

8. *Todd, J. A.* A practical approach to identification of susceptibility genes for IDDM / *J. A. Todd, S. C. Bain* // *Diabet Care*. — 1992. — Vol. 41, № 7. — P. 1029–1034.
9. *Spielman, R. S.* Test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus / *R. S. Spielman, R. E. McGinnis, W. J. Ewens* // *Am J Hum Genet*. — 1993. — № 52. — P. 506–511.
10. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology and treatment / *D. L. Musselman* [et al.] // *Psychosom Med*. — 2003. — № 54. — P. 317–329.
11. *Miyaoka, Y.* Impact of sociodemographic and diabetes-related characteristics on depressive state among non-insulin-dependent diabetic patients / *Y. Miyaoka, H. Miyaoka, T. Motomiya* // *Psychosom Med*. — 1997. — № 51. — P. 203–206.
12. Depression and advanced complications of diabetes / *E. H. B. Lin* [et al.] // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33, № 2. — P. 264–269.
13. *Talbot, F.* A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link? / *F. Talbot, A. Nouwen* // *Diabetes Care*. — 2000. — Vol. 23, № 10. — P. 1556–1562.
14. *Коркина, М. В.* Сахарный диабет и депрессия / *М. В. Коркина, Е. В. Елфимова* // *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*. — 2003. — № 12. — С. 66–70.
15. *Дробижев, М. Ю.* Распространенность психических расстройств в общемедицинской сети и потребность в психофармакотерапии / *М. Ю. Дробижев* // *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2002. — № 5. — С. 175–180.
16. *Robinson, N.* Depression and diabetes / *N. Robinson, J. H. Fuller, S. P. Edmeades* // *Diabet Med*. — 1988. — Vol. 5 (3). — P. 268–274.
17. *Kovacs, M.* Criterion and predictive validity of the diagnosis of adjustment disorder: a prospective study of youths with new-onset insulin-dependent diabetes mellitus / *M. Kovacs, M. H. Pollock* // *Am J Psychiatr*. — 1995. — Vol. 152. — P. 523–528.
18. Psychiatric morbidity in young adults with insulin-dependent diabetes mellitus / *R. Mayou* [et al.] // *Psychol Med*. — 1991. — Vol. 21, № 3. — P. 639–645.
19. Micro-angiopathic and psychological risk in children and adolescents with type 1 diabetes / *G. Vila* [et al.] // *Presse Med*. — 2002. — № 31. — P. 151–157.
20. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature / *P. J. Lustman* [et al.] // *Diabet Care*. — 2000. — Vol. 23, № 7. — P. 934–942.
21. *Talbot, F.* A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link? / *F. Talbot, A. Nouwen* // *Diabetes Care*. — 2000. — Vol. 23, № 10. — P. 1556–1562.
22. *Андрющенко, А. В.* Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике / *А. В. Андрющенко, М. Ю. Дробижев, А. В. Добровольский* // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2003. — № 5. — С. 66–70.
23. Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study / *W. W. Eaton* [et al.] // *Diabetes Care*. — 1996. — Vol. 19, № 10. — P. 1097–1102.
24. Six-month and lifetime prevalence of psychiatric disorders in patients with diabetes mellitus / *F. de Mont-Marin* [et al.] // *Eur. Psychiatr*. — 1995. — № 10. — P. 245–249.
25. Elevated Frequency of Diabetes Mellitus in Hospitalized Manic-Depressive Patients / *F. Cassidy* [et al.] // *Am J Psychiatry*. — 1999. — Vol. 156. — P. 1417–1420.
26. Psychiatric morbidity in young adults with insulin-dependent diabetes mellitus / *R. Mayou* [et al.] // *Psychol Med*. — 1991. — Vol. 21, № 3. — P. 639–645.
27. The prevalence of comorbide depression in adults with diabetes / *R. J. Anderson* [et al.] // *Diabetes Care*. — 2001. — Vol. 24, № 10. — P. 1069–1078.
28. Glycemic control and major depression in patients with Type 1 and Type 2 diabetes mellitus / *M. De Groot* [et al.] // *Psychosom Med*. — 1999. — № 46. — P. 425–435.
29. Symptoms of depression in patients with Type 2 diabetes mellitus / *I. J. Leedom* [et al.] // *Psychosom Med*. — 1989. — № 51. — P. 251–256.

Поступила 27.09.2010

УДК 616.832-004.2

## РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (обзор литературы)

**Ф. В. Багинский<sup>1</sup>, Н. В. Галиновская<sup>2</sup>, Н. Н. Усова<sup>2</sup>,  
В. О. Демидова<sup>1</sup>, В. Я. Латышева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Гомельская областная клиническая больница

<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет

Статья представляет собой обзор литературы по проблеме этиологии, патогенеза, клинической картины и лечения рассеянного склероза по современным представлениям.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, этиология, патогенез, лечение.

## MULTIPLE SCLEROSIS: MODERN VIEW ON THE PROBLEM (literature review)

**F. V. Bahinski<sup>1</sup>, N. V. Galinovskaja<sup>2</sup>, N. N. Usova<sup>2</sup>,  
V. O. Demidova<sup>1</sup>, V. Ja. Latysheva<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Gomel Regional Clinical Hospital

<sup>2</sup>Gomel State Medical University

This article is the references review of modern representations about problems of etiologic, pathogenesis, clinical displays and treatment of multiple sclerosis.

**Key words:** multiple sclerosis, etiologic, pathogenesis, treatment.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы неясной этиологии, которое может возникнуть в любом возрасте, но наиболее часто наблюдается в молодом и среднем (15–40 лет). Болезнь протекает с обострениями (экзацербациями) и ремиссиями либо имеет первично- или вторично-прогрессирующее течение,

неизменно приводя к стойкой инвалидности, нарушению профессионального функционирования и потере социальной активности [1].

РС — одно из наиболее распространенных заболеваний: на сегодняшний день в мире насчитывается около 3 млн. больных. В большей степени болезнь регистрируется среди лиц бе-

лого населения с определенной зональностью: РС редко встречается в Японии, Корее, Китае, наиболее характерен для Европы. Чаще болеют женщины, и заболевание у них начинается в среднем на 1–2 года раньше, чем у мужчин. Однако у мужчин преобладает более неблагоприятная, прогрессивная форма течения [2, 3].

В настоящее время общепринятым является мнение, что РС — мультифакторное заболевание. В происхождении болезни имеют значение вирусная инфекция, генетическая предрасположенность, влияние географического фактора и состояние всех систем организма [4, 5, 6].

Большинство авторов относят РС к вирусобусловленным заболеваниям на основании выявления высоких титров вирусных антител в крови и в цереброспинальной жидкости больных, причем наиболее постоянно определяются высокие титры противокоревых антител [7, 8, 9]. Еще в 1906 г. Марбургом после описания острой формы РС, а впоследствии другими авторами, изучающими острый рассеянный энцефаломиелит, высказывались предположения о его инфекционном генезе. Ряд авторов установили связь РС с вирусом Эпштейн-Барр, основываясь на эпидемиологических исследованиях и выявлении повышенных титров антител к EBV в крови и ликворе. Было доказано наличие участков антигенной мимикрии с основным белком миелина (ОБМ) в пентапептиде данного вируса [10, 11].

Наиболее важными на сегодняшний день считаются работы по определению роли генетических нарушений в развитии РС. Это обосновано более частым выявлением антигенов A3, B7, DW2, DR2 у пациентов с РС по сравнению со здоровыми лицами. Предполагается, что для возникновения заболевания необходимо наличие определенных сочетаний антигенов тканевой гистосовместимости в одной хромосоме и некоего гена чувствительности к РС [12].

Результаты проведенных эпидемиологических исследований позволили выделить зоны, характеризующиеся высокой, умеренной и низкой частотой распространения РС, что свидетельствует о вкладе географического фактора в развитие заболевания [13]. В течение последних десятилетий активно обсуждается роль в патогенезе РС пониженного содержания в естественных природных средах — почве и воде — кобальта, меди, цинка, йода, марганца. На территории бывшего СССР к таким регионам относили Белоруссию, Эстонию, Литву, распространенность РС в которых была довольно высокой [14, 15].

Дополнительными факторами риска развития РС считаются хронические интоксикации органическими растворителями (бензином, тяжелыми металлами и другими токсичными веществами), преобладание в рационе животных белков и жиров.

Исследования по определению этиологического фактора продолжаются.

В настоящее время пересмотрена концепция патогенеза РС, согласно которой деструкция нервной ткани обусловлена не только аутоиммунной демиелинизацией и олигодендропатией, но и диффузными процессами нейродегенерации [16, 17]. Следуя данной парадигме, патологический процесс при РС начинается с развития аутоиммунного воспаления, которое проходит несколько взаимосвязанных стадий:

- активация аутореактивных лимфоцитов в периферической крови;
- прохождение Т-клеток через гематоэнцефалический барьер;
- иммунное воспаление в ткани мозга.

Морфологическое исследование очагов при РС указывает на ключевую роль Т-клеток в возникновении иммунного воспаления. В норме в организме человека содержится небольшое количество (до 10 %) аутореактивных Т-клеток, которые находятся в состоянии иммунологической асинергии. Активация этих клеток происходит на периферии при взаимодействии с неизвестным антигеном по нескольким предполагаемым механизмам:

- по типу молекулярной мимикрии;
- взаимодействию с суперантигеном;
- двойственной экспрессии Т-клеточного рецептора лимфоцита.

Наиболее разработанной на сегодняшний день является концепция молекулярной мимикрии, где в роли антигена предполагается участие вирусных белков, подобных структурным аутоантигенам нервных клеток. Белками, против которых направлен аутоиммунный процесс при РС, считаются ОБМ, миелин-олигодендротарный гликопротеин и миелин-ассоциированный гликопротеин.

В условиях развития иммунопатологического процесса антигены, связанные с молекулами главного комплекса гистосовместимости второго класса на мембране антигенпрезентирующих клеток (в качестве которых чаще всего выступают периваскулярные макрофаги и микроглия), распознаются CD4<sup>+</sup> Т-клетками с образованием тримолекулярного комплекса. Данные события на периферии приводят к активации аутореактивного клона Т-клеток, что сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-1, интерферона- $\gamma$ . Это в свою очередь сопровождается стимуляцией экспрессии молекул адгезии (молекул адгезии сосудистых клеток, молекул межклеточной адгезии, селектинов) на эндотелии сосудов мозга, что способствует проникновению Т-клеток через гематоэнцефалический барьер.

Процесс миграции клеток иммунной системы осуществляется путем диапедеза в ре-

зультате модификации цитокинами межклеточных контактов ГЭБ, а также за счет стимуляции миграции хемокинами, вырабатываемыми активированными макрофагами и глияльными клетками. В результате развивается первичное аутоиммунное воспаление, в ходе которого освобождаются новые аутоантигены, возникают измененные аутоантигены, что приводит к расширению эпитопов — состояние, когда аутоиммунный процесс запускается одним антигеном, а в ходе его развития в процесс включаются новые антигены.

Активированные Т-клетки, макрофаги, микроглия продолжают продуцировать провоспалительные цитокины, что поддерживает иммунное воспаление центральной нервной системы (ЦНС).

В ходе повреждения миелина и олигодендроцитов нарастает уровень воспалительных медиаторов — активных форм кислорода, оксида азота, различных протеаз, глутамата, эксайтотоксинов, что приводит к дальнейшему повреждению ЦНС. Активация Т-клеточного иммунитета изменяет процесс дифференцировки В-клеток и сопровождается выработкой аутоантител к миелину и олигодендроцитам, активацией комплемента.

На сегодняшний день считается, что именно отсутствием апоптоза клона аутореактивных Т-клеток при РС можно объяснить хронизацию аутоиммунного процесса.

Клиническая гетерогенность заболевания во многом определяется неоднотипностью процесса демиелинизации. Морфологически было выделено 4 варианта демиелинизации белого вещества ЦНС при РС. Общим для всех вариантов течения была Т-клеточная инфильтрация.

При первых двух типах патологического процесса основной мишенью служит миелиновая оболочка, в двух других наблюдается первичное повреждение олигодендроцитов [18].

*Первый тип демиелинизации* — Т-клеточно-макрофагассоциированный. Характер изменений сходен с экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом, вызванным ОБМ. Морфологически в срезах наблюдается Т-клеточная инфильтрация мозговой ткани.

*Второй тип* — антителоиндуцированный, при котором основную роль в процессе повреждения миелина играют иммуноглобулины и комплемент вследствие активации В-клеточной системы. Второй вариант сходен с предыдущим.

*Третий тип* — относится к дистальной олигодендропатии, при которой первично прогрессирует дистальная дегенерация, апоптоз олигодендроцитов и полная потеря МАГ в составе олигодендроцитов.

*Четвертый тип* — характерен для пациентов с первично прогрессивным РС и характеризуется первичной олигодендроцитарной

дегенерацией с минимально выраженными признаками иммунного воспаления.

Особое значение имеет тот факт, что у каждого пациента определяются очаги только одного типа демиелинизации. При этом ряд авторов не исключает возможность смены типа демиелинизации в процессе заболевания.

Кроме процессов демиелинизации у пациентов с РС выявляется и обратный процесс — спонтанная ремиелинизация, которая является постоянным морфологическим признаком ранних стадий заболевания [19].

Выявлены также существенные отличия состояния иммунной системы у больных с РС различных возрастных групп: так, у детей с РС, особенно перенесших ветряную оспу и часто болеющих ангиной, отмечалось преобладание активности интерферона- $\gamma$ , в то время как у взрослых больных отмечался усиленный синтез противовоспалительного интерлейкина-4, что свидетельствует о существенных различиях механизма развития РС в зависимости от возраста пациентов.

Исследования последних лет выявили изменение активности гидролитических ферментов, которые участвуют в деструкции миелина, особенно при эксацербации болезни. Установлено также нарушение перекисного окисления липидов при отсутствии малонового диальдегида и снижении диэтильных конъюгатов [20]. При РС нарушается также белковый обмен, что проявляется изменением состава миелиновых оболочек. В результате надпочечниковой недостаточности у пациентов изменяется водно-солевой и углеводный обмен.

В клинической картине РС различают следующие варианты [21, 22]:

- ремиттирующий;
- первично прогрессирующий;
- вторично прогрессирующий;
- прогрессивно-ремиттирующий.

Кроме того, выделяют доброкачественные формы РС, которые характеризуются редкими обострениями без остаточного неврологического дефекта или с минимальным неврологическим дефицитом.

Клиническая картина этой патологии привлекает внимание исследователей в связи с особенностями течения, которые характеризуются внезапными обострениями и ремиссиями. К настоящему моменту разработаны и широко используются в клинике диагностические критерии заболевания, по которым можно установить «достоверный» и «вероятный» РС. Все имеющиеся критерии акцентированы на диссоциации очагов во времени и пространстве. Вместе с тем следует отметить, что до сих пор не разработаны общепринятые лабораторные методы идентификации демиелинизирующего процесса.

Классическая триада признаков, характерная для РС, предложенная Шарко (нистагм, скандированная речь, интенционное дрожание), встречается только в 20 % случаев.

Наиболее частыми симптомами РС являются:

1. *Поражение черепных нервов.* При этом чаще страдают зрительный, глазодвигательный, отводящий и вестибулярный черепной нерв. Параличи глазных мышц и оптические нарушения носят переходящий характер, и их появление часто знаменует начало заболевания.

В качестве наиболее раннего синдрома описан ретробульбарный неврит. При этом больного могут беспокоить снижение остроты зрения, центральные и периферические скотомы, центрическое сужение полей зрения, особенно цветового, увеличение слепого пятна. При осмотре офтальмологом в качестве раннего признака РС может выявляться побледнение височной половины дисков зрительных нервов.

Нередки поражения вестибулярного нерва в начальных стадиях заболевания, которые проявляются приступами головокружения, рвотой и нистагмом. Поражения других черепных нервов встречаются сравнительно редко.

2. *Изменение чувствительности.* Границы сенсорных нарушений у пациентов РС часто бывают нечеткими, изменчивыми и не строго локализованными. Субъективные проявления разнообразны, сводятся к различным дизестезиям и парестезиям (онемение конечностей, ползание мурашек, чувство куртки и корсета в области туловища и зуд).

3. *Двигательные и рефлекторные нарушения.* Экзацербация при РС наиболее драматично проявляется спастическими парезами. Гипотония в сочетании с сухожильно-надкостничной гиперрефлексией и патологическими знаками — основной синдром клинической картины РС.

4. *Координаторные расстройства* занимают важное место в клинической картине. К ним относятся атактические явления в конечностях с асинергией и дисметрией, интенционное дрожание, скандированная речь.

5. *Нарушение сфинктеров.* Среди тазовых расстройств наиболее часто наблюдаются запоры. Пузырные нарушения проявляются задержкой мочеиспускания, императивными позывами или недержанием мочи. Также может быть нарушение половой функции.

6. *Нарушение вегетативных функций, трофики, внутренних и эндокринных органов.* В настоящее время РС считается системным заболеванием. У больных с РС часто наблюдаются нарушения функций других внутренних органов, желез внутренней секреции, периферических сосудов, нарушение вегетативной обеспеченности организма.

7. *Психопатологические нарушения при РС.* В настоящее время общепризнанной являет-

ся точка зрения о дебюте РС с психопатологических нарушений. Зачастую больные не осознают свой дефект, а медицинский персонал относит проявления неспецифического психологического дисбаланса на счет других патологических изменений. Психологические нарушения чаще проявляются в виде выраженной эмоциональной неустойчивости, резкой раздражительности, плаксивости, эйфории, снижении памяти.

8. *Изменения лабораторных показателей.* Не являются специфическими. Общеклинические анализы, как правило, не выявляют каких-либо изменений. В спинномозговой жидкости отмечается повышенное содержание олигоклональных антител к компонентам миелина [23].

В связи с недостаточностью знаний об этиологии и патогенезе РС пока остается открытым вопрос и о лечении этого заболевания.

Несмотря на отсутствие специфических средств воздействия на демиелинизирующий процесс, пациенты с РС нуждаются в активном лечении. Целью комплексной терапии является максимально долгое сохранение пациента в профессиональной деятельности, его социальной активности или способности к самообслуживанию.

Лечение РС условно можно разделить на две группы: лечение обострения и предупреждение экзацербаций иммуномодулирующей терапией.

Наиболее часто используемыми препаратами в лечении обострения являются глюкокортикостероиды (ГКС), целесообразность применения которых доказана практикой. Такая терапия является патогенетической, так как ГКС подавляют активность аутоиммунной реакции. В тяжелых случаях комбинация ГКС с цитостатиками ускоряет наступление ремиссии [24].

Не исключается также прямое нейрофизиологическое влияние ГКС на баланс электролитов в мозге, что резко и быстро сказывается на скорости проведения нервного импульса. Концентрация гормона в организме при атаке РС должна достигать достаточно высокого уровня, поэтому наибольшее распространение введения препарата получили схемы так называемой «пульс-терапии». Стандартно применяется *метилпреднизолон (солу-медрол)* в дозе 1000 мг внутривенно капельно в количестве 3–7 инфузий.

Часто используется синтетический аналог адреналинкортикотропного гормона — *синактен-депо тетракозактид* в форме ацетата ( $\beta$ 1-24-кортико-тропин), который применяется внутримышечно по схеме: по 1,0 мл 3 дня подряд, затем через 2 дня на третий (на курс 10 инъекций). Улучшение наступает в течение первых 3–5 дней после начала лечения.

На данный момент в качестве патогенетического лечения РС также одобрен ряд препаратов иммуномодуляторов, изменяющих естественное течение заболевания. Существует не-

сколько групп модулирующего действия: препараты интерферона- $\beta$ , глатирамера ацетат (копаксон), цитотоксические препараты с иммуносупрессивными свойствами (митоксантрон) и препараты моноклональных антител к различным эпитопам иммунцитов (натализумаб, алемтузумаб, ритуксимаб и даклизумаб).

Механизм действия интерферонов- $\beta$  при РС продолжает активно изучаться. В настоящее время считается, что этот препарат снижает продукцию провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерферона- $\gamma$ , замедляет пролиферацию Т-клеток, стимулирует выработку противовоспалительных цитокинов — интерлейкина-10 (ИЛ-10) и трансформирующего фактора роста  $\beta$ -1. Усиление продукции ИЛ-10, резко снижающего активность демиелинизирующего процесса, используется как один из биологических показателей при оценке эффектов препарата [25, 26].

Иммуномодулирующая терапия интерферонами- $\beta$  способствует замедлению прогрессирования атрофических изменений в головном мозге по сравнению с плацебо на 45–55 %.

Для лечения ремиттирующего РС можно использовать все три препарата интерферона- $\beta$ : *бетаферон* (интерферон- $\beta$ -1b), *ребиф* (интерферон- $\beta$ -1a) и *авонекс* (интерферон- $\beta$ -1a). *Бетаферон* применяется в дозе 250 мкг (8 ММЕ) подкожно, через день, *ребиф* — в двух дозировках — 22 мкг (6 ММЕ) и 44 мкг (12 ММЕ) 3 раза в неделю, подкожно. *Авонекс* вводится внутримышечно 1 раз в неделю в дозе 30 мкг (6 ММЕ), что является преимуществом с точки зрения пациента [26]. Для лечения вторично прогрессирующего РС применяются преимущественно *бетаферон* и *ребиф* в дозе 44 мкг [27].

В настоящее время в мире препаратами первой линии для патогенетической превентивной терапии РС остаются  *$\beta$ -интерфероны* (*бетаферон*, *ребиф*) и Копаксон. Мультицентровыми плацебоконтролируемыми исследованиями доказана эффективность длительного применения такого лечения, существенным недостатком которого является высокая стоимость, что сокращает его доступность [28].

Известный неинтерфероновый препарат в терапии РС — это *глатирамера ацетат*, обладающий несколькими механизмами действия. Препарат представляет смесь синтетических полипептидов, состоящих из 4 аминокислот, используется для лечения ремиттирующего РС. Один из таких механизмов заключается в активации синтеза Т-хелперов 2 типа, проникающих через ГЭБ в ЦНС, уменьшающие воспаление.

*Митоксантрон*, разработанный в семидесятые годы двадцатого столетия в качестве антинеопластического средства, обладает как иммуносупрессивными, так и иммуномодулирующими

своими свойствами. Механизм действия митоксантрона заключается в том, что он вызывает одно- или двучечечные разрывы дезоксирибонуклеиновой кислоты, нарушает репарацию ее путем подавления топоизомеразы-II, а также сопровождается иммуносупрессивным эффектом, влияя на пролиферирующие, в особенности на В-, Т-клетки и макрофаги. Препарат показан в качестве терапии первой линии для лечения пациентов со злокачественным, вторично прогрессирующим течением заболевания. Целесообразно ежемесячное введение митоксантрона в дозе 20 мг внутривенно, капельно, на протяжении 6 месяцев, возможно — периодически в комбинации с 1 г метилпреднизолона внутривенно капельно [6].

*Натализумаб* — селективный ингибитор молекул адгезии и антагонист  $\alpha$ -4-интегринов, является новым препаратом, применяемым для лечения пациентов с активным ремиттирующим течением РС. Связываясь с  $\alpha$ -4-интегринами, которые высокоэкспрессированы на поверхности лейкоцитов (за исключение нейтрофилов), препарат предотвращает их способность взаимодействовать с молекулами адгезии и остеопонтином, что является необходимым условием прикрепления лейкоцитов к поверхности эндотелия [6, 29].

К репаративным средствам относят нейротропные, специфические ингибиторы металлопротеиназ, блокаторы калиевых каналов, однако ни одно из них не обладает доказанной клинической эффективностью, потому используются как дополнительные средства терапии при РС.

Препараты, не зарегистрированные для лечения РС (проходят клинические исследования) [6]:

- препараты моноклональных антител (алемтузумаб, даклизумаб, ритуксимаб). *Алемтузумаб* — моноклональные антитела к поверхностному рецептору лимфоцитов, стимулирует повреждение Т- и В-клеток, естественных киллеров. Анти-CD-антитело (ритуксимаб) — моноклональные антитела к поверхностному рецептору В-клеток;

- иммуносупрессоры (терифлуноид, кладрибин);

- противовоспалительные препараты (лаквинимод, финголимод, диметилфумарат или BG-00012);

- комбинации зарегистрированных средств для лечения РС.

Эти препараты позволяют выбирать не только метод введения, но и механизм действия препарата.

*Кладрибин* — аналог пуринового нуклеотида, действие которого направлено против определенных популяций лимфоцитов, что снижает их количество в крови. По данным исследований кладрибина для парентерального введения в дозах 0,7–2,8 мг/кг при ремиттирующем РС и вторично прогрессирующем

РС, лечение приводит к снижению числа и объема новых очагов, частоты обострений и темпов прогрессирования инвалидности.

*Терифлуномид* — модифицированная форма лефлуномида, которая находится на стадии III фазы клинических исследований при ремитирующем РС и вторично прогрессирующем РС с обострениями. Ее эффективность и безопасность продемонстрированы в фазе исследования II [30].

*Финголимод* (FTY720) — первый модулятор рецептора сфингозин-1-фосфата, который в 6-месячном исследовании II фазы, по данным нейровизуализации, показал эффективность в отношении снижения частоты обострений и активности заболевания на 50 % [30].

*Лаквиномид* — новый иммуномодулирующий препарат, подавляющий воспаление, демиелинизацию и повреждение аксонов при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите, что может свидетельствовать о его противовоспалительных и нейропротективных свойствах. Компания TEVA завершила исследование препарата III фазы, в котором была показана эффективность дозы 0,6 мг. Установлено, что у человека доза 0,6 мг 1 раз в день *per os*, по данным нейровизуализации, значительно (на 40 %) снижает активность заболевания в сравнении с плацебо [30].

Многие авторы сообщают об эффективности *плазмафереза* как при лечении эксацербаций, так и в числе превентивных методов терапии, оказывающих положительное влияние на течение РС. Особенно важно, что этот метод лечения в основном доступен в Республике Беларусь и может применяться как на областном, так и на городском уровне, сочетая медикаментозные препараты и другие методы лечения [21]. В настоящее время проводится внедрение метода трансплантации стволовых клеток в случае прогрессирующего течения заболевания у людей молодого возраста.

Большое значение при РС имеет симптоматическая терапия, цель которой воздействие на различные проявления заболевания (спастичность, нарушение мочеиспускания и другие). Для этого используются медикаментозные средства, электростимуляция и хирургические методы лечения.

Таким образом, в результате проведенного обзора литературы нами была показана гетерогенность патоморфологической картины РС. Эти особенности отражаются в выраженной гетерогенности клинических проявлений заболевания, которые не позволяют определить как достаточно патогномичные критерии диагностики, так и единую схему терапии больных. По нашему мнению, состояние системы знаний о рассеянном склерозе в настоящее время требует проведения дальнейших исследований на современном техническом уровне.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гусев, Е. И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е. И. Гусев, И. А. Завалишин, А. Н. Бойко. — М.: Миклош, 2004. — 540 с.
2. John, H. Noseworthy. Multiple sclerosis / H. John // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 938–952.
3. Compston, A. Multiple sclerosis / A. Compston, A. Coles // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 1221–1231.
4. Sawcer, S. The complex genetic of multiple sclerosis: pitfalls and prospects / S. Sawcer // Brain — 2008. — Vol. 131. — P. 3118–3131.
5. Multiple sclerosis — a response-to-damage model / B. A. Hart [et al.] // Trends Mol. Med. — 2009. — Vol. 15. — P. 235–244.
6. Рассеянный склероз: патогенез, диагностика, дифференциальный диагноз и лечение / Т. Л. Демина [и др.] // Consilium medicum. — 2008. — № 1. — С. 61–68.
7. Schneider, R. Neuronal degeneration in a viral model of multiple sclerosis / R. Schneider // J. Neurosci. — 2009. — Vol. 29. — P. 153–154.
8. Хулуп, Г. Я. Клиническая и лабораторная диагностика рассеянного склероза / Г. Я. Хулуп, Н. Ф. Филиппович. — Минск: БелМАПО. — 2005. — 180 с.
9. Multiple sclerosis incidence in the era of measles-mumps-rubella mass vaccinations / C. Ahlgren [et al.] // Acta Neurol Scand. — 2009. — Vol. 119. — P. 313–320.
10. Elevated Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen-1 immune responses predict conversion to multiple sclerosis / J. D. Lijnnemann [et al.] // Ann Neurol. — 2010. — Vol. 67 (2). — P. 159–169.
11. Intrathecal immune responses to EBV in early MS / E. Jaquière [et al.] // Eur J Immunol. — 2010. — Vol. 40. — P. 878–887.
12. A high-resolution HLA and SNP haplotype map for disease association studies in the extended human MHC. / P. I W de Bakker [et al.] // Nat Genet. — 2006. — Vol. 38, № 10. — P. 1166–1172.
13. Koutsouraki, E. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review / E. Koutsouraki, V. Costa, S. Baloyannis // Int Rev Psychiatry. — 2010. — Vol. 22. — P. 2–13.
14. Dietary patterns in clinical subtypes of multiple sclerosis: an exploratory study / G. Ramsaransing [et al.] // Nutrition J. — 2009. — Vol. 8. — P. 36–41.
15. Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity / Y. Shapira [et al.] // J Autoimmun. — 2010. — Vol. 34. — P. 168–177.
16. Шмидт, Т. Е. Воспаление и нейродегенерация при рассеянном склерозе / Т. Е. Шмидт // Неврол журн. — 2006. — № 3. — С. 46–51.
17. Ehlers, S. Infection, inflammation, and chronic diseases: consequences of a modern lifestyle / S. Ehlers, S. H. Kaufmann // Trends Immunol. — 2010. — Vol. 31 (5). — P. 184–90.
18. Smith, A. B. Imaging evaluation of demyelinating processes of the central nervous system / A. B. Smith, J. G. Smirniotopoulos // Postgrad Med J. — 2010. — Vol. 86. — P. 218–229.
19. Chari, D. M. Remyelination in multiple sclerosis / D. M. Chari // Int Rev Neurobiol. — 2007. — Vol. 79. — P. 589–620.
20. Oxidative stress in serum and peripheral blood leukocytes in patients with different disease courses of multiple sclerosis / M. Koch [et al.] // J Neurol. — 2006. — Vol. 253 (4). — P. 483–487.
21. Рассеянный склероз: диагностика и лечение / С. А. Лихачев [и др.] // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. — 2009. — № 1. — С. 18–31.
22. Fadil, H. Differential diagnosis of multiple sclerosis. / H. Fadil, R. E. Kelley, E. Gonzalez-Toledo // Int Rev Neurobiol. — 2007. — Vol. 79. — P. 393–422.
23. Huang, D. Advances in the immune pathogenesis and treatment of multiple sclerosis / D. Huang, A. Rae-Grant // Cent Nerv Syst Agents Med Chem. — 2009. — Vol. 9 (1). — P. 20–31.
24. Treatment of multiple sclerosis in children and adolescents. / N. L. Kuntz [et al.] // Expert Opin Pharmacother. — 2010. — Vol. 11 (4). — P. 505–520.
25. Betaferon in the treatment of multiple sclerosis / M. Vidović [et al.] // Acta Clin Croat. — 2009. — Vol. 48 (4). — P. 419–421.
26. Vosoughi, R. Therapy of MS / R. Vosoughi, M. S. Freedman // Clin Neurol Neurosurg. — 2010. — Vol. 112 (5). — P. 365–385.
27. Lim, S. Y. Current and future disease-modifying therapies in multiple sclerosis / S. Y. Lim, C. S. Constantinescu // Int J Clin Pract. — 2010. — Vol. 64. — P. 637–650.
28. Economic impact of multiple sclerosis disease-modifying drugs in an employed population: direct and indirect costs. / G. Howard [et al.] // Curr Med Res Opin. — 2009. — Vol. 25. — P. 869–877.
29. Bielekova, B. Monoclonal antibodies in MS: mechanisms of action / B. Bielekova, B. L. Becker // Neurology. — 2010. — Vol. 74, № 1. — P. 31–40.
30. Emerging oral drugs for multiple sclerosis / C. Gasperini [et al.] // Expert Opin Emerg Drugs. — 2008. — Vol. 13 (3). — P. 465–477.