

Д. В. МАЛЬЦЕВ (Киев)

**НЕРЕШЁННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ
РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА: ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ,
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

Институт иммунологии и алергологии Национального медицинского университета
им. А. А. Богомольца <dmaltsev@ukr.net>

Рассеянный склероз – важная и нерешённая проблема современной неврологии. Несмотря на большое количество публикаций, в современной теории рассеянного склероза остаётся много проблем, без решения которых невозможен дальнейший прогресс в диагностике и лечении. В статье освещены неизученные вопросы патогенеза этой болезни и указаны наиболее перспективные направления исследований, результаты которых позволили бы оптимизировать существующие диагностические и терапевтические алгоритмы. Обсуждаются микробные триггеры, иммунопатологические механизмы, ассоциация с иммунодефицитом, эффективность иммунотерапии и побочные эффекты иммуносупрессантов, а также результаты дополнительной анти-микробной терапии.

Ключевые слова: рассеянный склероз, микробные триггеры, иммунодефицит, иммунотерапия.

Вступление. Демиелинизирующие заболевания нервной системы являются сложной и до конца нерешённой проблемой. Одной из самых тяжёлых, гетерогенных и непредсказуемых по течению и исходам демиелинизирующих болезней является рассеянный склероз (РС). Это распространённое аутоиммунное заболевание, проявляющееся рассеянными в месте и времени очагами демиелинизации в нервной системе, является важной современной медико-социальной проблемой, несмотря на огромные усилия, прилагаемые за последние десятилетия для её решения [58]. Частота РС в мире в настоящее время составляет 1:10 000, однако болезнь распространена неоднородно и существуют зоны, в которых РС встречается чаще. Несмотря на большое количество публикаций и достигнутый прогресс в понимании патогенеза, в современной концепции РС остаётся много принципиальных вопросов, на которые не получен исчерпывающий ответ. Важными открытиями последних десятилетий стали определение роли микробных факторов в инициации и поддержании аутоиммунного процесса, описание основных механизмов аутоиммунитета, которые могут быть мишенями для терапевтического воздействия, а также углубление понимания ассоциации болезни с иммунодефицитом. Накоплен большой опыт дифференциальной диагностики и описаны новые заболевания, которые могут имитировать РС по клиническим и нейровизуализационным признакам. Произошли революционные изменения в лечебных стратегиях, состоящие во внедрении эффективных иммунотерапевтических подходов как к купированию обострений заболевания, так и профилактике экзacerbаций аутоиммунного процесса в будущем. Тем не менее за последнее десятилетие произошло своеобразное разобщение достижений микробиологии и иммунологии в области РС и действующих клинических рекомендаций по ведению больных, которые остаются консервативными и во многих аспектах не соответствуют современному пониманию проблемы. В настоящей публикации освещены нерешённые вопросы патогенеза болезни и намечены наиболее перспективные направления исследований, результаты которых могут способствовать оптимизации существующих диагностических и лечебных алгоритмов.

Инфекционные агенты

Хотя имеются единичные сообщения о связи дебюта РС с вакцинацией, инфекционные факторы считают основными триггерами этой аутоиммунной болезни. Впервые было отмечено, что РС может быть ассоциирован с вирусом кори, поскольку у больных часто выявляют аномально высокий титр антител к этому вирусу. В настоящее время такое мнение можно считать архаичным, однако опубликованные недавно работы снова привлекли внимание к указанной ассоциации [8, 20]. Тем не менее полагают, что высокий титр антител к вирусу кори у больных РС может быть следствием поликлональной активации В-лимфоцитов под влиянием EBV [8]. Именно EBV рассматривают как основной триггер РС [42, 45]. Однако имеется много данных о роли других вирусов герпеса – HHV-6 и VZV [22, 23, 26, 27]. По-видимому, реже провокатором болезни может быть *M. pneumoniae* [124], а ещё реже – эндогенные ретровирусы [89]. Напротив, CMV-инфекция ассоциирована со сниженным риском развития РС и более благоприятным течением уже развившегося аутоиммунного заболевания [127]. Подобное положительное влияние ранее было описано у детей с HHV-7 по отношению к синдрому Уэста [85]. Относительно новыми являются данные о причастности HSV-1 к РС [39]. Описано как непосредственное воздействие вируса [34], так и опосредованное – через активацию других инфекционных агентов, особенно ретровирусов [89]. Таким образом, РС является довольно гетерогенным состоянием по провоцирующим факторам. Возможно, именно это и определяет клиническую неоднородность самого РС. Действительно, главным механизмом срыва иммунной толерантности рассматривают молекулярную мимикрию между антигенами микробных агентов и мозга, но степень такой мимикрии, как и принимающие участие антигенные детерминанты, существенно различается при каждой инфекции [30, 108, 109]. Вместе с тем показано, что инфекционные факторы не только запускают, но и поддерживают аутоиммунную реакцию при РС. Так, установлено, что реактивация вируса совпадает с обострениями болезни [52]. Пока ещё мало данных о влиянии микробного агента на клиническую картину и течение РС. Однако есть основания полагать, что вирус кори вызывает преимущественно первично-прогрессирующие формы болезни [20], а EBV и HHV-6 ассоциированы с рецидивирующе-ремиттирующим течением РС [11]. Тем не менее при HHV-6-инфекции удельный вес атипичных форм болезни больше, чем при EBV [91]. VZV, по-видимому, ассоциирован со вторично-прогрессирующим РС [87]. Не ясно, как влияют на течение РС *M. pneumoniae* и ретровирусы, как и комбинации микроорганизмов. Если эти данные будут подтверждены и изучены в последующих исследованиях, возможна разработка классификации РС в зависимости от инфекционного фактора. Также описаны случаи обратной связи – реактивации герпесвирусов под влиянием РС, например активации HSV-1 из гассерового ганглия в виде *herpes labialis* при демиелинизации в области тройничного нерва [107].

Следует помнить, что не только аутоиммунный процесс, но и сами вирусы способны индуцировать демиелинизацию, поражая шванновские клетки и индуцируя воспалительную реакцию. Так, описаны случаи мультифокального демиелинизирующего лейкоэнцефалита, вызванного HHV-6 и EBV, дифференциальная диагностика которых с РС была затруднена [9, 16, 22, 65, 83, 92] (рис. 1). Как известно, в последнее время альфа-герпесвирусы (HSV-1, HSV-2, VZV) также могут вызывать различные формы лейкоэнцефалита, хотя такие случаи встречаются редко.

Мы сообщали о четырёх случаях HHV-6-энцефалита, при которых необходимо было проводить тщательную дифференциальную диагностику с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией и РС [4]. VZV-васкулопатия мелких церебральных сосудов также напоминает РС по нейровизуализационным признакам, хотя очаги при этой патологии являются лакунарными инфарктами, а не бляшками демиелинизации (рис. 2). Мы наблюдали случай ошибочной диагностики РС у этих больных, что привело к назначению неадекватного лечения.

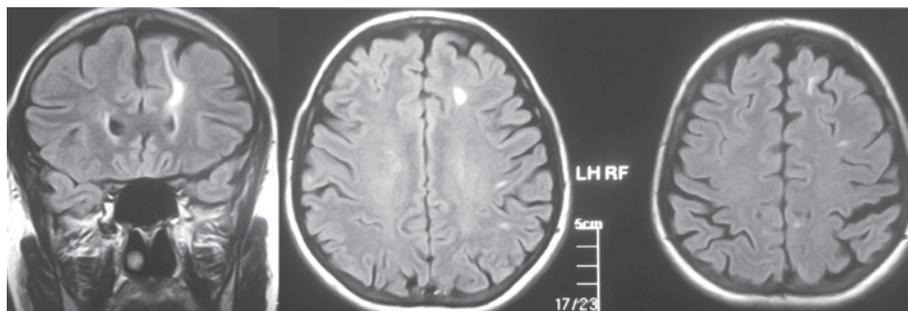


Рис. 1. Мультифокальный лейкоэнцефалит EBV-этиологии (собственное наблюдение)



Рис. 2. Васкулопатия мелких церебральных сосудов VZV-этиологии (собственное наблюдение):

1, 2 – очаги лакунарных инфарктов; 3, 5 – лейкоареоз; 4 – дилатация желудочковой системы (квадратом обозначена фокальная атрофия)

Мы описали реактивированную VZV-инфекцию у больного молодого возраста с поражением в дальнейшем спинного мозга, церебральных сосудов и зрительного нерва, напоминающую РС, однако имеющую обратную динамику патологического процесса [5]. К. Намапо и соавт. [48] сообщили о мультифокальном демиелинизирующем энцефалите, вызванном HSV-1, который имитировал РС по клиническим симптомам, МР-признакам и течению. Случаи ретробульбарного неврита описаны при EBV- [12] и HHV-6-инфекции [75]. VZV вызывает оптический неврит, который может быть ошибочно расценен как проявление дебюта РС. Мы сообщали о случаях HHV-6-лейкоэнцефалита, напоминающих атипичные формы РС, – марбургский вариант болезни с диффузной перивентрикулярной демиелинизацией (рис. 3) и концентрический склероз Балло (рис. 4) [4].

Таким образом, герпесвирусные нейроинфекции могут имитировать РС по клиническим и нейровизуализационным проявлениям, что требует проведения соответствующей дифференциальной диагностики.

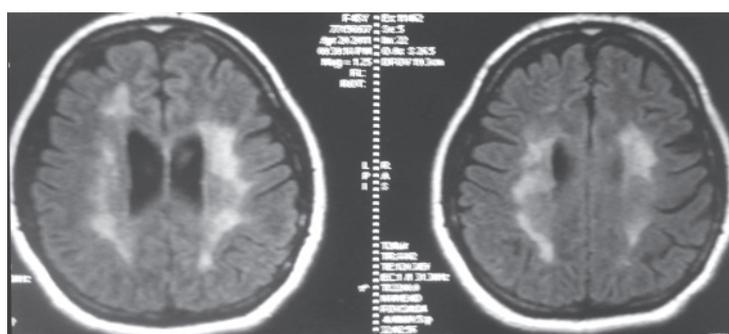


Рис. 3. Диффузный лейкоэнцефалит HHV-6-этиологии у больной с дефицитом миелопероксидазы фагоцитов (собственное наблюдение)

Е. Merelli и соавт. [76] рекомендуют разделять вирусные и аутоиммунные обострения при РС, особенно при HHV-6-инфекции, что важно для подбора адекватной терапии. Авторы описали сочетание РС с HHV-6-лейкоэнцефалитом, причём последний имитировал эксацербацию аутоиммунной болезни. R. L. Singhal и соавт. [103] сообщили о подостром HSV-1-энцефалите, развившемся на фоне РС, что сопровождалось появлением новых клинических симптомов и очагов на МРТ,

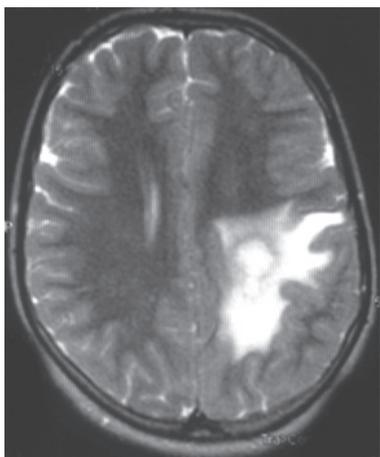


Рис. 4. Монофокальный крупноочаговый HHV-6-лейкоэнцефалит у больной с дефицитом миелопероксидазы фагоцитов (собственное наблюдение)

которые можно было принять за обострение аутоиммунной болезни. Недавно Pablo C. Juan и соавт. [63] сообщили о развитии VZV-миелита у больного РС, который вначале был ошибочно расценен как обострение аутоиммунной болезни, что привело к назначению неадекватного лечения и продольному распространению воспалительного очага по спинному мозгу с существенным нарастанием неврологического дефицита. Кроме того, поражения, связанные с VZV-васкулопатией, также могут формироваться уже на фоне существующего РС, что усложняет диагностику. В частности, J. N. Ratchford и соавт. [95] описали диффузную VZV-васкулопатию мелких церебральных артерий у больного РС, принимавшего финголимод, которая имитировала обострение аутоиммунного заболевания. Очень трудно было отличить очаги демиелинизации, обусловленные РС, от фокусов некроза мозга, опосредованных васкулопатией.

Как показывает опыт, у больных РС имеющиеся симптомы обычно автоматически связывают именно с аутоиммунным процессом, игнорируя клинико-инструментальные проявления возможной вирусной нейроинфекции. Необходимо разработать чёткие критерии дифференциальной диагностики вирусных и аутоиммунных атак при РС, что невозможно без рационального использования микробиологических и иммунологических тестов.

Иммунологические тесты

Основным в диагностике аутоиммунных болезней является проведение иммунологических тестов, с помощью которых выявляют специфический субстрат аутоиммунной реакции – аутоантител и аутореактивных клеток. Например, при ревматоидном артрите определяют антитела к циклическому цитруллиновому пептиду, а при системной красной волчанке – к двухспиральной ДНК. Вместе с тем при РС до сих пор не используются иммунологические тесты, а диагноз устанавливают по клинико-инструментальным данным. Это является существенным недостатком, поскольку связано с многочисленными диагностическими ошибками. Так, по данным M. Trojano, D. Paolicelli, такие ошибки встречаются по крайней мере в 5–10 % случаев [112]. Опубликовано немало работ, в которых анализируют наиболее типичные ошибки в диагностике РС. V. V. Brinar и соавт. [21] выделяют основные и второстепенные инфекционные заболевания, которые принимают за РС. К первым относят болезнь Уиппла, нейроборрелиоз, сифилис, ВИЧ-энцефалопатию, бруцеллёз, HHV-6-лейкоэнцефалит, гепатит С, микоплазменный энцефалит и болезнь Крейтцфельда – Якоба, ко вторым – болезнь кошачьей царапины, вызванную *Bartonella hensellae*, средиземноморскую лихорадку риккетсиозной этиологии и лептоспироз мозга. Следует помнить о прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, вызванной JC-вирусом, на что указывают M. Duruis и соавт. [38]. L. R. Veeravolu и соавт. [15] описали случай HTLV-1-нейроинфекции, напоминающий РС. J. R. Berger и соавт. [17] сообщили о менингоэнцефалите, вызванном вирусом Коксаки группы В, который напоминал РС. Более того, даже системную HSV-2-инфекцию можно принять за РС и допустить диагностическую ошибку, как это описывают W. V. White и соавт. [123].

К неинфекционным болезням, имеющим сходные с РС клинико-инструментальные признаки, следует отнести антифосфолипидный синдром [55], нейроформу синдрома Шегрена [110], оптическую невропатию Лебера [70, 117] (рис. 5), параинфекционные неврологические поражения [118], целиакию [73], полигландулярный аутоиммунный синдром [37], аденолейкодистрофию у

женщин-гетерозигот [105], узелковый периартериит [120], синдром Muckle – Wells [33] и некоторые случаи генетически детерминированного нарушения митохондриальной бета-оксидации [93]. Важной является дифференциальная диагностика с оптикомиелитом Девика и мультифазным диссеминированным энцефаломиелитом, поскольку терапия, модифицирующая течение РС, может быть вредной для таких больных [28].

М. Trojano, D. Paolicelli [112] указывают на необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики между РС и другими аутоиммунными болезнями (системной красной волчанкой, синдромом Шегрена, васкулитом, саркоидозом, болезнью Бехчета), инфекциями (нейроборрелиозом, сифилисом, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, HTLV-1-инфекцией, *herpes zoster*), генетической патологией (лизосомальными болезнями, адренолейкодистрофией), митохондриальными болезнями, CADASIL), метаболическими расстройствами (дефицит витамина B₁₂), опухолями (лимфома ЦНС), спинальными поражениями (дегенеративными болезнями, сосудистыми мальформациями).

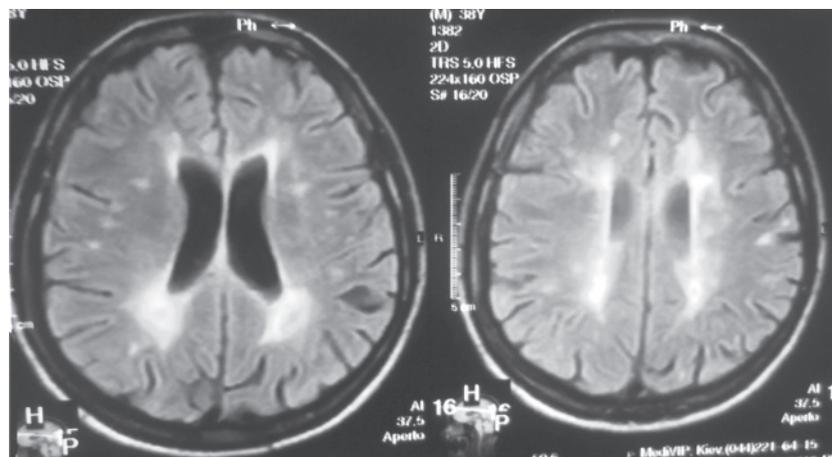


Рис. 5. Оптическая невралгия Лебера «плюс» с МР-картиной болезни, напоминающей РС (multiple sclerosis-like disease) (собственное наблюдение)

В настоящее время предложен специальный термин «болезнь, напоминающая РС» (multiple sclerosis-like disease), охватывающий все случаи различных заболеваний, при которых часто ошибочно устанавливают диагноз РС [37]. Только использование иммунологических тестов, объективизирующих специфический субстрат аутоиммунной реакции при РС, позволит избежать многочисленных диагностических ошибок и запоздалого назначения адекватной терапии.

Известны три механизма аутоагрессии при РС, каждый из которых можно оценить при лабораторных исследованиях. Эти тесты доступны в Украине, однако почти не используются на практике. Классическим является Th1-опосредованный путь, связанный с аутоантителами к основному белку миелина, заканчивающийся реакцией антителозависимой цитотоксичности в ткани ЦНС [30]. Позже был открыт механизм, опосредованный Th17, в результате которого в мозге накапливаются сенсibilизированные нейтрофильные гранулоциты (НГ) [116]. Также в патогенезе РС принимают участие специфические цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты, рестриктированные по молекулам HLA I [54, 59]. Есть основания полагать, что каждый механизм влияет как на характер очагов демиелинизации на МР-снимках, так и на течение и прогноз болезни, а также на чувствительность к препаратам терапии, модифицирующей течение РС. Однако эти связи ещё необходимо изучить, так как имеющихся данных недостаточно для выводов. Если такие связи будут детально охарактеризованы, мы получим несколько информативных диагностических и прогностических лабораторных тестов при РС. Ис-

пользование антител к аквапорину-4 для дифференциальной диагностики РС и оптикомиелита Девика является обнадеживающим сигналом для перспективного рационального применения иммунологических тестов при РС [56].

Кроме того, иммунологические тесты позволяют установить первичный иммунодефицит, осложнением которого может быть РС. В последнее время глубже стало понимание ассоциации РС, как и других аутоиммунных заболеваний, с первичным иммунодефицитом. Теория иммунодефицита является основной в объяснении причины аутоиммунитета в человеческом организме, поскольку имеет наибольшую доказательную базу.

G. Lamougeux и соавт. [71] рассматривали РС как мультиспецифическую иммунодефицитную болезнь ещё в 1977 г., подчеркивая, что это аутоиммунное осложнение может быть ассоциировано с разными иммунными дисфункциями. Теорией иммунодефицита можно объяснить семейные случаи РС [122], дебют болезни в молодом возрасте, реактивацию оппортунистических микроорганизмов, сочетание с другими аутоиммунными расстройствами, например буллёзным пемфигоидом [66], и чувствительность к иммунотерапии [41]. О причинной роли иммунодефицита свидетельствуют и результаты последних популяционных исследований. Так, Mette Nørgaard и соавт. [82] на большой выборке показали, что риск развития РС повышен у больных, часто принимавших препараты группы пенициллина или другие антибиотики для лечения инфекционных болезней. По мнению авторов, это указывает на то, что РС формируется преимущественно у часто и длительно болеющих, которые неоднократно использовали антибактериальные препараты.

Согласно нашему опыту, изолированный дефицит естественных киллеров (ЕК) и дефицит молекулы CD16 являются наиболее частым первичным иммунодефицитом, опосредующим развитие этого аутоиммунного осложнения. S. Koch и соавт. [67] в 2005 г. подтвердили ассоциацию РС с генетически детерминированным дефицитом ILT6 ЕК. Позже G. Kabalak и соавт. [64] показали связь этого первичного иммунодефицита с синдромом Шегрена, нейроформы которого напоминают РС. K. P. Wandinger и соавт. [121] выявили функциональный дефицит киллерных клеток у больных с РС, состоящий в аномально низкой продукции интерферонов I типа и ИЛ-2. Мы описали ассоциацию РС с семейным дефицитом больших гранулярных лимфоцитов, основу которых составляли ЕК [3], а также с дефицитом IgE [2]. E. Merelli и соавт. [77] показали, что во время обострения РС в спинномозговой жидкости отмечено очень низкое количество ЕК, что контрастировало с другими воспалительными заболеваниями ЦНС. Риск развития РС у больных с дефицитом ЕК можно объяснить сниженным надзором за эндогенными вирусами, выступающими провокаторами аутоиммунной реакции. Действительно, ядром клинической картины изолированного дефицита ЕК являются рецидивирующие герпесвирусные инфекции [86]. R. Rizzo и соавт. [99] недавно описали неэффективный ответ NK-клеток по отношению к HSV-1 у больных РС из-за нарушенной экспрессии KIR2DL2. Вместе с тем J. Нао и соавт. [49] показали, что резидентные ЕК в ЦНС в норме угнетают активность Th17, обеспечивая профилактику аутоиммунных осложнений при действии инфекционных триггеров. Поэтому ассоциацию дефицита ЕК и РС можно объяснить также нарушением иммунорегуляторных механизмов, препятствующих аутоагрессии. Кроме того, показано значение полиморфизма гена IRF5 как фактора высокого риска развития РС [115]. Как сообщают E. J. Münzel и соавт. [80], иногда РС может быть связан с первичной нейтропенией, мы также наблюдали схожий случай (рис. 6).

Такое сочетание может создавать препятствия для назначения средств профилактической терапии РС, угнетающих миелопоэз. Мы решили данную проблему назначением лечения базисными препаратами идиопатической нейтропении. Имеется четыре сообщения об ассоциации РС с дефицитом IgA [57, 88, 96, 114] и две публикации – о связи с первичным дефицитом компонента комплемента C2 [18, 113]. E. S. Resnick и соавт. [97] сообщили о случаях РС при общем вариабельном иммунодефиците, характеризующемся гипоимуноглобулинемией.

Мы наблюдали больного с изолированным дефицитом IgG1, у которого впоследствии развился РС. Этими ассоциациями можно объяснить эффективность внутривенной иммуноглобулинотерапии при РС у некоторых больных [68]. R. A. Clarke и соавт. описали РС в семье, у членов которой выявлен синдром Луи – Барра [31]. Существует несколько сообщений о связи РС с точечными мутациями в гене PTPRC, приводящими к дефициту CD45 [60]. F. Blanco-Kelly и соавт. [19] указали на ассоциацию РС с генетически детерминированной дисфункцией молекулы CD40. Позже E. A. Sokolova и соавт. [104] подтвердили такую ассоциацию среди жителей России. R. I. Mazzucchelli и соавт. [74] сообщили о полиморфизме гена рецептора ИЛ7 как о факторе риска развития РС.

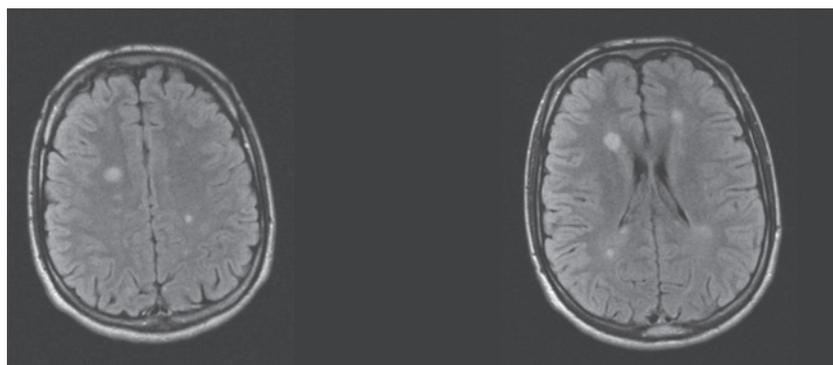


Рис. 6. Рассеянный склероз у больного с идиопатической нейтропенией (собственное наблюдение)

Более того, иногда иммунодефицит имитирует РС, что может стать причиной диагностической ошибки. M. K. Jensen и соавт. [62] описали EBV-положительную первичную лимфому ЦНС у монозиготных близнецов с общим вариабельным иммунодефицитом, которую было трудно отличить от РС по клинико-нейровизуализационным признакам. M. G. Hadfield и соавт. [47] сообщили о множественных очаговых поражениях мозга при хронической гранулематозной болезни, сходных с таковыми при РС. Описана также мультифокальная демиелинизация при мутации TNFRSF1A R92Q [51], первичной аутоиммунной полиэндокринопатии [37] и синдроме Muckle – Wells [33]. Нами установлено, что множественные очаги демиелинизации, вызванные HHV-6, можно наблюдать у больных с дефицитом миелопероксидазы фагоцитов [4]. Недавно описано два не известных ранее иммунодефицита, очень схожих на РС по клиническим и нейровизуализационным проявлениям. M. Henneke и соавт. [50] сообщили о мутации гена, кодирующего гликопротеин RNASET-2 из рода РНК-аз. Авторы отметили, что утрата функции белка может нарушать ангиогенез и это приводит к многоочаговому некрозу паренхимы мозга или гидролизу с дальнейшим накоплением одноцепочечной РНК и индукции ответа системы врождённого иммунитета с развитием демиелинизации. Другая форма иммунодефицита, синдром Aicardi – Goutieres, может имитировать РС у детей. Как сообщили G. I. Rice и соавт. [98], этот синдром связан с различными мутациями, нарушающими метаболизм РНК или синтез белков, предупреждающих самоактивацию клеток врождённого иммунитета мозга внутриклеточными компонентами.

Что касается связи вторичного иммунодефицита и РС, то следует выделить дефицит витамина D, приводящий к дисфункции регуляторных Т-клеток и повышенному риску аутоагрессии [100]. Влияние этого вторичного иммунодефицита объясняет географические различия в распространённости РС. В настоящее время рекомендуют витамин D₃ и кальций как вспомогательную терапию при РС [94], хотя эта стратегия не является общепризнанной. Вместе с тем ВИЧ может имитировать РС путём индукции мультифокальной энцефалопатии [32].

Таким образом, внедрение иммунологических тестов поможет в диагностике и лечении РС сразу на нескольких уровнях: в дифференциальной диагностике с инфекционными и неинфекционными заболеваниями, которые имеют сходную клинико-нейровизуализационную картину, в понимании механизма аутоиммунитета у конкретного больного, что может стать основой для оптимизации проводимой терапии, а также в идентификации причины РС путём диагностики первичного иммунодефицита. Поэтому проведение дальнейших исследований в данном направлении является весьма перспективным.

Лечебные стратегии

Внедрение иммунотерапии способствовало определённому прорыву в лечении РС, особенно рецидивирующей формы, которая встречается чаще всего. Несмотря на успешную апробацию большого количества препаратов, в настоящее время именно β -интерфероны и глатирамера ацетат составляют основу профилактической терапии РС. Эффективность глатирамера ацетата не превышает 30–40 % и его механизм действия направлен лишь на патогенез болезни, опосредованный Th1 [106]. β -Интерфероны действуют сразу на два механизма – Th1-опосредованный, уменьшая проницаемость гемато-энцефалического барьера и изменяя экспрессию ряда провоспалительных субстанций, и Th17-индуцированный, угнетая накопление сенсibilизированных НГ в ткани ЦНС [116]. По-видимому, эти различия объясняют более высокую эффективность β -интерферонов как средств базисной терапии РС, достигающую 60–70 % по данным некоторых исследований. Новым механизмом иммуномодулирующего воздействия β -интерферонов является угнетение экспрессии TLR-9, принимающего участие в патогенезе РС [13]. Однако механизм действия этих препаратов может быть шире, чем предполагается. Так, существует ряд исследований, в которых указывается на прямой противовирусный эффект β -интерферонов по отношению к герпетическим агентам у больных РС [10, 36, 43, 44, 53]. Более того, у больных, принимающих эти препараты, снижаются частота и тяжесть течения ОРВИ, что свидетельствует о более широком противовирусном потенциале терапии [84]. В соответствии с этим Т. Petersen и соавт. [90] наблюдали угнетение эндогенных ретровирусов HERV-H и HERV-W у больных РС под влиянием препарата β -интерферона. Н. Я. Спивак и соавт. [7] показали, что прямой противовирусный эффект β -интерферонов в зависимости от условий эксперимента в 10–100 раз выше, чем α -интерферонов, которые признаны как противовирусные агенты. Об эффективности β -интерферонов при дефиците ЕК стало известно ещё в 80-х годах прошлого столетия [14, 126]. J. Jaworska и соавт. [61] выявили способность HNV-6 угнетать продукцию эндогенных β -интерферонов в организме человека. Поэтому такие препараты можно рассматривать и как противомикробные агенты, и как средства базисной терапии иммунодефицита, что лежит в основе многих случаев РС. Необходимо больше таких препаратов с многоуровневым воздействием при РС, как β -интерфероны. Вместе с тем переносимость терапии обычно удовлетворительная. Гриппоподобный синдром и повышение сывороточных концентраций АЛАТ и АсАТ являются основными побочными эффектами β -интерферонов [10].

Однако следует учитывать, что препараты β -интерферонов имеют неодинаковую эффективность при РС, что связано с различиями в действующем веществе, дозах и режимах введения. Следует принимать во внимание результаты исследования EVIDENCE, которые показали преимущества высокодозовой частой терапии β -интерфероном (44 мкг Rebif 3 раза в неделю) по сравнению с низкодозовым лечением с редким введением препарата (30 мкг Avonex 1 раз в неделю) [111]. Также препараты различных производителей различаются по количеству и качеству исследований, в которых их апробировали.

6 июня 2013 г. авторитетная организация Кокрановское Сотрудничество опубликовала мета-анализ исследований иммуномодуляторов и иммуносупрессантов, используемых для лечения РС. Этот независимый мета-анализ включал 44 исследования и более 17 400 больных. В анализ вошли 11 лекарственных

препаратов: Rebif, Avonex, Betaseron, Copaxone, Tysabri, митоксантрон, метотрексат, циклофосфамид, азатиоприн, внутривенно иммуноглобулин и кортикостероиды длительного действия. Было показано, что именно Tysabri и Rebif превосходят остальные препараты в отношении предупреждения обострений и замедления инвалидизации в течение более 2 лет у больных с рецидивирующе-ремиттирующим РС.

Вместе с тем не определена эффективность β -интерферонов при РС, индуцированной микоплазменной инфекцией, априори менее чувствительной к такой терапии, чем герпесвирусы. По-видимому, рациональное использование микробиологических и иммунологических тестов позволит улучшить подбор средств терапии, модифицирующей течение РС, который проводят эмпирически.

В последнее время возникла тревожная тенденция к возврату к иммуносупрессивным методам профилактического лечения РС, которые оказались неэффективными, уступив место иммунотерапии. Новые иммуносупрессивные препараты часто имеют более быстрый эффект, чем иммунотерапевтические агенты, как и глюкокортикоиды во время обострений. Однако безопасность такой терапии не определена, особенно в долгосрочной перспективе.

Как указывалось ранее, натализумаб имеет такую же доказательную базу эффективности, как и β -интерферон, однако переносимость терапии существенно отличается. Об ассоциации приёма натализумаба и прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии стало известно благодаря наблюдениям за больными РС и болезнью Крона. Недавно А. Kwiatkowski и соавт. [69] описали случай височного долевого некротически-геморрагического энцефалита HSV-1-этиологии после назначения натализумаба 36-летней женщине с РС. Е. S. Shenou и соавт. [102] сообщили о HSV-2-менингите, развившемся после приёма натализумаба. Более того, К. Yao и соавт. [125] показали, что натализумаб приводит к усилению репродукции HHV-6 в олигодендроцитах больных РС из-за снижения иммунного надзора, что может вызвать развитие мультифокального лейкоэнцефалита HHV-6-этиологии. А. Schweikert и соавт. [101] сообщили о развитии первичной лимфомы ЦНС у больного РС, получавшего натализумаб. Недавно А. J. Fine и соавт. [40] наблюдали 20 больных РС, принимающих натализумаб, у которых развилась тяжёлая форма HSV-1- и VZV-нейроинфекции, что привело к инвалидности или летальному исходу.

По данным L. Costelloe и соавт. [35], алемтузумаб был эффективнее β -интерферона при ремиттирующем РС в рандомизированном контролируемом исследовании, однако в трети случаев он индуцировал другие аутоиммунные осложнения, чаще всего тиреоидит.

Н. Nakano и соавт. [81] сообщили о развитии *neuromyelitis optica* и VZV-менингита под влиянием митоксантрона у больного РС. Тяжесть осложнений терапии была существенно выше, чем РС. А. Caruso и соавт. [24] описали угрожающий жизни DIHS/DRESS у больного РС, принимающего митоксантрон. Как известно, это осложнение связывают с HHV-6-инфекцией.

Финголимод может не только оказывать эффект при РС, но и вызывать ухудшение клинической и нейровизуализационной картины, о чём сообщалось в нескольких исследованиях [25, 46, 114]. Ухудшение состояния при приёме финголимоды возможно также вследствие индукции реактивации герпесвирусов. Так, J. N. Ratchford и соавт. [95] описали развитие VZV-энцефалита и васкулопатии церебральных сосудов у больного РС, принимавшего этот селективный цитостатик.

Учитывая доказанную роль некоторых инфекционных агентов в патогенезе РС, считаем перспективной профилактическую антимикробную терапию при этой болезни. В данном направлении начали предпринимать первые шаги, однако об эффективности такого подхода к лечению известно очень мало. J. Луске и соавт. [72] получили положительный результат профилактической терапии ацикловиром в дозе 800 мг 3 раза в день у больных ремиттирующим РС в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ($n = 60$). Вместе с тем применение вала-

цикловира обусловило только тенденцию к клинико-инструментальному улучшению, однако этого исследования было недостаточно для однозначных выводов об эффективности апробируемого терапевтического подхода [41]. В недавнем исследовании, проведённом под руководством Л. И. Соколовой, показана эффективность противовирусного лечения при РС [6]. Наши наблюдения также указывают на положительное влияние ациклических аналогов гуанозина. Напротив, рокситромицин, угнетающий *M. pneumoniae*, оказался неэффективным в профилактической терапии РС [124]. Тем не менее С. К. Евтушенко в известной монографии, посвящённой РС у детей, указывает на положительный результат от применения антибиотиков у некоторых больных [1]. Л. М. Metz и соавт. [78] в мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показали дополнительный эффект миноциклина в дозе 100 мг 2 раза в день per os в сочетании с глатирамера ацетатом при рецидивирующе-ремиттирующем РС. X. Chen и соавт. [29] также продемонстрировали пользу от миноциклина при РС. Ранее А. Minagar и соавт. [79] в небольшом пилотном испытании показали клинико-инструментальное улучшение при дополнительном назначении доксициклина в дозе 100 мг в день больным РС, получающим β -интерферон. Указанные антибиотики обладают выраженной противовоспалительной активностью, поэтому неизвестно, связан ли полученный положительный эффект миноциклина и доксициклина с антибактериальным, противовоспалительным или же сочетанным воздействием препаратов.

К сожалению, во многих из проведённых исследований не осуществляли микробиологического контроля, что могло быть систематической ошибкой, повлиявшей на результаты испытания. Действительно, ациклические аналоги гуанозина не действуют на такие инфекционные агенты, как вирус кори, ретровирусы и *M. pneumoniae*, с которыми мог быть ассоциирован РС у некоторых больных, принимавших участие в исследованиях. Вместе с тем рокситромицин потенциально эффективен только при РС, индуцированном микоплазменной инфекцией, что требовало специального отбора больных, который не проводили. Кроме того, следует проверять, действительно ли достигнуто угнетение изучаемого микроорганизма под влиянием испытываемого препарата в организме конкретного больного, чтобы избежать случаев резистентности, которые могут повлиять на результат исследования. Нельзя допускать подмены понятий, когда под представлениями о несостоятельности лечебного подхода скрываются данные лишь о несовершенстве апробированного лекарственного средства. Необходимо дальнейшие исследования в области профилактической противомикробной терапии больных РС.

Выводы. Новые достижения в области микробиологии и иммунологии не подтверждают основ устоявшейся концепции о сугубо аутоиммунной природе РС, а также вызывают сомнения о целостности и самостоятельности болезни. Р. К. Stys [106] ставит вопрос, является ли РС действительно аутоиммунной болезнью или всего лишь реакцией? Ведь существуют значительные различия между концентрическим склерозом Балло, марбургским вариантом и классическим рецидивирующе-ремиттирующим РС. Даже в рамках ремиттирующей формы болезни отмечается широкая вариабельность во времени дебюта, частоте и тяжести атак, зонах поражения нервной системы, клинических симптомах, исходе и чувствительности к терапии. Открытия в области микробиологии и иммунологии объясняют неоднородность РС разнообразием микробных триггеров, иммунопатологических механизмов и иммунодефицитов, лежащих в основе болезни. Есть основания полагать, что комплекс проявлений, которым в настоящее время является РС, в действительности не одна болезнь, а группа гетерогенных синдромов различных заболеваний со сходной клинико-инструментальной картиной. Это могло бы объяснить беспрецедентную неоднородность РС и невозможность идентификации одной причины болезни. Подобные мировоззренческие изменения происходят и в учении о бронхиальной астме, которую уже не рассматривают как целостное заболевание. Тем не менее последние достижения в понимании патогенеза РС открывают новые, многообещающие пути оптимизации диагностики и

терапии. Необходимо шире использовать иммунологические тесты для верификации диагноза РС и идентификации микробных триггеров, а также поиска причинного иммунодефицита. Целесообразно сконцентрировать усилия не только на усовершенствовании иммуносупрессивного лечения, эффективность которого не больше, чем временное угнетение иммунного воспаления без влияния на глубинные механизмы развития РС, а на способах иммунотерапии, которые были бы направлены на влияние на контроль за эндогенными микроорганизмами, выступающими в роли триггеров аутоиммунной атаки, и способствовали компенсации лежащего в основе РС иммунодефицита. β -Интерфероны – пример успеха в этом направлении, который является хорошим ориентиром для будущих исследований. Профилактическая антимикробная терапия как дополнительная лечебная стратегия также вполне перспективна, однако рациональное воздействие возможно только после точной идентификации микробного триггера в каждом конкретном случае.

Изменение традиционных взглядов будет перспективным, если эти трансформации основываются на доказательствах, ведь, в конечном итоге, больные, врачи и функционеры министерства здравоохранения заинтересованы в достижениях прогресса в профилактике и лечении РС, что невозможно без понимания истинной природы болезни.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. *Евтушенко С. К., Москаленко М. А.* Рассеянный склероз у детей. – К.: Медицина, 2009. – 250 с.
2. *Казмірчук В. Є., Мальцев Д. В., Царик В. В.* Клініка, діагностика і лікування ізольованого дефіциту IgE: огляд літератури і описання клінічних випадків // Імунологія та алергологія. – 2012. – № 3. – С. 5–21.
3. *Мальцев Д. В.* Клинический полиморфизм семейного дефицита больших гранулярных лимфоцитов // Клин. иммунология, алергология, инфектология. – 2009. – Вып. 22, № 3. – С. 36–40.
4. *Мальцев Д. В.* Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, асоційована з вірусом герпесу людини 6-го типу // Укр. мед. часопис. – 2012. – Вып. 87, № 1. – С. 136–142.
5. *Мальцев Д. В., Климчук В. В.* Труднощі у діагностиці неврологічних ускладнень VZV-інфекції: випадки з клінічної практики // Укр. мед. часопис. – 2011. – Вып. 85, № 5. – С. 122–127.
6. *Соколова Л. И.* Герпесвирусная инфекция и прогноз при рассеянном склерозе // Імунологія та алергологія. – 2012. – № 3 (Додаток). – С. 12.
7. *Спивак Н. Я., Лазаренко Л. Н., Михайленко О. Н.* Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов. – К.: Фитосоциоцентр, 2002. – 163 с.
8. *Ahlgren C., Odén A., Bergström T., Lycke J.* Serum and CSF measles antibody levels increase over time in patients with multiple sclerosis or clinically isolated syndrome // J. Neuroimmunol. – 2012. – Vol. 247, N 1–2. – P. 70–74.
9. *Akasaka M., Sasaki M., Ehara S. et al.* Transient decrease in cerebral white matter diffusivity on MR imaging in human herpes virus-6 encephalopathy // Brain Dev. – 2005. – Vol. 27, N 1. – P. 30–33.
10. *Alvarez-Lafuente R., De Las Heras V., Bartolomé M. et al.* Beta-interferon treatment reduces human herpesvirus-6 viral load in multiple sclerosis relapses but not in remission // Eur. Neurol. – 2004. – Vol. 52, N 2. – P. 87–91.
11. *Alvarez-Lafuente R., de las Heras V., Garcia-Montojo M. et al.* Human herpesvirus-6 and multiple sclerosis: relapsing-remitting versus secondary progressive // Mult. Scler. – 2007. – Vol. 13, N 5. – P. 578–583.
12. *Anderson M. D., Kennedy C. A., Lewis A. W., Christensen G. R.* Retrobulbar neuritis complicating acute Epstein-Barr virus infection // Clin. Infect. Dis. – 1994. – Vol. 18, N 5. – P. 799–801.
13. *Balashov K. E., Aung L. L., Vaknin-Dembinsky A. et al.* Interferon- β inhibits toll-like receptor 9 processing in multiple sclerosis // Ann Neurol. – 2010. – Vol. 68, N 6. – P. 899–906.
14. *Bandyopadhyay S., Miller D. S., Matsumoto-Kobayashi M. et al.* Effects of interferons and interleukin 2 on natural killing of cytomegalovirus-infected fibroblasts // Clin. Exp. Immunol. – 1987. – Vol. 67, N 2. – P. 372–382.
15. *Beeravolu L. R., Frohman E. M., Frohman T. C. et al.* Pearls & Oysters: “Not multiple sclerosis” and the changing face of HTLV-1: A case report of downbeat nystagmus // Neurology. – 2009. – Vol. 72, N 24. – P. 119–120.

16. *Beović B., Pecaric-Meglic N., Marin J.* et al. human herpesvirus 6-associated multifocal meningoencephalitis in an adult female patient // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 33, N 12. – P. 942–944.
17. *Berger J. R., Fee D. B., Nelson P., Nuovo G.* Coxsackie B meningoencephalitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome and a multiple sclerosis-like illness // *J. Neurovirol.* – 2009. – Vol. 15, N 3. – P. 282–287.
18. *Bertrams J., Opferkuch W., Grosse-Wilde H.* et al. C2 Hypocomplementaemia in multiple sclerosis // *Lancet.* – 1976. – Vol. 2, N 7999. – P. 1358–1359.
19. *Blanco-Kelly F., Matesanz F., Alcina A.* et al. CD40: novel association with Crohn's disease and replication in multiple sclerosis susceptibility // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, N 7. – P. 115–120.
20. *Brettschneider J., Tumani H., Kiechle U.* et al. IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4, N 11. – P. e7638.
21. *Brinar V. V., Habek M.* Rare infections mimicking MS // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2010. – Vol. 112, N 7. – P. 625–628.
22. *Carrigan D. R., Knox K. K.* Human herpesvirus six and multiple sclerosis // *Mult. Scler.* – 1997. – Vol. 3, N 6. – P. 390–394.
23. *Carrigan D. R., Harrington D., Knox K. K.* Subacute leukoencephalitis caused by CNS infection with human herpesvirus-6 manifesting as acute multiple sclerosis // *Neurology.* – 1996. – Vol. 47, N 1. – P. 145–148.
24. *Caruso A., Vecchio R., Patti F., Neri S.* Drug rash with eosinophilia and systemic signs syndrome in a patient with multiple sclerosis // *Clin. Ther.* – 2009. – Vol. 31, N 3. – P. 580–584.
25. *Centonze D., Rossi S., Rinaldi F., Gallo P.* Severe relapses under fingolimod treatment prescribed after natalizumab // *Neurology.* – 2012. – Vol. 79, N 19. – P. 2004–2005.
26. *Cermelli C., Berti R., Soldan S. S.* et al. High frequency of human herpesvirus 6 DNA in multiple sclerosis plaques isolated by laser microdissection // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 187, N 9. – P. 1377–1387.
27. *Challoner P. B., Smith K. T., Parker J. D.* et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 1995. – Vol. 92, N 16. – P. 7440–7444.
28. *Chen S., Wu A., Zhang B.* et al. A case of exacerbated multiphasic disseminated encephalomyelitis after interferon beta treatment // *J. Neurol. Sci.* – 2013. – Vol. 325, N 1–2. – P. 176–179.
29. *Chen X., Ma X., Jiang Y.* et al. The prospects of minocycline in multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol.* – 2011. – Vol. 235, N 1–2. – P. 1–8.
30. *Cirone M., Cuomo L., Zompetta C.* et al. Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis: a study of T cell cross-reactivity to viral and myelin basic protein antigens // *J. Med. Virol.* – 2002. – Vol. 68, N 2. – P. 268–272.
31. *Clarke R. A., Fang Z. M., Lee C. S.* et al. Multiple sclerosis in a radiosensitive family with low levels of the ATM protein // *Australas Radiol.* – 2002. – Vol. 46, N 3. – P. 267–274.
32. *Coban A., Akman-Demir G., Ozsut H., Eraksoy M.* Multiple sclerosis-like clinical and magnetic resonance imaging findings in human immunodeficiency virus positive-case // *Neurologist.* – 2007. – Vol. 13, N 3. – P. 154–157.
33. *Compeyrot-Lacassagne S., Tran T. A., Guillaume-Czitrom S.* et al. Brain multiple sclerosis-like lesions in a patient with Muckle-Wells syndrome // *Rheumatology (Oxford).* – 2009. – Vol. 48, N 12. – P. 1618–1619.
34. *Cortese I., Capone S., Luchetti S.* et al. Cross-reactive phage-displayed mimotopes lead to the discovery of mimicry between HSV-1 and a brain-specific protein // *J. Neuroimmunol.* – 2001. – Vol. 113, N 1. – P. 119–128.
35. *Costelloe L., Jones J., Coles A.* Secondary autoimmune diseases following alemtuzumab therapy for multiple sclerosis // *Expert Rev. Neurother.* – 2012. – Vol. 12, N 3. – P. 335–341.
36. *Dominguez-Mozo M. I., Garcia-Montojo M., De Las Heras V.* et al. MHC2TA mRNA levels and human herpesvirus 6 in multiple sclerosis patients treated with interferon beta along two-year follow-up // *BMC Neurol.* – 2012. – Vol. 12. – P. 107.
37. *Donadio V., Cortelli P., Liguori R.* et al. Multiple sclerosis-like disease in polyglandular autoimmune syndrome // *J. Neurol.* – 2001. – Vol. 248, N 1. – P. 61–62.
38. *Dupuis M., Fernandes Xavier F. G., Gonsette R. E., Brucher J. M.* Progressive multifocal leukoencephalopathy mimicking multiple sclerosis as the sole clinical manifestation of acquired immunodeficiency syndrome // *Acta Neurol. Belg.* – 1986. – Vol. 86, N 5. – P. 285–296.
39. *Ferrò M. T., Franciotta D., Prella A.* et al. Active intrathecal herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and human herpesvirus-6 (HHV-6) infection at onset of multiple sclerosis // *J. Neurovirol.* – 2012. – Vol. 18, N 5. – P. 437–440.

40. Fine A.J., Sorbello A., Kortepeter C., Scarazzini L. Central Nervous System Herpes Simplex and Varicella Zoster Virus Infections in Natalizumab-Treated Patients // Clin. Infect. Dis. – 2013. Jun 23. [Epub ahead of print].
41. Friedman J. E., Zabriskie J. B., Plank C. et al. A randomized clinical trial of valacyclovir in multiple sclerosis // Mult. Scler. – 2005. – Vol. 11, N 3. – P. 286–295.
42. Gabibov A. G., Belogurov A. A. Jr., Lomakin Y. A. et al. Combinatorial antibody library from multiple sclerosis patients reveals antibodies that cross-react with myelin basic protein and EBV antigen // FASEB J. – 2011. – Vol. 25, N 12. – P. 4211–4221.
43. Garcia-Montojo M., De Las Heras V., Bartolome M. et al. Interferon beta treatment: bioavailability and antiviral activity in multiple sclerosis patients // J. Neurovirol. – 2007. – Vol. 13, N 6. – P. 504–512.
44. Garcia-Montojo M., De Las Heras V., Dominguez-Mozo M. et al. HHV-6 and Multiple Sclerosis Study Group. Human herpesvirus 6 and effectiveness of interferon β 1b in multiple sclerosis patients // Eur. J. Neurol. – 2011. – Vol. 18, N 8. – P. 1027–1035.
45. Garcia-Montojo M., Martinez A., De Las Heras V. et al. Herpesvirus active replication in multiple sclerosis: a genetic control? // J. Neurol. Sci. – 2011. – Vol. 311, N 1–2. – P. 98–102.
46. Gross C. M., Baumgartner A., Rauer S., Stich O. Multiple sclerosis rebound following herpes zoster infection and suspension of fingolimod // Neurology. – 2012. – Vol. 79, N 19. – P. 2006–2007.
47. Hadfield M. G., Ghatak N. R., Laine F. J. et al. Brain lesions in chronic granulomatous disease // Acta Neuropathol. – 1991. – Vol. 81, N 4. – P. 467–470.
48. Hamano K., Robain O., Gray F., Farkas-Bargeton E. Focal perivascular alterations of white matter in herpes simplex encephalitis – a histological and immunocytochemical study // Jpn. J. Psychiatry Neurol. – 1986. – Vol. 40, N 2. – P. 209–219.
49. Hao J., Liu R., Piao W. et al. Central nervous system (CNS)-resident natural killer cells suppress Th17 responses and CNS autoimmune pathology // J. Exp. Med. – 2010. – Vol. 207, N 9. – P. 1907–1921.
50. Henneke M., Diekmann S., Ohlenbusch A. et al. RNASET2-deficient cystic leukoencephalopathy resembles congenital cytomegalovirus brain infection // Nat. Genet. – 2009. – Vol. 41, N 7. – P. 773–775.
51. Hoffmann L. A., Lohse P., König F. B. et al. TNFRSF1A R92Q mutation in association with a multiple sclerosis-like demyelinating syndrome // Neurology. – 2008. – Vol. 70, N 13 (Pt. 2). – P. 1155–1156.
52. Höllsberg P., Kusk M., Bech E. et al. Presence of Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6B DNA in multiple sclerosis patients: associations with disease activity // Acta Neurol. Scand. – 2005. – Vol. 112, N 6. – P. 395–402.
53. Hong J., Tejada-Simon M. V., Rivera V. M. et al. Anti-viral properties of interferon beta treatment in patients with multiple sclerosis // Mult. Scler. – 2002. – Vol. 8, N 3. – P. 237–242.
54. Hong J., Zang Y. C., Li S. et al. Ex vivo detection of myelin basic protein-reactive T cells in multiple sclerosis and controls using specific TCR oligonucleotide probes // Eur. J. Immunol. – 2004. – Vol. 34, N 3. – P. 870–881.
55. Hughes G. R. Migraine, memory loss, and “multiple sclerosis”. Neurological features of the antiphospholipid (Hughes’) syndrome // Postgrad. Med. J. – 2003. – Vol. 79, N 928. – P. 81–83.
56. Isobe N., Yonekawa T., Matsushita T. et al. Clinical Relevance of Serum Aquaporin-4 Antibody Levels in Neuromyelitis Optica. // Neurochem Res. – 2013. Mar 2. [Epub ahead of print].
57. Iwasaki Y., Kinoshita M., Uchida A. A case of multiple sclerosis demonstrating ossification of anterior, posterior longitudinal ligament, thickening of the skull, and selective IgA deficiency // Rinsho Shinkeigaku. – 1987. – Vol. 27, N 9. – P. 1122–1126.
58. Iwasaki Y., Zuzanek J., Mannell R. C. The effects of physically active leisure on stress-health relationships // Can. J. Public. Health. – 2001. – Vol. 92, N 3. – P. 214–218.
59. Jacobsen M., Cepok S., Quak E. et al. Oligoclonal expansion of memory CD8+ T cells in cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients // Brain. – 2002. – Vol. 125, N 3. – P. 538–550.
60. Jacobsen M., Schweer D., Ziegler A. et al. A point mutation in PTPRC is associated with the development of multiple sclerosis // Nat. Genet. – 2000. – Vol. 26, N 4. – P. 495–499.
61. Jaworska J., Gravel A., Fink K. et al. Inhibition of transcription of the beta interferon gene by the human herpesvirus 6 immediate-early 1 protein // J. Virol. – 2007. – Vol. 81, N 11. – P. 5737–5748.
62. Jensen M. K., Koch-Henriksen N., Johansen P. et al. EBV-positive primary central nervous system lymphomas in monozygote twins with common variable immunodeficiency and suspected multiple sclerosis // Leuk Lymphoma. – 1997. – Vol. 28, N 1–2. – P. 187–193.

63. *Juan Pablo C., Julia R., de Ory F., Clara D.A.* Longitudinally Extensive Varicella-Zoster Virus Myelitis in a Multiple Sclerosis Patient // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2013. Jun 11. [Epub ahead of print].
64. *Kabalak G., Dobberstein S. B., Matthias T.* et al. Association of immunoglobulin-like transcript 6 deficiency with Sjögren's syndrome // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60, N 10. – P. 2923–2925.
65. *Kamei A., Ichinohe S., Onuma R.* et al. Acute disseminated demyelination due to primary human herpesvirus-6 infection // *Eur. J. Pediatr.* – 1997. – Vol. 156, N 9. – P. 709–712.
66. *Kirtschig G., Walkden V. M., Venning V. A., Wojnarowska F.* Bullous pemphigoid and multiple sclerosis: a report of three cases and review of the literature // *Clin. Exp. Dermatol.* – 1995. – Vol. 20, N 6. – P. 449–453.
67. *Koch S., Goedde R., Nigmatova V.* et al. Association of multiple sclerosis with ILT6 deficiency // *Genes Immun.* – 2005. – Vol. 6, N 5. – P. 445–447.
68. *Kraus D., Konen O., Straussberg R.* Schilder's disease: non-invasive diagnosis and successful treatment with human immunoglobulins // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2012. – Vol. 16, N 2. – P. 206–208.
69. *Kwiatkowski A., Gallois J., Bilbault N.* et al. Herpes encephalitis during natalizumab treatment in multiple sclerosis // *Mult. Scler.* – 2012. – Vol. 18, N 6. – P. 909–911.
70. *La Russa A., Cittadella R., Andreoli V.* et al. Leber's hereditary optic neuropathy associated with a multiple-sclerosis-like picture in a man // *Mult. Scler.* – 2011. – Vol. 17, N 6. – P. 763–766.
71. *Lamoureux G., Toupin J., Leyva F.* Multiple sclerosis: a multi-specific immune deficiency disease // *Ann. Immunol. (Paris)*. – 1977. – Vol. 128, N 1. – Vol. 2. – P. 531–536.
72. *Lycke J., Svennerholm B., Hjelmquist E.* et al. Acyclovir treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. A randomized, placebo-controlled, double-blind study // *J. Neurol.* – 1996. – Vol. 243, N 3. – P. 214–224.
73. *Mansueto P., Di Stefano L., D'Alcamo A., Carroccio A.* Multiple sclerosis-like neurological manifestations in a coeliac patient: nothing is as it seems // *BMJ Case Rep.* – 2012. – pii: bcr2012006392.
74. *Mazzucchelli R.I., Riva A., Durum S.K.* The human IL-7 receptor gene: deletions, polymorphisms and mutations // *Semin. Immunol.* – 2012. – Vol. 24, N 3. – P. 225–230.
75. *Méchai F., Boutolleau D., Manceron V.* et al. Human herpesvirus 6-associated retrobulbar optic neuritis in an HIV-infected patient: response to anti-herpesvirus therapy and long-term outcome // *J. Med. Virol.* – 2007. – Vol. 79, N 7. – P. 931–934.
76. *Merelli E., Sola P., Barozzi P., Torelli G.* An encephalitic episode in a multiple sclerosis patient with human herpesvirus 6 latent infection // *J. Neurol. Sci.* – 1996. – Vol. 137, N 1. – P. 42–46.
77. *Merelli E., Sola P., Faglioni P., Giordani S.* et al. Natural killer cells and lymphocyte subsets in active MS and acute inflammation of the CNS // *Acta Neurol. Scand.* – 1991. – Vol. 84, N 2. – P. 127–131.
78. *Metz L.M., Li D., Traboulsee A.* et al. Glatiramer acetate in combination with minocycline in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a Canadian, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // *Mult. Scler.* – 2009. – Vol. 15, N 10. – P. 1183–1194.
79. *Minagar A., Alexander J.S., Schwendimann R.N.* et al. Combination therapy with interferon beta-1a and doxycycline in multiple sclerosis: an open-label trial // *Arch. Neurol.* – 2008. – Vol. 65, N 2. – P. 199–204.
80. *Münzel E.J., Wimperis J. Z., Williams A.* Relapsing-remitting multiple sclerosis and chronic idiopathic neutropenia: a challenging combination // *BMJ Case Rep.* – 2013. – pii: bcr2012007936.
81. *Nakano H., Motoyama R., Tanaka K., Tanaka M.* A case of neuromyelitis optica with varicella zoster virus meningitis during mitoxantrone treatment // *Rinsho Shinkeigaku.* – 2011. – Vol. 51, N 9. – P. 703–705.
82. *Nørgaard M., Nielsen R. B., Jacobsen J.B.* et al. Use of Penicillin and Other Antibiotics and Risk of Multiple Sclerosis: A Population-based Case-Control Study // *Am. J. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 174, N 8. – P. 945–948.
83. *Novoa L.J., Nagra R. M., Nakawatase T.* et al. Fulminant demyelinating encephalomyelitis associated with productive HHV-6 infection in an immunocompetent adult // *J. Med. Virol.* – 1997. – Vol. 52, N 3. – P. 301–308.
84. *Oikonen M. K., Erälä J. P.* Beta-interferon protects multiple sclerosis patients against enhanced susceptibility to infections caused by poor air quality // *Neuroepidemiology.* – 2008. – Vol. 30, N 1. – P. 13–19.
85. *Ono J., Imai K., Tanaka-Taya K.* et al. Decreased frequency of seizures in infantile spasms associated with lissencephaly by human herpes virus 7 infection // *Pediatr. Int.* – 2002. – Vol. 44, N 2. – P. 168–170.

86. *Orange J. S.* Human natural killer cell deficiencies // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 6, N 6. – P. 399–409.
87. *Ordoñez G., Martínez-Palomo A., Corona T.* et al. Varicella zoster virus in progressive forms of multiple sclerosis // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2010. – Vol. 112, N 8. – P. 653–657.
88. *Pereira L. F., Gómez M., García Trujillo J. A.* et al. Selective immunoglobulin A deficiency is exceptionally associated with multiple sclerosis // *Neurologia.* – 2012. – Vol. 27, N 5. – P. 316.
89. *Perron H., Suh M., Lalande B.* et al. Herpes simplex virus ICP0 and ICP4 immediate early proteins strongly enhance expression of a retrovirus harboured by a leptomeningeal cell line from a patient with multiple sclerosis // *J. Gen. Virol.* – 1993. – Vol. 74, N Pt 1. – P. 65–72.
90. *Petersen T., Møller-Larsen A., Ellermann-Eriksen S.* et al. Effects of interferon-beta therapy on elements in the antiviral immune response towards the human herpesviruses EBV, HSV, and VZV, and to the human endogenous retroviruses HERV-H and HERV-W in multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol.* – 2012. – Vol. 249, N 1–2. – P. 105–108.
91. *Pohl D., Rostasy K., Krone B., Hanefeld F.* Baló's concentric sclerosis associated with primary human herpesvirus 6 infection // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 76, N 12. – P. 1723–1725.
92. *Poppe M., Brück W., Hahn G.* et al. Fulminant course in a case of diffuse myelinoclastic encephalitis – a case report // *Neuropediatrics.* – 2001. – Vol. 32, N 1. – P. 41–44.
93. *Powell B. R., Kennaway N. G., Rhead W. J.* et al. Juvenile multiple sclerosis-like episodes associated with a defect of mitochondrial beta oxidation // *Neurology.* – 1990. – Vol. 40, N 3 Pt 1. – P. 487–491.
94. *Pozuelo-Moyano B., Benito-León J., Mitchell A. J., Hernández-Gallego J.* A Systematic Review of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials Examining the Clinical Efficacy of Vitamin D in Multiple Sclerosis // *Neuroepidemiology.* – 2012. – Vol. 40, N 3. – P. 147–153.
95. *Ratchford J. N., Costello K., Reich D. S., Calabresi P. A.* Varicella-zoster virus encephalitis and vasculopathy in a patient treated with fingolimod // *Neurology.* – 2012. – Vol. 79, N 19. – P. 2002–2004.
96. *Remolina López A. J., Uribe Rueda C., Patrucco L.* et al. Selective IgA deficiency and multiple sclerosis // *Neurologia.* – 2011. – Vol. 26, N 6. – P. 375–377.
97. *Resnick E.S., Moshier E.L., Godbold J.H., Cunningham-Rundles C.* Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades // *Blood.* – 2012. – Vol. 119. – P. 1650–1657.
98. *Rice G.I., Bond J., Asipu A.* et al. Mutations involved in Aicardi-Goutières syndrome implicate SAMHD1 as regulator of the innate immune response // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41, N 7. – P. 829–832.
99. *Rizzo R., Gentili V., Casetta I.* et al. Altered natural killer cells' response to herpes virus infection in multiple sclerosis involves KIR2DL2 expression // *J. Neuroimmunol.* – 2012. – Vol. 251, N 1–2. – P. 55–64.
100. *Royal W., Mia Y., Li H., Naunton K.* Peripheral blood regulatory T cell measurements correlate with serum vitamin D levels in patients with multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol.* – 2009. – Vol. 13, N 1–2. – P. 135–141.
101. *Schweikert A., Kremer M., Ringel F.* et al. Primary central nervous system lymphoma in a patient treated with natalizumab // *Ann. Neurol.* – 2009. – Vol. 66, N 3. – P. 403–406.
102. *Shenoy E. S., Mylonakis E., Hurtado R. M., Venna N.* Natalizumab and HSV meningitis // *J. Neurovirool.* – 2011. – Vol. 17, N 3. – P. 288–290.
103. *Singhal R. L., Corman L. C.* Subacute herpes simplex virus type 1 encephalitis as an initial presentation of chronic lymphocytic leukemia and multiple sclerosis: a case report // *J. Med. Case Rep.* – 2011. – Vol. 5. – P. 59.
104. *Sokolova E.A., Malkova N.A., Korobko D.S.* et al. Association of SNPs of CD40 gene with multiple sclerosis in Russians // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 4. – e61032.
105. *Stöckler S., Millner M., Molzer B.* et al. Multiple sclerosis-like syndrome in a woman heterozygous for adrenoleukodystrophy // *Eur. Neurol.* – 1993. – Vol. 33, N 5. – P. 390–392.
106. *Stys P. K.* Multiple sclerosis: autoimmune disease or autoimmune reaction? // *Can. J. Neurol. Sci.* – 2010. – Vol. 37, N 2. – S16–23.
107. *Suzuki N., Mizuno H., Nakashima I., Itoyama Y.* Herpes labialis in multiple sclerosis with a trigeminal lesion // *Intern. Med.* – 2011. – Vol. 50, N 3. – P. 259.
108. *Tait A. R., Straus S. K.* Phosphorylation of U24 from Human Herpes Virus type 6 (HHV-6) and its potential role in mimicking myelin basic protein (MBP) in multiple sclerosis // *FEBS Lett.* – 2008. – Vol. 582, N 18. – P. 2685–2688.
109. *Tejada-Simon M. V., Zang Y. C., Hong J.* et al. Cross-reactivity with myelin basic protein and human herpesvirus-6 in multiple sclerosis // *Ann. Neurol.* – 2003. – Vol. 53, N 2. – P. 189–197.

110. *Thong B. Y., Venketasubramanian N.* A case of Sjögren's syndrome or multiple sclerosis? A diagnostic and therapeutic dilemma // *Rheumatol. Int.* – 2002. – Vol. 22, N 6. – P. 256–258.
111. *Traboulsee A., Al-Sabbagh A., Bennett R.* et al. Reduction in magnetic resonance imaging T2 burden of disease in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of 48-week data from the EVIDENCE (EVIDence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy) study // *BMC Neurol.* – 2008. – Vol. 8. – P. 11.
112. *Trojano M., Paolicelli D.* The differential diagnosis of multiple sclerosis: classification and clinical features of relapsing and progressive neurological syndromes // *Neurol. Sci.* – 2001. – Vol. 22, N 2. – S98–102.
113. *Trouillas P., Berthoux F., Betuel H., Boisson D., Aimard G., Devic M.* Hypocomplementaemic multiple sclerosis: heterozygous C2 deficiency linked to HLA A10, B18 // *Lancet.* – 1976. – Vol. 2, N 7993. – P. 1023.
114. *Van Thiel D. H., Smith W. I. Jr., Rabin B. S.* et al. A syndrome of immunoglobulin A deficiency, diabetes mellitus, malabsorption, a common HLA haplotype. Immunologic and genetic studies of forty-three family members // *Ann. Intern. Med.* – 1977. – Vol. 86, N 1. – P. 10–19.
115. *Vandenbroeck K., Alloza I., Swaminathan B.* et al. Validation of IRF5 as multiple sclerosis risk gene: putative role in interferon beta therapy and human herpes virus-6 infection // *Genes Immun.* – 2011. – Vol. 12, N 1. – P. 40–45.
116. *Veldhuis W. B., Floris S., van der Meide P. H.* et al. Interferon-beta prevents cytokine-induced neutrophil infiltration and attenuates blood-brain barrier disruption // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2003. – Vol. 23, N 9. – P. 1060–1069.
117. *Verny C., Loiseau D., Scherer C.* et al. Multiple sclerosis-like disorder in OPA1-related autosomal dominant optic atrophy // *Neurology.* – 2008. – Vol. 70, N 13 (Pt. 2). – P. 1152–1153.
118. *Vidal R., Uriz S., Ledesma L.* et al. Parainfectious transverse myelitis in an adolescent. Difficulties in the etiological diagnosis // *Rev Neurol.* – 1996. – Vol. 24, N 127. – P. 296–299.
119. *Visser F., Wattjes M. P., Pouwels P. J.* et al. Tumefactive multiple sclerosis lesions under fingolimod treatment // *Neurology.* – 2012. – Vol. 79, N 19. – P. 2000–2003.
120. *Waisburg H., Meloff K. L., Buncic R.* Polyarteritis nodosa complicated by a multiple sclerosis like syndrome // *Can. J. Neurol. Sci.* – 1974. – Vol. 1, N 4. – P. 250–252.
121. *Wandinger K. P., Wessel K., Neustock P.* et al. Diminished production of type-I interferons and interleukin-2 in patients with multiple sclerosis // *J. Neurol. Sci.* – 1997. – Vol. 149, N 1. – P. 87–93.
122. *Wellek A., Korsukewitz C., Bach J. P.* et al. Sibling disability risk at onset and during disease progression in familial multiple sclerosis // *Mult. Scler.* – 2011. – Vol. 17, N 9. – P. 1060–1066.
123. *White W. B., Hanna M., Stewart J. A.* Systemic herpes simplex virus type 2 infection. Proctitis, urinary retention, arthralgias, and meningitis in the absence of primary mucocutaneous lesions // *Arch. Intern. Med.* – 1984. – Vol. 144, N 4. – P. 826–827.
124. *Woessner R., Grauer M. T., Frese A.* et al. Long-term antibiotic treatment with roxithromycin in patients with multiple sclerosis // *Infection.* – 2006. – Vol. 34, N 6. – P. 342–344.
125. *Yao K., Gagnon S., Akhyani N., Williams E.* et al. Reactivation of human herpesvirus-6 in natalizumab treated multiple sclerosis patients // *PLoS One.* – 2008. – Vol. 3, N 4. – P. e2028.
126. *Ziegler H. W., Kay N. E., Zarling J. M.* Deficiency of natural killer cell activity in patients with chronic lymphocytic leukemia // *Int. J. Cancer.* – 1981. – Vol. 27, N 3. – P. 321–327.
127. *Zivadnov R., Nasuelli D., Tommasi M. A.* et al. Positivity of cytomegalovirus antibodies predicts a better clinical and radiological outcome in multiple sclerosis patients // *Neurol. Res.* – 2006. – Vol. 28, N 3. – P. 262–269.

НЕВИРІШЕНІ ПРОБЛЕМИ І ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕНЬ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ: ВІРУСОЛОГІЧНІ, ІМУНОЛОГІЧНІ Й ТЕРАПЕВТИЧНІ АСПЕКТИ

Д. В. Мальцев (Київ)

Розсіяний склероз – важлива і невирішена проблема сучасної неврології. Незважаючи на велику кількість публікацій, в сучасній теорії розсіяного склерозу залишається багато проблем, без вирішення яких неможливий подальший прогрес у діагностиці та лікуванні. У статті висвітлено невивчені питання патогенезу цієї хвороби та вказано найперспективніші напрями досліджень, результати яких дозволили б оптимізувати існуючі діагностичні й терапевтичні алгоритми. Обговорюються мікробні тригери, імунопатологічні механізми, асоціація з імунodefіцитом, ефективність імунотерапії та побічні ефекти імуносупресантів, а також результати додаткової антимікробної терапії.

Ключові слова: розсіяний склероз, мікробні тригери, імунodefіцит, імунотерапія.

UNRESOLVED PROBLEMS AND THE PROSPECTS FOR RESEARCH IN AREA OF THE MULTIPLE SCLEROSIS: VIROLOGIC, IMMUNOLOGIC AND THERAPEUTIC ASPECTS

D. V. Maltsev (Kiev, Ukraine)

Institute immunology and allergology at the National medical O'Bogomolet's University

Multiple sclerosis – important and unsolved problem of modern neurology. Despite a great deal of publications, in the modern theory of multiple sclerosis there remain many unresolved problems, without solving of which no further advances in the diagnosis and treatment can be possible. The present work elucidates blind spots in pathogenesis of the disease to indicate the most perspective directions of research, the results of which would allow the optimization of existing diagnostic and therapeutic algorithms. Microbial triggers, immunopathological mechanisms, association with immunodeficiencies, efficacy of the immunotherapy and side effects of the immunosuppressants as well as additional antimicrobial treatment are discussed.

Key words: multiple sclerosis, microbial triggers, immunodeficiency, immunotherapy.

ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ТА ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

УДК 614.17:616–071.3

Поступила 27.06.2013

С. В. КАПРАНОВ¹, А. Я. САПЕЛЬНИКОВ², Л. Я. САПЕЛЬНИКОВА²**ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЁННЫХ
ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕХНОГЕННОЙ СРЕДЫ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ
В ЛУГАНСКОЙ ОБЛАСТИ**

¹Алчевский городской филиал ГУ «Луганский областной лабораторный центр Госсанэпид-службы Украины», ²КУ «Алчевский родильный дом» <kapranova-volkova@rambler.ru>

Проведена оценка состояния здоровья 1119 новорождённых, родившихся у матерей, постоянно проживающих в условиях влияния техногенной среды жизнедеятельности в Луганской области. У детей проводили антропометрические исследования длины и массы тела, окружности грудной клетки и головы. Физическое развитие детей оценивали центильным методом. Перед выпиской из родильного дома новорождённых разделили на три группы – здоровые, группа риска, с патологией. Проведён также анализ статистической информации о состоянии здоровья новорождённых всех административно-территориальных единиц Луганской области. Установлено, что процент новорождённых с нормальными антропометрическими величинами длины тела и окружностью головы достоверно выше в сельских населённых пунктах Перевальского района с более благоприятной экологической обстановкой по сравнению с промышленным Алчевском. Количество новорождённых с патологией достоверно выше у женщин, постоянно проживавших в Алчевске в условиях воздействия компонентов выбросов предприятий чёрной металлургии и коксохимии, по сравнению с Перевальском и шахтными посёлками, а также сельскими населёнными пунктами Перевальского района. За период 2004–2011 гг. количество с врождёнными аномалиями новорождённых с массой тела 1000 г и более (на 1000 рождённых живыми и мёртвыми) достоверно выше в промышленных городах Луганской области по сравнению с сельскими районами и одна из наиболее высоких в Алчевске, что достоверно выше, чем в городах, районах, а также в целом по области. Следовательно, состояние здоровья новорождённых детерминировано техногенной экологической средой жизнедеятельности. Разработаны профилактические рекомендации.

Ключевые слова: техногенная среда, новорождённые, здоровье.
