

**СОВРЕМЕННЫЕ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ  
РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ****С. З. Хакимова**

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, демиелинизация, иммунология, лекарства, модифицирующие течение рассеянного склероза.

**Tayanch soʻzlar:** tarqoq skleroz, demielinizatsiya, immunologiya, tarqoq sklerozning kechishini oʻzgartiruvchi terapiya.

**Key words:** multiple sclerosis, demyelination, immunology, disease-modifying therapies.

Статья посвящена сложной проблеме неврологии - рассеянному склерозу (РС), которая по определению является воспалительным нейродегенеративным заболеванием, в результате аутоиммунного разрушения миелина. Заболеваемость РС неуклонно растет во всем мире оказывая социально-экономические проблемы. Этиопатогенез заболевания до конца не ясен, хотя взаимодействия генов и окружающей среды опосредовано играют важную роль. Учитывая перспективные достижения в области медицины - можно обнаружить РС до появления симптомов, а также предпринять профилактические меры. Данный обзор направлен на изучение этиологии, потенциальных патогенов, патофизиологию, клинику, диагностику и лечение рассеянного склероза. Цель: обзорной статьи заключается в глубоком изучении большого количества научного материала, посвященных этиопатогенетическим факторам развития рассеянного склероза и новым подходам терапии. Материалы и методы исследования. Работа посвящена глубокому изучению более 60 научных работ за последние годы, частных рассеянному склерозу. Результаты исследования. Обзор изученного материала показал, что рассеянный склероз оказывает значительное влияние как на зрительные и когнитивные функции, так и на двигательные нарушения вплоть до инвалидизации. Заключение. Несмотря на клинические варианты рассеянного склероза, заболевание варьируется у различных пациентов, зависит от локализации и тяжести повреждения нервных волокон. Имеющиеся достижения в изучении этиологии и методов лечения РС, является хорошим фоном для разработки более совершенных и эффективных методов лечения.

**TARQOQ SKLEROZ RIVOJLANISHINING ZAMONAVIY ETIOPATOGENETIK OMILLARI VA  
DAVOLASHNING YANGI YONDASHUVLARI****S. Z. Hakimova**

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, Oʻzbekiston

Izoh. Tarqoq skleroz - miyelinning autoimmun shikastlanishi natijasida kelib chiqadigan yalligʻlanishli neyrodegenerativ kasallik. Tarqoq skleroz bilan kasallanish dunyo boʻylab ortib borib ijtimoiy-iqtisodiy muammolarni keltirib chiqarmoqda. Kasallikning etiologiyasi toʻliq oʻrganilmagan boʻlsa ham, murakkab gen-atrof-muhit oʻzaro taʼsiri deyarli muhim rol oʻynaydi. Tibbiyot sohasidagi istiqbolli yutuqlarni hisobga olgan holda, tarqoq sklerozni erta tashxislash mumkin, bu esa profilaktika choralarini oʻrganishga yordam beradi. Ushbu sharhda tarqoq sklerozning etiologiyasi, patofiziologiyasi, klinik koʻrinishi, diagnostikasi va davolash usullari muhokama qilinadi. Maqsad. Soʻngi 5 yil ichida tarqoq skleroz boʻyicha katta miqdordagi ilmiy materiallarni chuqur oʻrganish. Materiallar va tadqiqot usullari. Ushbu tadqiqotda tarqoq skleroz kasalligi boʻyicha 60 dan ortiq ilmiy ishlar koʻrib chiqildi. Tadqiqot natijalari. Oʻrganilgan adabiy materialning tahlili shuni koʻrsatdiki, tarqoq skleroz koʻruv va kognitiv funktsiyalar, hamda harakat buzilishlariga, shu jumladan nogironlikka olib kelishi mumkin. Xulosa. Tarqoq sklerozning klinik oʻzgarishiga qaramay, kasallik bemorlar orasida farq qiladi va asab shikastlanishining joylashishi va ogʻirligiga bogʻliq. Kasallikning etiologiyasi va davolashni tushunishdagi yutuqlar yanada ilgʻor va samarali davolash usullarini ishlab chiqish uchun yaxshi imkoniyatdir.

**MODERN ETIOPATHOGENETIC FACTORS OF MULTIPLE SCLEROSIS DEVELOPMENT AND NEW  
APPROACHES TO ITS TREATMENT****S. Z. Khakimova**

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory neurodegenerative disease resulting from an autoimmune damage of myelin. The incidence of multiple sclerosis is increasing worldwide, leading to socioeconomic problems. The etiology of the disease is not fully understood, although complex gene-environment interactions almost certainly play a significant role. Given the promising advances in medicine, it is possible to diagnose MS increasingly early that helps to study preventive strategies. This review discusses the etiology, pathophysiology, clinical features, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. Purpose of review. To study deeply a large amount of scientific material on multiple sclerosis over the past 5 years. Materials and methods. In this article, a review study of more than 60 scientific papers in recent years on multiple sclerosis was conducted. Results of the study. The analysis of the studied material has shown that multiple sclerosis has a significant impact on both visual and cognitive functions, as well as on motor impairments, including disability. Conclusion. Despite the clinical types of multiple sclerosis, the disease varies in different patients and depends on the location and severity of nerve fiber damage. The current advances in the study of the etiology and treatment of MS bode well for the development of better and more effective therapies.

**Введение.** Рассеянный склероз (РС) является глобальной проблемой здравоохранения, затрагивающей значительное количество людей во всем мире. Воспаление, демиелинизация, глиоз (рубцевание) и гибель нейронов – все это компоненты рассеянного склероза, хронического аутоиммунного заболевания, поражающего центральную нервную систему (ЦНС). Демиелинизация и нейродегенерация при РС является следствием повреждающего действия аутоиммунных реакций, нейровоспаления, эксайтотоксичности и окислительного стресса [38].

В настоящее время людей с РС насчитывается около 3 млн, возраст встречаемости от 20 до 40 лет, причём у женщин начинается в среднем на 1–2 года раньше, чем у мужчин [5].

Заболевание отличается вариабельностью патогенетических механизмов, с преобладанием воспалительного поражения белого вещества и аксональной дегенерацией, что обуславливает различие в проявлении клинической картины и течения болезни не только среди различных больных, но даже у одного пациента, тем самым затрудняя постановку диагноза, а также контроль прогрессирования заболевания [31].

Этиология РС остается неясной, его можно рассматривать как мультифакторное заболевание, включая генетическую предрасположенность в сочетании с воздействием окружающей среды. Основная гипотеза заключается в том, что иммунная система начинает атаковать миелин, что приводит к воспалению и повреждению нервных волокон. Главной мишенью атак при РС являются миелинизированные аксоны, которые могут вызвать различную степень повреждения как миелиновой оболочки, так и самого аксона [46].

Продолжительное влияние такого аутоиммунного воздействия приводит к широкому спектру неврологических симптомов, таких как: спастичность, мышечная слабость, ухудшение зрения, дисфункция мочевого пузыря и кишечника, атаксия, сенсорные нарушения, снижение когнитивных способностей и психоэмоциональное нарушение [22].

В этом обзоре рассматриваются возможные патофизиологические причины рассеянного склероза, клинические проявления, методы диагностики и лечения, подчеркивая достижения в терапии, что улучшает всесторонний анализ и понимание рассеянного склероза.

**Этиология и патофизиология.** Точная этиология рассеянного склероза остается недоказанной, однако факторы, участвующие в патогенезе, в целом сгруппированы на 3 категории: генетические, иммунные и факторы окружающей среды.

РС не является наследственным заболеванием, но генетика влияет на развитие заболевания, что подтверждается повышенной восприимчивостью, наблюдаемой у лиц с семейной предрасположенностью к заболеванию [11].

Ransohoff R. M. и соавторы отмечают, что в 10–15% случаев заболевание встречается у родственников первой степени родства с пациентами с РС, но достоверная схема наследования неизвестна [47].

Генетическая предрасположенность связана с генетическим полиморфизмом в генах человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), которые приводят к нарушению преимущественно в системе иммунорегуляции. Было обнаружено, что несколько генетических маркеров: HLA-DR2+, HLA-DQ6, DQA0102 и DQB10602, HLA-DRB1 и DRB1\*1503, включая HLA-DRB1\*1501, коррелируют с повышенной восприимчивостью к рассеянному склерозу. Гены этой группы неправильно выполняют свою основную функцию – контроль толерантности и регуляторных механизмов при РС [7]. Отмечается, что носительство аллеля DRB1\*1501 связано с трехкратным увеличением риска развития рассеянного склероза [2].

К факторам окружающей среды относят: дефицит инсоляции в раннем возрасте и витамина D, инфекции, ожирение в детском возрасте, стресс, курение табака [57]. Считается, что из-за образования оксида азота (NO) и угарного газа (CO) курение является фактором риска РС. NO являясь токсичным растворимым газом, в патологических концентрациях может повреждать нейроны и олигодендроциты.

Перекисное окисление липидов и повреждение митохондрий, вызванные NO, могут привести к апоптозу олигодендроцитов, дегенерации аксонов и демиелинизации [25]. По данным исследований, воздействие CO приводит к блокированию процессов оксигенации тканей, деградации основного белка миелина и повреждению аксонов, а также к последующей воспалительной реакции, включая активацию микроглии и инвазию CD4+ лимфоцитов в ЦНС, что приводит к демиелинизации [59].

На возникновение РС также может влиять и диета. Исследования показали значительную отрицательную связь между риском развития РС и употреблением большого количества рыбы в рамках средиземноморской диеты, и положительную связь между высоким потреблением животного жира и ожирением у девочек-подростков с риском РС [55].

Витамин D, помимо гомеостаза кальция, также играет роль в экспрессии генов и участвует в регуляции иммунитета, запланированной гибели (апоптоза) В-лимфоцитов, в подавлении провоспалительных цитокинов: IFN- $\gamma$  и IL-2, а также синтезе интерлейкина 10 (IL-10) [21].

По данным авторов, у большинства пациентов с РС данные результатов витамина D составляют менее 25–40 нг/мл, при норме 80 нг/мл [20]. Однако, результаты клинических исследований, оценивающие влияние витамина D на улучшения состояния пациентов, не показали значимых результатов [61].

В этой связи нужно отметить, что дефицит витамина D и ожирение, сопряжены еще и с ранним половым созреванием и наступлением менархе, что коррелирует с повышенным риском РС в подростковом возрасте у девочек [51].

Все эти факторы риска, включая стресс, в той или иной степени связаны с изменением состава микробиоты кишечника. Кишечная микробиота выполняет защитную и метаболическую функции, поддерживая нормальные физиологические процессы [1].

Микробиом кишечника у пациентов с РС характеризуется умеренным дисбиозом, влияя на иммунологические реакции и прогрессирование заболевания, с истощением противовоспалительных и обогащением провоспалительных микроорганизмов. Иммуный дисбаланс приводит к повышению проницаемости кишечника и ГЭБ, воспалению и нарушению связей между кишечником и мозгом, что способствует как возникновению, так и прогрессированию РС [10]., это подтверждается выявленными различиями микробиома кишечника у пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим типами РС. При этом, выраженность дисбиоза возрастает по мере увеличения длительности и прогрессирования заболевания [56].

Theodosis-Nobelos P. и соавт. указывают что недостаток витаминов B6 и B12 также может служить значимой причиной возникновения РС. Витамин B6 участвуя в удалении гидроксильных радикалов, может снижать риск повреждения миелина, а витамин B12 является важным фактором в образовании компонентов миелиновой оболочки [58].

Следовательно, дефицит данных витаминов опосредованно приводит к недостатку метионина и S-аденозилметионина, что ассоциируется с демиелинизацией. Результаты исследований показали, что применение витамина B12 облегчает клиническое течение РС, улучшая качество жизни [42].

Отмечается, что как вирусы, так и патогенные бактерии, в том числе –*Streptococcus pneumoniae*, s. *Staphylococcus aureus*, s. *Mycoplasma pneumoniae*, s. *Chlamydia pneumoniae* являются факторами риска возникновения РС у генетически предрасположенных лиц [16, 23].

Появляется все больше доказательств, подтверждающих вирусную этиологию РС, включая эффективность терапии интерфероном и чрезмерное обнаружение вирусных антигенов и нуклеиновых кислот в сравнении со здоровыми пациентами. Наибольшая связь с РС выявлена для вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), вирусов герпеса человека 1-го и 6-го типа и ретровирусов. Эти вирусы нарушая регуляцию иммунной системы могут вызывать и рецидивы РС.

ВЭБ увеличивает риск рассеянного склероза по механизму молекулярной мимикрии. Считается, что иммортализация и/или трансформация В-клеток, индуцированная ВЭБ, играет важную роль в развитии заболевания [45].

По данным международных исследований, перенесенное заболевание COVID-19 может также усугублять симптомы РС, за счет активации иммунных реакций и воспалительных процессов [34].

Специфические антитела к S-белку вируса SARSCoV-2 перекрестно реагируют с основным белком миелина (Рис.1), что позволяет предположить возможность отсроченного постковидного развития РС. Вирус SARS-CoV-2 способен проникать в ЦНС по обонятельному нерву, что может привести к определённым последствиям, так как эндотелиальные

клетки, астроциты, олигодендроциты – экспрессируют рецепторы АПФ-2, через которые вирус ковида может проникать в клетки и заражать их. Вирус используя свой белок, проникает в Т-лимфоциты человека, вызывая их гибель и, следовательно, иммунодефицит [63].

**Иммунология.** Известно, что РС это аутоиммунное заболевание. Аутоиммунная реакция приводит к возникновению воспаления, демиелинизации и повреждению аксонов внутри ЦНС [53].

Важную роль в этом процессе играют аутореактивные Т-клетки, включая субпопуляции Th1 и Th17, провоцируя иммунологический ответ [6].

Весь этот процесс можно выделить на несколько взаимосвязанных стадий:

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

В основе механизма развития РС лежит четвёртый тип гиперчувствительности (клеточно-опосредованный).

Наиболее разработанной концепцией при активации Т лимфоцитов является молекулярная мимикрия, где в роли антигена предполагается участие вирусных белков, сходных по структуре с аутоантигенами нервных клеток [3].

Активированный миелином Т-лимфоцит начинает продуцировать цитокины: IL-1, IL-6, ФНО и интерферон гамма (IFN $\gamma$ ), и на клетках ГЭБ появляются рецепторы для привлечения других иммунных клеток. Цитокины расширяют сосудистую стенку, позволяя иммунным клеткам поступать в ЦНС и повреждать олигодендроциты. Данный специфический цитокиновый профиль способствует активации локального воспалительного процесса, путем привлечения и активации макрофагов, цитотоксических лимфоцитов и В-лимфоцитов [4]. В-лимфоциты начинают синтезировать антитела, которые будут маркерами на белок миелиновой оболочки. К помеченным белкам подходят макрофаги и начинают фагоцитировать олигодендроциты, в результате появляются очаги склероза, т.е. рубцовой ткани (бляшки).

При РС такие аутоиммунные атаки происходят волнообразно. После атаки на олигодендроциты в зону конфликта поступают регуляторные Т-клетки, чтобы подавить и снизить интенсивность воспалительного процесса, т.е. запускается процесс ремиелинизации [12]. При этом, вновь образованный миелин по своим функциональным свойствам значительно уступает исходному, а повреждения становятся необратимыми и аксоны разрушаются, что приводит к формированию стойкой неврологической симптоматики [24].

**Клиника.** Рассеянный склероз проявляется широким спектром симптомов, отражающих мультифокальное поражение ЦНС. Течение и разнообразие симптомов зависят от тяжести, локализации и степени повреждения тканей, кроме этого симптомы сильно отличаются у разных пациентов [13].

Границы сенсорных нарушений у пациентов РС часто бывают нечеткими, изменчивыми и не строго локализованными. Сенсорные нарушения часто проявляются в виде онемения, ползания мурашек, парестезии в различных частях тела, чувства куртки и корсета в области туловища и зуда [29].

Двигательные нарушения включают мышечную слабость, спастичность (повышенный мышечный тонусом и скованность), а также координационные расстройства: атаксию, интенционное дрожание, скандированную речь. Среди тазовых расстройств наиболее часто

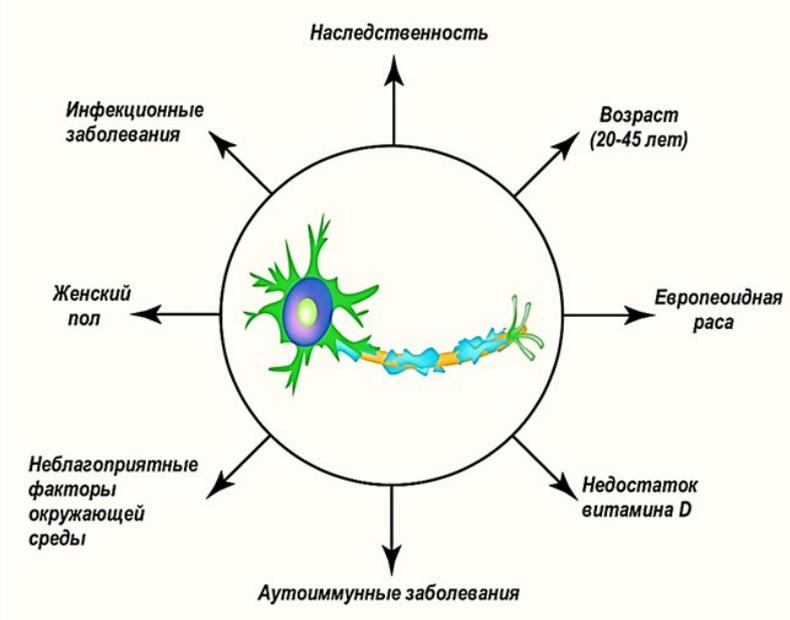


Рис. 1. Факторы риска развития рассеянного склероза.

встречается констипация, задержка мочеиспускания, императивные позывы или недержание мочи [17].

Зрительные нарушения могут проявляться в виде ретробульбарного неврита, который характеризуется снижением остроты зрения, могут быть центральные и периферические скотомы, сужение полей зрения, боль в глазах, нарушение цветового восприятия, а также диплопия. Может отмечаться и поражение вестибулярного нерва в начальных стадиях заболевания, который проявляется приступами головокружения, рвотой и нистагмом [52].

Когнитивные нарушения проявляются в виде когнитивной дисфункции: снижение памяти, внимания и навыков решения сложных проблем [41].

У пациентов наблюдается эмоциональная неустойчивость, тревожность, резкая раздражительность, эйфория, депрессивные состояния, обычно связанные с трудностями, вызванными заболеванием [37, 54]. Также у них могут возникнуть проблемы с речью, включая дизартрию; также могут быть нарушения связанные с приемом пищи (дисфагия) [43].

В клинической картине РС различают следующие варианты:

- рецидивирующе-ремиттирующий (РРРС)
- вторично-прогрессирующий (ВПРС)
- первично-прогрессирующий (ППРС)

Ремиттирующий рассеянный склероз является наиболее частым наблюдаемым подтипом рассеянного склероза. У пациентов наблюдаются интермиттирующие эпизоды, характеризующиеся рецидивом или усилением неврологических симптомов [32].

Пережив эти рецидивы, люди вступают в фазу ремиссии. В этой фазе пациенты обычно переживают периоды стабильности, что повышает качество их жизни. Однако при повторном рецидиве заболевание может проявиться новыми симптомами или привести к ухудшению ранее существовавших [35].

Вторично-прогрессирующий (ВПРС) часто возникает после начальной фазы РРРС [64]. Заболевание постепенно переходит от воспалительного процесса, наблюдаемого при РРРС, к стадии, которая неуклонно прогрессирует. Хотя ВПРС может проявляться периодическими рецидивами – они менее часты и имеют меньшую степень поражения [18].

Пациенты с ВПРС могут сталкиваться с интервалами стабильности или преходящим улучшением состояния, иногда называемые плато. Однако эти явления часто затмеваются прогрессирующим ухудшением состояния [28].

Первично-прогрессирующий рассеянный склероз представляет собой сравнительно редкую форму рассеянного склероза. Эта форма не имеет характерной картины четко выраженных рецидивов и ремиссий, но при этом наблюдается непрерывное ухудшение состояния и увеличение инвалидности с момента появления первых признаков РС (Рис. 2). Пациенты с ППРС испытывают больше проблем с моторными функциями и сохранением трудовой деятельности. [27].

ППРС содержит меньше воспалительных клеток, чем при РРРС. Соответственно, пациенты имеют меньше участков склероза, чем люди с рецидивирующим РС. Однако при ППРС наблюдается больше поражений в спинном мозге, чем в головном. Если при рецидивирующих формах женщины заражаются в 2-3 раза чаще, чем мужчины, то при ППРС число женщин и мужчин примерно

одинаково; средний возраст начала заболевания при ППРС примерно на 10 лет позже, чем при рецидивирующем РС [39].

**Диагностика.** Точный диагноз РС основывается на неврологическом обследовании с использованием методов визуализации, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ), люмбальная пункция, вызванных потенциалов и анализа образцов крови [36].



Рис. 2. Синдромы, встречающиеся при рассеянном склерозе.

МРТ сканирование с контрастированием особенно ценно, поскольку оно эффективно подчеркивает структуры поражения [50].

Наиболее современным и информативным методом, позволяющим визуализировать нейрональные слои сетчатки и зрительного нерва, является оптическая когерентная томография (ОКТ). Этот неинвазивный метод получения изображений сетчатки с помощью инфракрасного излучения позволяет быстро и точно оценить ее структуру.

Исследование цереброспинальной жидкости, включает определение олигоклональных антител к компонентам миелина может указывать на воспаление в ЦНС [44].

Тест вызванных потенциалов, включающий зрительные, слуховые и соматосенсорные вызванные потенциалы, используется для оценки нервной проводимости, тем самым дает информацию о демиелинизации зрительного нерва и ЦНС [62].

Применяются также критерии Мак-Дональда (2017) – это комплекс клинических, радиологических и лабораторных данных, которые используются для постановки диагноза рассеянного склероза [60].

**Лечение.** В настоящее время используются препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), преследующие три основные цели: контроль воспаления, снижение частоты рецидивов и замедление прогрессирования заболевания [15]. Однако, они менее эффективны при прогрессирующих типах РС, причем у некоторых пациентов могут наблюдаться побочные реакции; кроме того, стоимость препаратов может ограничить их доступность. Следовательно, выбор их обсуждается вместе с пациентом, но прием их обязателен. ПИТРС существуют в различных формах: инъекционные препараты – глатирамера ацетат (копаксон) и интерферон бета, пероральные препараты – финголимод (Гилениа) и диметилфумарат (Текфидера) [48], а также моноклональные антитела на основе инъекций – натализумаб, окрелизумаб и алемтузумаб [26]. По данным исследований, пероральный прием сипонимода оказался многообещающим в уменьшении течения нарушений при вторично-прогрессирующем РС [49].

Лекарственные средства, модифицирующие течение РС, делятся на препараты умеренной эффективности и высокоэффективные препараты (HEAT-high efficacy agent treatments). Для лечения РС были предложены две основные стратегии их применения.

Первая стратегия в лечении РС – это подход «лечение до цели» или многоуровневое наращивание, то есть лечение начинают с более низкой начальной эффективности лечения (LITE) и резервируют HEAT для обострения. Вторая стратегия заключается в начале терапии с HEAT [9].

LITE начинается с лечения такими препаратами, как интерфероны, глатирамер, терифлуномид или фумараты. Затем тщательный мониторинг ответа на лечение. При продолжающейся активности заболевания или прогрессирующем неврологическом дефиците осуществляют переход к HEAT: натализумаб, моноклональные антитела к CD20, алемтузумаб, модуляторы рецепторов S1P или кладрибин [14]. Применение HEAT на самых ранних стадиях РС позволяет использовать теоретическое окно возможностей для максимального противовоспалительного эффекта. В то время как LITE-стратегия больше похожа на исправление ошибок и может приводить к необратимому повреждению, по крайней мере, у некоторых пациентов. Разработка стратегий снижения риска для натализумаба и HEAT с более благоприятными профилями безопасности, такими как лечение с истощением В-клеток, позволяет потенциально использовать HEAT на ранних стадиях РС [19].

Наряду с ПИТРС симптоматическое лечение имеет важное значение для улучшения качества жизни людей с РС, но оно не меняет течения заболевания.

Кортикостероиды широко используются для лечения острых симптомов и уменьшения воспаления во время рецидивов. Миорелаксанты, спазмолитики и обезболивающие препараты применяются при мышечных спазмах, дискомфорте и дисфункции мочевого пузыря [8].

**Трансплантация стволовых клеток как метод лечения РС.** Трансплантация стволовых клеток крови является радикальным, но высокоэффективным методом лечения РС. 80% пациентов остаются здоровыми в течение длительного времени или даже навсегда после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Лечение особенно подходит для молодых людей с агрессивными формами заболевания [40].

Методика состоит в применении химиотерапевтических препаратов, которые разрушают иммунокомпетентные клетки пациентов, включая и Т-клетки, далее пациенты получают трансплантацию собственных стволовых клеток крови, которые были собраны до химиотерапии. Организм использует эти клетки для создания совершенно новых клеток иммунной системы, лишённых аутореактивности [33].

Исследователи из Цюрихского университета подробно изучили, как после такого лечения восстанавливается иммунная система. Анализ иммунных клеток 27 пациентов с РС, получавших терапию стволовыми клетками, показал, что эти клетки пережили химиотерапию. Однако они были повреждены настолько, что в дальнейшем не смогут вызывать аутоиммунную реакцию [30].

**Заключение.** Рассеянный склероз остаётся социально-значимым заболеванием с высоким уровнем стойкой утраты трудоспособности лиц молодого и среднего возраста. Несмотря на достигнутый успех в изучении РС все же патогенез остаётся дискуссионным.

В лечении рассеянного склероза ученые добились прогресса, что дает людям и их семьям надежду и облегчает борьбу с этим заболеванием. Сочетание препаратов, изменяющих течение РС, диеты и физической активности – современная концепция в изменении тяжести заболевания. Но несмотря на этот прогресс, поиск лучших методов лечения продолжается.

В связи с отсутствием убедительных биомаркеров, трудностями лечения прогрессирующего рассеянного склероза, высокой стоимостью терапии, отсутствием исследовательских фондов – рассеянный склероз остается недостаточно изученным. Для решения этих трудностей необходимы сотрудничество, финансирование, доступность здравоохранения и инновации, что может улучшить будущее людей с этим сложным неврологическим заболеванием. Эти элементы имеют решающее значение для понимания рассеянного склероза и разработки более эффективных методов лечения.

#### Использованная литература:

1. Абдурасулова И.Н. Роль микробиоты кишечника в патогенезе рассеянного склероза. Часть 1. Клинические и экспериментальные доказательства вовлечения микробиоты кишечника в развитие рассеянного склероза // Медицинский академический журнал. 2022. Т. 22. № 2. С. 9–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ108241>
2. Статинова Е.А., Н.В. Фоминова, В.С. Сохина актуальные аспекты этиологии и патогенеза рассеянного склероза Том 24, № 2, 2020)
3. Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В., Шакирзянова С.А. Применение церебролизина у больных рассеянным склерозом в стадии регресса обострения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2016. — Т. 116, №12. — С. 48-53.
4. Хайбуллин Т.И., Хабиров Ф.А., Девликамовна Ф.И., Бабичева Н.Н. Патогенетическая гетерогенность рассеянного склероза: ключ к пониманию клинического полиморфизма заболевания и разработке индивидуализированной терапии // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. — 2010. — Т. 43. (Вып. 1.) — С. 554-65.
5. Abdurasulova IN. Role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of multiple sclerosis. Part 1. Clinical and experimental evidence for the involvement of the gut microbiota in the development of multiple sclerosis. *Medical Academic Journal*. 2022;22(2):9–36. DOI: 10.17816/MAJ108241.
6. Al-ma'mouri, M. Y. A.- ma'mouri. (2024). Article Review: Multiple Sclerosis. *Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology*, 3(1), 177–186. <https://doi.org/10.55544/jrasb.3.1.29>
7. Baecher-Allan, C.; Kaskow, B.J.; Weiner, H.L. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron* 2018, 97, 742–768.
8. Berkovich RR. Acute multiple sclerosis relapse. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2016 Jun 1;22(3):799-814.
9. Bruce A.C. Cree, Hans-Peter Hartung, and Michael Barnett. New drugs for multiple sclerosis: new treatment algorithms. *Curr Opin Neurol* 2022, 35:262–270 DOI:10.1097/WCO.0000000000001063
10. Buscarinu MC, Fornasiero A, Romano S, et al. The contribution of gut barrier changes to multiple sclerosis pathophysiology. *Front Immunol*. 2019;10:1916. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01916.
11. Canto E, Oksenberg JR. Multiple sclerosis genetics. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018 Jan;24(1):75-9
12. Cavallo S. Immune-mediated genesis of multiple sclerosis. *Journal of Translational Autoimmunity*. 2020 Jan 1;3:100039

13. Christogianni A, Bibb R, Davis SL, Jay O, Barnett M, Evangelou N, Filingeri D. Temperature sensitivity in multiple sclerosis: an overview of its impact on sensory and cognitive symptoms. *Temperature*. 2018 Jul 3;5(3):208-23.
14. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1819–1828.
15. Corboy JR, Gross RH. Use of Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *Neuroimmunology: Multiple Sclerosis, Autoimmune Neurology and Related Diseases*. 2021:493-506.
16. Cossu D., Yokoyama K., Hattori N. *Bacteria-host interactions* 2018;9:2966
17. Costello F. Vision disturbances in multiple sclerosis. In *Seminars in neurology* 2016 Apr (Vol. 36, No. 02, pp. 185-195). Thieme Medical Publishers.
18. Cree BA, Arnold DL, Chataway J, Chitnis T, Fox RJ, Ramajo AP, Murphy N, Lassmann H. Secondary progressive multiple sclerosis: new insights. *Neurology*. 2021 Aug 24;97(8):378-88.
19. Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, et al. Long term evolution of multiplesclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol* 2016; 80:499–510.
20. Dhaiban S., Al-Ani M., Elemam N.M., AlAawad M.H., Al-Rawi Z., Maghazachi A.A. Role of peripheral immune cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Science*. 2021;3(1):12.
21. Disanto G, Morahan JM, Ramagopalan SV. Multiple sclerosis: risk factors and their interactions. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012;11(5):545–555. doi: 10.2174/187152712801661266.
22. El-Mansoury B, Laadraoui J, El Khiat A, El Hiba O, Jayakumar AR, Ferssiwi A, Bitar A. Ataxia in Multiple Sclerosis: From Current Understanding to Therapy. 2023; doi:10.5772/intechopen.112013
23. Fujinami RS, von Herath MG, Christen U, Whitton JL. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(1):80–94. doi: 10.1128/CMR.19.1.80-94.2006.
24. Gelfand JM. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:269–290. doi: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00011-X
25. Ghasemi N, Razavi Sh, Nikzad E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell J*. 2017; 19(1): 1-10.
26. Goldschmidt CH, Hua LH. Re-evaluating the use of IFN- $\beta$  and relapsing multiple sclerosis: safety, efficacy and place in therapy. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*. 2020 Jun 26:29-38.
27. Holloman JP, Axtell RC, Monson NL, Wu GF. The role of B cells in primary progressive multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*. 2021 Jun 7;12:680581.
28. Hughes SE, Macaron G. *Fast Facts: Multiple Sclerosis: A new era of disease modification and treatment*. Karger Medical and Scientific Publishers; 2021 May 5.
29. Janalipour K. Multiple sclerosis symptoms. In *Neurological Disorders and Imaging Physics, Volume 2: Engineering and clinical perspectives of multiple sclerosis* 2019 Nov 1 (pp. 5-1). Bristol, UK: IOP Publishing.
30. Josefina Ruder et al. Dynamics of T cell repertoire renewal following autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Sci. Transl. Med.* 14,eabq1693(2022).<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abq1693>
31. Khabirov F.A., Khaybullin T.I., Granatov E.V., Yakupov M.A., Shakirzanova S.R. Progressive forms of multiple sclerosis. *Practical Medicine*. 2018. Vol. 16, no. 10, P. 39-42.
32. Klineova S, Lublin FD. Clinical course of multiple sclerosis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2018 Sep 1;8(9):a028928.
33. Langelaar J van, R. M. van der Vuurst de Vries, M. Janssen, A. F. Wierenga-Wolf, I. M. Spilt, T. A. Siepman, W. Dankers, G. M. G. M. Verjans, H. E. de Vries, E. Lubberts, R. Q. Hintzen, M. M. van Luijn, T helper 17.1 cells associate with MS disease activity: Perspectives for early intervention. *Brain* 141,1334–1349 2018.
34. Lima M., Aloizou A.M., Tsouris Z., Bogdanos D.P., Baloyannis S.J. Dardiotis E. Coronaviruses and their relationship with multiple sclerosis: is the prevalence of multiple sclerosis going to increase after the Covid-19 pandemic? *Rev. Neurosci*. 2022;33(7):703–720.
35. Lizarraga AA, Sheremata WA. Multiple Sclerosis: Clinical Features, Immunopathogenesis, and Treatment. *Inflammatory Disorders of the Nervous System: Pathogenesis, Immunology, and Clinical Management*. 2017:25-75.
36. Ma Y, Zhang C, Cabezas M, Song Y, Tang Z, Liu D, Cai W, Barnett M, Wang C. Multiple sclerosis lesion analysis in brain magnetic resonance images: techniques and clinical applications. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*. 2022 Feb 16;26(6):2680-92.
37. Malivoire BL, Hare CJ, Hart TL. Psychological symptoms and perceived cognitive impairment in multiple sclerosis: The role of rumination. *Rehabilitation psychology*. 2018 May;63(2):286.
38. Miller E., Wachowicz B., Majsterek I. Advances in antioxidative therapy of multiple sclerosis // *Curr. Med. Chem*. 2013. Vol. 20, No. 37. P. 4720–4730. DOI: 10.2174/09298673113209990156
39. Mostafa Mohammadi. *Journal of Multiple Sclerosis* 2021, Vol.8, Issue 1, 01-08 Brief Note on Multiple Sclerosis.
40. Muraro P.A, Martin R., G. L. Mancardi, R. Nicholas, M. P. Sormani, R. Saccardi, Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 13,391–405 (2017)
41. Nazari N, Sadeghi M, Ghadampour E, Mirzaeefar D. Transdiagnostic treatment of emotional disorders in people with multiple sclerosis: randomized controlled trial. *BMC psychology*. 2020 Dec;8(1):1-1.
42. Nozari E., Ghavamzadeh S., Razazian N. The effect of vitamin B12 and folic acid supplementation on serum homocysteine, anemia status and quality of life of patients with multiple sclerosis. *Clin. Nutr. Res*. 2019;8(1):36–45
43. Printza A, Triaridis S, Kalaitzi M, Nikolaidis I, Bakirtzis C, Constantinidis J, Grigoriadis N. Dysphagia prevalence, attitudes, and related quality of life in patients with multiple sclerosis. *Dysphagia*. 2020 Aug;35:677-84.
44. Prokaeva A.I., Arkhipov I.E., Dorchinets E.E., Korobko D.S., Malkova N.A. Multiple sclerosis: modern diagnostic markers and prognostic factors of disease progression. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific*

- Medical Journal. 2024;44(1):39–51. doi: 10.18699/SSMJ20240105
45. Rachael E. Tarlinton, Ekaterina Martynova, Albert A. Rizvanov, Svetlana Khaiboullina and Subhash Verma. Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Viruses* 2020, 12(6),643; doi.10.3390/v12060643
  46. Ramaglia V, Rojas O, Naouar I, et al. The ins and outs of central nervous system inflammation—lessons learned from multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2021;39:199–226
  47. Ransohoff R.M., Hafler D.A., Lucchinetti C.F. Multiple sclerosis – a quiet revolution. *Nat. Rev. Neurol.* 2015;11(3):134–142
  48. Raza M. Disease Modifying Therapies in Multiple Sclerosis: A Review. *Nepal Journal of Neuroscience.* 2023 Apr 1;20(2).
  49. Regner-Nelke L, Pawlitzki M, Willison A, Rolfes L, Oezalp SH, Nelke C, Kölsche T, Korsen M, Grothe M, Groppe S, Luessi F. Real-world evidence on siponimod treatment in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Neurological Research and Practice.* 2022 Dec;4(1):1-1.
  50. Rovira À, Auger C. Beyond McDonald: updated perspectives on MRI diagnosis of multiple sclerosis. *Expert Review* 3;21(8):895-911.
  51. Salpietro V., Polizzi A., Recca G., Ruggieri M. The role of puberty and adolescence in the pathobiology of pediatric multiple sclerosis. *Mult. Scler. Demyelinating Disord.* 2018;3:2.
  52. Serra A, Chisari CG, Matta M. Eye movement abnormalities in multiple sclerosis: pathogenesis, modeling, and treatment. *Frontiers in neurology.* 2018 Feb 5;9:31.
  53. Shen D, Liu K, Wang H, Wang H. Autophagy modulation in multiple sclerosis and experimental autoimmune and encephalomyelitis. *Clinical Experimental Immunology.* 2022 Aug 1;209(2):140-50.
  54. Silveira C, Guedes R, Maia D, Curral R, Coelho R. Neuropsychiatric symptoms of multiple sclerosis: state of the art. *Psychiatry investigation.* 2019 Dec;16(12):877.
  55. Stoiloudis P., Kesidou E., Bakirtzis C., Sintila S-A., Konstantinidou N., Boziki M., Grigoriadis N. The role of diet and interventions on multiple sclerosis: a review. *Nutrients.* 2022; 14(6):1150
  56. Takewaki D, Suda W, Sato W, et al. Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of multiple sclerosis. *PNAS.* 2020;117(36):22402–22412. DOI: 10.1073/pnas.2011703117
  57. Tarlinton R.E., Khaibullin T., Granatov E., Martynova E., Rizvanov A., Khaiboullina S. The interaction between viral and environmental risk factors in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(2):303.24.
  58. Theodosios-Nobelos P., Rekka E.A. Efforts towards repurposing of antioxidant drugs and active compounds for multiple sclerosis control. *Neurochem. Res.* 2023;48(3):725–744.
  59. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D, Zhang J, Gimotty P. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(37):13660–13665. doi: 10.1073/pnas.0405642101
  60. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. (2017) *The Lancet. Neurology.* doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
  61. Wasnik, S.; Sharma, I.; Baylink, D.J.; Tang, X. Vitamin D as a Potential Therapy for Multiple Sclerosis: Where Are We? *Int. J. Mol.Sci.* 2020, 21, 3102.
  62. Wuschek A, Bussas M, El Hussein M, Harabacz L, Pineker V, Pongratz V, Berthele A, Zimmer C, Hemmer B, Kirschke JS. Somatosensory evoked potentials and magnetic resonance imaging of the central nervous system in early multiple sclerosis. *Journal of Neurology.* 2023 Feb;270(2):824-30.
  63. Ximeno-Rodríguez I, Blanco-delRío I, Astigarraga E., Barreda-Gómez G. Acquired immune deficiency syndrome correlation with SARS-CoV-2 N genotypes. *Biomed. J.*2023;100650. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2023.100650>.
  64. Zeydan B, Kantarci OH. Progressive forms of multiple sclerosis: distinct entity or age-dependent phenomena. *Neurologic Clinics.* 2018 Feb 1;36(1):163-71