

## Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента

А.Н. БОЙКО\*, Е.И. ГУСЕВ

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета НИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

В обзоре представлен современный взгляд на диагностику рассеянного склероза (РС), лечение обострений РС и использование препаратов, изменяющих течение РС. Даны алгоритмы диагностики и лечения. Особое внимание уделено анализу эффективности, переносимости и безопасности современных препаратов для лечения РС.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, диагностика, лечение, алгоритм.

### Current algorithms of diagnosis and treatment of multiple sclerosis based on the individual assessment of the patient

A.N. BOYKO, E.I. GUSEV

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

This review presents the current knowledge on diagnosis, therapy of relapses of multiple Sclerosis (MS) and disease-modifying therapy (DMT) in MS. Algorithms of diagnosis and therapy of MS are presented. Special attention is paid to the analysis of efficacy, tolerability and safety of DMT in MS.

**Keywords:** multiple sclerosis, diagnosis, treatment algorithm.

#### Введение

Рассеянный склероз (РС) — одна из наиболее актуальных проблем современной неврологии. Повышенное внимание к РС связано с двумя основными причинами.

Во-первых, это неуклонное увеличение числа больных. По данным Всемирного общества больных РС (IFMSS), в 2000 г. в мире были зарегистрированы 1,5 млн таких пациентов, в 2010 г. — уже 2 млн, а в 2013 г. — 2,3 млн, т.е. только за последние три года их число увеличилось на 15% [1]. Отмечено также существенное увеличение числа больных как в странах с традиционно высокими уровнями заболеваемости и распространенности РС (Северная Европа, включая Великобританию и Скандинавские страны, и Канада), так и в странах, где 20 лет назад эпидемиологические показатели РС не были высокими (арабские страны Северной Африки и особенно Персидского залива, Иран, страны южной Европы и многие штаты США) [2, 3].

В России насчитывается более 150 тыс. пациентов с РС, только в Москве проживают порядка 7 тыс. пациентов [4, 5]. Существенно увеличилось число больных РС в южных областях европейской части России, Сибири и на Дальнем Востоке.

Стоимость лечения РС очень высока и достигает в европейских странах до 50 тыс. евро в год на одного пациента [6, 7]. Рост заболеваемости РС происходит в первую очередь за счет омоложения пациентов, т.е. увеличивается процент подростков и детей. Такое увеличение числа пациентов может быть связано: 1) с лучшей и более ранней диагностикой, повсеместном внедрении магнитно-резонансной томографии (МРТ) и единых тонких диагностических критериев; 2) с улучшением методов патогенетического и симптоматического лечения РС, что увеличивает продолжительность жизни пациентов и способствует их накоплению в популяции; 3) с истинным увеличением заболеваемости из-за повышения роли как наследственных факторов (феномен накопления мутаций), так и, что особенно важно, влия-

ния внешних патогенных факторов, способствующих реализации наследственной предрасположенности.

Согласно современным представлениям РС — мультигенное заболевание, в формировании предрасположенности к которому участвует более 200 локусов почти на всех хромосомах человека. Активно изучается вклад комбинаций различных наследственных факторов как в формирование риска развития РС, так и особенности его клинического течения. Среди основных внешних факторов риска, которым в последнее время уделяется особое внимание, необходимо выделить: 1) на популяционном уровне — ухудшение экологической ситуации, особенности питания, санитарно-гигиенические условия; 2) на индивидуальном уровне — вирусные инфекции (в первую очередь вирус Эпштейна—Барр и ретровирусы), недостаток витамина D (в том числе в питании), курение, избыточная масса тела, изменения в составе микрофлоры кишечника, которая тесно взаимодействует с иммунной системой организма человека [8—10]. Актуальна до сих пор задача, поставленная нами еще в 90-х годах прошлого века, — изучение комбинации генетических и внешних факторов в формировании риска развития и особенностей течения РС [11]. Выявлено уже несколько таких комбинаций, существенно повышающих риск РС, что открывает дорогу к потенциальной профилактике РС, в первую очередь семейных случаев, у лиц с высоким генетическим риском РС.

Вторая причина, обуславливающая внимание к проблеме РС, — это появление группы новых препаратов патогенетического лечения РС, способных существенно изменять течение патологического процесса при РС. Они поэтому и называются препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС). Первые ПИТРС появились в конце прошлого века, а сейчас уже накоплен более чем 20-летний опыт их длительного использования [12—14]. Проведены и внедрены результаты фармакогенетических исследований, позволяющих отдавать приоритет тому или другому препарату из группы первых ПИТРС [15, 16]. Но эффективность этих препаратов оказалась не столь высокой и выявилось много пациентов, резистентных к разрешенным ПИТРС. Поэтому активно разрабатываются и испытываются новые препараты. На данный момент прошли все стадии тщательного клинического исследования в соответствии с принципами доказательной медицины уже 15 препаратов: бета-интерферон-1b подкожно, бета-интерферон-1a подкожно, бета-интерферон-1a внутримышечно, пегилированный бета-интерферон-1a подкожно, глатирамера ацетат (ГА) подкожно в двух дозировках (ГА20 и ГА40), митоксантрон внутривенно, натализумаб внутривенно, финголимод в капсулах, терифлуномид в таблетках, диметилфумарат в капсулах, алемтузумаб внутривенно,

даклизумаб подкожно, окрелизумаб внутривенно, лахинимод в таблетках. Еще около 10 препаратов находятся на II—III фазе клинических исследований. Следует также заметить, что у первых препаратов уже заканчивается патентная защита и появляются их аналоги, производимые под другими торговыми названиями.

Современные ПИТРС позволяют существенно снизить, а иногда и практически контролировать активность патологического процесса. В связи с этим следует заметить, что действие ПИТРС на нейроденеративный компонент патологического процесса, локальную и диффузную атрофию мозга не так сильно, но тем не менее у многих препаратов оно статистически достоверно.

Основная задача при их использовании — при лечении ПИТРС индивидуально подобрать тот препарат, который будет наиболее эффективен у конкретного больного и своевременно менять терапию, если первоначально выбранная недостаточно действенна. Все препараты наиболее эффективны на ранних стадиях РС. Поэтому столь большое внимание уделяется разработке современных диагностических критериев РС, чтобы на основе клинических данных, МРТ и других дополнительных методов (в первую очередь вызванных потенциалов и исследований цереброспинальной жидкости — ЦСЖ) была возможность наиболее рано и точно поставить диагноз РС. Все это повышает значение дифференциальной диагностики, а также помогает решению проблемы гипердиагностики РС (она чаще возникает при ошибочной интерпретации данных МРТ). Необходимо понимать, что ПИТРС работают только при РС, причем при определенных формах РС.

Изучение патогенетических механизмов демиелинизирующих заболеваний показало их гетерогенность. Выделена группа заболеваний спектра нейрооптикомиелита (СНОМ), которые по клиническим проявлениям и картине на МРТ могут напоминать РС, но при которых совсем другой алгоритм лечения, а такие ПИТРС, как бета-интерфероны, натализумаб или финголимод, не только не эффективны, но и могут активировать болезненный процесс [17]. Сохраняются проблемы в лечении прогрессирующих форм РС, особенно первично-прогрессирующего РС (ППРС). Только в 2015—2016 гг. впервые появилось сообщение [18] об умеренном, но статистически достоверном замедлении прогрессирования ППРС (на 24% по сравнению с плацебо) при использовании моноклонального антитела к CD-20-рецептору (окрелизумаб), направленному против В-клеток.

Следует также подчеркнуть, что все препараты из группы ПИТРС, особенно новые и более сильные, несут потенциальные риски нежелательных побочных явлений, что вызывает необходимость

учитывать соотношение польза/риск при проведении терапии.

### Индивидуальная постановка диагноза РС и определение типа его течения

С 2010 г. при постановке диагноза РС используется модификация критериев МакДоналда, в которой учитывается диссеминация очагов демиелинизации в пространстве и времени [19]. На основании результатов работы исследовательской группы MAGNIMS были внесены изменения в существовавшие ранее МРТ-критерии диссеминации во времени, указывающие на появление нового очага на T2-взвешенных изображениях и/или очага(ов), накапливающих парамагнитное контрастное вещество на T1-взвешенных изображениях при сравнении с исходной томограммой независимо от времени ее проведения или одновременное выявление бессимптомных очагов, накапливающих и не накапливающих контрастное вещество, в любое время проведения МРТ. Это определение делало ненужным повторное обследование пациента через 1—3 мес от обострения или проведение МРТ для выявления новых очагов, т.е. диагноз РС уже может ставиться по первой томограмме. Таким образом, по критериям 2010 г. в отдельных случаях дебюта демиелинизирующего заболевания ЦНС (клинически изолированного синдрома — КИС) диагноз РС может быть поставлен на основании единственного МРТ-исследования головного мозга, но только при условии одновременного выявления активных бессимптомных и неактивных очагов в наиболее типичных участках ЦНС. Важно подчеркнуть, что во всех других случаях по-прежнему необходимо проведение динамических МРТ-исследований для демонстрации диссеминации во времени путем выявления новых активных очагов или новых T2-очагов в ЦНС. Во всех случаях атипичных или неспецифичных проявлений заболевания (например, общая утомляемость, генерализованная слабость и др.) и неспецифичных изменений на МРТ подчеркивалась необходимость тщательного дообследования пациента и проведения дифференциального диагноза. Мы подтвердили возможность использования указанных критериев 2010 г. для ранней диагностики в повседневной клинической практике [20].

В 2016 г. были опубликованы новые предложения группы MAGNIMS [21], которые предлагали определенные изменения в оценке диссеминации очагов демиелинизации в пространстве, тогда как критерии диссеминации во времени предлагалось не изменять. В сомнительных случаях предлагается использование, помимо стандартных, других, более сложных методов проведения МРТ (например, на высокопольном приборе или с использованием диффузно-взвешенного изображения — ДВИ, пере-

носа намагниченности — МТР, МР-спектроскопии — МРС и других современных методов).

В качестве возможных дополнительных дифференциально-диагностических критериев идентификации очагов при РС в последнее время упоминается выявление центральной вены/венулы в очагах РС. Изображение центральной вены практически никогда не выявляется при других воспалительных заболеваниях ЦНС. В этом случае требуются приборы мощностью 1,5 Тл, а лучше — с большей мощностью, например мощностью в 3 или 7 Тл [22].

В целом вопрос дифференциальной диагностики РС становится особо важным, так как ошибки в установке диагноза задерживают назначение специфического лечения. В **табл. 1** указаны некоторые группы заболеваний, которые могут давать сходную картину на МРТ, но принципиально отличаются по методам патогенетического лечения.

В дополнениях группы MAGNIMS 2016 г. впервые была отмечена важность мониторингирования состояния пациентов с радиологически изолированным синдромом (РИС). РИС — ситуация, когда выявляются МРТ-признаки, характерные для демиелинизирующего поражения ЦНС при отсутствии каких-либо соответствующих очаговых неврологических проявлений или симптомов [22, 23]. В случае РИС необходим длительный клинический и МРТ-мониторинг для своевременного выявления первых клинических проявлений РС.

Особого обсуждения заслуживает определение типа течения РС. Традиционно выделяли КИС как первое проявление или дебют демиелинизирующего процесса, ремиттирующее течение РС (РРС, обострение или ремиссия), затем переходящее во вторичное прогрессирование (с обострениями или без них), а также ППРС, прогрессирующий с самого начала заболевания без четких обострений. Иногда между РРС и ППРС выделяли промежуточную форму — ремиттирующе-прогрессирующий РС. Характеристика перечисленных классических форм РС представлены в **табл. 2**.

Концепция КИС была сформулирована С. Polman и соавт. [19] в 2011 г. Термин КИС используется для обозначения первого эпизода неврологической симптоматики продолжительностью не менее 24 ч, со стороны одного очага или более демиелинизирующего генеза в ЦНС. Термин КИС используется специалистами для определения демиелинизирующего процесса, локализованного во времени, который, однако, может быть распространен в пространстве, т.е. пока нет диссеминации во времени. В зависимости от количества очагов в ЦНС, клинически представленных неврологической симптоматикой, эпизод может быть монофокальным или мультифокальным: монофокальный эпизод проявляется одним неврологическим знаком или симптомом (например, оптическим невритом) и клинически ха-

**Таблица 1. Некоторые заболевания, которые могут быть похожи на РС по данным однократного МРТ-исследования, но принципиально отличаются по основным направлениям патогенетической терапии**

Заболевание	Основная патогенетическая терапия
РС	ПИТРС (иммуномодуляторы и иммуносупрессоры), кортикостероиды и плазмаферез при обострениях
ОРЭМ	Кортикостероиды и плазмаферез, редко митоксантрон и другие иммуносупрессоры
СНОМ	Иммуносупрессоры (азатиоприн, ритуксимаб, микофенолата мофетил и др.), кортикостероиды и плазмаферез при обострениях
Васкулиты при системных заболеваниях (нейроСКВ, синдром Шегрена, синдром Бехчета, склеродермия, саркоидоз, АФС и др.)	Иммуносупрессоры, противовоспалительные препараты, кортикостероиды
Нейроборрелиоз (болезнь Лайма)	Специфическая антибиотикотерапия
НейроСПИД	Высокоактивная противоретровирусная терапия (ВААРТ)
ПМЛ	При наличии иммуносупрессивной терапии — плазмаферез для ускоренного выведения препарата
Мигрень	Антимигренозные препараты
Хроническая ишемия мозга (ХИМ или дисциркулярная энцефалопатия)	Вазоактивные препараты, антиагреганты, антиоксиданты, ангиопротекторы, метаболические препараты и др.
Наследственные заболевания (лейкодистрофии, митохондриальные заболевания и др.)	Метаболические препараты, по возможности заместительная или ограничительная терапия

*Примечание.* ОРЭМ — острый рассеянный энцефаломиелит; АФС — антифосфолипидный синдром; ПМЛ — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

**Таблица 2. Классическое определение типов течения РС и их характеристики**

Тип течения	Наличие клинических обострений РС	Прогрессирование РС, не связанное с обострением болезни	Характеристика
КИС	1	Нет	Один клинический эпизод при отсутствии на МРТ одновременно очагов, накапливающих и не накапливающих КВ (т.е. нет выполнения критерия диссеминации во времени), возможна диссеминация в пространстве
РРС	Более 1	Нет	Может быть более 1 обострения или 1 обострение с наличием при МРТ очагов, накапливающих и не накапливающих КВ (т.е. выполняется критерий диссеминации во времени), также есть диссеминация в пространстве
ВПРС	Более 1	Есть	Прогрессирование инвалидности не связано с обострениями, при этом до начала прогрессирования в анамнезе должно быть по крайней мере 1 клиническое обострение с улучшением состояния (восстановление после обострений может быть неполным)
ППРС	Нет	Есть	Прогрессирование инвалидности с самого начала, не из-за обострений, обязательно без предшествующей истории клинических обострений

*Примечание.* КВ — контрастное вещество; ВПРС — вторично-прогрессирующий РС.

рактеризует один патологический очаг в ЦНС; мультифокальный эпизод проявляется более чем одним неврологическим знаком или симптомом (например, сочетанием оптического неврита с гемипарезом) и клинически характеризует несколько патологических очагов в ЦНС.

У пациента, перенесшего КИС, может быть развитие РС, но такового может и не быть. Основной задачей врача в этом случае является ранняя оценка степени риска возникновения повторного эпизода в каждом конкретном случае. При решении этого вопроса можно ориентироваться на существующие в настоящее время представления в этой области. Высокий риск: если КИС при проведении МРТ сопровождается выявлением очагов, сходных с очагами демиелинизации при РС, пациент имеет высокий риск повторного эпизода и постановки диагноза РС

в течение ближайших нескольких лет. Низкий риск: если КИС не сопровождается обнаружением очаговых изменений на МРТ, можно говорить о низком риске достижения клинически достоверного РС в последующие годы [24].

В 2013 г. F. Lublin и соавт. [25] предложили другую классификацию типов течения РС, которая сейчас часто используется в США. На рис. 1 показано соотношение классической и предлагаемой этими авторами новой классификации типов течения РС. Из рисунка видно, что наибольшие изменения касаются определения прогрессирующего РС. Они могут быть полезными для будущих клинических исследований при данном типе течения РС, так как разграничение ППРС и вторично-прогрессирующего РС (ВПРС) часто носит субъективный характер в связи с тем, что больной забывает, а в меди-

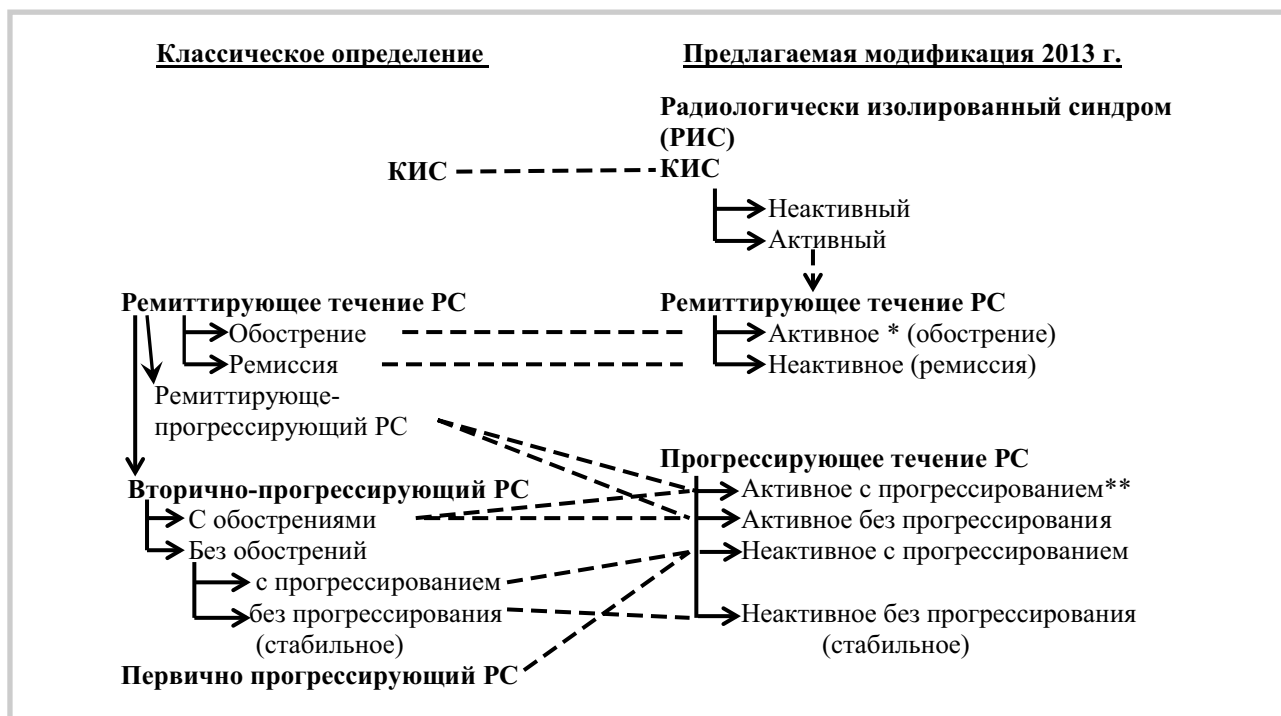


Рис. 1. Сравнение классического определения типа течения РС и новой классификации [25].

\* — активность определяется как клиническое обострение и/или появление на МРТ очагов, накапливающих контраст, или появление новых/растущих Т2-очагов; \*\* — прогрессирование оценивается при динамическом клиническом наблюдении с интервалом не более чем 1 год (как правило, 1 раз в 6 мес).

цинской документации не упоминается первый эпизод — обострение РС. С другой стороны, многие неврологи боятся диагноза ППРС, так как нет разрешенных методов лечения, и предпочитают выставлять тип течения как ремиттирующе-прогрессирующий или ВПРС с обострениями для того, чтобы иметь основания для назначения ПИТРС<sup>1</sup>.

Уточнение типа течения РС крайне важно, так как многие препараты из группы ПИТРС (пока их большинство) эффективны только при течении РС с обострениями, причем при ВПРС с обострениями клиническая эффективность пока показана только для назначаемых в высоких дозах бета-интерферонов и митоксантрона. Для ВПРС без обострений клиническая эффективность показана только для митоксантрона, а для ППРС — пока только в рамках клинических исследований 3-й фазы анти-В-клеточного препарата окрелизумаб [18].

Таким образом, для диагностики РС и решения о начале терапии ПИТРС предлагается следующий алгоритм действия при первичном обращении пациента (рис. 2). В последующем необходим комплексный мониторинг состояния больного для того, чтобы оценить: 1) эффективность выбранной тера-

пии; 2) переносимость и безопасность длительной терапии. Второй вопрос исключительно важен, и в целом при относительно сходном профиле эффективности препаратов ПИТРС первой линии (бета-интерфероны, ГА, терифлуномид, диметилфумарат) именно безопасность во многом определяет индивидуальный выбор ПИТРС. К препаратам второй группы ПИТРС (финголимод, натализумаб, алемтузумаб и даклизумаб<sup>2</sup>) относятся препараты с наличием определенных потенциально серьезных побочных эффектов, которые можно использовать при доказанной клиническими и МРТ-данными неэффективности препаратов первого выбора или при первично злокачественном, активном течении РС с самого начала заболевания [26—29].

### Индивидуализация лечения обострений РС

Классическое определение обострения — это появление нового симптома, группы симптомов или отчетливое ухудшение уже имевшихся симптомов в срок не менее 24 ч после того, как состояние больного было стабильным или улучшалось на протяжении не менее 1 мес. При этом не должно быть инфекции или повышения температуры тела [19]. Обострение должно сопровождаться появлением

<sup>1</sup>Возможно в ближайшее время разрешение на использование определенных препаратов для лечения прогрессирующих форм РС будет получено.

<sup>2</sup>Даклизумаб пока не разрешен для использования при РС в России.

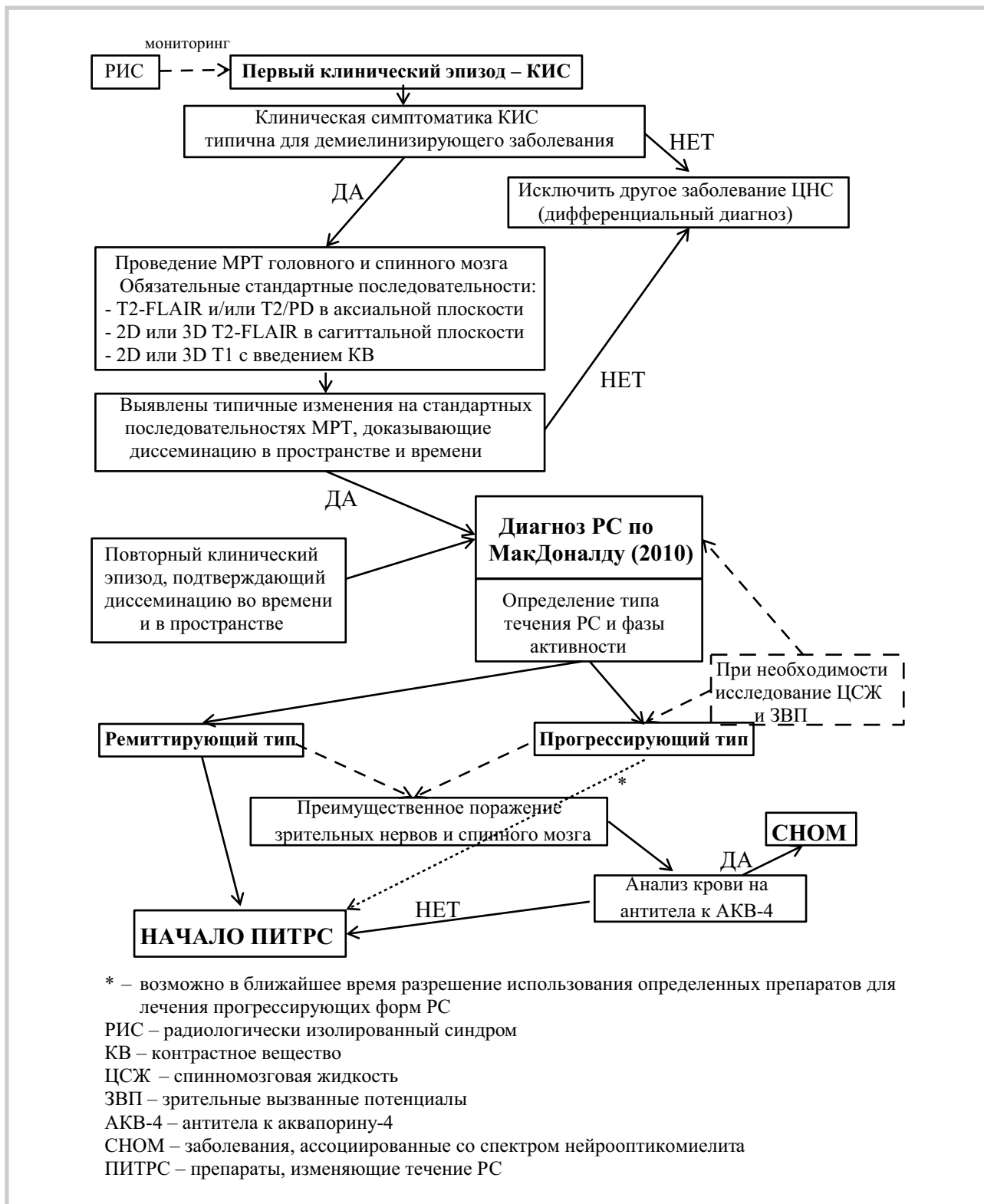


Рис. 2. Алгоритм постановки диагноза РС и решения вопроса о начале курса ПИТРС.

объективных неврологических симптомов, которые могут быть выявлены при сборе анамнеза или оценке неврологического статуса. Длительность обо-

стрения может быть от 24 ч до нескольких недель, причем за это время ни один из имеющихся симптомов не должен регрессировать [30].

В диагностических критериях МакДоналда (2010) было предложено новое определение обострения — это предъявляемые пациентом субъективные нарушения или объективно выявляемые неврологом симптомы, типичные для воспалительно-демиелинизирующего поражения мозга, регистрируемые в данный момент времени или по данным анамнеза. При этом необходимо объективное подтверждение нарастания симптоматики по результатам неврологического осмотра, но допускается обоснованное использование некоторых анамнестических данных о возникавших симптомах, характерных для РС, не имеющих документального подтверждения, в том числе подтверждения данными неврологического осмотра.

Это определение оставляет открытыми ряд вопросов:

1. В каких случаях является обострением нарастание уже имевшихся симптомов. Ранее отмечалось, что при неврологическом осмотре должно быть нарастание значения шкалы EDSS на 0,5 балла и более и/или увеличение на 1 балл по двум шкалам функциональных систем (ФС, FS) и более, и/или увеличение на 2 балла по одной шкале ФС (FS) по соответствующим шкалам Куртцке. В то же время при вторичном прогрессировании может резко нарастать выраженность уже имеющихся симптомов, что также может быть расценено как обострение. Существует понятие «псевдообострение», которое характеризует те случаи, когда больной или невролог принимает за обострение колебания выраженности симптомов, связанные с нарастанием усталости, нарушениями сна, депрессией, стрессом, перегреванием и множеством других причин [31]. Важно отметить, что псевдообострения могут длиться более 24 ч и проходят при устранении причин ухудшения состояния, например после преодоления стрессовой ситуации. Во многих случаях инфекция, например урологическая, может протекать субклинически и выявляться только по данным лабораторных исследований. Пока неясно, считать ли ухудшение состояния пациента обострением на фоне такой инфекции. С другой стороны, хорошо известно, что инфекционные заболевания могут являться триггером настоящего обострения РС.

2. Есть клинические обострения, которые не сопровождаются появлением новых или «свежих» (т.е. накапливающих контрастное вещество) очагов на МРТ. С другой стороны, как обострение может быть расценено асимптомное появление нового активного очага на МРТ. В таких случаях неврологи, как правило, предпочитают проведение короткого курса пульс-дозы кортикостероидов даже в отсутствие клинического обострения на момент осмотра или анамнестически.

3. Нетяжелые обострения часто купируются самопроизвольно, без назначения терапии или на фо-

не неспецифической сосудисто-метаболической и антиоксидантной терапии, т.е. не требуют назначения кортикостероидов. В то же время обострения, связанные с поражением ствола мозга или спинного мозга (по клинико-МРТ-данным), всегда требуют активного ведения с использованием кортикостероидов [32].

Отдельный вопрос — лечение обострения РС во время беременности. Во время беременности пациентки не получают ПИТРС. Хотя в целом на фоне беременности обострения РС регистрируются реже, чем вне беременности, иногда обострения могут развиваться. В таких случаях также необходимо проводить короткий курс кортикостероидов (метилпреднизолон 1 г внутривенно в течение 3—5 дней), при резистентности к кортикостероидам методами выбора являются плазмаферез и введение внутривенных иммуноглобулинов в больших дозировках (ВВИГ, по 400 мг на 1 кг массы тела). Следует подчеркнуть, что риск обострения во время беременности и после родов достоверно ниже у тех пациенток, которые до беременности получали ПИТРС [33].

#### Индивидуальный подбор патогенетического лечения РС (ПИТРС)

Основным критерием при выборе препарата из группы ПИТРС является его эффективность, показанная в клинических исследованиях III фазы и последующих открытых наблюдательных исследованиях. Оптимальной является клиническая ситуация, когда на фоне лечения нет признаков активности РС, т.е. состояние пациентов характеризуется стабильностью. Традиционное отсутствие признаков активности РС обозначали как процент «без активности заболевания (disease activity-free)». Сейчас все чаще используется новый критерий — процент больных, у которых «нет данных, свидетельствующих об активности заболевания или ухудшении НДА3» (no evidence of disease activity or worsening — NEDA) [34, 35]. Этот критерий подразумевает отсутствие обострений и прогрессирования инвалидности (нет клинической активности) и отсутствие на МРТ новых или увеличивающихся очагов (нет данных о МРТ-активности). Этот критерий NEDA-3 иногда дополняют 4-м критерием — нет данных о нарастании атрофии мозга (NEDA-4) [36], но практическое использование регулярного измерения объемов мозга затруднено технически и организационно, поэтому наиболее часто используют критерий NEDA-3. В клинических исследованиях все чаще используют показатель NEDA-3 для оценки эффективности препарата по сравнению с плацебо или препаратом сравнения. При сравнении препаратов наиболее эффективным считается препарат, который по крайней мере в первые 1—2 года лечения приводит к выполнению критериев NEDA-3 у большего числа пациентов. В табл. 3 мы приводим зна-

**Таблица 3. Показатель NEDA-3 для некоторых препаратов из группы ПИТРС**

Препарат	NEDA-3, %
Алемтузумаб (CARE-MS I & II)	39
Натализумаб (AFFIRMS)	37
Финголимод (FREEDOMS)	33
Диметилфумарат (DEFINE, CONFIRME)	23
Терифлуномид (TEMSO)	23
$\beta$ -ИНФ высокодозный (CombiRx)	21
ГА (CombiRx)	19
Плацебо (AFFIRMS)	7

чения NEDA-3 для препаратов из группы ПИТРС, которые обсуждаются далее.

Согласно этим данным, наиболее эффективными (сильными) препаратами из группы ПИТРС сейчас являются моноклональные антитела — натализумаб и алемтузумаб. Затем идет таблетированный препарат 2-й линии — финголимод. Эффективность всех препаратов первой группы ПИТРС приблизительно равна. В то же время многие специалисты по РС относятся к этому показателю как к экспериментальному критерию, который трудно использовать в повседневной практике. Тем не менее с первых лет терапии ПИТРС важно предпринимать максимальные усилия для достижения NEDA. Для этого используются два метода подбора терапии — эскалация и индукция. При эскалации, которая используется при легких и умеренных формах РС, лечение начинают с препаратов наиболее безопасных, возможно не столь эффективных в клинических исследованиях (1-я линия ПИТРС). При высокоактивном РС с частыми тяжелыми обострениями и выраженными изменениями на МРТ можно использовать индукцию — назначение сразу высокоэффективных, но менее безопасных препаратов 2-й линии. Иногда вначале используют индукцию (например, митоксантрон однократно), а при достижении терапевтического эффекта переходят на препараты 1-й линии [37]. Чаще используется эскалация, когда вначале назначают известные и безопасные препараты 1-й линии, а затем — новые более сильные, но менее безопасные препараты 2-й линии.

В настоящее время накоплен большой опыт использования инъекционных препаратов 1-й линии ПИТРС. Анализ использования ГА на протяжении 10—15 лет позволил показать длительную эффективность и безопасность препарата в группе больных, оптимально реагирующих на данный вид терапии [38, 39]. В оптимальном случае частота обострений РС снижается до 0,14 и ниже в год, что позволяет говорить об относительном контроле за активностью РС. Максимально позитивный эффект при 15-летнем лечении наблюдается у пациентов, у которых на протяжении первых 5 лет терапии ГА совсем не было обострений РС [39]. В настоящее вре-

мя апробирована и разрешена к применению новая дозировка ГА 40 мг подкожно 3 раза в неделю, что является более удобным для пациента [40]. Высказано мнение, что дозировка ГА по 40 мг 3 раза в неделю также более эффективна, чем традиционная форма по 20 мг каждый день. Также активно внедряется пегилированная форма низкодозного бета-интерферона (торговое название плегриди), которая также обладает лучшей переносимостью и безопасностью, чем первоначальная форма препарата [41].

В России накоплен опыт использования биоаналогов бета-интерферонов, в частности аналогов бетаферона (препараты инфибета и бета-интерферон для подкожного введения), ребиф (генфаксон) и авонекс (синнавекс) [42—44]. При сходной эффективности, безопасности и переносимости использование биоаналогов позволяет существенно снизить стоимость лечения РС, оказывать помощь большему числу больных. В то же время по некоторым препаратам-биоаналогам в нескольких российских популяциях было отмечено снижение эффективности (для синнавекса [43, 44]) или переносимости (генфаксон [43, 44]) длительного курса лечения.

От 20 до 40% больных РС показывают неоптимальный ответ или вообще могут быть невосприимчивы (резистентны) к терапии ПИТРС 1-й линии [45]. Снижение активности препаратов бета-интерферонов связано в первую очередь с образованием нейтрализующих антител (НАТ), которые могут появляться чаще на 6—18 мес лечения и существенно снижать эффективность препарата [46, 47]. Возможно, определенное влияние имеют фармакогенетические характеристики бета-интерферонов и ГА, которые также позволяют в определенной степени прогнозировать результаты длительного лечения [15, 16].

Как уже отмечалось, безопасность лечения в каждом конкретном случае становится столь же важным фактором при выборе ПИТРС, как особенности течения РС. Бета-интерфероны с осторожностью используют при наличии эписиндрома в анамнезе, спастическом повышении мышечного тонуса, обязателен мониторинг содержания лимфоцитов, уровня ферментов печени, гормонов щитовидной железы. Причинами их отмены, помимо неэффективности, могут быть выраженный стойкий гриппоподобный синдром и местные локальные реакции. При длительном использовании ГА возможны выраженные локальные реакции с липоатрофией, в редких случаях — некроз кожи, у 5% больных наблюдаются системные реакции непереносимости по типу панических атак.

Причинами отмены терифлуномида (абаджио) могут быть колебания уровня ферментов печени (чаще бессимптомное повышение уровня АЛТ), такие нежелательные явления со стороны желудочно-



кишечного тракта (ЖКТ), как тошнота и диарея, истончение волосяного покрова (причина прекращения лечения у 1% пациентов, в основном женщин), очень редко — периферическая нейропатия [48—50]. Этот препарат категорически нельзя применять во время беременности из-за потенциального тератогенного эффекта, поэтому показана строгая контрацепция. Если случилась или планируется беременность, то необходимо проводить процедуру ускоренной элиминации препарата [48]. В Российской Федерации накоплен определенный опыт использования терифлуномида в рамках длительных клинических исследований (наблюдение до 9 лет). В целом в исследованиях этого препарата II и III фазы приняли участие 14 клинических центров в Москве, Санкт-Петербурге, Казани, Нижнем Новгороде, Новосибирске, Ростове-на-Дону и других городах. Препарат получали 152 больных, из них продолжают находиться под активным наблюдением до настоящего времени 62 пациента.

При использовании другого таблетированного препарата диметилфумарат (текфидера) наиболее частым побочным эффектом является чувство «приливов» (жжения, «горения») на лице и других участках кожи, которое регистрировалось у 35% пациентов в начале терапии [51—53]. Также регистрировались расстройства со стороны ЖКТ, такие как диарея, тошнота, боли в эпигастральной области, рвота. При приеме препарата с пищей с высоким содержанием жиров отмечается более медленное поступление препарата в кровь и тем самым риски развития данных побочных реакций уменьшаются [52]. Для минимизации проявления нежелательных реакций со стороны ЖКТ может применяться симптоматическая терапия, а именно: антациды, ингибиторы протонной помпы совместно с блокаторами  $H_2$ -рецепторов, препараты от диареи. Также существуют рекомендации в отношении временного снижения дозы с 240 мг 2 раза в сутки до 120 мг 2 раза в сутки для снижения частоты развития побочных реакций со стороны ЖКТ. Более грозным нежелательным явлением является лимфопения, на фоне которой были зарегистрированы 4 случая потенциально летальной оппортунистической инфекции — прогрессирующей мультифокальной энцефалопатии (ПМЛ), во всех случаях на фоне выраженной лимфопении (до 3-й степени токсичности показателей лимфоцитов менее  $0,5 \cdot 10^9/л$ ) [54]. Поэтому при использовании диметилфумарата обязателен регулярный контроль общего и биохимического анализов крови.

ПИТРС 2-й линии обладают более выраженным спектром побочных эффектов, поэтому их назначают при активном течении РС и резистентности к препаратам 1-й линии. Начало курса таблетированного препарата финголимод (гилениа) может сопровождаться выраженной брадикардией и усилением

атриовентрикулярной блокады (АВБ). В январе 2012 г. Европейское агентство по регистрации лекарственных средств (ЕМА) начало пересмотр данных по сердечно-сосудистой безопасности финголимода после того, как была получена информация о необъяснимой внезапной смерти 11 пациентов в течение 24 ч после первого приема препарата. Большая часть смертей и сердечно-сосудистых проблем отмечена среди пациентов, у которых имелись нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы в анамнезе, или тех, кто одновременно получал другие препараты. На тот момент комитет выдал временные рекомендации, которые советовали врачам проводить ЭКГ-мониторинг в течение 6 ч после приема первой дозы и рассматривать вопрос о продлении мониторинга по показаниям. По результатам изучения безопасности этого лекарственного средства Европейский комитет по лекарственным средствам для человека при ЕМА (СНМР) рекомендует врачам не назначать препарат финголимод пациентам с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, а также пациентам, которые принимают препараты, замедляющие частоту сердечных сокращений. Однако если таким пациентам все же требуется лечение препаратом финголимод, ЕМА рекомендовано проводить мониторинг их сердечной деятельности как минимум до следующего утра после приема первой дозы препарата [55]. Если планируется лечение финголимодом, то надо уточнить также наличие активного (после перенесенной ветряной оспы) или пассивного (вакцинирование) иммунитета против *Varicella zoster*, при отсутствии соответствующих сведений необходимо проводить вакцинацию перед началом курса [26].

В литературе имеются сообщения о нескольких случаях тяжелой системной герпетической инфекции на фоне курса финголимода [56, 57]. Имеется также несколько случаев ПМЛ на фоне применения финголимода [58]. Во время курса лечения помимо МРТ исследуются общий и биохимический анализы крови. В России накоплен позитивный опыт использования финголимода в качестве препарата 2-й линии ПИТРС при активных формах РС [59, 60].

Применение высокоэффективного в терапии РС препарата натализумаб (тизабри) было заморожено из-за случаев ПМЛ в 2006 г. После оценки риска развития этого тяжелого нежелательного явления и разработки плана управления рисками ПМЛ при длительном использовании натализумаба этот препарат все более активно используется в лечении РС [57, 58]. В настоящее время терапия натализумабом показана пациентам, у которых не удается достичь полного адекватного контроля над заболеванием на фоне терапии ПИТРС 1-й линии либо пациентам с быстро прогрессирующим активным РС.

Вероятность развития ПМЛ при использовании натализумаба зависит от трех факторов: 1) серопо-

зитивности по JC-вирусу — причине ПМЛ; 2) наличия в анамнезе иммуносупрессивной терапии; 3) длительности лечения [61, 62].

Первый фактор — наличие или отсутствие антител к JC-вирусу. Серопозитивными были 99% больных ПМЛ. Но даже у пациента с серонегативным на момент исследования статусом имеется риск развития ПМЛ из-за возможной сероконверсии (1—2% в год), флюктуирующего характера выявления антител или ложноотрицательного результата. В связи с этим у всех пациентов с первоначальным негативным статусом необходимо тестировать уровень антител каждые 6 мес терапии натализумабом.

Второй независимый фактор, повышающий риск развития ПМЛ на фоне терапии натализумабом, — предшествующая иммуносупрессивная терапия (ИСТ). Более чем у 38% пациентов, получавших натализумаб, развилась ПМЛ, в анамнезе имелись указания на предшествующую ИСТ, при этом длительность ИСТ составляла в среднем 30,6 мес, время от введения последней дозы иммуносупрессора до начала терапии натализумабом — в среднем 24,7 мес [61]. До терапии натализумабом пациенты получали митоксантрон, азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид, микофенолат, кладрибин, ритуксимаб, некоторые пациенты — несколько препаратов ИСТ. Если неврологическое обследование и МРТ не позволяют точно определить причину ухудшения состояния пациента, рекомендовано проведение исследования цереброспинальной жидкости с определением ДНК JCv посредством полимеразной цепной реакции.

Третий фактор, способствующий увеличению риска развития ПМЛ, — длительность терапии натализумабом. В настоящий момент длительность терапии натализумабом у пациентов, у которых был установлен достоверный диагноз ПМЛ, составляет от 8 до 92 инфузий. Важно отметить, что у 13% пациентов начало проявления ПМЛ было отмечено через 1 мес и более после окончания терапии натализумабом (в среднем через 2 мес с разбросом от 1,02 до 5,52 мес). Учитывая эти данные, необходимо продолжать мониторинг состояния пациента в течение не менее 6 мес после окончания терапии натализумабом.

В начале курса лечения натализумабом возможна острая реакция непереносимости от небольшого снижения уровня артериального давления до тяжелых анафилактических состояний. Поэтому введение препарата возможно только в помещениях с наличием антианафилактических условий. Терапию натализумабом должны назначать и проводить под постоянным контролем врачи, специализирующиеся на диагностике и лечении аутоиммунных заболеваний нервной системы, а также при условии возможности проведения МРТ в срочном порядке при подозрении на развитие ПМЛ. Инфузии необходи-

мо выполнять в условиях стационара, можно ежедневного, под контролем специально обученного медицинского персонала лечебного учреждения. В дневных стационарах должно быть все необходимое на случай развития реакций гиперчувствительности на введение этого белкового препарата. В России накоплен позитивный опыт использования натализумаба при РС [63, 64], в том числе у детей с РС [65]. При терапии натализумабом очень важно четко соблюдать рекомендации по минимизации рисков развития ПМЛ при использовании этого одного из самых эффективных на сегодняшний день препаратов для лечения РС. Несмотря на то что наличие антител к JC-вирусу является основным фактором, определяющим риск развития ПМЛ, это не повод для прекращения терапии натализумабом. В настоящее время показано, что при невысоком уровне антител безопасно проведение лечения на протяжении двух лет [62].

Один из наиболее сильных и удобных в использовании препаратов алемтузумаб (лемтрада), который назначают на 5 дней внутривенно капельно (по 12 мг в день) и затем через год еще на 3 дня по 12 мг [66]. Повторные курсы препарата проводят только при сохранении клинико-МРТ-активности (т.е. невыполнения критерия NEDA). При наблюдении на протяжении 6 лет 64% больных не получали повторные курсы алемтузумаба, т.е. 8 введений хватало, чтобы полностью контролировать активность РС на протяжении 6 лет [67, 68]. Алемтузумаб — гуманизированное моноклональное антитело изотипа IgG1-каппа, селективно взаимодействует с поверхностным рецептором CD52 — гликопротеином, который экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах, а также в меньшей степени на моноцитах, тимоцитах и макрофагах. Взаимодействие мАТ с CD52 приводит к разрушению этих клеток с помощью механизмов антителозависимой цитотоксичности или прямого комплементопосредованного лизиса клеток [66].

Введение алемтузумаба приводит к быстрому уничтожению Т- и В-клеток, т.е. выраженной иммуносупрессии. Число В-лимфоцитов возвращается к норме через 6 мес, число Т-лимфоцитов медленно нарастает, но не достигает нормы в течение 12 мес после введения препарата [66]. Это различие в активности восстановления различных пулов клеток крайне важно в объяснении как позитивного клинического эффекта при РС, так и риска развития нежелательных явлений в виде аутоиммунных реакций из-за нарушения баланса в иммунорегуляции. Поэтому препарат относят ко 2-й линии ПИТРС. Наиболее часто (у 18—19% больных) отмечались аутоиммунные заболевания щитовидной железы, реже — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) и синдром Гудпасчера. Большая часть нарушений функций щитовидной железы (99%) купировалась приемом соответствующих таблетиро-

ванных препаратов. Всего в обоих исследованиях III фазы было диагностировано 10 случаев ИТП. Все они выявлены на ранних стадиях с помощью программы мониторинга. Во всех случаях на фоне терапии была достигнута ремиссия без осложнений. Мониторинг пациентов на предмет нарушений функций щитовидной железы и ИТП включен в протоколы всех исследований алемтузумаба при РС.

Практически у 90% больных, принимавших алемтузумаб, в исследованиях III фазы были отмечены инфузионные реакции. В подавляющем большинстве случаев они были легкими или умеренно выраженными и включали головную боль, сыпь, повышение температуры тела, тошноту, приливы, крапивницу и озноб. Для их профилактики одновременно с алемтузумабом назначался короткий пульс-курс метилпреднизолона (по 1 г внутривенно капельно 1 раз в день). Также повышается риск инфекций, как правило, не тяжелых. Наиболее часто возникали инфекции верхних дыхательных путей, урологические, локализованные герпес-вирусные и грибковые инфекции. Из-за повышения частоты герпетических инфекций при введении алемтузумаба обязательно одновременно внутривенное введение ацикловира.

Таким образом, полученные на сегодняшний день результаты свидетельствуют, что алемтузумаб эффективно влияет на основные клинические и томографические проявления болезни у пациентов с активным РРС как без предшествующего лечения, так и с субоптимальным ответом на ранее проводившийся курс лечения высокодозным бета-интерфероном [66]. Внедрение соответствующей программы мониторинга безопасности алемтузумаба, регулярные лабораторные тесты позволят поддерживать благоприятное соотношение польза—риск от терапии этим препаратом.

Последний препарат из этой группы — даклизумаб (зинбрита) разрешен для лечения РС, как препарат 2-й линии, в европейских странах и США, но на данный момент не разрешен в России. Даклизумаб называют «иммунологический скальпель». Это гуманизированное моноклональное антитело против CD25-а-субъединицы высокоаффинного рецептора интерлейкина-2 (ИЛ-2). Препарат селективно подавляет сигнал ИЛ-2 через высокоаффинный рецептор ИЛ-2R, сохраняя его через низко- и среднеаффинный рецепторы, что позволяет сохранить ответ на инфекционные и неоплатические стимулы. Препарат существенно уменьшает число и активность Т-клеток, сенситизированных к антигену миеллина, при этом увеличивает количество регуляторных естественных киллерных клеток (ЕК-клеток), уничтожающих активированные Т-клетки [69]. Два исследования III фазы показали достоверное позитивное влияние препарата по сравнению с плацебо или низко-

дозным бета-ИФН-1а [70, 71]. Среди наиболее частых побочных эффектов — повышение уровня ферментов печени, кожные проявления по типу дерматита и незначительное повышение риска общих нетяжелых инфекций [69—71]. Учитывая высокую стоимость и малоизученность, этот препарат также отнесен к ПИТРС 2-й линии.

Как уже отмечалось, выбор препарата в начале терапии обусловлен клинико-МРТ-активностью РС при первом обращении пациента. На **рис. 3** показано, что низкодозный бета-интерферон и пегилированный бета-интерферон назначаются только при мягком течении РС, невысокой активности патологического процесса. В типичных случаях РРС при наличии хотя бы одного обострения за последние 2 года назначаются более эффективные высокодозные бета-интерфероны, ГА или таблетированные препараты (терифлуноmid или диметилфумарат). Конкретный выбор препарата 1-й линии ПИТРС очень индивидуален и основывается как на показаниях (тип течения, клинико-МРТ-активность и т.д.), так и противопоказаниях. Например, при эпилептической активности или депрессии надо с осторожностью назначать бета-интерфероны, при планировании беременности нельзя назначать терифлуноmid и т.д. (**см. рис. 3**). Если пациент обратился с высокоактивным РС, тяжелыми обострениями, быстрым нарастанием остаточного неврологического дефицита, выраженными изменениями на МРТ, то сразу назначаются препараты 2-й линии ПИТРС. Выбор между ними зависит от потенциального риска развития нежелательных явлений. У серонегативных по JC-вирусу пациентов со злокачественным РС препаратом 1-й линии является натализумаб (под серологическим контролем уровня антител к JC-вирусу). Этот же препарат можно с осторожностью и клинико-МРТ-мониторингом использовать на протяжении первых 2 лет у серопозитивных пациентов с невысоким титром антител. Нельзя назначать финголимод пациентам, имеющим сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, принимающим препараты, замедляющие сердечный ритм, а также серонегативным по вирусу ветряной оспы (**см. рис. 3**).

Если на фоне проводимого курса лечения по клиническим данным и результатам МРТ сохраняется активность болезненного процесса, то необходимо ставить вопрос о смене препарата. Этот вопрос возникает и при наличии непереносимых побочных реакций (выраженные стойкие местные или системные реакции при использовании инъекционных ПИТРС 1-й линии), а также при повышении риска развития серьезных нежелательных явлений (например, сероконверсия в отношении JC-вируса на фоне курса натализумаба). Традиционно при неэффективности или доказанной непереносимости первого препарата 1-й линии назначали

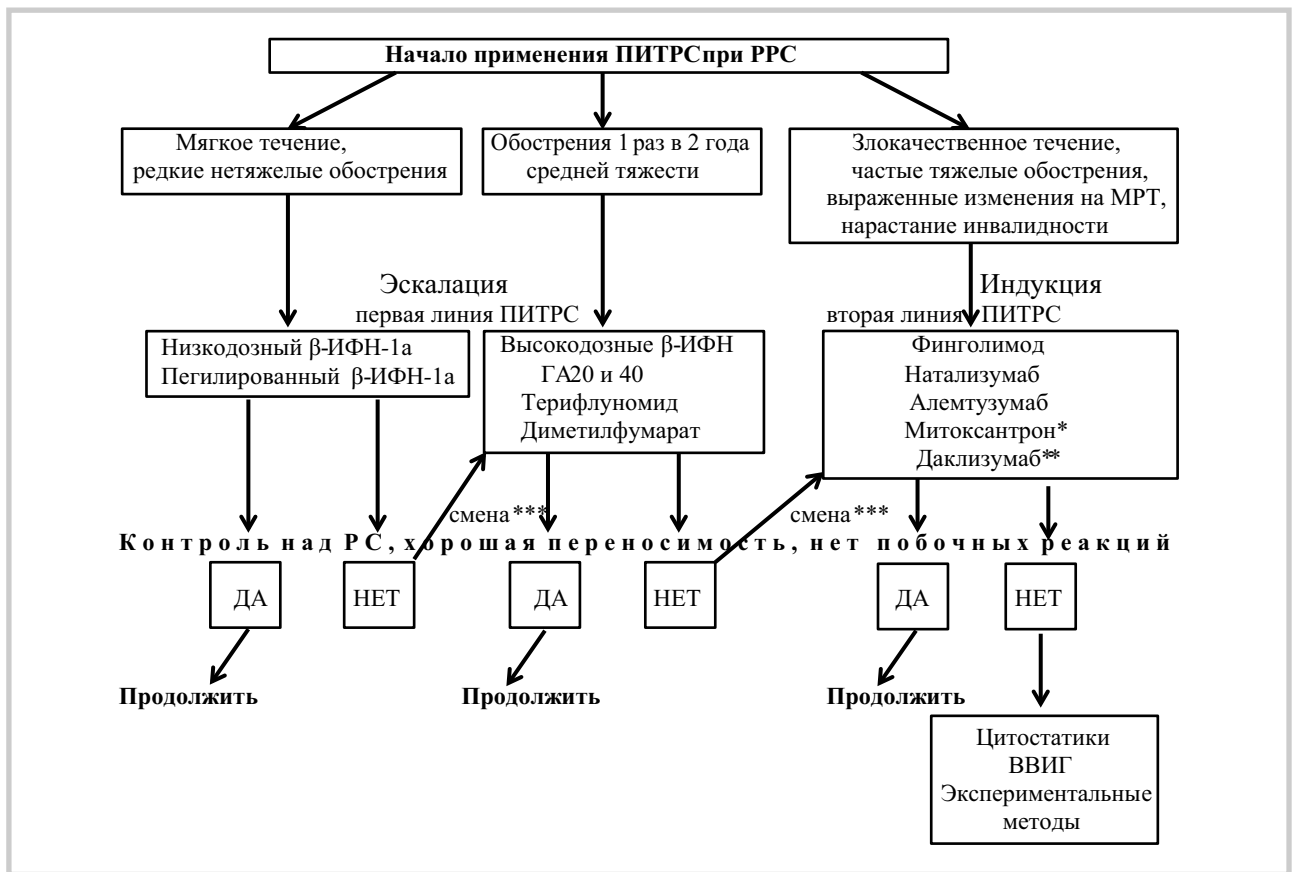


Рис. 3. Алгоритм проведения ПИТРС 1-й и 2-й линии при РС.

Противопоказания: для б-интерферона — судороги (эписиндром), высокий мышечный тонус, депрессия, патология щитовидной железы; для терифлуномида — планируемая беременность; для финголимода — сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, прием препаратов, урежающих сердечный ритм, не было ветряной оспы или прививки от ветряной оспы; для натализумаба — высокий титр антител к JC-вирусу, при невысоком титре — терапия не больше двух лет, наличие иммуносупрессивной терапии в анамнезе; для алемтузумаба — наличие любой инфекции. \* — сейчас используется крайне редко длительным курсом из-за повышения риска развития лейкозов и потенциальной кардиотоксичности; \*\* — пока не разрешен для применения при РС в России; \*\*\* — возможна смена препарата внутри 1-й или 2-й линии ПИТРС. ВВИГ — внутривенные иммуноглобулины в высоких дозировках.

другой ПИТРС 1-й линии, т.е. вместо бета-интерферона ГА и наоборот [72]. При неэффективности всех препаратов 1-й линии принято было переводить на препараты 2-й линии. Сейчас все активнее используются таблетированные препараты, которые могут так же активно назначаться при условии их включения в государственную программу компенсации стоимости препарата. Пока таблетированные препараты не включены в эту программу, поэтому их стоимость компенсируется за счет региональных источников. Как правило, они назначаются при неэффективности или непереносимости инъекционных препаратов.

Получены данные о более благоприятном ходе лечения РС при быстрой замене неэффективных препаратов ПИТРС 1-й линии на препараты 2-й линии [73]. Опубликованы как зарубежные [74–77], так и отечественные [32] критерии оценки эффективности ПИТРС 1-й линии и показания для смены препарата или более активного мониторинга при пограничной активности заболевания (субоптимальном ответе на терапию). При этом показано,

что перевод на натализумаб более эффективен, чем перевод на финголимод [78, 79]. При этом большое значение имеет наличие антител к JC-вирусу. У пациентов с невысоким титром антител безопасным считается длительность терапии натализумабом не более 2 лет, а при высоком титре приоритетны финголимод или алемтузумаб. Существенное влияние на повседневное использование препаратов из группы ПИТРС имеет стоимость курса лечения, хотя ее необходимо рассчитывать не только на короткий (одномоментные закупки), но и на длительный (несколько лет лечения) срок.

Таким образом, сейчас имеется большой выбор препаратов патогенетического лечения РС. Назначение лечения происходит после установления точного диагноза и на основе индивидуального подбора препарата в зависимости от стадии и активности РС, соотношения польза—риск в каждом конкретном случае. Лечение проводится под постоянным мониторингом эффективности, безопасности и переносимости длительного курса. Длительность лечения при позитивном эффекте не ограничена, так

как при отмене любого препарата активность РС возвращается к той, что отмечалась до назначения ПИТРС. Пока для лечения ППРС методов патогенетической терапии нет. Ожидается внедрение в повседневную практику препарата анти-В-клеточной

терапии окрелизумаб, эффективного как при РРС, так и при ППРС.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА

- Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, Thompson AJ. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022-1024. doi: 10.1212/WNL.0000000000000768
- Flachenecker P, Buckow K, Pugliatti M, Kes VB, Battaglia MA, Boyko A, Confavreux C, Ellenberger D, Eskic D, Ford D, Friede T, Fuge J, Glaser A, Hillert J, Holloway E, Ioannidou E, Kappos L, Kasilingam E, Koch-Henriksen N, Kuhle J, Lepore V, Middleton R, Myhr KM, Orolagas A, Otero S, Pitschnau-Michel D, Rienhoff O, Sastre-Garriga J, Schyns-Liharska T, Sutovic D, Thalheim C, Trojano M, Vlasov YV, Yaldizli O; EUREMS Consortium. Multiple sclerosis registries in Europe — results of a systematic survey. *Mult Scler*. 2014;20(11):1523-1532. doi: 10.1177/1352458514528760
- Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2016;34(4):919-939. doi: 10.1016/j.ncl.2016.06.016
- Boyko A, Smirnova N, Petrov S, Gusev E. Epidemiology of MS in Russia, a historical review. *Multiple Sclerosis & Demyelinating Diseases*. 2016;1:13. doi: 10.1186/s40893-016-0016-9
- Бойко А.Н., Кукель Т.М., Лысенко М.А., Вдовиченко Т.В., Гусев Е.И. Клиническая эпидемиология рассеянного склероза в городе Москве: Описательная эпидемиология на примере популяции одного из округов города. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;10(2):8-14.
- Rieckmann P, Boyko A, Centonze D, Elovaara I, Giovannoni G, Havrdová E, Hommes O, Kesselring J, Kobelt G, Langdon D, LeLorier J, Morrow SA, Oreja-Guevara C, Schippling S, Thalheim C. Achieving patient engagement in multiple sclerosis: A perspective from the multiple sclerosis in the 21-s Century Steering Group. *Multiple Sclerosis & Related Disorders*. 2015;4(3):202-218. doi: 10.1016/j.msard.2015.02.005
- Sobocki P, Pugliatti M, Lauer K, Kobelt G. Estimation of the cost of MS in Europe: extrapolations from a multinational cost study. *Mult Scler*. 2007;13(8):1054-1064.
- Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):25-36. doi: 10.1038/nrneuro.2016.187
- Kakalacheva K, Lünemann JD. Environmental triggers of multiple sclerosis. *FEBS Lett*. 2011;1:585(23):3724-3729. doi: 10.1016/j.febslet.2011.04.006
- Попова Е.В., Хачанова Н.В., Шаранова С.Н., Бойко А.Н. Вирус Эпштейна-Барр в патогенезе рассеянного склероза (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;2(2):29-34.
- Бойко А.Н. Внешние и наследственные факторы риска и их роль в этиологии, иммунопатогенезе и клинике рассеянного склероза: Дис. ... д-ра мед наук. М. 1997.
- Lanzillo R, Carotenuto A, Moccia M, Saccà F, Russo CV, Massarelli M, De Rosa A, Brescia Morra V. A longitudinal real-life comparison study of natalizumab and fingolimod. *Acta Neurol Scand*. 2016. doi: 10.1111/ane.12718
- Moccia M, Palladino R, Carotenuto A, Russo CV, Triassi M, Lanzillo R, Brescia Morra V. Predictors of long-term interferon discontinuation in newly diagnosed relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;10:90-96. doi: 10.1016/j.msard.2016.09.011
- Boyko A. Long-term results of the first line DMT depend on the presence of minimal MS activity during first years of therapy: data of 15 years observation. *Multiple Sclerosis & Demyelinating Diseases*. 2016;1:14. doi: 10.1186/s40893-016-0015-x
- Tsareva E, Kulakova O, Boyko A, Favorova O. Pharmacogenetics of multiple sclerosis: personalized therapy with immunomodulatory drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(3):103-115. doi: 10.1097/FPC.0000000000000194
- Kulakova OG, Tsareva EY, Lvovs D, Favorov AV, Boyko AN, Favorova OO. Comparative pharmacogenetics of multiple sclerosis: IFN- $\beta$  versus glatiramer acetate. *Pharmacogenomics*. 2014;15(5):679-685. doi: 10.2217/pgs.14.26
- Белова А.Н., Бойко А.Н., Белова Е.М. Диагностические критерии оптикомиелит-ассоциированных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;2(2):32-40.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1606468
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinschenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366
- Belova AN, Shalenvov IV, Shakurova DN, Boyko AN. Revised McDonald criteria for multiple sclerosis diagnostics in central Russia: sensitivity and specificity. *Mult Scler*. 2014;20(14):1896-1899. doi: 10.1177/1352458514539405
- Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, Rovira A, Sastre-Garriga J, Tintorè M, Frederiksen JL, Gasperini C, Palace J, Reich DS, Banwell B, Montalban X, Barkhof F. MAGNIMS Study Group. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):292-303. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00393-2
- Samaraweera AP, Clarke MA, Whitehead A, Falah Y, Driver ID, Dineen RA, Morgan PS, Evangelou N. The Central Vein Sign in Multiple Sclerosis Lesions Is Present Irrespective of the T2\* Sequence at 3 T. *J Neuroimaging*. 2017;27(1):114-121. doi: 10.1111/jon.12367
- Lebrun C. The radiologically isolated syndrome. *Rev Neurol*. 2015;171(10):698-706. doi: 10.1016/j.neuro.2015.05.001
- Брюхов В.В., Попова Е.В., Кротенкова М.В., Бойко А.Н. Радиологически изолированный синдром (МРТ-критерии и тактика ведения больного) *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;10(2):52-57.
- Brownlee WJ, Miller DH. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*. 2014;21(12):2065-2071. doi: 10.1016/j.jocn.2014.02.026
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglesse M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560
- Бойко А.Н. Рекомендации по использованию препарата финголимод (гилениа). *Медицинский совет*. 2012;4:3-10.

27. Сидоренко Т.В., Кольяк Е.В., Бойко А.Н. Натализумаб: новый препарат для лечения рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;7(2):122-128.
28. Хасаева М.А., Горохова Т.В., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Алемтузумаб — новый препарат для лечения рассеянного склероза на основе моноклональных антител: терапевтические возможности и риски. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(2(2)):87-92.
29. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, Arnold DL, Havrdova E, Boyko A, Kaufman M, Rose J, Greenberg S, Sweetser M, Riestler K, O'Neill G, Elkins J. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Eng J Med*. 2015;373:15:1418-1428.  
doi: 10.1056/NEJMoa1501481
30. Schumacher GA. Critique of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Neurology*. 1974;24(11):1010-1014.
31. Repovic P, Lublin FD. Treatment of multiple sclerosis exacerbations. *Neurol Clin*. 2011;2:389-400.  
doi: 10.1016/j.ncl.2010.12.012
32. Критерии неэффективности терапии и отмены ПИТРС первой линии и замены на препараты второй линии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(8(2)):44.
33. Попова Е.В., Кукель Т.М., Муравин А.И., Бойко А.Н., Мурашко А.В., Гусев Е.И. Ретроспективный анализ течения беременности и родов у женщин с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(10(2)):52-56.
34. Nixon R, Bergvall N, Tomic D, Sfikas N, Cutter G, Giovannoni G. No Evidence of Disease Activity: Indirect Comparisons of Oral Therapies for the Treatment of Relapsing — Remitting Multiple Sclerosis. *Adv Ther*. 2014;31(11):1134-1154.  
doi: 10.1007/s12325-014-0167-z
35. Bevan CJ, Cree BA Disease activity free status: a new end point for a new era in multiple sclerosis clinical research? *JAMA Neurol*. 2014;71:269-270.  
doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5486
36. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BAC, Radue E-W, Sprenger T, Sormani MP, Smith T, Häring DA, Meier DP, Tomic D. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing — remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(10):1297-1305.  
doi: 10.1177/1352458515616701
37. Edan G, Le Page E. Induction Therapy for Patients with Multiple Sclerosis: Why? When? How? *CNS Drugs*. 2013;27(6):403-409.  
doi: 10.1007/s40263-013-0065-y
38. Boyko AN, Davydovskaia MV, Demina TL, Lashch NIu, Ovcharov VV, Popova EV, Popova NF, Romashkin AV, Boiko OV, Khachanova NV, Sharanova SN, Shchur SG, Gusev EI. Efficacy and tolerability of long-term using of glatimer acetate (copaxone): a 10 year-study in the Moscow Municipal Multiple Sclerosis center. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova*. 2012;112(2(2)):86-92.
39. Boyko A. Long-term results of the first line DMT depend on the presence of minimal MS activity during first years of therapy: data of 15 years observation. *Multiple Sclerosis & Demyelinating Diseases*. 2016;1:14.  
doi: 10.1186/s40893-016-0015-x
40. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013;73(6):705-713.  
doi: 10.1002/ana.23938
41. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, Liu S, Zhu Y, Seddighzadeh A, Hung S, Deykin A. Pegylated interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomized, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2014;13(7):657-665.  
doi: 10.1177/1352458514557986
42. Попова Е.В., Давыдовская М.В., Демина Т.Л., Кольяк Е.В., Кукель Т.М., Лаш Н.Ю., Попова Н.Ф., Хачанова Н.В., Шур С.Г., Бойко А.Н. Первый опыт применения российского биоаналога β-интерферона-1b (инфибета) в повседневной практике центра рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;10(2):93-96.
43. Борец О.Г., Давыдовская М.В., Демина Т.Л., Лаш Н.Ю., Попова Н.Ф., Попова Е.В., Хачанова Н.В., Хасаева М.В., Шур С.Г., Бойко А.Н. Опыт применения биоаналогов интерферона бета -1α (синновекс и генфаксон-44) в Московском городском центре рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(2(2)):51-56.
44. Касаткин Д.С., Спириин Н.Н., Бойко А.Н., Степанов И.О., Спирина Н.Н., Баранова Н.С. Результаты открытого проспективного исследования биоаналогов бета-интерферонов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;2(2):68-73.
45. Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, Giovannoni G, Palavra F, Tomic D, Vollmer T, Schippling S. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016;263(6):1053-1065.  
doi: 10.1007/s00415-015-7986-y
46. Paolicelli D, Manni A, Iaffaldano A, Di Lecce V, D'Onghia M, Iaffaldano P, Trojano M The role of neutralizing antibodies to interferon-β as a biomarker of persistent MRI activity in multiple sclerosis: a 7-year observational study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(8):1025-1029.  
doi: 10.1007/s00228-016-2073-6
47. Sørensen PS. Effects of neutralizing antibodies to interferon beta in multiple sclerosis: a logical paradox. *Mult Scler*. 2012;18(2):131-132.  
doi: 10.1177/1352458511419438
48. Бойко О.В., Столяров И.Д., Петров А.М., Бойко А.Н. Терифлуноид — новый пероральный препарат, изменяющий течение рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;10(2):78-81.
49. O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Kappos L, Bouchard JP, Lebrun-Frenay C, Mares J, Benamor M, Thangavelu K, Liang J, Truffinet P, Lawson VJ, Wolinsky JS. Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral (TEMSo) Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSo study. *Neurology*. 2016;86(10):920-930.  
doi: 10.1212/WNL.0000000000002441
50. Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):247-256.  
doi: 10.1016/S1474-4422(13)70308-9
51. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367:1098-1107.  
doi: 10.1056/NEJMoa1114287
52. Linker RA, Haghikia A. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016;7(4):198-207.  
doi: 10.1177/2040622316653307
53. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Fox RJ, Zhang A, Marantz JL. Sustained Effect of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Newly Diagnosed Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 6-Year Interim Results From an Extension of the DEFINE and CONFIRM Studies. *Neurol Ther*. 2016;5(1):45-57.  
doi: 10.1007/s40120-016-0042-8
54. Lehmann-Horn K, Penkert H, Grein P, Leppmeier U, Teuber-Hanselmann S, Hemmer B, Berthele A. PML during dimethyl fumarate treatment of multiple sclerosis: How does lymphopenia matter? *Neurology*. 2016;87(4):440-441.  
doi: 10.1212/WNL.0000000000002900
55. Fazekas F. Fingolimod in the treatment algorithm of relapsing remitting multiple sclerosis: a statement of the Central and East European (CEE) MS Expert Group. *Wien Med Wochenschr*. 2012;162(15-16):354-366.  
doi: 10.1007/s10354-012-0123-y
56. Pfender N, Jelcic I, Linnebank M, Schwarz U, Martin R. Reactivation of herpesvirus under fingolimod: A case of severe herpes simplex encephalitis. *Neurology*. 2015;84(23):2377-2378.  
doi: 10.1212/WNL.0000000000001659
57. Harrer A, Wipfler P, Pilz G, Oppermann K, Haschke-Becher E, Afazel S, Kraus J, Trinka E, Sellner J Adaptive Immune Responses in a Multiple Sclerosis Patient with Acute Varicella-Zoster Virus Reactivation during Treatment with Fingolimod. *Int J Mol Sci*. 2015;16(9):21832-21845.  
doi: 10.3390/ijms160921832
58. Fonseca J. Fingolimod Real World Experience: Efficacy and Safety in Clinical Practice. *Neurosci J*. 2015;389360.  
doi: 10.1155/2015/389360
59. Попова Е.В., Бойко А.Н., Бойко О.В.. Результаты рандомизированного открытого многоцентрового сравнительного исследования по изучению переносимости и безопасности препарата гилениа (финголимод) у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (ГИМН). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(2(2)):45-50.

60. Попова Е.В., Ялымов А.А., Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Коляк Е.В., Трактирская О.В., Хачанова Н.В., Шур С.Г. Финголимод в лечении ремиттирующего рассеянного склероза: опыт применения в Московском городском центре рассеянного склероза. *Медицинский совет*. 2014;3:50-52.
61. Sorensen P, Bertolotto A, Edan G et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18(2):143-152. doi: 10.1177/1352458511435105
62. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, Kapoor R, Mazibrada G, Molyneux P, Nicholas R, Palace J, Pearson O R, Rog D, Young CA. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(2):117-125. doi: 10.1136/jnnp-2015-311100
63. Попова Е.В., Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Бойко О.В., Хачанова Н.В. Натализумаб в терапии рассеянного склероза. Опыт применения в Московском городском центре рассеянного склероза. *Медицинский совет*. 2014;10:52-54.
64. Бойко А.Н., Евдошенко Е.П., Воробьева О.В., You X., Pukaite V. Проспективное открытое нерандомизированное клиническое исследование безопасности и эффективности терапии натализумабом (тизабри) в течение одного года у российской популяции пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115:8(2):25-35.
65. Сиверцева С.А., Левитина Е.В., Трайхиль А.М., Закатей И.Г., Бажухин Д.В., Сиверцев М.Ю., Смирнова Н.Ф., Бойко А.Н. Первый российский опыт применения натализумаба для лечения рецидивирующе-ремиттирующей формы течения рассеянного склероза у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114:10(2):92-98.
66. Hartung HP, Aktas O, Boyko AN. Alemtuzumab: A new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis Journal*. 2015;21(1):22-34. doi: 10.1177/1352458514549398
67. Coles AJ, Boyko AN, Cohen JA, De Seze J, Fox EJ, Havrdova E, Hartung H-P, Inshasi JS, McCombe P, Selmaj KW, Vermersch P, Van Wijmeersch B, Margolin DH, Thangavelu K, Rodriguez CE, Montalban X. On behalf of the CARE-MS I Investigators. Alemtuzumab provides durable improvements in clinical outcomes in treatment-naive patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis over 6 years in the absence of continuous treatment (CARE-MS I). *Multiple Sclerosis Journal*. 2016;22(3):75-76. doi: 10.1177/1352458516663068
68. Boyko AN, Barnett M, Brassat D, Dive D, Hupperts RMM, Lycke J, Montalban X, Sharrack B, Wray S, Margolin DH, Thangavelu K, Chiriac M, Wiendl H. On behalf of the CARE-MS II Investigators. Alemtuzumab improves clinical outcomes over 4 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who switched from SC IFNB-1a: CARE-MS II extension study 4-year follow-up. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016;22(3):326-327. doi: 10.1177/1352458516663068
69. Bielekova B. Daclizumab Therapy for Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2013;10(1):55-67. doi: 10.1007/s13311-012-0147-4
70. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, Arnold DL, Havrdova E, Boyko A, Kaufman M, Rose J, Greenberg S, Sweetser M, Riester K, O'Neill G, Elkins J. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Eng J Med*. 2015;373:15:1418-1428.
71. Milo R. The efficacy and safety of daclizumab and its potential role in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(1):7-21. doi: 10.1177/1756285613504021
72. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. *Рассеянный склероз*. Клиническое руководство. М.: Реал-тайм; 2011.
73. Fox E, Edwards K, Burch G, Wynn DR, LaGanke C, Crayton H, Hunter SF, Huffman C, Kim E, Pestreich L, McCague K, Barbato L. EPOC study investigators Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(5):607-619. doi: 10.1016/j.msard.2014.06.005
74. Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, Giovannoni G, Palavra F, Tomic D, Vollmer T, Schippling S. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016;263:1053-1065. doi: 10.1007/s00415-015-7986-y
75. Rio J, Comabella M, Montalban X. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2009;5:553-560. doi: 10.1038/nrneurol.2009.139
76. Sormani MP, Rio J, Tintore M, Signori A, Li D, Cornelisse P. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19:605-612. doi: 10.1177/1352458512460605
77. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, Prat A, Banwell B, Yeung M, Morgenthau D, Lapierre Y. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(3):307-323.
78. Baroncini D, Ghezzi A, Annovazzi PO, Colombo B, Martinelli V, Minonzi G, Moiola L, Rodegher M, Zaffaroni M, Comi G. Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies. *Mult Scler*. 2016;22(10):1315-1326.
79. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Grigoriadis N, Dardiotis E, Heliopoulos I, Papatheanasopoulos P, Karapanayiotides T, Kilidireas C, Hadjigeorgiou GM, Voumvourakis K. The Efficacy of Natalizumab versus Fingolimod for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review, Indirect Evidence from Randomized Placebo-Controlled Trials and Meta-Analysis of Observational Head-to-Head Trials. *PLoS One*. 2016;11(9):0163296. doi: 10.1371/journal.pone.0163296