



Д.В. МАЛЬЦЕВ

Институт иммунологии и аллергологии
Национального медицинского университета
им. А.А. Богомольца, Киев

Рассеянный склероз: нерешенные проблемы и перспективы исследований

Несмотря на большое количество публикаций, в теории рассеянного склероза остается много проблем, без решения которых невозможен дальнейший прогресс в диагностике и лечении. Освещены белые пятна в патогенезе этой болезни и указаны направления дальнейших исследований, результаты которых позволили бы оптимизировать существующие диагностические и терапевтические алгоритмы.

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

Рассеянный склероз (РС) — распространенное аутоиммунное заболевание нервной системы, являющееся важной медико-социальной проблемой современности. Несмотря на обилие публикаций и достигнутый прогресс в понимании его патогенеза, остается много принципиальных вопросов, на которые до сих пор не получен исчерпывающий ответ. В последнее десятилетие наблюдается несоответствие между достижениями микробиологии и иммунологии в области РС и действующими клиническими рекомендациями по ведению пациентов. В настоящей публикации освещены белые пятна в патогенезе болезни и намечены наиболее перспективные направления исследований, результаты которых будут способствовать оптимизации диагностических и лечебных алгоритмов.

Инфекционные агенты

Впервые было отмечено, что РС может быть ассоциирован с вирусом кори, поскольку у пациентов зачастую выявляют аномально высокий титр антител к этому вирусу. Сегодня для многих это покажется устаревшим фактом, однако исследования, проведенные в последнее время, снова привлекли внимание к упомянутой ассоциации [8, 19]. Существует мнение, что высокий титр антител к вирусу кори у пациентов с РС может быть следствием полик-

лональной активации В-лимфоцитов под влиянием EBV [8]. Именно EBV рассматривают как основной триггер РС [39]. Однако накопилось много данных о роли других вирусов герпеса — HHV-6 и VZV [22, 25, 26]. Реже провокатором болезни может быть *M. pneumoniae* [109], а еще реже — эндогенные ретровирусы [79]. Напротив, CMV-инфекция ассоциирована со сниженным риском развития РС [112]. Подобное положительное влияние ранее описано для HHV-7 по отношению к синдрому Уэста у детей [75]. Относительно новыми данными являются доказательства причастности HSV-1 к возникновению РС [37]. Описано как непосредственное воздействие вируса [32], так и опосредованное — через активацию других инфекционных агентов, особенно ретровирусов [79]. Таким образом, РС является гетерогенным состоянием по провоцирующим факторам. Возможно, именно это и определяет клиническую неоднородность самого РС.

Главным механизмом срыва иммунной толерантности считают молекулярную мимикрию антигенных микробных агентов под молекулы мозга, но степень такой мимикрии, равно как и задействованные антигенные детерминанты, существенно отличаются в зависимости от инфекции [28, 95, 96]. В то же время, показано, что инфекционные факторы не только запускают, но и поддерживают аутоиммунную реакцию при РС. Так, продемонстрировано, что реактивация вируса

© Д.В. Мальцев, 2013

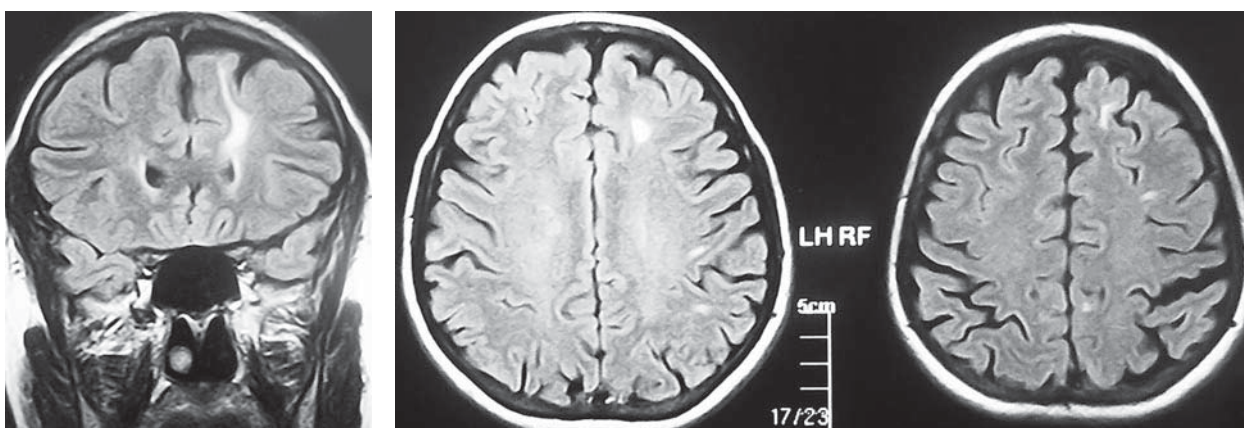


Рис. 1. Мультифокальний лейкоенцефалит EBV-етиології (собственне спостереження)

совпадає з обостреннями хвороби [48]. Поки накоплено мало даних про вплив мікробного агента на клінічну картину і перебіг РС. Однак є підстави вважати, що вірус кори викликає переважно первинно-прогресуючі форми хвороби [19], а EBV і HHV-6 асоційовані з рецидивуюче-ремітуючим перебігом РС [11]. Тим не менше, при HHV-6-інфекції частіше зустрічаються атипичні форми хвороби, ніж при EBV [81]. VZV, по-видимому, асоційований з вторинно-прогресуючим РС [77]. Неясно, як впливають на перебіг РС *M. pneumoniae*, ретровіруси та комбінації мікроорганізмів. Якщо ці дані будуть підтверджені та доповнені в подальших дослідженнях, можна буде створити класифікацію РС залежно від інфекційного фактора. Описані також випадки зворотної зв'язу — реактивації герпесвірусів під впливом РС, наприклад, активації HSV-1 із гангліону Гассера в вигляді *herpes labialis* при демієлінізації в області трійничного нерва [94].

Не слід забувати, що не тільки аутоімунний процес, а й самі віруси здатні індукувати демієлінізацію, уражаючи шваннівські клітини та індукуючи запальну реакцію. Так, описані неодиначні випадки мультифокального демієлінізуючого лейкоенцефаліта, викликаного HHV-6 та EBV, які було важко диференціювати від РС [9, 16, 21, 59, 73, 82] (рис. 1).

В одній із недавніх публікацій ми повідомили про 4 випадки HHV-6-енцефаліта, при яких вимагалась ретельна диференціальна діагностика з прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією та РС [4]. VZV-васкулопатія малих церебральних судів також дуже нагадує РС за нейровізуалізаційними ознаками, хоча осередки при цій патології є лакунарними інфарктами, а не бляшками демієлінізації (рис. 2).

Ми описали реактивовану VZV-інфекцію у молодого пацієнта з послідовним ураженням спинного мозку, церебральних судів та зорового нерва, дуже нагадує РС [5].

К. Намано та соавт. повідомили про мультифокальний демієлінізуючий енцефаліт, викликаний HSV-1, який імітував РС за клінічними симптомами, МР-ознаками та перебігом [45]. Випадки ретроульбарного неврити описані при EBV- та HHV-6-інфекції [12, 68].

Е. Мереллі та соавт. рекомендують розрізняти вірусні та аутоімунні обострення при РС, особливо — при HHV-6-інфекції, що важливо для вибору адекватної терапії. Автори описали поєднання РС з HHV-6-лейкоенцефалітом, причому останній імітував екзацербацию аутоімунної хвороби [69]. R.L. Singhal та L.C. Corman доповіли

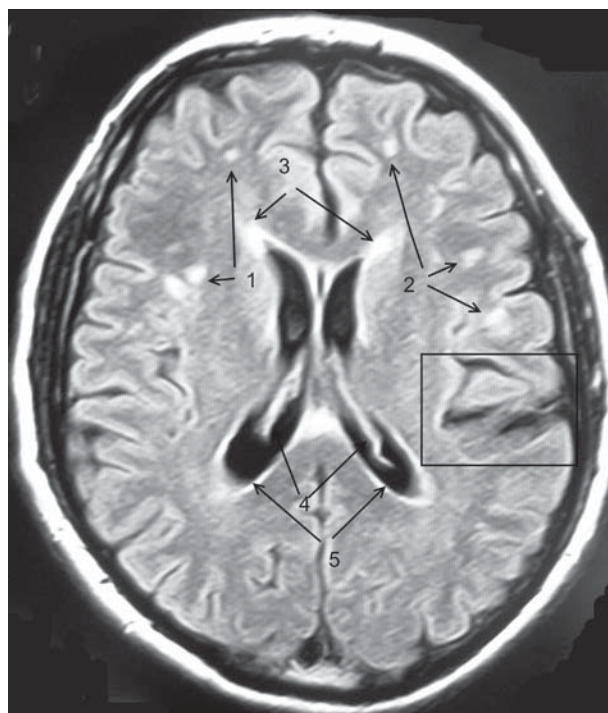


Рис. 2. Васкулопатія малих церебральних судів VZV-етиології (собственне спостереження)
1, 2 — осередки лакунарних інфарктів;
3, 5 — лейкоареоз; 4 — дилатація желудочкової системи; фокальна атрофія позначена квадратом

о подостром HSV-1-энцефалите, развившемся на фоне РС и сопровождавшемся появлением новых клинических симптомов и очагов на МРТ, которые можно было спутать с обострением аутоиммунной болезни [91]. Кроме того, поражения, связанные с VZV-васкулопатией, могут формироваться на фоне существующего РС, что усложняет диагностику [85]. Как показывает практика, у пациентов с РС все имеющиеся симптомы обычно автоматически связывают именно с аутоиммунным процессом, игнорируя клинично-инструментальные проявления возможной вирусной нейроинфекции. Необходимо разработать четкие критерии дифференциальной диагностики вирусных и аутоиммунных атак при РС, что невозможно без рационального использования микробиологических и иммунологических тестов.

Иммунологические тесты

Краеугольным камнем диагностики аутоиммунных болезней считают проведение иммунологических тестов, выявляющих специфический субстрат аутоиммунной реакции — аутоантитела и аутореактивные клетки. При РС до сих пор не используют иммунологические тесты, а диагноз устанавливают по клинично-инструментальным данным. Этим объясняются многочисленные диагностические ошибки.

На сегодняшний день опубликовано много работ, в которых анализируют наиболее типичные ошибки в диагностике РС. V.V. Brinar и M. Nabek выделяют основные и второстепенные инфекционные заболевания, которые часто путают с РС. К первым относят болезнь Уиппла, нейроборрелиоз, сифилис, ВИЧ-энцефалопатию, бруцеллез, HHV-6-лейкоэнцефалит, гепатит С, микоплазменный энцефалит и болезнь Крейтцфельда — Якоба, а ко вторым — болезнь кошачьей царапины, вызванную *Bartonella hensellae*, средиземноморскую лихорадку риккетсиозной этиологии и лептоспироз мозга [20]. Не следует также забывать о прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, вызванной JC-вирусом [36]. L.R. Veeravolu и соавт. описали случай HTLV-1-нейроинфекции, напоминающий РС [15]. J.R. Berger и соавт. сообщили о менингоэнцефалите, вызванном вирусом Коксаки группы В, который был похож на РС [17]. Более того, даже системная HSV-2-инфекция может напоминать РС и быть причиной диагностической ошибки, как описали W.B. White и соавт. [108].

К неинфекционным болезням, имеющим сходные с РС клинично-инструментальные признаки, следует отнести антифосфолипидный синдром [51], нейроформу синдрома Шегрена [97], оптическую невропатию Лебера [64, 102] (рис. 3), параинфекционные неврологические поражения [103], целиакию [67], полигландулярный аутоиммунный синдром [35], адренолейкодистрофию у женщин-гете-

розигот [92], узелковый периартериит [105], синдром Muckle — Wells [31] и некоторые случаи генетически детерминированного нарушения митохондриальной β -оксидации [83]. Большое значение имеет дифференциальный диагноз с оптикомиелитом Девика и мультифазным диссеминированным энцефаломиелитом, поскольку терапия, модифицирующая течение РС, может навредить таким больным [27].

Предложен специальный термин «болезнь, напоминающая РС» (multiple sclerosis-like disease), который охватывает все случаи различных заболеваний, при которых часто ошибочно устанавливают диагноз РС [35]. Только использование иммунологических тестов, объективизирующих специфический субстрат аутоиммунной реакции при РС, позволит избежать многочисленных диагностических ошибок и проволочек с назначением адекватной терапии.

На сегодняшний день известно, по крайней мере, три механизма аутоагрессии при РС, каждый из которых может быть оценен в лабораторных исследованиях. Эти тесты доступны в Украине, однако их часто не используют. Классическим является Th1-опосредованный путь, связанный с аутоантителами к основному белку миелина и заканчивающийся реакцией антитело-зависимой цитотоксичности в ткани ЦНС [28]. Позже был открыт механизм, опосредованный Th17, в результате которого в мозге накапливаются сенсibilизированные нейтрофилы [101]. Также в патогенезе РС принимают участие специфические цитотоксические CD8⁺ Т-лимфоциты [50, 54]. Есть основания полагать, что каждый механизм по-своему 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 еще предстоит изучить, так как имеющихся данных явно не достаточно для выводов. Когда такие связи будут детально охарактеризованы, мы получим несколько информативных диагностических и прогностических лабораторных тестов при РС. Использо-

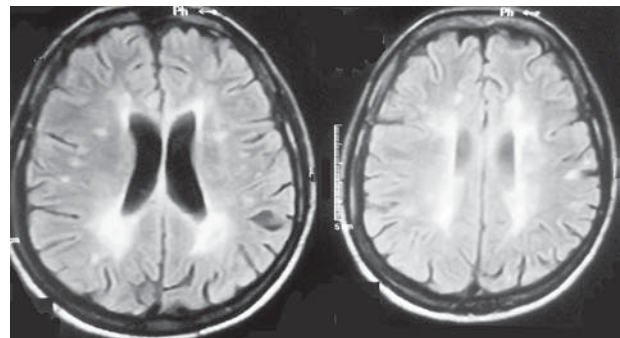


Рис. 3. Оптическая невропатия Лебера «плюс» с МР-картиной болезни, напоминающей РС (собственное наблюдение)

ние антител к аквапорино-4 для дифференциальной диагностики РС и оптикомиелита Девика рассматривают как перспективный тест при РС [52].

Иммунологические тесты позволяют также установить первичный иммунодефицит, осложнением которого может быть РС. G. Lamoureaux и соавт. рассматривали РС как мультиспецифическую иммунодефицитную болезнь еще в 1977 г. [65]. Теория иммунодефицита может объяснить семейные случаи РС [107], дебют болезни в молодом возрасте, реактивацию оппортунистических микроорганизмов, сочетание с другими аутоиммунными расстройствами, например, буллезным пемфигоидом [60], и чувствительность к иммунотерапии [41]. Согласно нашему опыту, изолированный дефицит естественных киллеров и дефицит молекулы CD16 являются наиболее частыми первичными иммунодефицитами, опосредующими развитие РС. S. Koch и соавт. в 2005 г. продемонстрировали ассоциацию РС с генетически детерминированным дефицитом ILT6 естественных киллеров [61]. Позже G. Kabalak и соавт. показали связь этого первичного иммунодефицита с синдромом Шегрена, нейроформы которого весьма напоминают РС [58]. K.P. Wandinger и соавт. выявили функциональный дефицит киллерных клеток у пациентов с РС, заключающийся в аномально низкой продукции интерферонов I типа и ИЛ-2 [106]. Мы описали ассоциацию РС с семейным дефицитом больших гранулярных лимфоцитов, основу которых составляют естественные киллеры [3], а также с дефицитом IgE [2]. E. Merelli и соавт. показали, что во время обострения РС количество естественных киллеров в ликворе крайне низкое, что отличало его от других воспалительных заболеваний ЦНС [70]. Риск развития РС у пациентов с дефицитом естественных киллеров можно объяснить сниженным надзором за эндогенными вирусами, выступающими в роли провокаторов аутоиммунной реакции. Действительно, в клинической картине изолированного дефицита естественных киллеров преобладают рецидивирующие герпесвирусные инфекции [76]. R. Rizzo и соавт. недавно описали незф-

фективный ответ со стороны естественных киллеров по отношению к HSV-1 у пациентов с РС из-за нарушенной экспрессии KIR2DL2 [87]. В то же время, J. Нao и соавт. показали, что резидентные естественные киллеры в ЦНС в норме угнетают активность Th17, обеспечивая профилактику аутоиммунных осложнений при действии инфекционных триггеров [46]. Поэтому ассоциацию дефицита естественных киллеров и РС можно объяснить также нарушением иммунорегуляторных механизмов, препятствующих аутоагрессии. Кроме того, показано значение полиморфизма гена IRF5 как фактора высокого риска развития РС [100]. Иногда РС может быть связан с первичной нейтропенией, как сообщают E.J. Munzel и соавт. [71]. В нашей практике также имел место подобный случай (рис. 4). Такое сочетание может создавать препятствия для назначения средств профилактической терапии РС, угнетающих миелопоэз. Мы разрешили эту проблему за счет базисных препаратов для лечения идиопатической нейтропении.

Существуют, по крайней мере, 4 сообщения об ассоциации РС с дефицитом IgA [53, 78, 86, 99] и 2 публикации — о связи с первичным дефицитом компонента комплемента C2 [18, 98]. Эти случаи могут объяснить эффективность внутривенной иммуноглобулинотерапии при РС у некоторых пациентов [62]. R.A. Clarke и соавт. описали РС в семье с синдромом Луи — Барр [29]. Существуют несколько сообщений о связи РС с точечными мутациями в гене PTPRC, приводящими к дефициту CD45 [55].

Иногда сами иммунодефициты имитируют РС, что может стать причиной диагностической ошибки. M.K. Jensen и соавт. описали EBV-положительную первичную лимфому ЦНС у монозиготных близнецов с общим варибельным иммунодефицитом, которую было трудно отличить от РС по клинико-нейровизуализационным признакам [57]. M.G. Hadfield и соавт. доложили о множественных очаговых поражениях мозга при хронической гранулематозной болезни, очень похожих на таковые при РС [44]. Описана также мультифокальная демиелинизация при мутации TNFRSF1A R92Q [47] и синдроме Muckle — Wells [31]. Мы показали, что множественные очаги демиелинизации, вызванные HHV-6, могут наблюдаться у пациентов с дефицитом миелопероксидазы фагоцитов [4].

Если говорить о связи вторичных иммунодефицитов и РС, то следует выделить дефицит витамина D, приводящий к дисфункции регуляторных Т-клеток и повышенному риску аутоагрессии [88]. На сегодняшний день рекомендуют принимать витамин D₃ и кальций как вспомогательную терапию при РС [84]. В то же время, ВИЧ может имитировать РС путем индукции мультифокальной энцефалопатии [30].

Таким образом, внедрение иммунологических тестов поможет в диагностике и лечении РС сразу

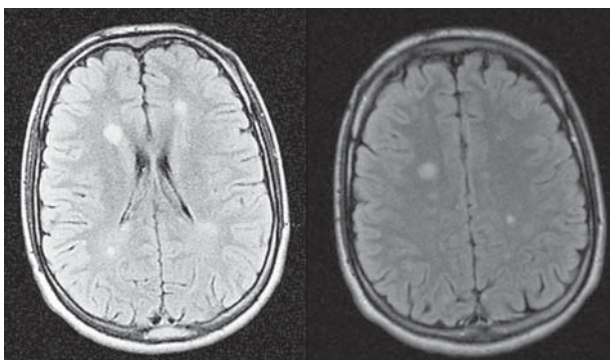


Рис. 4. РС у пациента с идиопатической нейтропенией (собственное наблюдение)

на нескольких уровнях, поэтому проведение дальнейших исследований в этом направлении весьма перспективно и актуально.

Лечебные стратегии

Несмотря на успешную апробацию большого количества препаратов, на сегодняшний день именно β -интерфероны и глатирамера ацетат являются основой профилактической терапии РС. Эффективность глатирамера ацетата не превышает 30—40 %, и его действие затрагивает лишь один механизм патогенеза болезни, опосредованный Th1 [93]. Бета-интерфероны воздействуют сразу на два механизма — Th1-опосредованный, уменьшая проницаемость гематоэнцефалического барьера и изменяя экспрессию ряда провоспалительных субстанций, и Th17-индуцированный, угнетая накопление сенсibilизированных нейтрофилов в ткани ЦНС [101]. По-видимому, эти отличия объясняют более высокую эффективность β -интерферонов как средств базисной терапии РС, по данным некоторых исследований, достигающую 60—70 %. Недавно установленным механизмом иммуномодулирующего воздействия β -интерферонов является подавление экспрессии TLR-9, принимающего участие в патогенезе РС [13]. Однако механизм действия этих препаратов может быть шире, нежели постулируется ныне. Так, существует ряд публикаций, указывающих на прямой противовирусный эффект β -интерферонов по отношению к герпетическим агентам у пациентов с РС [10, 34, 40, 42, 49]. Более того, у больных, принимающих эти препараты, снижаются частота и тяжесть ОРВИ, что указывает на более широкий противовирусный потенциал терапии [74]. T. Petersen и соавт. продемонстрировали подавление эндогенных ретровирусов HERV-N и HERV-W у пациентов с РС под влиянием препарата β -интерферона [80]. Н.Я. Спивак и соавт. показали, что прямой противовирусный эффект β -интерферонов в зависимости от условий эксперимента в 10—100 раз выше, чем у α -интерферонов, которые являются общепризнанными противовирусными агентами [7]. Об эффективности β -интерферонов при дефиците естественных киллеров стало известно еще в 80-х годах прошлого столетия [14, 111]. J. Jaworska и соавт. выявили способность HHV-6 подавлять продукцию эндогенных β -интерферонов в организме человека [56]. Поэтому такие препараты можно рассматривать и как противомикробные агенты, и как средства базисной терапии иммунодефицита, лежащего в основе многих случаев РС. В то же время, не ясна эффективность β -интерферонов при РС, индуцированном микоплазменной инфекцией, априори менее чувствительной к подобной терапии, чем герпесвирусы. По-видимому, рациональное использование микробиологических и иммунологических тестов позволит улучшить под-

бор средств терапии, модифицирующей течение РС, который сегодня проводят эмпирически.

В последнее время наметилась тревожная тенденция к возврату к иммуносупрессивным методам профилактического лечения РС, которые потерпели фиаско в недавнем прошлом, уступив место иммунотерапии. Новые иммуносупрессивные препараты зачастую дают более быстрый эффект, чем иммунотерапевтические агенты, подобно глюкокортикоидам во время обострений. Однако безопасность такой терапии сомнительна, особенно — в долгосрочной перспективе. Об ассоциации приема натализумаба с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией стало известно благодаря наблюдениям при РС и болезни Крона. Недавно A. Kwiatkowski и соавт. описали случай височного долевого некротически-геморрагического энцефалита HSV-1-этиологии после назначения натализумаба у 36-летней женщины с РС [63]. E.S. Shenoy и соавт. сообщили о HSV-2-менингите при приеме натализумаба [90]. Более того, K. Yao и соавт. показали, что натализумаб приводит к усилению репродукции HHV-6 в олигодендроцитах больных РС из-за снижения иммунного надзора [110]. A. Schweikert и соавт. сообщили о развитии первичной лимфомы ЦНС у пациента с РС, получавшего натализумаб [89]. Как продемонстрировали L. Costelloe и соавт., алемтузумаб оказался несколько эффективнее β -интерферона при ремиттирующем РС, однако в трети случаев индуцировал другие аутоиммунные осложнения, чаще всего — тиреоидит [33]. H. Nakano и соавт. сообщили о развитии *neuromyelitis optica* и VZV-менингита под влиянием митоксантрона у пациента с РС. Тяжесть осложнений терапии существенно превышала таковую самого РС [72]. A. Caruso и соавт. описали угрожающий жизни DIHS/DRESS у пациента с РС, принимающего митоксантрон [23]. Как известно, это осложнение сегодня связывают с HHV-6-инфекцией. Финголимод может вызывать ухудшение клинической и нейровизуализационной картины РС, как было показано в нескольких недавних исследованиях [24, 43, 104]. Ухудшение состояния при приеме финголимода возможно также вследствие индукции реактивации герпесвирусов. Так, J.N. Ratchford и соавт. описали развитие VZV-энцефалита и васкулопатии церебральных сосудов у пациента с РС, принимавшего этот селективный цитостатик [85].

Учитывая доказанную роль некоторых инфекционных агентов в патогенезе РС, перспективной представляется профилактическая антимикробная терапия при этой болезни. В этом направлении уже сделаны первые шаги, однако еще очень мало известно об эффективности подобного подхода к лечению. J. Луске и соавт. продемонстрировали пользу от профилактической терапии ацикловиром в дозе 800 мг трижды в сутки у пациентов с

ремиттирующим РС в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (n = 60) [66]. В то же время, применение валацикловира ассоциировалось только с тенденцией к клинико-инструментальному улучшению, однако исследованию не хватило статистической мощности для однозначных выводов об эффективности апробируемого терапевтического подхода [38]. В недавнем исследовании, проведенном под руководством Л.И. Соколовой, показана польза от противовирусного лечения при РС [6]. Наши наблюдения также указывают на положительное влияние ациклических аналогов гуанозина. Напротив, рокситромицин, подавляющий *M. pneumoniae*, оказался бесполезным в профилактической терапии РС [109]. Тем не менее, С.К. Евтушенко в известной монографии по РС у детей указывает на пользу от применения антибиотиков у некоторых пациентов [1]. К сожалению, во многих из исследований не проведен надлежащий микробиологический контроль, что могло повлиять на результаты испытания. Действительно, ациклические аналоги гуанозина не воздействуют на такие инфекционные агенты, как вирус кори, ретровирусы и *M. pneumoniae*, с которыми мог быть ассоциирован РС у некоторых пациентов, принимавших участие в исследованиях. С другой стороны, рокситромицин потенциально полезен только при РС, индуцированном микоплазменной инфекцией, что требовало специального отбора пациентов, который не проводили. Помимо этого, следует проверять, действительно ли достигнуто подавление интересующего микроба под влиянием испытываемого препарата в организме конкретного больного, чтобы избежать случаев резистентности, которые могут повлиять на результат исследования. Нельзя допускать подмену понятий, когда утверждение о несостоятельности лечебного подхода базируется на данных о несовершенстве апробированного медикамента. Необходимы дальнейшие исследования в области профилактической противомикробной терапии при РС с тщательным продуманным дизайном.

Заключение

Новые достижения в области микробиологии и иммунологии подрывают основы устоявшейся концепции о сугубо аутоиммунной природе РС, а также ставят под сомнение представления о цельности и самостоятельности болезни. Р.К. Stys задает справедливый вопрос: является ли РС действительно аутоиммунной болезнью или всего лишь реакцией [93]? Слишком велики отличия между концентрическим склерозом Балло, марбургским вариантом и классическим рецидивирующе-ремиттирующим РС. Даже в рамках ремиттирующей формы болезни отмечается широкая вариабельность по времени дебюта, частоте и тяжести атак, зонам поражения нервной системы, клиническим симптомам, исходам 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, который мы ныне именуем РС, на самом деле является не одной болезнью, а группой гетерогенных синдромов различных заболеваний со сходной клинико-инструментальной картиной. Это объяснило бы беспрецедентную неоднородность РС и невозможность идентификации одной причины болезни. Подобные изменения сегодня происходят и в учении о бронхиальной астме. Тем не менее, последние достижения в понимании патогенеза РС открывают новые многообещающие пути оптимизации диагностики и терапии. В изменении традиционных взглядов нет ничего плохого, если эти трансформации основываются на доказательствах, ведь в конечном итоге мы все, пациенты, врачи и функционеры Министерства здравоохранения, заинтересованы в достижении прогресса в профилактике и лечении РС, который невозможен без понимания истинной природы болезни. Однако необходимо еще много потрудиться, чтобы проникнуть в неизвестные глубины патогенеза РС.

Литература

1. Евтушенко С.К., Москаленко М.А. Рассеянный склероз у детей.— К., 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. иммунол., алергол., инфектол.— 2009.— № 3 (22).— С. 36—40.
4. Мальцев Д.В. Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, асоційована з вірусом герпесу людини 6-го типу // Укр. мед. часопис.— 2012.— № 1 (87).— 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.— № 5 (85).— С. 122—127.
6. Соколова Л.И. Герпесвирусная инфекция и прогноз при рассеянном склерозе // Имунол. та алергол.— 2012.— № 3 (дод.).— С. 12.
7. Спивак Н.Я., Лазаренко Л.Н., Михайленко О.Н. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов.— К., 2002.— 163 с.
8. Ahlgren C., Oden A., Bergstrom 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 (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 (1).— P. 30—33.

10. Alvarez-Lafuente R., De Las Heras V., Bartolome 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 (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 (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 (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 (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 (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.— P. A case report of downbeat nystagmus // *Neurology.*— 2009.— Vol. 72 (24).— P. e119—120.
16. Beovic B., Pecaric-Meglic N., Marin J. et al. Fatal human herpesvirus 6-associated multifocal meningoencephalitis in an adult female patient // *Scand. J. Infect. Dis.*— 2001.— Vol. 33 (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 (3).— P. 282—287.
18. Bertrams J., Opferkuch W., Grosse-Wilde H. et al. C2 Hypocomplementaemia in multiple sclerosis // *Lancet.*— 1976.— Vol. 2 (7999).— P. 1358—1359.
19. 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 (11).— P. e7638.
20. Brinar V.V., Habek M. Rare infections mimicking MS // *Clin. Neurol. Neurosurg.*— 2010.— Vol. 112 (7).— P. 625—628.
21. 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 (1).— P. 145—148.
22. Carrigan D.R., Knox K.K. Human herpesvirus six and multiple sclerosis // *Mult. Scler.*— 1997.— Vol. 3 (6).— P. 390—394.
23. 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 (3).— P. 580—584.
24. Centonze D., Rossi S., Rinaldi F., Gallo P. Severe relapses under fingolimod treatment prescribed after natalizumab // *Neurology.*— 2012.— Vol. 79 (19).— P. 2004—2005.
25. 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 (9).— P. 1377—1387.
26. 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. USA.*— 1995.— Vol. 92 (16).— P. 7440—7444.
27. 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 (1—2).— P. 176—179.
28. 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 (2).— P. 268—272.
29. 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 (3).— P. 267—274.
30. 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 (3).— P. 154—157.
31. 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 (12).— P. 1618—1619.
32. 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 (1).— P. 119—128.
33. Costelloe L., Jones J., Coles A. Secondary autoimmune diseases following alemtuzumab therapy for multiple sclerosis // *Expert Rev. Neurother.*— 2012.— Vol. 12 (3).— P. 335—341.
34. 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.
35. Donadio V., Cortelli P., Liguori R. et al. Multiple sclerosis-like disease in polyglandular autoimmune syndrome // *J. Neurol.*— 2001.— Vol. 248 (1).— P. 61—62.
36. 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 (5).— P. 285—296.
37. Ferro 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 (5).— P. 437—440.
38. Friedman J.E., Zabriskie J.B., Plank C. et al. A randomized clinical trial of valacyclovir in multiple sclerosis // *Mult. Scler.*— 2005.— Vol. 11 (3).— P. 286—295.
39. 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 (12).— P. 4211—4221.
40. 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 (6).— P. 504—512.
41. 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 (1—2).— P. 98—102.
42. 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 (8).— P. 1027—1035.
43. Gross C.M., Baumgartner A., Rauer S., Stich O. Multiple sclerosis rebound following herpes zoster infection and suspension of fingolimod // *Neurology.*— 2012.— Vol. 79 (19).— P. 2006—2007.
44. Hadfield M.G., Ghatak N.R., Laine F.J. et al. Brain lesions in chronic granulomatous disease // *Acta Neuropathol.*— 1991.— Vol. 81 (4).— P. 467—470.
45. 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 (2).— P. 209—219.
46. 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 (9).— P. 1907—1921.
47. Hoffmann L.A., Lohse P., Konig F.B. et al. TNFRSF1A R92Q mutation in association with a multiple sclerosis-like demyelinating syndrome // *Neurology.*— 2008.— Vol. 70 (13 Pt 2).— P. 1155—1156.
48. Holsberg 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 (6).— P. 395—402.
49. 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 (3).— P. 237—242.
50. 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 (3).— P. 870—881.
51. Hughes G.R. Migraine, memory loss, and «multiple sclerosis». Neurological features of the antiphospholipid (Hughes) syndrome // *Postgrad. Med. J.*— 2003.— Vol. 79 (928).— P. 81—83.
52. 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].
53. 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 (9).— P. 1122—1126.
54. 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 (Pt 3).— P. 538—550.
55. 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 (4).— P. 495—499.

56. 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 (11).— P. 5737—5748.
57. 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 (1—2).— P. 187—193.
58. Kabalak G., Dobberstein S.B., Matthias T. et al. Association of immunoglobulin-like transcript 6 deficiency with Sjogren's syndrome // *Arthritis Rheum.*— 2009.— Vol. 60 (10).— P. 2923—2925.
59. Kamei A., Ichinohe S., Onuma R. et al. Acute disseminated demyelination due to primary human herpesvirus-6 infection // *Eur. J. Pediatr.*— 1997.— Vol. 156 (9).— P. 709—712.
60. 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 (6).— P. 449—453.
61. Koch S., Goedde R., Nigmatova V. et al. Association of multiple sclerosis with ILT6 deficiency // *Genes Immun.*— 2005.— Vol. 6 (5).— P. 445—447.
62. 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 (2).— P. 206—208.
63. Kwiatkowski A., Gallois J., Bilbault N. et al. Herpes encephalitis during natalizumab treatment in multiple sclerosis // *Mult. Scler.*— 2012.— Vol. 18 (6).— P. 909—911.
64. 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 (6).— P. 763—766.
65. Lamoureux G., Toupin J., Leyva F. Multiple sclerosis: a multi-specific immune deficiency disease // *Ann. Immunol. (Paris).*— 1977.— Vol. 128 (1—2).— P. 531—536.
66. 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 (3).— P. 214—224.
67. 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.
68. Mechai 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 (7).— P. 931—934.
69. 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 (1).— P. 42—46.
70. Merelli E., Sola P., Fagliani P. et al. Natural killer cells and lymphocyte subsets in active MS and acute inflammation of the CNS // *Acta Neurol. Scand.*— 1991.— Vol. 84 (2).— P. 127—131.
71. Munzel E. J., Wimperis J. Z., Williams A. Relapsing-remitting multiple sclerosis and chronic idiopathic neutropenia: a challenging combination // *BMJ.*— Case Rep.— 2013.— pii: bcr2012007936.
72. 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 (9).— P. 703—705.
73. 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 (3).— P. 301—308.
74. Oikonen M.K., Eralinna J.P. Beta-interferon protects multiple sclerosis patients against enhanced susceptibility to infections caused by poor air quality // *Neuroepidemiology.*— 2008.— Vol. 30 (1).— P. 13—19.
75. 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 (2).— P. 168—170.
76. Orange J.S. Human natural killer cell deficiencies // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*— 2006.— Vol. 6 (6).— P. 399—409.
77. Ordóñez G., Martínez-Palomo A., Corona T. et al. Varicella zoster virus in progressive forms of multiple sclerosis // *Clin. Neurol. Neurosurg.*— 2010.— Vol. 112 (8).— P. 653—657.
78. Pereira L.F., Gomez M., Garcia Trujillo J.A. et al. Selective immunoglobulin A deficiency is exceptionally associated with multiple sclerosis // *Neurologia.*— 2012.— Vol. 27 (5).— P. 316.
79. 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 (Pt1).— P. 65—72.
80. Petersen T., Moller-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 (1—2).— P. 105—108.
81. Pohl D., Rostasy K., Krone B., Hanefeld F. Balo's concentric sclerosis associated with primary human herpesvirus 6 infection // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2005.— Vol. 76 (12).— P. 1723—1725.
82. Poppe M., Bruck W., Hahn G. et al. Fulminant course in a case of diffuse myelinoclastic encephalitis — a case report // *Neuropediatrics.*— 2001.— Vol. 32 (1).— P. 41—44.
83. 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 (3 Pt 1).— P. 487—491.
84. Pozuelo-Moyano B., Benito-Leon J., Mitchell A.J., Hernandez-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 (3).— P. 147—153.
85. 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 (19).— P. 2002—2004.
86. Remolina Lopez A.J., Uribe Rueda C., Patrucco L. et al. Selective IgA deficiency and multiple sclerosis // *Neurologia.*— 2011.— Vol. 26 (6).— P. 375—377.
87. 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 (1—2).— P. 55—64.
88. Royal W. 3rd, 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 (1—2).— P. 135—141.
89. Schweikert A., Kremer M., Ringel F. et al. Primary central nervous system lymphoma in a patient treated with natalizumab // *Ann. Neurol.*— 2009.— Vol. 66 (3).— P. 403—406.
90. Shenoy E.S., Mylonakis E., Hurtado R.M., Venna N. Natalizumab and HSV meningitis // *J. Neurovirol.*— 2011.— Vol. 17 (3).— P. 288—290.
91. 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.
92. Stockler S., Millner M., Molzer B. et al. Multiple sclerosis-like syndrome in a woman heterozygous for adrenoleukodystrophy // *Eur. Neurol.*— 1993.— Vol. 33 (5).— P. 390—392.
93. Stys P.K. Multiple sclerosis: autoimmune disease or autoimmune reaction? // *Can. J. Neurol. Sci.*— 2010.— Vol. 37 (2).— P. S16—23.
94. Suzuki N., Mizuno H., Nakashima I., Itoyama Y. Herpes labialis in multiple sclerosis with a trigeminal lesion // *Intern. Med.*— 2011.— Vol. 50 (3).— P. 259.
95. 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 (18).— P. 2685—2688.
96. 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 (2).— P. 189—197.
97. Thong B.Y., Venketasubramanian N. A case of Sjogren's syndrome or multiple sclerosis? A diagnostic and therapeutic dilemma // *Rheumatol. Int.*— 2002.— Vol. 22 (6).— P. 256—258.
98. Trouillas P., Berthoux F., Betuel H. et al. Hypocomplementaemic multiple sclerosis: heterozygous C2 deficiency linked to HLA A10, B18 // *Lancet.*— 1976.— Vol. 2 (7993).— P. 1023.
99. 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 (1).— P. 10—19.
100. Vandenberg 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 (1).— P. 40—45.

101. 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 (9).— P. 1060—1069.
102. Verry C., Loiseau D., Scherer C. et al. Multiple sclerosis-like disorder in OPA1-related autosomal dominant optic atrophy // *Neurology.*— 2008.— Vol. 70 (13 Pt 2).— P. 1152—1153.
103. Vidal R., Uriz S., Ledesma L. et al. Parainfectious transverse myelitis in an adolescent. Difficulties in the etiological diagnosis // *Rev Neurol.*— 1996.— Vol. 24 (127).— P. 296—299.
104. Visser F., Wattjes M.P., Pouwels P.J. et al. Tumefactive multiple sclerosis lesions under fingolimod treatment // *Neurology.*— 2012.— Vol. 79 (19).— P. 2000—2003.
105. Waisburg H., Meloff K.L., Buncic R. Polyarteritis nodosa complicated by a multiple sclerosis like syndrome // *Can. J. Neurol. Sci.*— 1974.— Vol. 1 (4).— P. 250—252.
106. 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 (1).— P. 87—93.
107. 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 (9).— P. 1060—1066.
108. 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 (4).— P. 826—827.
109. Woessner R., Grauer M.T., Frese A. et al. Long-term antibiotic treatment with roxithromycin in patients with multiple sclerosis // *Infection.*— 2006.— Vol. 34 (6).— P. 342—344.
110. Yao K., Gagnon S., Akhyani N. et al. Reactivation of human herpesvirus-6 in natalizumab treated multiple sclerosis patients // *PLoS One.*— 2008.— Vol. 3 (4).— P. e2028.
111. 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 (3).— P. 321—327.
112. Zivadinov 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 (3).— P. 262—269.

Д.В. МАЛЬЦЕВ

Інститут імунології та алергології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Київ

Розсіяний склероз: нерозв'язані проблеми й перспективи досліджень

Незважаючи на велику кількість публікацій, у теорії розсіяного склерозу залишається багато проблем, без розв'язання яких неможливий подальший прогрес у діагностиці та лікуванні. Висвітлено білі плями в патогенезі цього захворювання і вказано напрями подальших досліджень, результати яких дали б змогу оптимізувати діагностичні та терапевтичні алгоритми.

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

D.V. MALTSEV

Institute Immunology and Allergology at O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Multiple sclerosis: unsolved problems and the prospects for research

Despite a great deal of publications, in the modern theory of multiple sclerosis, many problems still remain unsolved, 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.

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