

БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.П. Конарбаева, Ю.И. Доян, Е.В. Белова

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Тюмень, Россия
ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр ФМБА России», г. Тюмень, Россия
ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2», г. Тюмень, Россия
ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №6», г. Тюмень, Россия
Центр Неврологии и эпилептологии «Нейромед», г. Тюмень, Россия

DISEASE-MODIFYING THERAPY FOR MULTIPLE SCLEROSIS (LITERATURE REVIEW)

*A.P. Konarbaeva,
Yu.I. Doyan, E.V. Belova*

Tyumen State Medical University", Tyumen, Russia
West Siberian Medical Center of the FMBA of Russia, Tyumen, Russia
Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia
City polyclinic No. 6, Tyumen, Russia
Center of Neurology and Epileptology "Neuromed", Tyumen, Russia

Сведения об авторах:

Конарбаева Александра Павловна – ординатор (ORCID iD: 0000-0001-5993-2580). Место учебы и работы: ординатор кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 52; врач – стажер невролог ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр ФМБА России». Адрес: г. Тюмень, ул. Беляева, 1. Электронная почта: sasha98_30rus@mail.ru

Доян Юлия Ивановна – кандидат медицинских наук (SPIN-код: 2748-9442; Researcher ID: HLH-6473-2023; ORCID iD: 0000-0002-8486-496X). Место работы и должность: ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54; врач-невролог неврологического отделения №3 Регионального сосудистого центра ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2». Адрес: Россия, 625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75. Электронная почта: yul-gol25@yandex.ru

Белова Елена Васильевна – кандидат медицинских наук (ORCID iD: 0000-0002-2151-8832). Место работы и должность: доцент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54; врач-невролог ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №6. Адрес: Россия, 625035, г. Тюмень, ул. Рижская, 66/1; врач-эпилептолог Центра Неврологии и эпилептологии «Нейромед». Адрес: Россия 625031, г. Тюмень, ул. Щербакова, 140/1. Электронная почта: ellen_belova@inbox.ru

Распространенный склероз (РС) – хроническое, аутоиммунно-нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, поражающее в основном лиц молодого возраста и проявляющееся многоочаговой неврологической симптоматикой, «рассеянной» во времени и пространстве. В последние два десятилетия взгляды на возможности терапии РС значительно изменились. Этому способствовало значительное продвижение в понимании патогенеза заболевания. Цель данного обзора – на основе представлений о патогенезе РС дать подробную характеристику современных методов его лечения.

Ключевые слова: рассеянный склероз, патогенетическая терапия, ПИТРС, лимфоциты, молекулы адгезии

Распространенный склероз – это хроническое, аутоиммунно-нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, поражающее в основном лиц молодого возраста, проявляющееся многоочаговой неврологической симптоматикой, «рассеянной» во времени и пространстве [1, 2]. Эта болезнь непредсказуемая в течении и в настоящее время остаётся неизлечимой, однако, в последние два десятилетия взгляды на возможности

терапии РС значительно изменились. Этому способствовало значительное продвижение в понимании патогенеза заболевания. Накопленные знания о различных патогенетических механизмах РС привели к появлению новых методов патогенетической терапии и служат основой для поиска ещё более специфичных способов воздействия на патологический процесс [3, 4]. Кроме того, благодаря лучшему пониманию генетических и

эпидемиологических аспектов этого заболевания в настоящее время также рассматриваются подходы к профилактике рассеянного склероза и определение степени, в которой прогрессирующее заболевание может быть предотвращено ранним лечением [5, 6].

Цель исследования – анализ данных научной литературы о современных методах лечения рассеянного склероза.

Материалы и методы

Проанализированы данные национальной электронной библиотеки eLibrary (<https://www.elibrary.ru>), поисковая интернет-платформа научных публикаций Semantic Scholar (<https://www.semanticscholar.org>), поисковая система по биомедицинским исследованиям PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), научной электронной библиотеки “Киберленинка” (<https://cyberleninka.ru>). Типы публикаций: клинический случай, обзоры литературы, собственные исследования.

Результаты

Основным принципом терапии, изменяющей течение рассеянного склероза (ПИТРС), в настоящее время считается раннее её назначение для предотвращения обострений, предупреждения трансформации в прогрессирующее течение при ремиттирующем рассеянном склерозе (РРС), а также с целью снижения частоты обострений и замедления нарастания инвалидизации при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе (ВПРС) [7, 8]. В настоящее время все препараты группы ПИТРС принято делить на 3 линии.

1-я линия – интерфероны-β: ИФН-β1b – Бетаферон; ИФН-β1a – Ребиф для подкожного введения и Авонекс для внутримышечного введения; а также глатирамера ацетат, терифлуномид, диметилфумарат.

2-я линия – митоксантрон для внутривенного введения, финголимод в таблетках, натализумаб для внутривенного введения, алемтузумаб, ритуксимаб.

3-я линия – внутривенные иммуноглобулины в больших дозах (ВВИГ), сильные иммуносупрессоры (микофенолата мофетил, циклоспорин, циклофосфамид и др.), аутологичная пересадка стволовых кроветворных клеток костного мозга (АПККМ), а также кладрибин в таблетках [9, 10].

ПИТРС 1-й линии

В настоящее время одним из подходов к селективной иммунокоррекции при рассеянном склерозе является пролонгированная иммуномодулирующая терапия β-интерфероном, который обладает антивирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим действием. Препараты β-интерферона снижают экспрессию главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) II класса на антигепредставляющих клетках, подавляют молекулы костимуляции, угнетают белок FLIP, тем самым предотвращая активацию и “выживание” Th1-лимфоцитов, подавляют синтез способствующих обострению РС цитокинов гамма-интерферона (ИФН-γ) и фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α), непосредственно повреждающего миелин, увеличивают секрецию противовоспалительных цитокинов, в частности, ИЛ-10. Также одним из значимых их действий является уменьшение проникновения аутоагрессивных Th1-лимфоцитов через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ), путём воздействия на молекулы адгезии и металлопротеиназы [11, 12].

Интерфероны-бета представлены следующими препаратами:

Интерферон бета 1b-Бетаферон (Германия), Интерферон бета-1b, Инфибета (Россия). Доза - по 8 ММЕ или 250 мкг подкожно через день. Рекомендуются месячный период титрования с ¼ дозы. Проведенные международные клинические испытания эффективности β-интерферона 1b (Бетаферон) при ремиттирующем и вторично - прогрессирующем РС показали снижение под его влиянием частоты и тяжести обострений заболевания на 30%, увеличение времени до наступления следующего обострения, а также уменьшение общей площади поражения мозга и количества новых активных очагов по данным МРТ. Следует отметить, что в одном из исследований было выявлено, что под действием данного препарата в неизменённом белом веществе возрастает концентрация N-ацетиласпартата - основного маркера сохранности аксонов и нейронов. Таким образом, Бетаферон препятствует нейродегенерации, развитию необратимого неврологического дефицита, способствуя “выживанию” аксонов и нейронов [13, 14, 15, 16, 17].

Интерферон бета 1a-Ребиф (Италия), СинноВекс (Россия), Генфаксон (Аргентина), Тебериф (Россия). Существует две дозировки – 22 мкг (6 млн МЕ) и 44 мкг (12 млн МЕ); назначается подкожно три раза в неделю. Большая доза оказывает лучшее действие на замедление прогрессирования и снижение частоты обострений, а также коррелирует с меньшей площадью очагов на МРТ. Однако назначение меньшей дозы более рационально в дебюте заболевания после первой атаки болезни, то есть при клинически изолированном синдроме. Также Ребиф в дозе 22 мкг разрешён для применения у детей, начиная с 14 лет. Назначение Ребифа показано пациентам с РРС и ВПРС при инвалидизации до 6,0 баллов. Также к этой группе относится препарат Авонекс, который вводится по 30 мкг (6 млн МЕ) один раз в неделю внутримышечно. Наибольший эффект препарата отмечается после двух лет терапии. Также следует отметить, что Авонекс оказывает положительное влияние на когнитивные функции. Препарат рекомендуют применять больным с КИС и РРС при инвалидизации до 5,0 баллов. Препарат разрешён к применению с 12 лет [18].

Пэгинтерферон бета-1a (Плеgridи), вводится подкожно в дозе 125 мкг 1 раз в 2 недели. Одним из наиболее значимых преимуществ пегилирования является удлинение периода полувыведения препарата, что приводит к пролонгированному действию, сокращая таким образом частоту введения препарата. Механизмы действия данного препарата при РС соответствуют таковым у непегилированного ИФН-β и связаны с подавлением продукции провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-17, интерферона гамма и повышением продукции противовоспалительного ИЛ-10. Также Пэгинтерферон бета оказывает ингибирующее влияние на экспрессию клетками молекул костимуляции, молекул антигенпредставления (HLA-DR). В исследовании ADVANCE оценивалась эффективность пэгинтерферона по сравнению с плацебо и с непегилированными интерферонами. В результате проведенного лечения пэгинтерфероном в первый год терапии отмечено уменьшение частоты обострений по сравнению с плацебо на 36%, что выше, чем у других препаратов высоко-

дозных ИФН-β. При этом в первый год терапии отмечено достоверное замедление прогрессирования инвалидности по шкалам EDSS и MSFC. Также положительная динамика была подтверждена в изменениях данных МРТ (при сравнении с плацебо) в виде уменьшения показателей активности и выраженности очагового поражения мозга [19]. Имеющиеся нежелательные побочные реакции соответствуют таковым для всей группы ИФН-β. Таким образом, по сравнению с другими интерферонами бета при применении препарата Плеgridи среднегодовая частота обострений была меньше, при этом по безопасности значительных отличий не выявлено.

К общим побочным эффектам интерферонов-бета относятся: локальные реакции в местах введения, гриппоподобный синдром (озноб, лихорадка, суставные, мышечные боли), депрессия, усиление спастичности [20].

Глатирамера ацетат (ГА, копаксон) – на сегодняшний день единственный препарат антигенспецифической терапии. Применяется в дозе 20 мг подкожно ежедневно длительно. ГА образует с ГКГ II класса более прочную связь, чем основной белок миелина и другие аутоантигены, тем самым вытесняя их из тримолекулярного комплекса. Препарат фактически играет роль «ловушки», которую иммунная система атакует вместо собственного миелина. Таким образом, ГА подавляет аутоиммунный ответ на основной белок миелина, опосредованно способен влиять на выработку противовоспалительных цитокинов, участвует в апоптозе активированных Т1-лимфоцитов, при этом общими иммуносупрессорными свойствами не обладает [21, 22].

Важное место в патогенезе РС занимают процессы перекисного окисления липидов, что ведёт к накоплению свободных радикалов. Мощным ингибитором свободных радикалов является мочевая кислота, которая в крови больных РС снижается. При лечении ГА уровень мочевой кислоты возрастает в связи с тем, что препарат служит ложной мишенью для оксидантного повреждения. Также было установлено, что глатирамера ацетат оказывает мембраностабилизирующее действие [23, 24].

Из побочных эффектов отмечаются умеренные местные реакции, гриппоподобные состояния, общее недомогание, дурнота, вегетативные проявления, боли в эпигастральной области, иногда – панические возбуждения. Эти явления, как правило, проходят самостоятельно и не требуют дополнительного лечения.

Терифлуномид (Абаджио (Нидерланды), Феморикс (Россия)) – один из новых таблетированных препаратов, относящийся к 1 линии ПИТРС. Применяется *per os* в дозе 14 мг 1 раз в день независимо от приёма пищи. Иммуномодулирующий эффект препарата реализуется за счёт ингибирования дигидрооротат-дигидрогеназы – ключевого митохондриального фермента синтеза пиримидина *de novo*, потребность в котором возрастает в быстро делящихся В- и Т-лимфоцитах. Это приводит к замедлению их клонального роста и уменьшению выраженности аутоиммунной воспалительной реакции. Также в исследовании ТЕМРО было выявлено, что в группе пациентов, принимавших терифлуномид в дозе 14 мг по сравнению с группой плацебо замедлялась скорость атрофических процессов в головном мозге на 36,9% через 12 месяцев, а через 24 месяца – на 30,6%, что свидетельствует о влиянии препарата на нейродегенеративный процесс. Терифлуномид эффективно снижает среднегодовую частоту эксацербаций, прогрессирование инвалидизации, МРТ-параметры активности, скорость атрофии мозга. Комбинированное использование терифлуномида с другими ПИТРС не рекомендуется, так как их взаимодействие не изучалось. Терапия терифлуномидом в основном показана пациентам с РС, у которых наблюдается клиническая и нейровизуализационная активность заболевания, несмотря на проводимую терапию интерферонами бета и ГА [25].

Диметилфумарат (ДМФ) – пероральный ПИТРС. В октябре 2015 г. ДМФ был зарегистрирован в Российской Федерации. Торговые названия препарата – Флутерио (Россия), Диметилфумарат-ТЛ (Россия), Эумилео (Россия), Текфидера (Великобритания). Применяется перорально в дозе 240 мг 2 или 3 раза в сутки. ДМФ – диметиловый эфир фумаровой кислоты (ФК), которая играет ключевую роль в окислительно-восстанови-

тельных процессах тканевого дыхания (цикл Кребса, цикл лимонной кислоты). Диметилфумарат и его метаболит монометилфумарат активируют путь ядерного фактора Nrf2, участвующего в клеточном ответе на оксидантный стресс, и таким образом ингибируют провоспалительные цитокины и молекулы адгезии. ДМФ показан для лечения пациентов с РРС в возрасте от 18 до 55 лет и уровнем инвалидизации по шкале EDSS не более 5,0 балла. В одном из исследований было показано, что применение ДМФ 2 и 3 раза в сутки в течение 2 лет у больных РС сопровождалось уменьшением среднегодовой частоты обострений на 49%, снижением риска развития рецидива на 43%, снижением риска прогрессирования инвалидизации, подтвержденной в течение 12 недель, на 32%, снижением среднего числа новых, увеличившихся в размере Т2-гиперинтенсивных очагов на 78%, активных контрастируемых очагов на 83% и среднего числа новых Т1-гипоинтенсивных очагов («черных дыр») на 65 % соответственно, по сравнению с плацебо. Наибольшую эффективность ДМФ продемонстрировал в подгруппе пациентов с диагнозом РРС, подтвержденным в течение 12 месяцев до включения в исследование и ранее не леченых ПИТРС [26].

ПИТРС 2- линии

Одним из иммуномодулирующих препаратов 2-й линии является Митоксантрон (новантрон, онкотрон) – помимо цитотоксических свойств препарат обладает и иммуносупрессивностью. Вводится в/в 1 раз в 3 месяца по 12 мг/м³, общая суммарная доза не выше 140 мг/м³. Препарат оказывает антипролиферативное влияние на Т-лимфоциты, а также подавляет гуморальный иммунитет, то есть пролиферацию В-клеток прямо и опосредовано через макрофаги. Митоксантрон (новантрон) снижает частоту обострений и скорость прогрессирования у больных с ВПРС и РРС, особенно показан при быстром прогрессировании и высокой активности болезни с целью стабилизации процесса, после чего можно снова перейти на другую иммуномодулирующую терапию. К частым побочным эффектам относят: кардиотоксичность, снижение костномозгового кровотока, подъем уровня трансаминаз [27, 28].

Финголимод (Гилениа (Швейцария), Лифеспан (Россия), Финголимод Медисорб (Россия), Модена (Россия), Финголимод-натив (Россия), Несклер (Россия) – ПИТРС 2 линии – модулятор сфингозин-1-фосфатных рецепторов (рецепторы лимфоцитов). Связывая данные рецепторы, финголимод блокирует способность лимфоцитов покидать лимфатические узлы, что приводит к перераспределению лимфоцитов в организме, к снижению тем самым проникновения лимфоцитов в ЦНС, к уменьшению выраженности воспаления и степени повреждения нервной ткани. По данным двухлетнего исследования FREEDOMS [5], финголимод в дозе 0,5 мг снижал частоту клинических обострений РС на 54%. При приеме препарата у 70% пациентов отмечалась стабильная ремиссия в течение 2 лет (по сравнению с 45,6% в группе плацебо), у 37% пациентов препарат достоверно снижал риск прогрессирования инвалидизации. Средняя скорость развития атрофии головного мозга у пациентов, получавших финголимод, снижалась на 38% по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Также на фоне лечения финголимодом отмечалось значительное снижение активности течения заболевания (интенсивности воспалительного процесса в ЦНС, размеров и количества очагов демиелинизации). Влияние финголимода в дозе 0,5 мг на течение РРС также сравнивали с влиянием препарата авонекс (интерферон бета-1 α внутримышечно 1 раз в неделю), и было показано, что на фоне терапии финголимодом в дозе 0,5 мг годовая частота обострений снижается на 52% по сравнению с авонексом [29, 30].

Натализумаб (Антегрэн, Тизабри) – иммуномодулирующий препарат, относящийся к группе моноклональных антител к молекулам адгезии. Применяется внутривенно в дозе 300 мг 1 раз в месяц. Лимфоциты проникают через ГЭБ в ЦНС вследствие взаимодействия между интегринами на поверхности лимфоцитов и молекулами адгезии на поверхности эндотелиальных клеток. Натализумаб блокирует это взаимодействие, тем самым замедляет проникновение лимфоцитов через ГЭБ. В исследовании AFFIRM, в котором натализумаб использовали в качестве монотерапии, было отмечено значительное снижение частоты обострений (на

68%) и замедление прогрессирования инвалидизации (на 42-54%) на фоне терапии натализумабом по сравнению с группой плацебо. Также установлено, что терапия натализумабом приводит к значительному подавлению МР-активности при РС: на 83% уменьшается среднее количество новых или увеличивающихся в размере Т2-гиперинтенсивных очагов, на 92% – очагов, в которых накапливается контрастное средство, по сравнению с группой плацебо. Натализумаб показан при РРС, в качестве препарата “второй линии” пациентам с высоко активным течением заболевания (несмотря на проведение полного и адекватного курса лечения как минимум одним препаратом ПИТРС “первой линии”), а также в качестве препарата “первой линии” пациентам с быстро прогрессирующим (агрессивным) РС. Противопоказан натализумаб: пациентам, ранее получавшим иммуносупрессивную терапию (циклофосфан, митоксантрон), во время лечения бета интерферонами и копаксоном; больным, имеющим злокачественные новообразования, детям и подросткам, беременным и кормящим женщинам, а также лицам старше 65 лет. Следует отметить, что при использовании натализумаба имеется повышенный риск развития тяжелых оппортунистических инфекций, в частности прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. В связи с этим при терапии натализумабом очень важно четко соблюдать рекомендации по минимизации рисков его использования. Необходимо определять наличие антител к JC-вирусу в сыворотке крови (перед началом терапии, каждые 6 месяцев при отрицательных показателях, через 2 года), проводить МРТ мониторинг (перед началом лечения, каждые 6 месяцев первые 2 года, каждые 3 месяца в дальнейшем), контролировать общий анализ крови с определением абсолютного количества лимфоцитов каждые 3 месяца, а также исключать все текущие инфекции 1 раз в год [31].

Алемтузумаб (Лемтрада) – гуманизированное моноклональное антитело, мишенью которого является гликопротеин CD52, находящийся на поверхности Т- и В-лимфоцитов, и в меньшей степени на моноцитах, тимоцитах и макрофагах. Взаимодействие моноклонального антитела с CD52 приводит к раз-

рушению этих клеток с помощью механизмов антитело-зависимой цитотоксичности или прямого комплемент-опосредованного лизиса клеток. Лечение Алемтузумабом состоит по крайней мере из двух курсов инфузионной терапии с перерывом в двенадцать месяцев. Во время первого курса (“вводный курс”) моноклональное антитело вводится внутривенно в течение пяти дней подряд в рекомендуемой дозе 12 мг/сут. Год спустя Алемтузумаб вводят во время второго курса лечения (“поддерживающий курс”) в течение трёх дней подряд. Между двумя курсами лечения не следует применять иммуномодулирующее лечение. Несмотря на нечастое прерывистое введение препарата, такой подход гарантирует долгосрочную стабилизацию активности заболевания и достижение терапевтического эффекта, учитывая, что инфузии алемтузумаба должны проводиться под тщательным контролем [32]. Алемтузумаб показан для лечения взрослых пациентов с активным РС, то есть перенесших два или более обострения в течение последних двух лет. Во время терапии могут возникнуть инфузионные реакции, которые связаны с повышенным высвобождением цитокинов и активацией лимфоцитов. С целью предотвращения таких реакций рекомендуется в течение первых трех дней лечения короткая инфузия метилпреднизолона (1 г). Также за день до инфузии алемтузумаба можно применять антигистаминные препараты, а также жаропонижающие, назначаемые за 30-60 мин до инфузии – они способны уменьшить реакцию на инфузию. В связи с тем, что лечение алемтузумабом связано с повышенным риском развития аутоиммунных заболеваний, больным показан регулярный мониторинг при этом ежемесячные обследования должны проводиться в течение 48 месяцев после последней инфузии, включая полный дифференциальный анализ крови для выявления развития тромбоцитопенической пурпуры, индуцированной алемтузумабом. Кроме того, необходим ежемесячный мониторинг уровня креатинина в сыворотке крови и анализы мочи с микроскопией для раннего выявления возможного гломерулонефрита. Тест функции щитовидной железы с использованием значения ТТГ также следует проводить каждые три месяца [33].

Окрелизумаб – гуманизированное моноклональное антитело против CD20 поверхностного маркера В-клеток, вызывающее его деплецию посредством множества механизмов. Препарат является первым и единственным в мире ПИТРС, доказавший эффективность в терапии как РС, так и первично-прогрессирующего РС (ППРС). В октябре 2017 г. окрелизумаб был одобрен к применению в Российской Федерации для лечения взрослых пациентов с различными формами РС. Применяется препарат внутривенно капельно по схеме: 2 введения по 300 мг 1 раз в 1-е и 15-е сутки, далее по 600 мг 1 раз в 6 месяцев. Для предотвращения тяжёлых инфузионных реакций рекомендована премедикация: метилпреднизолон в дозе 100 мг в/в приблизительно за 30 минут до инфузии и антигистаминный препарат (например, дифенгидрамин) приблизительно за 30-60 минут до инфузии, возможно также добавление антипиретика [34]. В период с 2017 по 2019 годы в нескольких московских неврологических клиниках были обследованы 38 больных РС, получающих окрелизумаб (курс не менее 1 года). На фоне терапии через 12 месяцев наблюдалось улучшение показателей клинического состояния пациентов с высоко активным РС, ППРС и ВПРС и обострениями. Это может быть связано как с высокой эффективностью, так и с хорошей переносимостью и удобным применением препарата (введение препарата 1 раз в 6 мес). Кроме того, было выявлено достоверное повышение показателей качества жизни пациентов, а также существенное и быстрое уменьшение выраженности депрессии. Это привело к улучшению показателей жизнедеятельности, общего благополучия, отношений с социумом и общего индекса качества жизни [35, 36, 37].

Пересадка аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (СК) костного мозга также может рассматриваться как один из методов лечения РС, особенно при его агрессивном течении. Трансплантация стволовых клеток состоит из нескольких этапов: 1) забор кроветворных стволовых клеток; 2) иммуносупрессивная терапия (уничтожение “больных” иммунных клеток, разрушающих ткань ЦНС); 3) введение стволовых клеток. Международным и отечественным опытом показы-

вает, что у большинства пациентов с РС после трансплантации стволовых клеток происходит существенное улучшение показателей качества жизни - физического, психологического и социального благополучия [38, 39]. Считается, что лучшие результаты данного метода терапии могут быть достигнуты на ранних этапах РС, когда воспалительные изменения преобладают над нейродегенеративными и аксоны ещё не подверглись изменениям. Однако на ранней стадии заболевания небольшая инвалидизация пациентов и имеющаяся вероятность неблагоприятного исхода (в настоящее время риск смертельного исхода не превышает 3%) заставляют считать подобную процедуру слишком агрессивной. Кроме того, пересаженные “здоровые” клетки попадают в ту же иммунную среду, со временем “репертуар” Т-лимфоцитов становится таким же, как и до процедуры [1]. Данный метод лечения возможно применять при всех формах течения РС пациентам в возрасте от 18 до 55 лет. Однако есть несколько необходимых условий: длительность РС должна быть не менее 1 года при балле EDSS от 3 до 6,5; нарастание инвалидизации наблюдаться в течение по крайней мере 6 месяцев более чем на 1,5 балла (если до этого было 3-5 баллов) или более 1 балла (если до этого было 5,5 баллов); подтверждённая клиническая и МР-активность в предыдущий год; отсутствие результата от проводимой терапии (в том числе с применением интерферонов) [1]. Противопоказаниями являются

тяжёлые соматические заболевания, значительные изменения функций почек и печени, инфекции. К сожалению, трансплантация СК не даёт возможности компенсации тех морфофизиологических изменений, которые уже имеются в организме, однако, позволяет остановить процесс аутоиммунизации, то есть избежать дальнейшего разрушения миелиновых оболочек и развития комплекса патологических симптомов [9].

Заключение

Терапию ПИТРС необходимо начинать как можно раньше с целью минимизации инвалидизации пациентов. При выборе препарата следует учитывать специфику течения заболевания у конкретного больного, весь спектр возможной соматической патологии, а также побочные явления того или иного препарата. Таким образом, метод терапии для конкретного пациента подбирается индивидуально [40, 41, 42].

Все препараты первой и второй линии эффективны при течении РС с обострениями (ремиттирующее течение или вторичное прогрессирование с обострениями), что доказано клиническими исследованиями класса А, выполненными по всем правилам доказательной медицины. Для препаратов третьей линии данные об эффективности менее убедительны, и они используются только при доказанной неэффективности или непереносимости препаратов первой и второй линий [43, 44].

Литература / References:

1. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. Москва: «МЕДПресс-информ». 2012; 272. [Schmidt T.E., Yakhno N.N. Multiple sclerosis: a guide for doctors. Moscow: MEDpress-inform. 2012; 272.] (In Russ)
2. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Кравцов Ю.И. Многообразие клинических проявлений рассеянного склероза (с анализом собственного клинического наблюдения). *Уральский медицинский журнал*. 2018; 11: 38-42. [Kicherova O.A., Reichert L.I., Kravtsov Yu.I. The variety of clinical manifestations of multiple sclerosis (with an analysis of their own clinical observation). *Ural Medical Journal*. 2018; 11: 38-42.] (In Russ)
3. Кичерова О.А. Влияние копахсона на клинические проявления, состояние системы антиоксидантной защиты и липидную фазу эритроцитарных мембран при рассеянном склерозе. Дисс... канд. Мед. наук. ТюмГМА. Екатеринбург, 2004. [Kicherova O.A. The effect of copaxone on clinical manifestations, the state of

the antioxidant defense system and the lipid phase of erythrocyte membranes in multiple sclerosis. Dissertation of the Candidate of Medical Sciences. TSMA. Yekaterinburg, 2004.] (In Russ)

4. Камзеев В.Д., Соколова А.А., Рейхерт Л.И. и др. Мембрано-дестабилизирующие процессы и состояние антиоксидантной защиты в эритроцитах больных рассеянным склерозом. *Казанский медицинский журнал*. 2005; 86 (5): 375-379. [Kamzееv V.D., Sokolova A.A., Reichert L.I. and others. Membrane-destabilizing processes and the state of antioxidant protection in erythrocytes of patients with multiple sclerosis. *Kazan Medical Journal*. 2005; 86 (5): 375-379.] (In Russ)
5. Соколова А.А., Анищенко Л.И., Молчанова Ж.И. и др. Факторы риска и особенности клинического течения рассеянного склероза в популяции больных ХМАО-Югры. *Научный вестник Ханты-Мансийского государственного медицинского института*. 2009; 3-4: 64-66. [Sokolova A.A., Anishchenko L.I., Molchanova J.I. and others. Risk factors and features of the clinical course of multiple sclerosis in the population of patients

- with KhMAO-Yugra. *Scientific Bulletin of the Khanty-Mansiysk State Medical Institute*. 2009; 3-4: 64-66.] (In Russ)
6. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Ревнивых М.Ю. Нейродегенерация при рассеянном склерозе и способы ее коррекции. *Академический журнал Западной Сибири*. 2019; 15 (4): 46-47. [Kucherova O.A., Reichert L.I., Jealous M.Y. Neurodegeneration in multiple sclerosis and methods of its correction. *Academic Journal of West Siberia = Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri*. 2019; 15 (4): 46-47.] (In Russ)
 7. Clare Baccher-Allan, Belinda J. Kaskow, and Howard L. Weiner. Multiple sclerosis: mechanisms and immunotherapy. *Neuron: Cell Press*. 2018; 97: 742-768.
 8. Завалишин И.А., Переседова А.В. Рассеянный склероз: современная концепция патогенеза и патогенетического лечения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007; 1: 32-40. [Zavalishin I.A., Peresedova A.V. Multiple sclerosis: a modern concept of pathogenesis and pathogenetic treatment. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2007; 1: 32-40.] (In Russ)
 9. Ульянова, О. В., Куташов В.А., Дутова Т.И. Рассеянный склероз – актуальная неврологическая проблема XXI века. *Молодой ученый*. 2016.; 15 (119): 558-567. [Ulyanova, O. V., Kutashov V.A., Dutova T.I. Multiple sclerosis is an urgent neurological problem of the XXI century. *A young scientist*. 2016.; 15 (119): 558-567.] (In Russ)
 10. Клинические рекомендации – Рассеянный склероз – 2022-2023-2024 (13.07.2022) – Утверждены Минздравом РФ [Clinical recommendations – Multiple sclerosis – 2022-2023-2024 (07/13/2022) – Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation] (In Russ)
 11. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Лечение рассеянного склероза. *Лечение нервных болезней*. 2004; 2: 3-6. [Gusev E.I., Boyko A.N. Treatment of multiple sclerosis. *Treatment of nervous diseases*. 2004; 2: 3-6.] (In Russ)
 12. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Коррекция мембранопатологических процессов при рассеянном склерозе. *Тюменский медицинский журнал*. 2017; 19 (4): 25-29. [Kicherova O.A., Reichert L.I. Correction of membranopathological processes in multiple sclerosis. *Tyumen Medical Journal*. 2017; 19 (4): 25-29.] (In Russ)
 13. Евтушенко С.К., Дервянко И.Н. Современные подходы к лечению рассеянного склероза: достижения, разочарования, надежды. *Международный неврологический журнал*. 2006. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2556> [Yevtushenko S.K., Derevyanko I.N. Modern approaches to the treatment of multiple sclerosis: achievements, disappointments, hopes. *International Journal of Neurology*. 2006. [Electronic resource]. – URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2556>] (In Russ)
 14. Быченко С.М., Кичерова О.А. Связь тяжести клинических проявлений рассеянного склероза с выраженностью мембрано-дестабилизирующих процессов. *Медицинская наука и образование Урала*. 2009; 10; 2-1 (58): 17-19. [Bychenko S.M., Kucherova O.A. The relationship between the severity of clinical manifestations of multiple sclerosis and the severity of membrane destabilizing processes. *Medical science and education of the Urals*. 2009; 10; 2-1 (58): 17-19.] (In Russ)
 15. Chofflon M. Recombinant human interferon beta in relapsing-remitting MS. *Eur.J. Neurol*. 2000; 7: 369-380.
 16. Arnason B. Long-term experience with interferon-beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis. *J. Neurol*. 2005; 252 (Suppl.3): III28-III33.
 17. Burks J. Interferon beta-1b for MS. *Exp. Rev. Neurotherap*. 2005; 5 (2): 153-164.
 18. Быкова О.В., Студеникин В.М., Кузенкова Л.М. и др. Опыт длительного эффективного лечения препаратом Ребиф 22 рассеянного склероза у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Рассеянный склероз*. 2006: 116-121. [Bykova O.V., Studenikin V.M., Kuzenkova L.M., etc. Experience of long-term effective treatment with Rebif 22 for multiple sclerosis in children and adolescents. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. Multiple sclerosis*. 2006: 116-121.] (In Russ)
 19. Мельников М.В., Касаткин Д.С., Волков А.И., Бойко А.Н. Пегилированная форма интерферона бета в терапии рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (8): 136-141. [Melnikov M.V., Kasatkin D.S., Volkov A.I., Boyko A.N. The pegylated form of interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2019; 119 (8): 136-141.] (In Russ)
 20. Шмидт Т.Е. Лечение рассеянного склероза. *Русский медицинский журнал*. 2001; 7: 322. [Schmidt T.E. Treatment of multiple sclerosis. *Russian Medical Journal*. 2001; 7: 322.] (In Russ)
 21. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Быченко С.М., Замятина Е.А. Патогенетический подход к изучению механизма действия копакона при рассеянном склерозе. *Нейроиммунология*. 2006; 4 (1-2): 15-19. [Kucherova O.A., Reichert L.I., Bychenko S.M., Zamyatina E.A. Pathogenetic approach to the study of the mechanism of action of copaxone in multiple sclerosis. *Neuroimmunology*. 2006; 4 (1-2): 15-19.] (In Russ)
 22. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Механизмы нейропротекции у больных ремиттирующей формой рассеянного склероза, получающих терапию глатирамера ацетатом. *Тюменский медицинский журнал*. 2016; 18 (3): 27-31. [Kucherova O.A., Reichert L.I. Mechanisms of neuroprotection in patients with a remitting form of multiple sclerosis receiving glatiramer acetate therapy. *Tyumen Medical Journal*. 2016; 18 (3): 27-31.] (In Russ)
 23. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Активность системы антиоксидантной защиты при рассеянном склерозе. *Тюменский медицинский журнал*. 2017; 19 (2): 44-48. [Kicherova O.A., Reichert L.I. Activity of the antioxidant defense system in multiple sclerosis. *Tyumen Medical Journal*. 2017; 19 (2): 44-48.] (In Russ)
 24. Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., Крымская О.С., Белова Е.В., Нусс Э.В., Стогний О.М. Глатирамера ацетат и мембранодестабилизирующие процессы при рассеянном склерозе. *Академический журнал Западной Сибири*. 2022; 18 (2): 35-40. [Reichert L.I., Kucherova O.A., Krymskaya O.S., Belova E.V., Nas E.V., Stogniy O.M. Glatiramer acetate and membrane-stabilizing processes in multiple sclerosis. *Academic Journal of West Siberia = Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri*. 2022; 18 (2): 35-40.] (In Russ)
 25. Попова Е.В., Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Золотова С.Н., Хачанова Н.В., Шаранова С.Н. Терифлуноמיד

- новый таблетированный препарат для лечения ремиттирующего рассеянного склероза (обзор). *Медицинский совет*. 2016; 11: 57-61. [Popova E.V., Boyko A.N., Davydovskaya M.V., Zolotova S.N., Khachanova N.V., Sharanova S.N. Teriflunomide is a new tablet drug for the treatment of remitting multiple sclerosis (review). *Medical advice*. 2016; 11: 57-61.] (In Russ)
26. Алифирова В.М., Бойко А.Н., Власов Я.В., Давыдовская М.В., Захарова М.Н., Малкова Н.А., Попова Е.В., Сиверцева С.А., Спиринов Н.Н., Хачанова Н.В., Шмидт Т.Е. Клинические рекомендации по применению препарата диметилфумарат при ремиттирующе-рецидивирующем рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (1): 97-102. [Alifirova V.M., Boyko A.N., Vlasov Ya.V., Davydovskaya M.V., Zakharova M.N., Malkova N.A., Popova E.V., Sivertseva S.A., Spirin N.N., Khachanova N.V., Schmidt T.E. Clinical recommendations for the use of dimethyl fumarate in remitting/recurrent multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2017; 117 (1): 97-102.] (In Russ)
27. Спиринов Н.Н., Спирина Н.Н., Бойко А.Н. Фактор фон Виллебранда и молекулы адгезии у пациентов с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2014; 114 (2-2): 35-39. [Spirin N.N., Spirina N.N., Boyko A.N. Von Willebrand factor and adhesion molecules in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. Special issues*. 2014; 114 (2-2): 35-39.] (In Russ)
28. Давыдовская М.В., Хачанова Н.В., Евдошенко Е.П., Пронин И.Н., Бойко А.Н., Захарова М.Н., Алифирова В.М., Турова Е.А., Малкова Н.А., Сиверцева С.А., Цукурова Л.А., Скоромец А.А., Солодун И.Ю. Рекомендации по алгоритму выбора препарата и плану управления рисками терапии натализумабом у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016; 116 (10-2): 79-97. [Davydovskaya M.V., Khachanova N.V., Evdoshenko E.P., Pronin I.N., Boyko A.N., Zakharova M.N., Alifirova V.M., Turova E.A., Malkova N.A., Sivertseva S.A., Tsukurova L.A., Skoromets A.A., Solodun I.Yu. Recommendations on the drug selection algorithm and the risk management plan for natalizumab therapy in patients with remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. Special issues*. 2016; 116 (10-2): 79-97.] (In Russ)
29. Соколова А.А., Анищенко Л.И., Вашкулатова Э.А. и др. Опыт применения финголимода у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. *Научный форум. Сибирь*. 2017; 3 (1): 74-76. [Sokolova A.A., Anishchenko L.I., Vashkulatova E.A. and others. The experience of using fingolimod in patients with remitting multiple sclerosis. *Scientific Forum. Siberia = Nauchnyy forum. Sibir'*. 2017; 3 (1): 74-76.] (In Russ)
30. Котов С.В., Федорова С.И., Якушина Т.И., Лиждвой В.Ю. Опыт применения финголимода (гилениа) у пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2013; 113 (2-2): 74-78. [Kotov S.V., Fedorova S.I., Yakushina T.I., Lizhdvoi V.Yu. The experience of using fingolimod (gilenia) in patients with a remitting course of multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. Special issues*. 2013; 113 (2-2): 74-78.] (In Russ)
31. Ryerson Zhovtis et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*. 2019; 10: 1212-1225.
32. Хацаева М.А., Горохова Т.В., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Алемтузумаб - новый препарат на основе моноклональных антител для лечения рассеянного склероза: терапевтические возможности и риски (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2013; 113 (2-2): 87-92. [Khasaeva M.A., Gorokhova T.V., Boyko A.N., Gusev E.I. Alemtuzumab is a new drug based on monoclonal antibodies for the treatment of multiple sclerosis: therapeutic possibilities and risks (review). *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. Special issues*. 2013; 113 (2-2): 87-92.] (In Russ)
33. Berger T., Elovaara I., Fredrikson S. et al. Alemtuzumab use in clinical practice. *CNS Drugs*. 2017; 31: 33-50.
34. Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Хачанова Н.В., Захарова М.Н., Спиринов Н.Н., Попова Е.В., Алифирова В.М., Власов Я.В., Сиверцева С.А., Хабиров Ф.А., Шумилина М.В., Евдошенко Е.П. Клинические рекомендации по применению препарата оcreлизумаб у пациентов с рассеянным склерозом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11 (3): 16-25. [Boyko A.N., Davydovskaya M.V., Khachanova N.V., Zakharova M.N., Spirin N.N., Popova E.V., Alifirova V.M., Vlasov Ya.V., Sivertseva S.A., Khabirov F.A., Shumilina M.V., Evdoshenko E.P. Clinical recommendations for the use of the drug ocrelizumab in patients with multiple sclerosis. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2019; 11 (3): 16-25.] (In Russ)
35. Hauser S., Bar-Or A., Comi G. OPERA I and OPERA II: Ocrelizumab vs interferon beta-1b in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376: 221-234.
36. Montalban X., Hauser S., Kappos L. et al. ORATORIO: ocrelizumab vs placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 37: 209-220.
37. Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., Соколова А.А. Взаимосвязь системы антирадикальной защиты с состоянием эмоциональной сферы больных рассеянным склерозом. *Академический журнал Западной Сибири*. 2016; 12 (5): 55-57. [Reichert L.I., Kocherova O.A., Sokolova A.A. The relationship of the antiradical protection system with the state of the emotional sphere of patients with multiple sclerosis. *Academic Journal of West Siberia = Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri*. 2016; 12 (5): 55-57.] (In Russ)
38. Советова Е.В., Полисовщикова Т.Л., Мельниченко В.Я. Трансплантация стволовых клеток при рассеянном склерозе. *Медицинская сестра*. 2014; 6: 30-36. [Sovetova E.V., Polesovshchikova T.L., Melnichenko V.Ya. Stem cell transplantation in multiple sclerosis. *A nurse*. 2014; 6: 30-36.] (In Russ)
39. Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., Ахметьянов М.А. Связанное со здоровьем качество жизни в неврологической практике. *Академический журнал Западной Сибири*. 2022; 18 (3): 25-34. [Reichert L.I., Kocherova O.A., Akhmetyanov M.A. Health-related quality of life in neurological practice. *Academic Journal of West Siberia = Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri*. 2022; 18 (3): 25-34.] (In Russ)
40. Доян Ю.И., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Граф Л.В. Комплаентность терапии как основная дефиниция

- успеха лечения: определение понятия и способы оценки. *Академический журнал Западной Сибири*. 2021; 17 (4): 5-7. [Doyan Yu.I., Kicherova O.A., Reichert L.I., Graf L.V. Compliance of therapy as the main definition of treatment success: definition of the concept and assessment methods. *Academic Journal of West Siberia = Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri*. 2021; 17 (4): 5-7.] (In Russ)
41. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Демиелинизирующие заболевания: современные стратегии постановки диагноза достоверного рассеянного склероза (обзор литературы). *Медицинская наука и образование Урала*. 2019; 20; 4 (100): 186-192. [Kucherova O.A., Reichert L.I. Demyelinating diseases: modern strategies for diagnosing reliable multiple sclerosis (literature review). *Medical science and education of the Urals*. 2019; 20; 4 (100): 186-192.] (In Russ)
42. Курушина О.В., Рохас Р.С., Воробьева Ю.С. Рассеянный склероз: механизмы нейропластичности и возможности терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2022; 18 (33): 36–40. [Kurushina O.V., Rokhas R.S., Vorobyova Y.S. Multiple sclerosis: mechanisms of neuroplasticity and therapy possibilities. *Effective pharmacotherapy*. 2022; 18 (33): 36–40.] (Russ)
43. Молчанова Ж.И., Соколова А.А., Анищенко Л.И., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Региональные особенности клинических проявлений рассеянного склероза в ХМАОЮгре. *Медицинская наука и образование Урала*. 2009; 10: 26. [Molchanova Zh.I., Sokolova A.A., Anishchenko L.I., Kocherova O.A., Reichert L.I. Regional features of clinical manifestations of multiple sclerosis in Khmao-yugra. *Medical science and education of the Urals*. 2009; 10: 26.] (In Russ)
44. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Прилепская О.А. Пропедевтика нервных болезней. *Учебник для студентов медицинских ВУЗов*. Тюмень. 2016. [Kicherova O.A., Reichert L.I., Prilepskaya O.A. Propaedeutics of nervous diseases. Textbook for students of medical universities. Tyumen. 2016.] (In Russ)

DISEASE-MODIFYING THERAPY FOR MULTIPLE SCLEROSIS (LITERATURE REVIEW)

A.P. Konarbaeva^{1,2},
Yu.I. Doyan^{1,3},
E.V. Belova^{1,4,5}

¹Tyumen State Medical University*, Tyumen, Russia; sasha98_30rus@mail.ru

²West Siberian Medical Center of the FMBA of Russia, Tyumen, Russia

³Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia

⁴City polyclinic No. 6, Tyumen, Russia

⁵Center of Neurology and Epileptology "Neuromed", Tyumen, Russia

Abstract:

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, autoimmune-neurodegenerative disease of the central nervous system that mainly affects young people and manifests itself as multifocal neurological symptoms, "dispersed" in time and space. Over the past two decades, views on the possibilities of MS therapy have changed significantly. This was facilitated by significant progress in understanding the pathogenesis of the disease. The purpose of this review is to give a detailed description of modern methods of its treatment based on the ideas about the pathogenesis of MS.

Keywords: multiple sclerosis, pathogenetic therapy, MRMS, lymphocytes, adhesion molecules

Вклад авторов:

А.П. Конарбаева: дизайн исследования, написание и редактирование текста рукописи;

Ю.И. Доян: написание и редактирование текста рукописи;

Е.В. Белова: написание и редактирование текста рукописи.

Authors' contributions:

A.P. Konarbaeva: research design, writing and editing of the manuscript text;

Yu.I. Doyan: writing and editing of the manuscript text;

E.V. Belova: writing and editing of the manuscript text.

Финансирование: Данное исследование не имело финансовой поддержки.

Financing: The study was performed without external funding.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 28.10.2023. Принята к публикации / Accepted for publication: 25.11.2023.

Для цитирования: Конарбаева А.П., Доян Ю.И., Белова Е.В. Болезнь-модифицирующая терапия рассеянного склероза (обзор литературы). *Академический журнал Западной Сибири*. 2023; 19 (4): 13-22.
DOI: 10.32878/sibir.23-19-04(101)-13-22

For citation: Konarbaeva A.P., Doyan Yu.I., Belova E.V. Disease-modifying therapy for multiple sclerosis (literature review). *Academic Journal of West Siberia*. 2023; 19 (4): 13-22. (In Russ)
DOI: 10.32878/sibir.23-19-04(101)-13-22