

ОБЗОРЫ

© Лорина Л.В., Буршинов А.О., 2017
УДК 616.832-004.2-071-08-036.2
DOI:10.23888/PAVLOVJ20172316-327

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ,
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)**

Л.В. Лорина, А.О. Буршинов

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация

В статье приводится обзор данных литературы по современным аспектам этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения рассеянного склероза (РС). РС является одной из наиболее социально значимых проблем в современной неврологии. Доказано, что РС – это мультифакторное заболевание, в развитии которого участвуют как внутренние, так и внешние факторы. Уже на ранних этапах болезни имеется повреждение аксонов, в связи с чем РС рассматривается не только как аутоиммунное демиелинизирующее заболевание, но и как нейродегенеративное. РС характеризуется многообразием клинических проявлений, что обусловлено множественностью очагов демиелинизации и их разнообразной локализацией в головном и в спинном мозге. Методы нейровизуализации играют важную роль в современной диагностике РС. Ведение больных с установленным диагнозом РС предполагает обязательную и длительную базисную терапию иммуномодулирующими препаратами, изменяющими течение заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, демиелинизация, нейродегенерация, нейровизуализация, иммуномодулирующие препараты.

**CURRENT ISSUES OF ETIOPATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE,
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS
(LITERATURE REVIEW AND OWN DATA)**

L.V. Lorina, A.O. Burshinov

Ryazan State Medical University,
Vysokovoltnaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation

The article provides a literature review on contemporary aspects of etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of multiple sclerosis (MS). MS is one of the most socially significant problems of modern neurology. MS has been proven to be a multifactorial disease, which develops as a result of both internal and external factors. In the early stages of this disease there is damage to the axons, therefore MS is not only considered an autoimmune demyelinating disease, but also neurodegenerative. The disease is characterized by a variety of clinical manifestations. The variety of neurological symptoms is due to

a multiplicity of foci of demyelination and their localization in brain and spinal cord. Neuroimaging methods play an important role in the modern diagnosis of MS. Management of patients with a diagnosis of MS involves compulsory and long-term basic therapy with immunomodulatory drugs that change the course of multiple sclerosis.

Keywords: *multiple sclerosis, demyelination, neurodegeneration, neuroimage, immunomodulatory drugs.*

Рассеянный склероз (РС) – широко распространенное дисиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое поражает, в основном, лиц молодого возраста и почти с неизбежностью приводит к инвалидизации [1-3]. Повышенное внимание к проблемам РС связано с тем, что заболевают молодые трудоспособные люди, ведущие активную трудовую деятельность и социальную жизнь [4, 5].

История изучения РС насчитывает более 100 лет, и хотя в последние годы в понимании болезни были сделаны значительные шаги вперед, остается много нерешенных вопросов [6-8]. К настоящему времени известно, что уже на ранних этапах болезни имеется повреждение аксонов, приводящее к атрофии мозга, в связи с чем предлагается рассматривать РС как аутоиммунное нейродегенеративное, а не только демиелинизирующее заболевание [9-11].

До недавнего времени сроки установления правильного диагноза РС при развитии неврологической симптоматики не имели особого значения, так как лечение пациентов заключалось лишь в купировании обострений и проведении симптоматической терапии. В последние годы ситуация радикально изменилась в связи с появлением средств так называемой превентивной, или модифицирующей, терапии. К ней относятся препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС) [12, 13]. Они в значительной степени меняют течение РС у многих пациентов, предупреждая развитие экзacerbаций и замедляя развитие инвалидизации. Основными критериями эффективности этих препаратов являются уменьшение частоты и выраженности обострений, замедление скорости прогрессирования неврологических расстройств, изменение характера течения болезни [14-16].

Эпидемиология, этиология и патогенез рассеянного склероза

РС является самым распространенным среди демиелинизирующих заболеваний ЦНС [1]. В мире насчитывается около 2 млн больных РС, в России – более 200 тыс. человек. В последние годы отмечается рост показателей заболеваемости РС, что связано не только с усовершенствованием методов диагностики, но и с абсолютным ростом числа заболевших. Расширяются и возрастные рамки данного заболевания. Улучшение качества жизни и медико-социальной адаптации привело к увеличению продолжительности жизни больных, что также обуславливает рост показателей распространённости РС. Выключение из активной жизни в связи с инвалидизацией большого числа трудоспособных людей, большие расходы на диагностику, лечение и реабилитацию делают проблему РС социально и экономически значимой [2, 13, 14, 17, 18].

К настоящему времени РС считается мультифакториальной болезнью, развивающейся в результате взаимодействия ряда неблагоприятных внешних и внутренних факторов при наличии генетической предрасположенности [1, 4, 13, 19]. К неблагоприятным внешним факторам относят вирусные и/или бактериальные инфекции, влияние токсических веществ и радиации (в том числе солнечной), особенности питания, геоэкологическое место проживания (особенно велико его влияние на организм детей), травмы, частые стрессовые ситуации. РС не считают наследственным заболеванием. Генетическая предрасположенность к РС, вероятно, связана с сочетанием у данного индивидуума нескольких генов, обуславливающих нарушения, прежде всего, в системе иммунорегуляции, что может предопределять не

только возможность возникновения заболевания, но и отражаться на особенностях его клинического течения [7, 20-22].

В настоящее время наибольшее распространение получила аутоиммунная теория возникновения РС. Нарушения в иммунной системе связаны с особенностями набора генов, контролирующего иммунный ответ. Возникновение РС связано со случайным индивидуальным сочетанием неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов риска [4, 6, 8, 22]. В организме, имеющем генетически обусловленную несостоятельность регуляторных систем иммунитета, происходит активация иммунной системы одним из неспецифических провоцирующих факторов, например, вирусной инфекцией, травмой, стрессовой ситуацией. При этом увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), происходит миграция активированных Т-лимфоцитов в паренхиму мозга, повышение уровня провоспалительных цитокинов, активируются В-лимфоциты, которые начинают синтезировать противомиелиновые антитела. Итогом иммунопатологической реакции является формирование очага хронической воспалительной демиелинизации – бляшки РС. При РС морфологические изменения могут регистрироваться не только в очагах демиелинизации, но и в нормальном миелине на клеточно-молекулярном уровне [1, 9, 10, 23].

В целом, при РС имеют место два патологических процесса: очаговое воспаление с формированием периваскулярных воспалительных инфильтратов в головном и спинном мозге и нейродегенеративные изменения, проявляющиеся диффузным поражением аксонов и апоптозом нервных клеток [10, 23]. Проявлениями активного воспалительного процесса являются клинические обострения РС, а также появление новых очагов и накопление в них контраста, отражающее нарушение ГЭБ, что определяется при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) [24-26]. Постепенное неуклонное нарастание инвалидизации более типично для диффузного поражения аксонов (де-

генеративного процесса) [9, 10]. Таким образом, воспалительные и нейродегенеративные процессы взаимосвязаны и протекают параллельно с преобладанием того или иного компонента на разных стадиях РС, при этом нейродегенеративные изменения присутствуют уже на ранних стадиях болезни и не зависят полностью от воспалительного процесса [6, 8, 10].

Клиническая картина рассеянного склероза

Отдельные клинические проявления РС встречаются с разной частотой в дебюте и развернутой стадии болезни. Первые клинические проявления РС чаще возникают в возрасте 20-40 лет, несколько чаще у женщин [4, 7]. Однако, в последнее время отмечают значительное расширение возрастного диапазона [1, 4]. На ранних стадиях болезни, когда у больного уже имеются бляшки РС в мозге, объективные и субъективные неврологические симптомы могут не выявляться. Это связано с тем, что при поражении небольшого количества нервных волокон функция полностью компенсируется здоровыми (интактными) нервными волокнами, и лишь когда процент поражённых волокон приближается к 40-50%, появляются очаговые неврологические симптомы [11].

Клинические проявления РС связаны с очаговым поражением различных отделов головного и спинного мозга. Для оценки неврологических проявлений чаще всего используется шкала состояния функциональных систем (FSS) и расширенная шкала оценки инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) по J. Kurtzke. Шкала FSS подразумевает оценку в баллах от 0 до 6 по степени выраженности симптомов поражения различных систем, а шкала EDSS оценивает общую степень инвалидности в баллах от 0 до 10 [3, 21, 27].

Нарушение зрительной функции (ФС I). У подавляющего числа больных зрительные нарушения встречаются в дебюте РС. Снижение или потерю зрения, связанную с первичной демиелинизацией зрительного нерва, определяют как ретробульбарный неврит (РБН). РБН может быть, как односторонним, так и двусто-

ронним. Изолированный РБН чаще встречается у женщин, чем у мужчин [21, 28].

Нарушение стволовой функции (ФС 2). Симптомы поражения ствола головного мозга и черепных нервов при РС клинически проявляются глазодвигательными нарушениями, межъядерной офтальмоплегией, различными типами нистагма, периферическим парезом мимических мышц, бульбарными нарушениями (дисартрия, дисфагия, дисфония) и тригеминальной нейропатией [7, 27].

Нарушение пирамидной функции (ФС 3). Двигательные нарушения при РС представлены развитием у больных спастичности и мышечной слабости. В зависимости от расположения очага демиелинизации могут наблюдаться гемипарезы, парапарезы и монопарезы. При значительных парезах гипертонус в разгибателях ног компенсирует слабость в них и сохраняет способность к передвижению. Мышечный тонус у больных повышен больше в ногах, чем в руках и, как правило, сочетается с оживлением глубоких рефлексов [23, 27].

Нарушение мозжечковой функции (ФС 4). Изолированный мозжечковый синдром редко наблюдается при РС и чаще развивается в сочетании со спастичностью. Мозжечковые симптомы могут быть представлены динамической и статической атаксией, дис- и гиперметрией, асинергией, интенционным и постуральным тремором конечностей, скандированной речью, мегалографией, снижением мышечного тонуса и атактической походкой [2, 28].

Нарушение сенсорной функции (ФС 5). Чувствительные нарушения в дебюте РС и на протяжении болезни являются одним из наиболее часто встречающихся симптомов. На ранних этапах болезни они проявляются преходящими парестезиями, мозаичным расстройством болевой чувствительности и снижением вибрационной чувствительности. Расстройства глубокой чувствительности при РС проявляются сенситивной атаксией, которая существенно усугубляет двигательные нарушения и способность к самостоятельному передвижению [3, 28].

Нарушение функции мочевого пузыря и кишечника (ФС 6). Расстройство функции тазовых органов, в частности мочеиспускания, является одной из наиболее весомых проблем у больных РС как в физическом, так и в психологическом плане, оказывает значительное влияние на возможность трудовой деятельности, социальную активность и качество жизни в целом. Клинически оно проявляется учащенным мочеиспусканием, императивными позывами, недержанием и неудержанием мочи, т.е. нейрогенной гиперактивностью детрузора [21, 28].

Нарушение функции мышления (ФС 7). У больных РС отмечается широкий спектр нервно-психических нарушений, что может серьезно влиять на многие виды ежедневной активности, снижать качество жизни больных, затруднять адаптацию к заболеванию и процесс реабилитации [29-31].

Депрессия у больных РС встречается чаще, чем другие эмоционально-аффективные нарушения, может проявляться на ранних стадиях заболевания и нередко сочетается с синдромом хронической усталости [17]. Тревожные расстройства встречаются реже, чем депрессии, но значительно дезадаптируют больного, затрудняют социальные контакты [32, 33]. Эйфория наблюдается чаще в развернутой стадии заболевания, ее выраженность коррелирует со степенью когнитивных нарушений, расширением желудочков мозга, определяемых при МРТ [25, 34]. Когнитивные нарушения коррелируют с тяжестью неврологических расстройств и более выражены при прогрессирующих типах течения заболевания [35, 36].

Помимо типичных симптомов поражения белого вещества ЦНС иногда выявляются симптомы поражения периферической нервной системы (ПНС), расцениваемые чаще всего как «нетипичные» признаки демиелинизирующего процесса при РС [1]. В настоящее время все большее число исследователей придерживаются мнения, что поражение ПНС нередко встречается при РС, при этом имеется четкая зависимость вторичной аксоноп-

тии и мышечной слабости от выраженности демиелинизирующего процесса периферических нервов [23]. Основные патогенетические процессы в ЦНС и ПНС сходны и включают валлеровское перерождение, дистальную аксональную дегенерацию с дегенерацией или регенерацией [10]. Часто отмечаются дистальные гипотрофии, нарушения чувствительности по невритическому и полиневритическому типу, что существенно влияет на трудоспособность и качество жизни больных [36]. Полинейропатический синдром может развиваться в различные сроки от начала РС, однако подробные исследования связи поражения ПНС с типом течения заболевания не проводились.

Особенностью РС является многообразие его клинических проявлений и характерный симптом «клинической диссоциации», проявляющийся несоответствием между симптомами поражения одной или нескольких функциональных систем. Нет ни одного конкретного признака, характерного только для этой нозологической единицы, что объясняет высокую частоту диагностических ошибок [20, 28].

Варианты и типы течения рассеянного склероза

До настоящего времени было принято выделять клинические формы заболевания, основанные на локализации очагов демиелинизации в ЦНС. Данные МРТ, вызванные потенциалы демонстрируют наличие очагов в разных отделах головного и спинного мозга при любой форме РС. На сегодняшний день выделяют четыре основных типа течения РС:

1) *ремиттирующий РС (РРС)* – протекает с обострениями и ремиссиями без нарастания симптомов в периоды ремиссий и полным или неполным восстановлением неврологического дефицита в периоды между обострениями;

2) *вторично-прогрессирующий РС (ВПРС)* – характерно постепенное нарастание неврологической симптоматики с редкими обострениями или без них. В большинстве случаев РРС в последующем переходит в ВПРС; стойкие неврологические симптомы при переходе РРС в ВПРС

связывают с гибелью аксонов и необратимым повреждением серого вещества головного мозга;

3) *первично-прогрессирующий РС (ППРС)* – протекает более злокачественно, чем при ремиттирующем начале заболевания, т.к. с самого дебюта РС неврологическая симптоматика неуклонно нарастает. Для ППРС более характерно развитие нейродегенеративного процесса с повреждением аксонов, чем воспалительный процесс;

4) *прогрессирующий РС с обострениями (ПРСО)* – характеризуется повторяющимися обострениями после первой атаки, при котором с самого начала симптоматика прогрессивно нарастает [1, 2, 7, 37].

Исследования ППРС выявили значительные особенности патогенеза и клинического течения, указывающие на преобладание нейродегенеративного процесса над воспалительным, что дает некоторые основания также отнести его к особым формам, имеющим самостоятельное течение и прогноз, отличный от типичного рецидивирующе-ремиттирующего течения РС [5, 9, 10].

Критерии диагностики рассеянного склероза

Диагностика начального периода РС представляет особые трудности, так как дебютирует он преходящими симптомами. Ни один из этих симптомов не является строго специфичным только для РС, равно как и каких-либо специфичных для РС лабораторных тестов в настоящее время пока не существует [20]. Диагностика основывается на клинических и анамнестических данных, указывающих на поражение белого вещества ЦНС, «рассеянных в месте и во времени». Диагноз РС ставят на основании признаков многоочагового поражения ЦНС, преимущественно белого вещества головного и спинного мозга, ремиттирующего (не менее 2 обострений) или прогрессирующего (не менее 1 года) характера [1, 3, 20].

Наиболее признанным методом в диагностике РС является МРТ головного и спинного мозга, проводимая в режиме T2, T1 и с контрастным усилением. МРТ позволяет с высокой эффективностью визуализировать

лизировать патологические очаги в ЦНС. Типичная локализация очагов демиелинизации в головном мозге – перивентрикулярные зоны, в мозолистом теле, в височных долях, а также в стволе головного мозга и мозжечке. Небольшая доля очагов находится на границе серого и белого вещества или в сером веществе. В спинном мозге очаги расположены вдоль оси спинного мозга, достигая в размере 2,0 см. Применение контрастирования способствует выявлению мелких очагов демиелинизации и позволяет определить степень активности патологического процесса [19, 24, 38].

Особое внимание уделяется дегенеративно-атрофическим процессам в головном мозге при РС, так как с ними связано формирование стойких неврологических расстройств и когнитивных нарушений [25, 34]. Показано, что тотальная атрофия головного мозга при РС является более адекватным показателем тяжести состояния пациентов, чем объем и локализация очагов демиелинизации. В настоящее время атрофия головного мозга рассматривается как наиболее специфический маркер тяжести заболевания [5, 39]. Высокая информативность и чувствительность МРТ для выявления атрофии головного мозга при РС была доказана в многочисленных исследованиях [26, 40]. Атрофия белого и серого вещества мозга, оцениваемая с помощью МРТ, подтверждает процесс нейродегенерации, который может выявляться уже на ранней стадии заболевания [10, 24, 26]. Для оценки атрофических изменений при РС удобно использование линейных способов измерения. Они включают в себя измерение ширины желудочков, толщины паренхимы головного мозга, межъядерного показателя, а также измерение размеров мозолистого тела [34, 41, 42].

Внедрение МРТ в клиническую практику позволило с достаточно высокой точностью визуализировать очаги РС и осуществлять динамическое наблюдение за их изменением. Однако, вопрос о корреляциях между морфометрическими параметрами и клиническими данными при различных типах течения РС остается открытым [24, 43].

Необходимо проведение работ, в которых данные МРТ сопоставляются с результатами клинического исследования, с целью раскрытия возможностей МРТ как метода прижизненной диагностики и прогнозирования течения РС [39, 44, 45].

Диагноз РС должен быть установлен на основании международных критериев W.I. McDonald et al. (2005, 2010) с учетом расширенной шкалы инвалидизации по J. Kurtzke (EDSS) [1, 21, 27]. В диагностических критериях W.I. McDonald (2001) впервые отмечено, что данные МРТ-исследования могут использоваться для демонстрации диссеминации активности болезни в пространстве. Последующие пересмотры диагностических критериев W.I. McDonald (2005, 2010, 2015) позволили практикующим врачам ускорить и упростить раннюю диагностику болезни [24, 38, 43].

Современная патогенетическая терапия рассеянного склероза

Важнейшие направления патогенетической терапии – модулирование (изменение) течения РС, направленное на предотвращение обострений, стабилизация состояния, предотвращение трансформации в прогрессирующее течение при ремиттирующем варианте болезни, а также снижение частоты обострений и замедление темпа нарастания инвалидизации при вторично-прогрессирующем течении [12, 19, 20].

За последнее десятилетие взгляды на возможности лечения РС существенно изменились благодаря появлению препаратов, способных изменять течение болезни. Эти лекарственные средства получили единое название – «препараты, изменяющие течение рассеянного склероза» (ПИТРС). Эффективность лечения РС оценивается по частоте обострений и степени прогрессирования [18, 16]. Препаратами первой линии патогенетической терапии являются β -интерфероны 1a и 1b и глатирамера ацетат. Иммуносупрессоры являются препаратами второй и третьей линии; к ним относятся митоксантрон и метотрексат. В 2010 году в России зарегистрировано два лекарства второй линии для лечения РС: финголимод и натализумаб, – а в 2013-2014 годах – два новых

таблетированных препарата: лаквинимод и терифлуномид [1, 14, 15, 46].

Различные типы и варианты течения РС подразумевают разные подходы к его лечению. Особенно важна дифференцированная тактика лечения больных с ремиттирующим и прогрессирующим течением заболевания. Общепринятым и обязательным методом при РС сейчас является назначение иммуномодулирующих препаратов – b-интерферонов и глатирамера ацетата, которые снижают частоту обострений в среднем на 30% и замедляют прогрессирование необратимой инвалидности [15, 20, 47]. При ВПРС наиболее эффективны высокодозные препараты группы интерферона lb [4, 16]. Имеются данные о клинической эффективности при ВПРС препаратов из группы цитостатиков – митоксантрона и метотрексата [1, 14]. Опыт применения препаратов первого поколения к настоящему времени значителен. Польза этих препаратов доказана, и их использование считается безопасным, как

в ближайшей, так и в долгосрочной перспективе [15, 18, 47, 48].

Заключение

Таким образом, несмотря на длительное изучение рассеянного склероза и современные открытия в области диагностики и лечения заболевания, остается ряд нерешенных вопросов. Представляется целесообразным рассмотреть различные типы течения данного заболевания с позиций комплексного подхода, выявление патогенетических и клинических особенностей различных типов течения, что позволит более точно подходить к вопросу назначения препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза.

С появлением этой группы препаратов на первый план выходит необходимость раннего прогнозирования течения болезни с целью как можно более раннего назначения специфического патогенетического лечения, направленного как на купирование симптомов экзаксцессии, так и на модулирование течения болезни.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз: эпидемиология, факторы риска, патогенез, клиника и прогрессирование (по материалам 29-го конгрессаECTRIMS) // Неврологический журнал. 2014. Т. 19, №1. С. 49-54.
2. Baumstarck K. Health-related quality of life as an independent predictor of long-term disability for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // Eur J Neurol. 2013. Vol. 20. P. 907-914.
3. Scalfari A., Neuhaus A., Daumer M. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis // JAMA Neurol. 2013. Vol. 70, №2. P. 214-222.
4. Абдурахманова Р.Ф., Иззатов Х.Н., Хадибаева Г.Р., Шарипова Б.А., Кахарова М.Х. Рассеянный склероз: этиология, патогенез и клиника // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. 2016. №3. С. 68-74.
5. Kister I., Chamot E., Salter A.R. Disability in multiple sclerosis: a reference

for patients and clinicians // Neurology. 2013. Vol. 80, №11. P. 1018-1824.

6. Луцкий М.А., Земсков А.М., Пожидаева Ю.А., Смелянец М.А., Дерябина У.В. Современные аспекты проблемы патогенеза рассеянного склероза // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2016. Т. 15, №4. С. 624-627.
7. Байдина Т.В., Куклина Е.М., Трушников Т.Н., Пичкалева Ю.А., Сурякова Н.В., Данченко И.Ю. и др. Патогенетические и клинические особенности рассеянного склероза // Пермский медицинский журнал. 2016. Т. 33, №4. С. 17-22.
8. Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Железникова Г.Ф., Суровцева А.В. Некоторые аспекты патогенеза рассеянного склероза // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2015. Т. 10, №2. С. 621-623.
9. Losy J. Is MS an inflammatory or primary degenerative disease? // J. Neural. Transm. 2013. Vol. 120. P. 1459-1462.

10. Friese M.A., Schattling B., Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis // *Nat. Rev. Neurol.* 2014. Vol. 10, №4. P. 225-238.
11. Martinez-Morga M., Martinez S. Brain development and plasticity // *Rev. Neurol.* 2016. Vol. 62 (Suppl. 1). P. S3-S8.
12. Perrin R.A. Management of multiple sclerosis // *Am. J. Manag. Care.* 2013. Vol. 19, №16. P. 301-306.
13. Tullman M.J. Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis // *Am. J. Manag. Care.* 2013. Vol. 19, №2 (Suppl.). P. S15-S20.
14. Лорина Л.В., Джапаралиева Н.Т., Михеева Л.М. Современные принципы терапии рассеянного склероза (на примере Рязанской области) // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2013. №4. С. 162-167.
15. Zivadinov R., Dwyer M., Markovic-Plese S., Hayward B., Bergsland N., Heinen-Brown M. A pilot, longitudinal, 24-week study to evaluate the effect of interferon beta1a subcutaneous on changes in susceptibility-weighted imaging-filtered phase assessment of lesions and subcortical deep-gray matter in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2015. Vol. 8, №2. P. 59-70.
16. Kappos L., Edan G., Freedman M.S. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial // *Neurology.* 2016. Vol. 87, №10. P. 978-987.
17. Wood B. Prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue over time in multiple sclerosis // *Mult. Scler.* 2013. Vol. 19, №2. P. 217-224.
18. Lage M.J., Carroll C.A., Fairman K.A. Using observational analysis of multiple sclerosis relapse to design outcomes-based contracts for disease-modifying drugs: a feasibility assessment // *J. Med. Econ.* 2013. Vol. 16, №9. P. 1146-1153.
19. Axisa P.P., Hafler D.A. Multiple sclerosis: genetics, biomarkers, treatments // *Curr. Opin. Neurol.* 2016. №29 (3). P. 345-353.
20. Хамидулла А.А. Современные аспекты диагностики и лечения рассеянного склероза // *Нейрохирургия и неврология Казахстана.* 2016. №1 (42). С. 24-30.
21. Meyer-Moock S., Feng Y.S., Mauerer M., Dippel F.W., Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis // *BMC Neurol.* 2014. №14. С. 58-64.
22. Munoz-Culla M., Irizar H., Otaegui D. The genetics of multiple sclerosis: review of current and emerging candidates // *Appl. Clin. Genet.* 2013. №6. С. 63-73.
23. Haider L., Zrzavy T., Hametner S., Hoftberger R., Bagnato F., Grabner G. et al. The topography of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain // *Brain.* 2016. Vol. 139, №3. P. 807-815.
24. Кобысь Т.А. Нейровизуализационные предикторы прогрессирования инвалидизации при рассеянном склерозе // *Вестник современной клинической медицины.* 2016. Т. 9, №4. С. 7-14.
25. Paul F. Pathology and MRI: exploring cognitive impairment in MS // *Acta Neurol. Scand.* 2016. Vol. 134. P. 24-33.
26. Vollmer T., Signorovitch J., Huynh L. The natural history of brain volume loss among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review and meta-analysis // *J. Neurol. Sci.* 2015. Vol. 357, №1-2. P. 8-18.
27. BinSawad A., Seoane-Vazquez E., Rodriguez-Monguio R., Turkistani F. Evaluation of the Expanded Disability Status Scale and the Multiple Sclerosis Functional Composite as clinical endpoints in multiple sclerosis clinical trials: quantitative metaanalyses // *Curr. Med. Res. Opin.* 2016. Vol. 1. P. 1-6.
28. Галда Л.М. Посиндромная диагностика рассеянного склероза // *Центральный научный вестник.* 2016. Т. 1, №13. С. 6-9.
29. Nunnari D., De Cola M.C., Costa A., Rifici C., Bramanti P., Marino S. Exploring cognitive reserve in multiple sclerosis: new findings from a cross-sectional study // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2016. Vol. 38, №10. P. 1158-1167.
30. Джапаралиева Н.Т., Лорина Л.В. Показатели качества жизни и уровень мотивации к восстановлению у больных рассеянным склерозом в зависимости от вида

терапии // Практическая медицина. 2013. Т. 68, №1. С. 169-173.

31. Куташов В.А., Ульянова О.В., Будневский А.В. Когнитивные нарушения при рассеянном склерозе // Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. Т. 12, №2. С. 267-270.

32. Протасов И.С. Когнитивные и эмоциональные расстройства у больных рассеянным склерозом // Нейроиммунология. 2013. Т. 11, №1-2. С. 109-110.

33. Резникова Т.Н. Психические особенности эмоционально-личностных расстройств у больных рассеянным склерозом // Нейроиммунология. 2013. Т. 11, №1-2. С. 111-112.

34. Алифирова В.М., Мусина Н.Ф. Когнитивные нарушения у больных рассеянным склерозом: сопряженность нейропсихологических, нейрофизиологических и нейровизуализационных показателей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113, №2. С. 57-60.

35. Rocca M.A. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis // *Lancet Neurol.* 2015. Vol. 14, №3. P. 302-317.

36. Лорина Л.В., Бутова В.М., Джапаралиева Н.Т. Сравнительная характеристика нейропсихологического статуса пациентов с рассеянным склерозом и болезнью Паркинсона // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2013. Т. 21, №2. С. 102-106.

37. Tutuncu M., Tang J., Zeid N.A. Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis // *Mult. Scler.* 2013. Vol. 19, №2. P. 188-198.

38. Filippi M., Rocca M.A., Ciccarelli O., De Stefano N., Evangelou N., Kappos L. et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines // *Lancet Neurol.* 2016. Vol. 1. P. 1-7.

39. Jacobsen C., Hagemeyer J., Myhr K.M., Nyland H., Lode K., Bergsland N. et al. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2014. Vol. 11. P. 1109-1115.

40. Vaneckova M. Corpus callosum atrophy – a simple predictor of multiple scler-

osis progression: a longitudinal 9-year study // *Eur. Neurol.* 2012. Vol. 68, №1. P. 7-23.

41. Джапаралиева Н.Т., Лорина Л.В. Атрофические изменения мозолистого тела при рассеянном склерозе // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015. Т. 23, №2. С. 97-102.

42. Лорина Л.В., Мусанопов М.А. Показатели внутренней гидроцефалии при различных типах течения рассеянного склероза // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2016. Т. 24, №2. С. 58-63.

43. Barkhof F., Simon J.H., Fazekas F., Rovaris M., Kappos L., De Stefano N. et al. MRI monitoring of immunomodulation in relapse-onset multiple sclerosis trials // *Nat. Rev. Neurol.* 2012. Vol. 8, №1. P. 13-21.

44. Lavorgna L., Bonavita S., Ippolito D., Lanzillo R., Salemi G. Clinical and magnetic resonance imaging predictors of disease progression in multiple sclerosis: a nine-year follow-up study // *Mult.Scler.* 2014. Vol. 20, №2. P. 220-226.

45. Чеканов И.В., Безлепкина Т.П., Аксёнов В.В. Прогнозирование развития рассеянного склероза на основе биологических рисков // Интегративные тенденции в медицине и образовании. 2015. №4. С. 108-111.

46. Sormani M.P., Arnold D.L., De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis // *Ann. Neurol.* 2014. Vol. 75, №1. P. 43-49.

47. McGraw C.A., Lublin F.D. Interferon beta and glatiramer acetate therapy // *Neurotherapeutics.* 2013. Vol. 10. P. 2-18.

48. Lehmann A. Assessing medication adherence: options to consider // *Int. J.Clin. Pharm.* 2014. Vol. 36, №1. P. 55-69.

References

1. Schmidt TE. Rassejannyjskleroz: je-pidemiologija, faktoryrisk, patogenez, klinikaiprogressirovanie (pomaterialam 29-go kongressa ECTRIMS) [Multiple sclerosis: epidemiology, risk factors, pathogenesis, symptoms and disease progression (according the materials of the 29th ECTRIMS congress)]. *Nevrologicheskijzhurnal [Neurological journal]*. 2014; 19(1): 49-54. (in Russian)

2. Baumstarck K. Health-related quality of life as an independent predictor of long-term disability for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20: 907-914.
3. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2013; 70 (2): 214-222.
4. Abdurakhmanova RF, Izzatov KhN, Khadibaeva GR, Sharipova BA, Kakharova MKh. Rassejannyj skleroz: jetiologija, patogenez i klinika [Multiple sclerosis: etiology, pathogenesis and clinics]. *Vestnik poslediplomnogo obrazovanija v sfere zdavoohranenija [Herald of institute of postgraduate education in health sphere]*. 2016; 3: 68-74. (in Russian)
5. Kister I, Chamot E, Salter AR. Disability in multiple sclerosis: a reference for patients and clinicians. *Neurology.* 2013; 80 (11): 1018-1024.
6. Lutsky MA, Zemskov AM, Pozhidava YA, Smelyanets MA, Deryabina UV. Sovremennye aspekty problemy patogeneza rassejannogo skleroza [Current aspects of the pathogenesis of multiple sclerosis]. *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah [System analysis and management in biomedical systems]*. 2016; 15 (4): 624-627. (in Russian)
7. Baidina TV, Kuklina EM, Trushnikova TN, Pichkaleva YuA, Sursyakova NV, Danchenko IYu et al. Patogeneticheskie i klinicheskie osobennosti rassejannogo skleroza [Pathogenetic and clinical peculiarities of disseminated sclerosis]. *Permskij medicinskij zhurnal [Perm Medical Journal]*. 2016; 33 (4): 17-22. (in Russian)
8. Skripchenko NV, Skripchenko EY, Ivanova GP, Geleznikova GF, Syrovitseva AV. Nekotorye aspekty patogeneza rassejannogo skleroza [Some aspects of the pathogenesis of multiple sclerosis]. *Zdorov'e – osnovachelovecheskogopotenciala: problemyiputi ihreshenija [Health is the basis of human potential: problems and ways of their solution]*. 2015; 10 (2): 621-623. (in Russian)
9. Losy J. Is MS an inflammatory or primary degenerative disease? *J. Neural Transm.* 2013; 120: 1459-1462.
10. Friese MA, Schattling B, Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2014; 10 (4): 225-238.
11. Martinez-Morga M, Martinez S. Brain development and plasticity. *Rev. Neurol.* 2016; 62 (1): 3-8.
12. Perrin Ross A. Management of multiple sclerosis. *Am. J. Manag. Care.* 2013; 19 (16): 301-306.
13. Tullman MJ. Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis. *Am. J. Manag. Care.* 2013; 19 (2): 21-27.
14. Lorina LV, Dzhaparaliev NT, Mikheeva LM. Sovremennye principy terapii rassejannogo skleroza (na primere Rjazanskoj oblasti) [Modern principles of treatment of multiple sclerosis (at the example of rязan region)]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2013; 4: 162-167. (in Russian)
15. Zivadinov R, Dwyer M, Markovic-Plese S, Hayward B, Bergsland N, Heininen-Brown M. A pilot, longitudinal, 24-week study to evaluate the effect of interferon beta-1a subcutaneous on changes in susceptibility-weighted imaging-filtered phase assessment of lesions and subcortical deep-gray matter in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2015; 8 (2): 59-70.
16. Kappos L, Edan G, Freedman MS. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology.* 2016; 87 (10): 978-987.
17. Wood B. Prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue over time in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2013; 19 (2): 217-224.
18. Lage MJ, Carroll CA, Fairman KA. Using observational analysis of multiple sclerosis relapse to design outcomes-based contracts for disease-modifying drugs: a feasibility assessment. *J. Med. Econ.* 2013; 16 (9): 1146-1153.
19. Axisa PP, Hafler DA. Multiple sclerosis: genetics, biomarkers, treatments. *Curr. Opin. Neurol.* 2016; 29 (3): 345-353.
20. Khamidulla AA. Sovremennye aspekty diagnostiki i lechenija rassejannogo skleroza [Modern aspects of diagnosis and treatment of multiple sclerosis]. *Nejrohirusur-*

gija i nevrologija Kazahstana [Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan]. 2016; 1 (42): 24-30. (in Russian)

21. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014; 14: 58-64.

22. Munoz-Culla M, Irizar H, Otaegui D. The genetics of multiple sclerosis: review of current and emerging candidates. *Appl. Clin. Genet*. 2013; 6: 63-73.

23. Haider L, Zrzavy T, Hametner S, Hoftberger R, Bagnato F, Grabner G et al. The topography of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Brain*. 2016; 139 (3): 807-815.

24. Kobys TA. Nejrovizualizacionnye prediktory progressirovanija invalidizacii pri rassejannom skleroze [Neuroimaging predictors of disability progression in multiple sclerosis]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]*. 2016; 9 (4): 7-14. (in Russian)

25. Paul F. Pathology and MRI: exploring cognitive impairment in MS. *Acta Neurol. Scand*. 2016; 134: 24-33.

26. Vollmer T, Signorovitch J, Huynh L. The natural history of brain volume loss among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review and meta-analysis. *J. Neurol. Sci*. 2015; 357 (1-2): 8-18.

27. BinSawad A, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R, Turkistani F. Evaluation of the Expanded Disability Status Scale and the Multiple Sclerosis Functional Composite as clinical endpoints in multiple sclerosis clinical trials: quantitative meta-analyses. *Curr. Med. Res. Opin*. 2016; 1: 1-6.

28. Galda LM. Posindromnaja diagnostika rassejannogo skleroza [Syndromic diagnosis of multiple sclerosis]. *Central'nyj nauchnyj vestnik [Central science bulletin]*. 2016; 1 (13): 6-9. (in Russian)

29. Nunnari D, De Cola MC, Costa A, Rifici C, Bramanti P, Marino S. Exploring cognitive reserve in multiple sclerosis: new findings from a cross-sectional study. *J. Clin. Exp. Neuropsychol*. 2016; 38 (10): 1158-1167.

30. Dzhaparaliev NT, Lorina LV. Pokazateli kachestva zhizni i uroven' motivacii k vosstanovleniju u bol'nyh rassejannym sklerozom v zavisimosti ot vida terapii. [Quality of life and the relationship with the level of motivation to recover of patients with multiple sclerosis during disease-modifying therapy]. *Prakticheskaja medicina [Practical medicine]*. 2013; 1 (68): 169-173. (in Russian)

31. Kutashov VA, Ulyanova OV, Budnevsky AV. Kognitivnye narushenija pri rassejannom skleroze [Cognitive impairment in multiple sclerosis]. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal [Saratov Journal of Medical Scientific Research]*. 2016; 12 (2): 267-270. (in Russian)

32. Protasov IS. Kognitivnye i jemoциональные расстройства u bol'nyh rassejannym sklerozom [Cognitive and emotional disorders in patients with multiple sclerosis]. *Nejroimmunologija [Neuroimmunology]*. 2013; 11 (1-2): 109-110. (in Russian)

33. Reznikova TN. Psihicheskie osobennosti jemoционального характера u bol'nyh rassejannym sklerozom [Psychic peculiarities of emotional-personality disorders in patients with multiple sclerosis]. *Nejroimmunologija [Neuroimmunology]*. 2013; 11 (1-2): 111-112. (in Russian)

34. Alifirova VM, Musina NF. Kognitivnye narushenija u bol'nyh rassejannym sklerozom: sopryazhennost' nejropsihologicheskikh, nejrofiziologicheskikh i nejrovizualizacionnykh pokazatelej [Cognitive disorders in multiple sclerosis: correlations between neuropsychological, neurophysiological and neuroimaging characteristics]. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2013; 113 (2): 57-60. (in Russian)

35. Rocca MA. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015; 14 (3): 302-317.

36. Lorina LV, Butova VM, Dzhaparaliev NT. Sravnitel'naja harakteristika nejropsihofiziologicheskogo statusa pacientov s rassejannym sklerozom i boleznu Parkinsona [The comparative characteristic of neuropsychophysiological status of patients with

Multiple sclerosis and Parkinson's disease]. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2013; 2: 102-106. (in Russian)

37. Tutuncu M, Tang J, Zeid NA. Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2013; 19 (2): 188-198.

38. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016; 1: 1-7.

39. Jacobsen C, Hagemeyer J, Myhr KM, Nyland H, Lode K, Bergsland N et al. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2014; 11: 1109-1115.

40. Vaneckova M. Corpus callosum atrophy – a simple predictor of multiple sclerosis progression: a longitudinal 9-year study. *Eur. Neurol.* 2012; 68 (1): 7-23.

41. Dzhaparaliev NT, Lorina LV. Atroficheskie izmeneniya mozolistogo tela pri rassejannom skleroze [Atrophic changes of the corpus callosum in multiple sclerosis]. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2015; 23 (2): 97-102. (in Russian)

42. Lorina LV, Musanapov MA. Pokazateli vnutrennej gidrocefalii pri razlichnyh tipah techenija rassejannogo skleroza [Para-

eters of internal hydrocephalus in different types of multiple sclerosis]. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2016; 24 (2): 58-63. (in Russian)

43. Barkhof F, Simon JH, Fazekas F, Rovaris M, Kappos L, De Stefano N et al. MRI monitoring of immunomodulation in relapse-onset multiple sclerosis trials. *Nat. Rev. Neurol.* 2012; 8 (1): 13-21.

44. Lavorgna L, Bonavita S, Ippolito D, Lanzillo R, Salemi G. Clinical and magnetic resonance imaging predictors of disease progression in multiple sclerosis: a nine-year follow-up study. *Mult Scler.* 2014; 20 (2): 220-226.

45. Chekanov IV, Bezlepkina TP, Ak-syonov VV. Prognozirovaniye razvitiya rassejannogo skleroza na osnove biologicheskikh riskov [The forecasting of multiple sclerosis development based on biological risks]. *Integrativnyetendencii v medicine iobrazovanii* [Integrative trends in medicine and education]. 2015; 4: 108-111. (in Russian)

46. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2014; 75 (1): 43-49.

47. McGraw CA, Lublin FD. Interferon beta and glatiramer acetate therapy. *Neurotherapeutics.* 2013; 10: 2-18.

48. Lehmann A. Assessing medication adherence: options to consider. *Int. J. Clin. Pharm.* 2014; 36 (1): 55-69.

Лорина Л.В. – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: ladlorin@yandex.ru

Буршинов А.О. – д.м.н., доц., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.