения рассеянного склероза иммуномодулирующими препаратами: дисс. – М., 2012. – 147с. – Библиогр.: с.117-147.-04201351182
12. Шмидт Т.Е. Новые данные по эпидмиологии, патогенезу и клинике рассеянного склероза (по материалам 28-го конгрессаECTRIMS–Европейского комитета по исследованию и лечению рассеянного склероза, Лион, 2012) // Неврологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 39-44.
13. Шмидт Т.Е. Воспаление и дегенерация при рассеянном склерозе // Неврологический журнал. – 2006. – № 3. – С. 46-52.
14. Arnold D. Evidence for neuroprotection and remyelination using imaging techniques // Neurology. – 2007. – Vol. 68 (Suppl. 3). – P. S83 40.
15. Баркова Э.Н., Шмурыгина Е.А., Курлович Н.А. Иммунологические сдвиги при рассеянном склерозе в стадии ремиссии // Сборник научных



тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2010. – №2. – 160 с.

16. Dhib-Jalbut S. Pathogenesis of myelin/oligodendrocyte damage in multiple sclerosis // *Neurology*. – 2007. – Vol. 68 (Suppl. 3). – P. S13-21.

17. Шмидт Т.Е. Нейродегенерация при рассеянном склерозе и нейропротективное действие глатирамера ацетата (обзор литературы) // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2012. – № 9. – С. 123-128.

18. Pittock SJ, Rodriguez M. Benign multiple sclerosis: a distinct clinical entity with therapeutic implications. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 318: 1-17.

19. Бельская Г.Н., Лукашевич И.Г., Кутепова Н.В. Использование шкалы оценки тяжести состояния больных рассеянным склерозом по Kurtzke в клинической практике: учебно-методическое пособие. – Челябинск. – 2008.

20. Хенрих Маттле Марко М. Неврология: учебник: пер. с нем. – 2-изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009.

21. Голубев В.Л., Вейн А.М. Неврологические синдромы: Руководство для врачей. – 2-е изд. – М. МЕДпресс-информ, 2007. – С. 293-324, 375-384.

22. Пантелеева Е.А., Бархатова В.П., Завалишин И.А. Спастический парез при рассеянном склерозе: клинические, нейрофизиологические и биохимические аспекты // *Неврологический журнал*. – 2009. – № 5. – С. 18 – 21.

23. Rocca M., Gatti R., Agosta F. et al. Influence of task complexity during coordinated hand and foot movements in MS patients with and without fatigue // *J. Neurol*. – 2009. Vol. 256.P. 470-482.

24. Telfez N., Rio J., Tintore M. et al. Fatigue in multiple sclerosis persists over time // *J. Neurol*. 2006. Vol. 253. P. 1466-1470.

25. Макаров А. Ю., Помников В. Г., Сенькина А. Г.. Доброкачественный рассеянный склероз, оценка трудоспособности больных // *Практическая медицина*. – 2013. – №1-1 (68). – С. 114-116.

26. Handbook of multiple sclerosis / Ed. S. Cook. – NY? 2006. – 512p.

27. Haensch C., Jorg J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis // *J. Neurol*. – 2006. – Vol. 253 (Suppl. 7). – P. 1/3-1/9.

28. Merkelbach S., Haensch C., Hemmer B. et al. Multiple sclerosis and the autonomic nervous system // *J. Neurol*. – 2006. – Vol. 253 (Suppl. 1). – P. 1/21-1/25.

29. Шварц П.Г. Влияние нарушений акта мочеиспускания на качество жизни больных рассеянным склерозом и больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения // *Неврологический журнал*. – 2006. – № 2. – С. 12-15.

30. Елагина И.А., Шмидт Т.Е. Утомляемость при рассеянном склерозе // *Неврологический журнал*. – 2008. – № 1. – С. 37 – 45.

31. Касаткин Д.С., Спирин Н.Н. Возможные механизмы формирования синдрома усталости в клинике рассеянного склероза // *Неврологический журнал*. – 2006. – Вып. 3. – С. 87 – 91.

32. Шаров Д.А. Интегральная оценка качества жизни больных рассеянным склерозом // *Нейроиммунология*. – 2009. – Т. 7. – № 1. – С. 105-106.

33. Марков Д.А., Леонович А.Л. Рассеянный склероз – М.: Медицина, 1976.

34. Одинак М.М., Мосевичкий М.И., Бисага Г.Н. [и др.] Диагностические алгоритмы при рассеянном склерозе // *Нейроиммунология*. – 2009. – Т. 7. – С. 78-79.

35. Simon J.H. Standardized MR Imaging Protocol for Multiple Sclerosis: Consortium of MS Centres Consensus Guide-lines / J.H. Simon, D. Li, A. Traboulsee et al. // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2006. V. 27. – P. 455-461.

36. Lovblad KO, Anzalone N, Dorfler A, et al. MR imaging in multiple sclerosis: review and recommendations for current practice. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 983-9.

37. Шмидт Т.Е. На пути к индивидуализированному подходу к лечению пациентов с рассеянным склерозом // *Неврологический журнал*. – 2011. – № 16(2). – С. 4 – 10.

38. Евтушенко С.К., Деревянко И.Н. Современные подходы к лечению рассеянного склероза: достижения, разочарования, надежды // *Международный неврологический журнал*. – 2006. – №2(6).

39. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: достижения десятилетия // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (спец. выпуск «Рассеянный склероз»)*. – 2007. – В. 4. – С. 4-14.

40. Бойко А.Н. [и др.] Патогенетическое лечение рассеянного склероза: настоящее и будущее // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова (спец. выпуск «Рассеянный склероз» 2)*. – 2009. – Т.109. – С. 90 – 100.

41. Шмидт Т.Е. Патогенетическое лечение рассеянного склероза // *Медицинский совет*. – 2010. – № 9-10. – С. 74-79.

42. Blanchete F., Neuhaus O. Glatiramer Acetate. Evidence for a dual mechanism of action // *J. Neurol*. 2008. V. 255(Suppl. 1). P. 26-36.

43. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1 b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242-9.

44. Tomassini V., Paolulo A. et al. Predictors of long-term clinical response to interferon beta therapy in relapsing-remitting MS // *J. Neurol*. – 2006. – Vol. 253. – P. 287-293.

45. Arnold D., Narayanan S., Antel S. Treatment with glatiramer acetate protects axons in patient with clinically isolated syndromes: evidence from the PreCISe trial // *Multiple Sclerosis*. – 2008. – Vol. 14.-P. S10, 17.

46. Anon R. Does glatiramer acetate induce neurogenesis in experimental autoimmune encephalomyelitis? *HI. Neurol*. – 2007. – Vol. 254 (Suppl. 1). – P. 41-46.

47. Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 91-101.

48. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.

49. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-15.

50. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, et al. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74:1463-70.
51. Ильвес А.Г., Прахова Л.Н., Заволоков И.Г. Эффективность и безопасность применения митоксантрона при рассеянном склерозе. Краткий обзор литературы и описание клинического случая вторичной лейкемии // *Неврологический журнал*. – 2013. – № 2. – С. 37 – 41.
52. Chan A., Stuve O., von Ahnen N. Immunosuppression in clinical practice // *J. Neurol.* 2008. Vol. 255 (Suppl. 6). – P. 22-27.
53. Сидоренко Т.В., Кольяк Е.В., Бойко А.Н. Натализумаб: новый препарат для лечения рассеянного склероза // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (спец. выпуск «Рассеянный склероз» 2)*. – 2009. – Т. 109. – С. 122-129.
54. Engelhardt B, Kappos L. Natalizumab: targeting alpha4-integrins in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis* 2008; 5: 16-22.
55. Hutchinson M., Kappos L., Calahresi P. et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL // *J. Neurol.* -2009. Vol. 256. – P. 405-415.
56. Супонева Н.А., Пирамидов М.А. Внутривенная иммунотерапия в неврологии: монография. – 2-е изд. – М.: Горячая линия – Телеком, 2014.
57. Шеченко Ю. Л. [и др.] Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток у больных с прогрессирующими формами рассеянного склероза // *Неврологический журнал*. – 2010. – № 2. – С. 9-15.
58. Бойко, А. Н. Приверженность основной терапии у больных рассеянным склерозом, страдающих депрессией / А. Н. Бойко [и др.] / *Неврологический журнал*. – 2011. – № 5. – С.41-45.
59. Barreia A., Souza D., Santos M. et al. Autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis*. 2008.- Vol. 14. 1'. SI 5, 35.
60. Шевченко Ю.А., Новик А.А., Кузнецов А.Н. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования кооперативной группы клеточной терапии // *Неврологический журнал*. – 2008. – №2. – С. 11- 18.
61. Fassas A. Evidence of effectiveness risk in bone marrow transplantation // *Multiple Sclerosis*. 2008. – Vol. 14. – P. S23, 63.
62. Нурманова Ш.А. Оценка отдаленных результатов фетальной нейротрансплантации у больных рассеянным склерозом: автореферат. –Астана, 2010.–25 с.
63. Нурманова Ш.А. Динамика результатов клинических исследований и нейроспецифических маркеров в отдаленном периоде трансплантации фетальных нейроцитов у больных рассеянным склерозом // *Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии»*. – Туркестан, 2010. – С. 435-440.

### ТҮЙІНДЕМЕ

А.А. Хамидулла

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан Мемлекеттік медицина университеті, Ақтөбе қ., Қазақстан

## ШАШЫРАНДЫ СКЛЕРОЗДЫҢ ДИАГНОСТИКАСЫ МЕН ЕМІНІҢ ЗАМАНАУИ АСПЕКТІЛЕРІ

Осы мақалада қазіргі уақытта шашыранды склероздың этиологиясы, патогенезі, клиникасы және емдеу мәселесіне қатысты әдеби шолу мәліметтері ұсынылған. Шашыранды склероз ағымының клиникалық ерекшеліктері және имму-

ноглобулиндерді тағайындау жөнінде сұрақтары тереңірек қарастырылған.

**Негізгі сөздер:** Шашыранды склероз, демиелинизация, интерферондар, орталық нерв жүйесі, аутоиммунды процесс.

### SUMMARY

A.A. Khamidulla

West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, Aktobe, Kazakhstan

## MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

The review of the literary data devoted to etiology, pathogenesis, clinical signs and treatment of multiple sclerosis at the present stage are presented in this article. Current clinical features of the of multiple

sclerosis, the approaches to the appointment of immunoglobulins are detailed considered.

**Key words:** Multiple sclerosis, demyelination, interferons, central nervous system, autoimmune process.