

Современное состояние проблемы рассеянного склероза

А.В. Переседова, И.А. Завалишин

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Мультифакториальная теория этиологии рассеянного склероза предполагает взаимодействие экзогенных факторов внешней среды и генетической предрасположенности. Концепция патогенеза этого заболевания в настоящее время включает выделение начальной воспалительной фазы, сопровождающейся фазой демиелинизации, а затем фазой нейродегенерации. В статье рассматриваются механизмы иммуно-воспалительных реакций, аксонального повреждения и репаративных изменений при рассеянном склерозе. Сейчас обсуждаются две схемы его терапии: эскалационная и индукционная. Одним из основных принципов является раннее назначение лечения, модулирующего течение болезни. Приведены результаты сравнительного анализа клинической эффективности иммуномодулирующих препаратов первой линии (интерфероны-бета и глатирамера ацетат). Обсуждаются использование цитостатических препаратов и перспективы патогенетической терапии рассеянного склероза.

Ключевые слова: рассеянный склероз, патогенез, лечение.

За последние десятилетия достижения в понимании этиологии и патогенеза рассеянного склероза (РС) способствовали принципиальному изменению классических представлений о данном заболевании и привели к значительному расширению терапевтических подходов.

В настоящее время общепринятой остается теория о мультифакториальной этиологии РС, основанная на взаимодействии факторов внешней среды (вируса и/или другого патогена и географических факторов) и наследственной предрасположенности. Несмотря на многолетнее изучение, вирусологические исследования при РС по-прежнему актуальны. В последние годы большое внимание уделяется ассоциации РС с двумя типами вирусов: герпес-вирусами и эндогенными ретровирусами (ERV) [8]. Эпидемиологические данные и иммунологические результаты изучения антител в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости свидетельствуют о связи РС с герпес-вирусами, в частности, вирусами простого герпеса, герпеса-6А, Эпштейн–Барра и varicella zoster, а также о роли реактивации герпес-вирусов при экзacerbации болезни [3, 10, 41]. Влияние герпес-вирусов при РС может быть опосредовано целым рядом прямых или косвенных механизмов, которые включают взаимодействие с эндогенными ретровирусами и возможную их активацию; инфицирование клеток центральной нервной системы (ЦНС), приводящее к цитопатическому эффекту, в том числе и апоптозу; изменение цитокин- или хемокин-опосредованной трансмиссии; поликлональную активацию В-клеток с увеличением продукции антител; взаимодействие с другими компонентами иммунного ответа, в частности, активацию системы комплемента; молекулярную мимикрию [9].

Эндогенные ретровирусы представляют собой элементы генома человека с генетической структурой, сходной с экзогенными ретровирусами, такими как human T-cell leukemia virus-1 и ВИЧ. ERV редко экспрессируются в клетках человека, но могут активироваться под влиянием экзогенных или эндогенных влияний. Доказательствами роли ERV при РС являются активация определенных эндогенных ретровирусов (HERV-H/RGH, HERV-W, ERV-9),

выявленная в культуре специфических типов клеток (преимущественно В-клеток) больных РС *in vitro*, а также выявление вирусной РНК этих эндогенных ретровирусов в сыворотке/плазме и ткани мозга пациентов с РС с помощью метода полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой. Точные механизмы влияния ERV при РС не известны, однако предполагается, что их активация может приводить к воспалительной цитокин-опосредованной реакции. Кроме этого, специфические ERV могут действовать как ауто-, супер- и неоантигены, способствующие усилению воспалительных изменений или индукции аутоиммунного ответа [11].

Продолжается изучение генетической предрасположенности при РС. В последние годы основной задачей данного направления исследований является выделение генов, определяющих не только предрасположенность к заболеванию, но и влияющих на патогенетические механизмы, определяющие клинический фенотип и исход болезни [4; 32; 35].

На настоящий момент концепция патогенеза РС включает выделение начальной воспалительной фазы, сопровождающейся фазой демиелинизации, а затем фазой нейродегенерации [24; 30; 40]. Инициация иммунопатологических механизмов, а именно активация анэргичных, неактивных CD4+ Т-клеток происходит вне ЦНС при взаимодействии соответствующего рецептора Т-клетки и аутоантигена, связанного с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости на антиген-презентирующих дендритных клетках, что способствует пролиферации Т-клеток [45]. После антиген-презентирования происходит дифференциация Т-лимфоцитов в Т-хелперы 1 и 2 типа, секретирующие про- и противовоспалительные цитокины соответственно. Тип Т-хелперов определяется влиянием антигена, ко-стимуляции, а также цитокиновым профилем в окружающей среде [17]. Секретция провоспалительных цитокинов способствует активации других иммунных клеток – В-лимфоцитов, макрофагов и других Т-клеток, что усиливает иммунный ответ [45]. Кроме этого цитокины данного профиля индуцируют экспрессию молекул адгезии.

Проникновение активированных CD4+ Т-клеток через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в ЦНС осуществляется при участии хемокинов, молекул адгезии, протеаз и происходит в несколько этапов [25]. На начальных этапах большее значение имеют хемокины, тогда как в дальнейшем взаимодействие различных типов молекул адгезии, экспрессирующихся как на поверхности Т-лимфоцитов, так и на эндотелиальных клетках, способствует миграции клеток через ГЭБ при участии матриксных металлопротеиназ [5].

В ЦНС происходит реактивация Т-клеток антиген-презентирующими клетками, в качестве которых выступают макрофаги и микроглия. Проникшие в ЦНС аутореактивные Т-клетки и вторично активированные макрофаги и микроглия также секретируют провоспалительные цитокины (интерферон- γ , фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), лимфотоксин и др.), что еще в большей степени индуцирует и поддерживает воспалительные реакции и усиливает нарушения проницаемости ГЭБ. Активация иммунных реакций, включая макрофаги, В-лимфоциты с продукцией антител, приводит к разрушению миелиновой оболочки. Фагоцитоз поврежденных участков миелина макрофагами осуществляется при участии цитотоксических медиаторов, таких как ФНО- α , активных форм кислорода, метаболитов оксида азота.

Иммуно-воспалительные изменения и демиелинизирующее поражение сопровождаются нейродегенеративным повреждением с гибелью аксонов, которое наблюдается уже на ранних стадиях заболевания и играет ключевую роль в прогрессировании РС и развитии необратимой инвалидизации пациентов [14, 15, 18, 44].

В качестве вероятной причины непосредственной деструкции аксонов при РС рассматривается экспрессия на них молекулы I класса главного комплекса гистосовместимости, что делает их уязвимыми к цитотоксическому влиянию CD8+ Т-лимфоцитов [31]. Повреждение аксонов может быть связано с воспалительными реакциями, а именно с увеличением внеклеточного давления при отеке; эксайтотоксическим повреждением в результате воздействия возбуждающей аминокислоты глутамата; дегенеративными изменениями при воздействии оксида азота [37]. Однако аксональное повреждение возможно и за счет нарушений трофической поддержки, в том числе при изменении экспрессии трофических факторов, а также при хроническом демиелинизирующем процессе за счет нарушения трофического влияния олигодендроцитов и миелин-аксональных взаимодействий [13, 42].

Обсуждая формирование неврологического дефицита при РС, все большее внимание уделяется балансу между деструктивными и репаративными процессами [38]. В качестве механизмов регресса клинических симптомов рассматриваются уменьшение выраженности острых воспалительных реакций, ремиелинизация и улучшение проведения за счет перераспределения натриевых каналов в демиелинизированных аксонах. Еще одним фактором, обуславливающим восстановление тех или иных функций при необратимом повреждении миелина и аксонов при РС, считается кортикальная реорганизация [6, 19, 43].

Таким образом, известный феномен пластичности мозга, обусловленный несколькими субстратами (включая увели-

чение аксональной экспрессии натриевых каналов, синаптические изменения, рекрутмент параллельных проводящих путей или «латентных» связей, реорганизацию отделенных областей, как, например, субкортикальных ядер, проецирующихся на кору), может иметь адаптивное значение в ограничении функциональных проявлений аксонального повреждения при РС [20, 36].

За последние годы некоторые изменения отмечаются и в подходах к патогенетической терапии РС. Достаточно большой выбор препаратов, модулирующих течение заболевания, определяет необходимость их индивидуального назначения. В связи с этим в настоящее время обсуждаются две принципиально различные схемы: эскалационная (возрастающая) и индукционная [12]. Эскалационная схема предполагает начало лечения с более безопасных препаратов с переходом в случае их неэффективности к более агрессивным методам. При данном подходе к препаратам первой линии относятся интерфероны- β и глатирамер ацетат, второй линии – иммуносупрессанты (митоксантрон и циклофосфамид) и натализумаб, третья линия включает комбинацию препаратов, четвертая – очень интенсивную иммуносупрессию (трансплантацию аутологичного костного мозга, высокие дозы циклофосфамида). При этом в случае неэффективности первого лекарственного средства существует возможность выбора между назначением другого препарата этой же линии или перехода к более агрессивным методам.

Предпосылками к выработке индукционной стратегии стали доказательства того, что прогноз заболевания определяется уже на ранних стадиях болезни. Кроме этого, так как все разрешенные к широкому применению препараты, модулирующие течение РС, влияют на иммуно-воспалительный компонент патогенеза, преобладающий на начальных этапах, считается целесообразным сконцентрировать терапевтические усилия именно на данной стадии. Индукционный подход подразумевает первоначально более агрессивное влияние на иммунную систему; при этом препаратами первой линии являются натализумаб, митоксантрон и циклофосфамид. Однако использование данного вида терапии может быть ограничено возможностью развития целого спектра побочных эффектов.

Обсуждая индивидуальный подход при выборе этих двух стратегий лечения РС, на ранних этапах болезни считается возможным назначение иммуномодуляторов первой линии, в то время как на более поздних стадиях заболевания, возможно, необходимо использование более агрессивной индукционной терапии с риском развития нежелательных явлений или эскалационного подхода также с переходом от препаратов первой линии к более агрессивным методам лечения [22].

Ключевой проблемой в терапии, модулирующей течение РС, в настоящее время считается выработка критериев неэффективности лечения с целью своевременного перехода на другой вид терапии до того, как течение патологического процесса приведет к необратимому повреждению. В связи с этим идентификация биомаркеров чувствительности и нечувствительности к той или иной терапии с целью увеличения эффективности, приверженности больных к терапии и улучшения фармакоэкономического профиля является основным направлением исследований по фармакогеномике РС [27].

При более общепринятом эскалационном подходе при выборе иммуномодулирующих препаратов первой линии (интерферонов- β и глатирамер ацетата) достаточно актуальным является сопоставление их клинической эффективности. В ходе проведенного в НЦН РАМН сравнительного анализа иммуномодулирующей терапии РС за 3 года лечения 400 больных интерфероном- β 1b (бетафероном), интерфероном- β 1a для подкожного введения (ребифом) в дозе 22 мкг или глатирамер ацетатом показана одинаковая высокая эффективность исследуемых препаратов в отношении снижения числа exacerbаций как при ремиттирующем, так и при вторично-прогрессирующем РС. Продемонстрировано предупреждение нарастания выраженности неврологических нарушений при ремиттирующем РС во всех трех терапевтических группах, при вторично-прогрессирующем РС – при назначении ребифа-22 мкг и копаксона. На фоне терапии глатирамера ацетатом отмечена меньшая частота встречаемости побочных эффектов на всем протяжении 3 лет терапии по сравнению с подгруппами, получавшими лечение интерферонами- β [1].

Полученные данные согласуются с результатами недавно завершившихся мультицентровых исследований. Так, при сопоставлении эффективности ребифа и копаксона при ремиттирующем РС (REGARD) через 96 недель терапии не выявлены отличия первично оцениваемого показателя – времени до наступления первого обострения. Вторичные критерии (количество и изменение объема активных очагов в режиме T2 по данным МРТ, изменения объема очагов, накапливающих контрастное вещество) также не отличались между двумя терапевтическими группами. Небольшое число обострений за время исследования, в отличие от ожидаемого, позволило автором высказать предположение, что низкая активность заболевания во включенной в исследование популяции пациентов ограничила возможность выявления клинического превосходства того или иного препарата. В другом исследовании (BEYOND) при анализе первичного критерия – риска развития обострений, за 2 года терапии также не выявлено отличий при назначении интерферона- β 1b и глатирамер ацетата [29].

Несмотря на противоречивые данные о роли нейтрализующих антител при терапии интерферонами- β , нельзя исключить снижение клинической эффективности лечения под их влиянием. В связи с этим проведено рандомизированное исследование комбинации интерферона- β 1b с ежемесячным введением метилпреднизолона (1000 мг), результаты которого продемонстрировали снижение выработки данных антител [34]. Другой альтернативой является перевод пациентов с терапии интерферонами- β на лечение глатирамер ацетатом, что, как было показано, в позитивных случаях на нейтрализующие антитела способствует эффективному снижению числа обострений [7].

Надо отметить, что в последние годы в терапии РС достаточно широкое распространение получило использование цитостатического препарата митоксантрона. При эскалационной схеме лечения данный препарат назначается с целью снижения частоты и тяжести обострений и замедления темпа прогрессирования заболевания при вторично-прогрессирующем и ремиттирующем РС при быстром прогрессировании заболевания и неэффективности средств первой линии, изменяющих течение РС. Также опубликованы результаты, подтверждающие клиническую эффективность различных коротких схем вве-

дения митоксантрона в качестве индукционной терапии с последующим назначением интерферона- β , азатиоприна, метотрексата, глатирамер ацетата [2, 26, 46]. Однако при использовании митоксантрона, как и других цитостатических препаратов, необходимо учитывать возможность развития побочных эффектов, в частности, миелосупрессии и кардиотоксичности, что требует тщательного отбора пациентов и мониторинга соответствующих показателей.

Несмотря на то, что из цитостатических препаратов при РС чаще назначается митоксантрон, в ходе сравнительного исследования эффективности и безопасности митоксантрона и циклофосфида при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем РС при сопоставимости общего профиля переносимости лечения не выявлено существенных различий во времени до наступления первого обострения, в то время как период до прогрессирования болезни был несколько короче при использовании митоксантрона [47].

Обсуждая вопросы терапии, модулирующей течение РС, необходимо отметить, что большое внимание уделяется раннему назначению подобного лечения. Так, ряд проведенных исследований показал терапевтическую эффективность интерферонов- β 1a для подкожного и внутримышечного введения, интерферона- β 1b и глатирамер ацетата при клинически изолированном синдроме [16]. Кроме этого, наилучшие результаты при раннем назначении отмечаются не только при использовании иммуномодуляторов, но и иммуносупрессантов.

Одним из активно разрабатываемых новых направлений в терапии РС является использование моноклональных антител, направленных на специфические антигены. Так, антитела к молекулам адгезии могут ингибировать один из основных этапов патогенеза РС – взаимодействие с эндотелиальными клетками и миграцию лимфоцитов через ГЭБ. Одним из таких препаратов, прошедших исследование при РС, является натализумаб, связывающийся с α 4 субъединицей α 4 β 1 и α 4 β 7 интегрин [33]. Эффективность натализумаба доказана в отношении снижения показателей активности и улучшения параметров тяжести РС при ремиттирующем РС. Однако необходимо учитывать повышенный риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и возможное повышение риска других оппортунистических инфекций [23]. Многообещающей считается возможность использования при РС и других исследуемых моноклональных антител (даклизумаба, угнетающего активацию Т-лимфоцитов посредством блокады рецептора интерлейкина-2, алемтузумаба и ритуксимаба, взаимодействующих с лейкоцитами и В-клетками соответственно) [39].

В настоящее время изучаются различные препараты для перорального приема, включая иммуносупрессивные агенты кладрибин и лаквинимод. Также выявлено угнетение активированных лимфоцитов под влиянием финголимода, показана иммуномодуляторная и иммуносупрессивная активность диметилфумарата. Данные препараты продемонстрировали эффективность при РС по меньшей мере по нейровизуализационным данным [28].

Наконец, разрабатывается концепция нейропротекции и нейрорегенерации. В качестве возможных подходов изуча-

ются перспективы использования блокаторов натриевых каналов, ингибиторов матриксных металлопротеиназ, антагонистов NMDA-рецепторов глутамата [21].

Однако, обсуждая новые, особенно иммуноselectивные, направления терапии РС, необходимо учитывать возмож-

ность развития не только ближайших, но и отдаленных осложнений данной терапии. В связи с этим необходим достаточно длительный период наблюдения для окончательного суждения прежде всего о безопасности использования того или иного подхода к лечению РС.

Список литературы

1. *Завалишин И.А., Переседова А.В., Стойда Н.И. и др.* Сравнительный анализ эффективности иммуномодулирующей терапии рассеянного склероза ребифом-22 мкг, бетафероном и копаксоном (результаты 3 лет лечения). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007; 4 («Рассеянный склероз»): 99–105.
2. *Arnold D.L., Campagnolo D., Panitch H. et al.* Glatiramer acetate after mitoxantrone induction improves MRI markers of lesion volume and permanent tissue injury in MS. *J. Neurol.* 2008; 255(10): 1473–1478.
3. *Ascherio A.* Epstein–Barr virus in the development of multiple sclerosis. *Expert Rev. Neurotherapeutics* 2008; 8 (3): 331–333.
4. *Baranzini S.E., Wang J., Gibson R.A. et al.* Genome-wide association analysis of susceptibility and clinical phenotype in multiple sclerosis. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18 (4): 767–778.
5. *Brown K.A.* Factors modifying the migration of lymphocytes across the blood-brain barrier. *Int. Immunopharmacol.* 2001; 1: 2043–2062.
6. *Buckle G.J.* Functional magnetic resonance imaging and multiple sclerosis: the evidence for neuronal plasticity. *J. Neuroimaging* 2005; 15 (Suppl. 4): 82S–93S.
7. *Capobianco M., Rizzo A., Malucchi S. et al.* Glatiramer acetate is a treatment option in neutralising antibodies to interferon-beta-positive patients. *Neurol. Sci.* 2008; 29 (Suppl. 2): S227–229.
8. *Christensen T.* Association of human endogenous retroviruses with multiple sclerosis and possible interactions with herpes viruses. *Rev. Med. Virol.* 2005; 15: 179–211.
9. *Christensen T.* Human Herpesviruses in MS. *Int. MS J.* 2007; 14 (2): 41–47.
10. *Christensen T.* The role of EBV in MS pathogenesis. *Int. MS J.* 2006; 13: 52–57.
11. *Clausen J.* Endogenous retroviruses and MS: using ERVs as disease markers. *Int. MS J.* 2003; 10: 22–28.
12. *Comi G.* Induction vs. escalating therapy in multiple sclerosis: practical implications. *Neurol. Sci.* 2008; 29 (Suppl. 2): S253–255.
13. *Compston A.* Mechanisms of axon-glia injury of the optic nerve. *Eye* 2004; 18 (11): 1182–1187.
14. *Compston A., Coles A.* Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372 (9648): 1502–1517.
15. *Confavreux C., Vukusic S.* Multiple sclerosis: a degenerative disease? *Bull. Acad. Natl. Med.* 2008; 192 (3): 483–491.
16. *Coyle P.K.* Early treatment of multiple sclerosis to prevent neurologic damage. *Neurology* 2008; 71 (24, Suppl. 3): S3–7.
17. *Dong C., Flavell R.A.* Cell fate decision: T-helper 1 and 2 subsets in immune responses. *Arthritis Res.* 2000; 2: 179–188.
18. *Filippi M., Bozzali M., Rovaris M. et al.* Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126: 433–437.
19. *Filippi M., Rocca M.A.* Cortical reorganisation in patients with MS. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75 (8): 1087–1089.
20. *Filippi M., Rocca M.A.* Disturbed function and plasticity in multiple sclerosis as gleaned from functional magnetic resonance imaging. *Curr. Opin. Neurol.* 2003; 16 (3): 275–282.
21. *Fong J.S., Rae-Grant A., Huang D.* Neurodegeneration and neuroprotective agents in multiple sclerosis. *Recent Pat. CNS Drug Discov.* 2008; 3 (3): 153–165.
22. *Freedman M.S.* Induction vs. escalation of therapy for relapsing multiple sclerosis: the evidence. *Neurol. Sci.* 2008; 29 (Suppl. 2): S250–252.
23. *Goodin D.S., Cohen B.A., O'Connor P. et al.* Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 71 (10): 766–773.
24. *Hemmer B., Archelos J.J., Hartung H.-P.* New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3: 291–301.
25. *Hohlfeld R.* Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis. Principles, problems and perspectives [Invited review]. *Brain* 1997; 120: 865–916.
26. *Le Page E., Leray E., Taurin G. et al.* Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2008; 79 (1): 52–56.
27. *Martinez-Forero I., Pelaez A., Villoslada P.* Pharmacogenomics of multiple sclerosis: in search for a personalized therapy. *Expert Opin. Pharmacother.* 2008; 9 (17): 3053–3067.
28. *Menge T., Weber M.S., Hemmer B. et al.* Disease-modifying agents for multiple sclerosis: recent advances and future prospects. *Drugs* 2008; 68 (17): 2445–2468.
29. *Mikol D.D., Barkhof F., Chang P. et al.* Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7 (10): 903–914.
30. *Neuhaus O., Archelos J.J., Hartung H.-P.* Immunomodulation in multiple sclerosis: from immunosuppression to neuroprotection. *TRENDS Pharmacol. Sci.* 2003; 24 (3): 131–138.
31. *Neumann H., Cavalie A., Jenne D., Wekerle H.* Induction of MHC class I genes in neurons. *Science* 1995; 269: 549–552.
32. *Oksenberg J.R., Baranzini S.E., Sawcer S., Hauser S.L.* The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. *Nat. Rev. Genet.* 2008; 9 (7): 516–526.
33. *Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. et al.* A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (22): 2387–2389.
34. *Pozzilli C., Antonini G., Bagnato F. et al.* Monthly corticosteroids decrease neutralizing antibodies to IFNbeta1 b: a randomized trial in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2002; 249 (1): 50–56.
35. *Ramagopalan S.V., Deluca G.C., Degenhardt A., Ebers G.C.* The genetics of clinical outcome in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2008; 183–199; 201–202.
36. *Reddy H., Narayanan S., Arnoutelis R. et al.* Evidence for adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123: 2314–2320.
37. *Rieckmann P., Maurer M.* Anti-inflammatory strategies to prevent axonal injury in multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.* 2002; 15: 361–370.

38. Rocca M.A., Filippi M. Functional MRI in multiple sclerosis. *J. Neuroimaging* 2007; 17 (Suppl. 1): 36S–41S.
39. Rose J.W., Foley J., Carlson N. Monoclonal antibody treatments for multiple sclerosis. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2008; 8 (5): 419–426.
40. Steinman L. Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Natl. Immunol.* 2001; 2: 762–764.
41. Torkildsen O., Nyland H., Myrnes H., Myhr K.M. Epstein-Barr virus reactivation and multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15 (1): 106–108.
42. Trapp B.D., Ransohoff R.M., Fisher E., Rudick R.A. Neurodegeneration in multiple sclerosis: relationship to neurological disability. *Neuroscientist* 1999; 5: 48–57.
43. Wegner C., Filippi M., Korteweg T. *et al.* Relating functional changes during hand movement to clinical parameters in patients with multiple sclerosis in a multi-centre fMRI study. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15 (2): 109–110.
44. Wilkins A., Scolding N. Protecting axons in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2008; 14 (8): 1013–1025.
45. Yong V.W. Differential mechanisms of action of interferon- β and glatiramer acetate in MS. *Neurology* 2002; 59: 802–808.
46. Zaffaroni M., Rizzo A., Baldini S.M. *et al.* Induction and add-on therapy with mitoxantrone and interferon beta in multiple sclerosis. *Neurol. Sci.* 2008; 29 (Suppl. 2): S230–232.
47. Zipoli V., Potaccio E., Hakiki B. *et al.* Intravenous mitoxantrone and cyclophosphamide as second-line therapy in multiple sclerosis: an open-label comparative study of efficacy and safety. *J. Neurol. Sci.* 2008; 266 (1–2): 25–30.

Multiple sclerosis: current state

A.V. Peresedova, I.A. Zavalishin

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: multiple sclerosis, pathogenesis, therapy.

Etiology of multiple sclerosis has both genetic and environmental components. The current conception is that multiple sclerosis pathogenesis comprises an initial inflammatory phase, followed by a phase of demyelination and last, a neurodegenerative phase. The mechanisms of inflammatory reactions, axonal loss and reparative changes have been discussed. There are two sche-

mes of treatments: the escalating approach and the induction therapy. One of the main principles of disease modifying therapy of MS is treat-early approach. Results of interferon- β and glatiramer acetate comparison as first-line MS therapy have been described. The use immunosuppressive agents and future developments of MS therapy have been discussed.