

Аутоиммунные заболевания нервной системы: состояние проблемы и перспективы

В статье освещены достигнутые за последние 15 лет результаты в области аутоиммунных заболеваний нервной системы: улучшилось понимание медико-социальной значимости этих болезней, сформировалась концепция нозологических единиц, описаны новые и атипичные формы демиелинизирующих заболеваний центральной и периферической нервной системы, аутоиммунных болезней нервно-мышечного синапса. Идентифицированы новые антигены, разработаны и внедрены в практику диагностические панели аутоантител. Сформулированы клинические рекомендации по диагностике и ведению, апробированы и включены в стандарты новые лекарственные препараты. В крупнейшем неврологическом центре России — Научном центре неврологии (Москва) — разработана «вакцина» для иммунотерапии рассеянного склероза, исследуются биомаркеры болезней центральной и периферической нервной системы, внедряются современные технологии реабилитации. Приоритетными направлениями являются изучение патоморфоза синдрома Гийена–Барре, детализация звеньев патогенеза, совершенствование программы патогенетической терапии, позволившей снизить летальность с 30 до 3%, сократить в 2 раза сроки пребывания на искусственной вентиляции легких и в 2,5 раза — сроки восстановления самостоятельной ходьбы.

Ключевые слова: *нейроиммунология, аутоиммунные заболевания нервной системы, рассеянный склероз, синдром Гийена–Барре.*

(Для цитирования: Пирадов М.А., Супонева Н.А. Аутоиммунные заболевания нервной системы: состояние проблемы и перспективы. *Вестник РАМН.* 2015; 70 (2): 183–187. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1311)

Аутоиммунные заболевания занимают важное место в структуре заболеваний нервной системы [1–3]. Последние 15 лет ознаменовались не только выделением новых, ранее неизвестных болезней, но и дополнением их новыми формами. Сформировалось отчетливое понимание медико-социальной значимости этих болезней, поскольку большинство из них дебютирует в молодом и среднем возрасте; острые формы часто представляют собой угрозу жизни пациента или высокий риск тяжелых осложнений, а хронические формы требуют глубоких, энциклопеди-

ческих знаний от врача, подразумевают регулярный контроль состояния больного и нередко пожизненную дорогостоящую терапию. Необходимо отметить, что дефекты ведения, а также резистентные формы этих заболеваний способствуют стойкой инвалидизации трудоспособных граждан, ложась тяжким бременем на государство. Между тем большинство из них представляют собой курабельные состояния, позволяющие при адекватном и своевременном лечении на длительное время сохранять функциональный и социальный статус человека.

M.A. Piradov, N.A. Suponeva

Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation

Autoimmune Diseases of the Nervous System: Problem Statement and Prospects

This review highlights the achievements in the field of autoimmune diseases of the nervous system over the last 15 years. It became possible to deepen the understanding of medical and social significance of these diseases, form the concept of nosologic unit heterogeneity, describe new and atypical forms of demyelinating diseases of the central and peripheral nervous system, autoimmune diseases of the neuromuscular synapse. Also, it is important to mention, that the new antigens were identified, the diagnostic panel of autoantibodies was developed and put into practice. Furthermore, the clinical practice guidelines for the diagnosis and management of patients were developed, the new drugs were tested and included in these guidelines. The scientists of the biggest Russian neurological centre, Research Centre of Neurology (Moscow), developed a «vaccine» for immunotherapy of multiple sclerosis, studied pathomorphosis of Guillain–Barre syndrome, specified the components of its pathogenesis, improved the programs of pathogenetic therapy, which led to the decrease in mortality from 30 to 3%, helped to decrease the AVL period by 2 times, hasten the recovery of independent walking by 2.5 times. Nowadays different biomarkers of diseases of the central and peripheral nervous system are studied and modern technologies in neurorehabilitation are applied.

Key words: *neuroimmunology, autoimmune diseases of the nervous system, multiple sclerosis, Guillain–Barre syndrome.*

(For citation: Piradov M.A., Suponeva N.A. Autoimmune Diseases of the Nervous System: Problem Statement and Prospects. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015; 70 (2): 183–187. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1311)

Аутоиммунные заболевания нервной системы имеют целый ряд общих характеристик, позволяющих рассматривать их как патологический процесс с едиными механизмами и чертами развития. К ним относятся: генетическая предрасположенность, молодой возраст дебюта, более частая встречаемость у женщин, тенденция к рецидивированию и прогрессированию, и в то же время — склонность к спонтанным ремиссиям; нередкое сочетание нескольких аутоиммунных процессов у одного больного; терапевтическая эффективность иммуномодулирующей или иммуносупрессивной терапии.

В настоящее время спектр известных аутоиммунных заболеваний нервной системы включает в себя более 30 наименований. Самые известные из них — рассеянный склероз, синдром Гийена–Барре, миелит, острые и хронические полиневропатии, миастения гравис и полидерматомиозиты [4, 5]. Мишенью для аутоиммунной атаки может служить практически любая структура, входящая в состав центральной нервной системы и периферического нейромоторного аппарата. Некоторые довольно четко ассоциированы с инфекционным агентом (постполио-синдром, кампилобактер–ассоциированный или цитомегаловирус–ассоциированный синдром Гийена–Барре, хорея Сиденгама) и опухолями (паранеопластический синдром Ламберта–Итона, опосклонус-миоклонус и др.) [6, 7]. Однако триггеры многих из этих болезней до сих пор остаются неясными. В частности, это касается нейросаркоидоза, синдрома Толоса–Ханта, мультифокальной моторной невропатии с блоками проведения, хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии и других [8], что в значительной мере мотивирует специалистов к научным исследованиям в данной области.

Долгое время неврологи располагали весьма ограниченным спектром моделей аутоиммунных болезней нервной системы. Однако за последние несколько лет были сделаны заметные шаги в данном направлении, что видно на примере полиневропатий: к классическому экспериментальному аутоиммунному невриту у крыс и мышей (активная и пассивная модель) добавились и интенсивно изучаются Тх9, Р0–опосредованный неврит, трансгенные модели, модель с пассивным переносом антител [9]. Относительно недавно появилась и модель хронического полиневрита, открывшая широкие возможности для изучения патогенеза и эффективности лекарственных препаратов при затяжном течении болезни [10].

Успехи нейроиммунологии реализовались в идентификации новых, ранее не известных антигенов. Так, при миастении, традиционно ассоциированной с антителами к ацетилхолиновым рецепторам (АХР), относительно недавно были определены новые — MuSK (мышечно-специфичная тирозинкиназа) и LRP4, локализующиеся на постсинаптической мембране и участвующие в формировании АХР-комплекса [11]. Для большой группы острых и хронических полиневропатий удалось обнаружить широкий спектр ганглиозидов, каждый из которых имеет «излюбленную» локализацию и, соответственно, определяет клинический паттерн заболевания. В частности, установлено, что ганглиозиды GM1 локализуются в паранодальном миелине передних корешков. Таким образом, невропатии, ассоциированные с антителами к GM1, характеризуются изолированными двигательными нарушениями (моторная форма синдрома Гийена–Барре, мультифокальная моторная невропатия с блоками проведения) [12].

Все вышеперечисленное привело к пониманию того, что ранее считавшиеся едиными, эти болезни стали рассматриваться как группы болезней или синдромов. Углу-

бленное изучение рассеянного склероза, миастении, синдрома Гийена–Барре [13], хронических полиневропатий показало их гетерогенность. Так, при миастении стали выделять серопозитивную и серонегативную форму, а внутри последней — анти-MuSK-форму [14]. Также описана миастения новорожденных и конгенитальная миастения. В прошлом острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия — синоним синдрома Гийена–Барре — оказалась всего лишь одной из его 4 основных и 4 дополнительных форм. В рамках хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии сегодня рассматривают 7 типичных форм. Наконец, при самом частом аутоиммунном заболевании нервной системы — рассеянном склерозе — описано 8 форм, в т.ч. атипичные [15–17].

Верификация аутоантител и создание диагностических панелей для широкого использования в клинической практике — еще одно перспективное направление нейроиммунологии. В настоящее время уже существует возможность исследовать олигоклональный IgG в сыворотке и ликворе для диагностики рассеянного склероза, антитела к аквапорино-4 при оптикомиелите, определять спектр аутоантител к ганглиозидам при аутоиммунных полиневропатиях, с помощью электрофореза с иммунофиксацией выявлять патологические иммуноглобулины (парапротеины), антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD) при синдроме ригидного человека (stiff-man syndrome) [18–20]. Эти тесты прочно вошли в рутинную практику специалистов, работающих в области диагностики и дифференциальной диагностики аутоиммунных заболеваний нервной системы.

Результаты многочисленных клинических исследований с высоким уровнем доказательности позволили профессиональным сообществам неврологов сформулировать клинические рекомендации, которым следует поддающееся большинство специалистов как за рубежом, так и в России. Усовершенствованы диагностические критерии рассеянного склероза и ассоциированных с ним состояний, ряда полиневропатий, таких как хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) [21], мультифокальная моторная невропатия [22], парапротеинемические демиелинизирующие полиневропатии [23], а также миастении [24]. Однако существует не менее широкий спектр тех патологий, при которых это еще предстоит сделать. Основными проблемами являются, с одной стороны, редкость многих из перечисленных заболеваний, а с другой — их клиническое разнообразие (полиморфизм), затрудняющие подбор пациентов для включения в исследования и систематизацию данных.

В последние несколько лет наблюдается активное развитие в области разработки и внедрения новых методов лечения аутоиммунных заболеваний нервной системы. От терапии «из пушки по воробьям» (кортикостероиды, плазмаферез, внутривенная иммунотерапия, нередко цитостатики) намечена стойкая тенденция к внедрению таргетной терапии [24–26]. Это касается прежде всего фармакологических препаратов. Так, вслед за ревматологами, в неврологии стали использовать моноклональные антитела, фузионные белки. Самые большие надежды в настоящее время возлагают на ритуксимаб (анти-CD20), натализумаб и финголид. Их эффективность уже доказана при рассеянном склерозе, в т.ч. и работами сотрудников Научного центра неврологии [27, 28], что позволило включить эти препараты в стандарты по лечению, а спектр применения продолжает неуклонно расширяться. На этапе клинических исследований находится и одно из самых дорогих лекарств в мире — экулизумаб

(<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02029378>), на эффективность которого возлагают большие надежды специалисты, занимающиеся лечением аксональных форм синдрома Гийена–Барре, характеризующихся затяжным течением и неблагоприятным прогнозом на восстановление.

В последние годы основные усилия коллектива Научного центра неврологии в области аутоиммунных заболеваний нервной системы сосредоточены на самом распространенном демиелинизирующем заболевании центральной нервной системы — рассеянном склерозе — и самом тяжелом заболевании периферической нервной системы — синдроме Гийена–Барре.

В результате проведенных исследований [29] изучен клинический полиморфизм рассеянного склероза (наличие атипичных форм — псевдотуморозной, Баллоподобной, изолированных оптических невритов и миелинов); усовершенствованы нейровизуализационные и биохимические методы диагностики острого рассеянного энцефаломиелимита, оптикомиелита и аквапорин–ассоциированных синдромов при системных воспалительных заболеваниях (системная красная волчанка, болезнь Бехчета); установлена роль T-регуляторных клеток (T_{reg}) в развитии патологического процесса при рассеянном склерозе; активно изучается роль липидов в формировании иммунного ответа при рассеянном склерозе: взаимодействие с Toll-подобными рецепторами, формирование антител к различным липидам миелина; разработаны методы оценки биомаркеров нейродегенерации при рассеянном склерозе, в т.ч. нейровизуализационные (МРТ, МР-спектроскопия), биохимические (определение нейротрансмиттеров, нейрофиламентов — легких и тяжелых цепей, β -амилоида в биологических жидкостях), нейрофизиологические (вызванные потенциалы, оптическая когерентная томография, электрофизиологическое исследование сетчатки); изучаются механизмы пластичности мозга и реорганизации коры при двигательных нарушениях при рассеянном склерозе с использованием самых передовых технологий — функциональной МРТ и навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) [30].

Значимым достижением является разработанная аутологичная клеточная вакцина T_{reg} CD4+CD25Foxp3+ для иммунотерапии рассеянного склероза, не имеющая аналогов за рубежом. Работа проводилась совместно с РНИМУ им. Н.И. Пирогова (отдел клеточных технологий и регенеративной медицины) при финансовой поддержке фонда «Сколково». Иммунологические и клинические показатели эффективности применения вакцины Трег у первых 14 больных рассеянным склерозом (1,5 года наблюдения) показали сокращение первоначального числа обострений с 1–2 у всех пациентов до 1 у 3 пациентов, стабилизацию международного индекса инвалидизации EDSS с исходных 3,7 балла до 3,3 за тот же полуторагодовой период на фоне достоверного увеличения содержания Трег в их крови [31]. Методика получения вакцины Трег запатентована в России и США в 2014 г.

Еще одной приоритетной технологией, разработанной в Научном центре неврологии для коррекции проявлений этого заболевания, стала навигационная ТМС. Показано, что воздействие с помощью ТМС на первичную моторную зону коркового представительства ноги достоверно снижало спастичность у больных с вторично-прогредиентным течением рассеянного склероза [32]. В настоящее время уточняются режимы, характеристики стимуляции, а также выделяются группы пациентов, у которых данный вид терапии может оказаться наиболее эффек-

тивным в плане снижения спастичности и улучшения опорной функции ноги. Навигационная ТМС является одним из наиболее популярных и перспективных методов модуляции нейропластических процессов, позволяющих достоверно и целенаправленно воздействовать на процесс реабилитации и компенсации утраченных в результате повреждения центральной нервной системы функций.

Научный центр неврологии — один из крупнейших в мире центров, обладающий огромным опытом диагностики и ведения больных с синдромом Гийена–Барре, насчитывающим более 400 случаев, единственное учреждение, специализирующееся в данном направлении в России. Синдром Гийена–Барре — самая частая причина острых периферических параличей в мире: заболевание, требующее проведения полномасштабных реабилитационных мероприятий у каждого четвертого больного, включая многодневную искусственную вентиляцию легких. В его основе лежит аутоиммунная атака на миелин и, при особо тяжелых формах, на аксоны периферических нервов. За последние годы получены впервые данные о заболеваемости в России (1,8 человек на 100 тыс. в год), что позволяет осознанно подходить к планированию логистики пациента с установленным диагнозом (или подозрением на него) в пределах каждого из регионов [33, 34]. Нами разработан алгоритм дифференциальной диагностики острых вялых параличей, адаптированный для российской популяции. Доказано, что именно синдром Гийена–Барре в настоящее время является главной их причиной у взрослых (ранее — полиомиелит). Полученные данные открывают возможность практически врачам адекватно и слаженно действовать согласно разработанному плану с выбором оптимального набора диагностических тестов. В целом за последние годы путем совершенствования системы диагностики, контроля и оптимизации методов лечения, в Научном центре неврологии удалось снизить летальность при синдроме Гийена–Барре с 30 до 3%, сократить в 2 раза сроки пребывания на искусственной вентиляции легких и в 2,5 раза — сроки восстановления самостоятельной ходьбы.

Результатом фундаментальных исследований синдрома Гийена–Барре, выполняемых в Научном центре неврологии, явилось установление факта и описание патоморфоза этого заболевания, наблюдаемого в течение последних 10 лет, что сделано впервые в мировой литературе. В частности, показано увеличение аксональных форм синдрома Гийена–Барре в 4 раза, многие из которых требуют проведения искусственной вентиляции легких, причем ее продолжительность при аксональных формах в 5 раз больше, чем при демиелинизирующих. Кроме того, изменились триггеры заболевания: менее часто демиелинизирующим формам стали предшествовать острые респираторные заболевания, а диарея как триггер синдрома Гийена–Барре перестала быть редкостью. Уточнены звенья патогенеза: главенствующая роль *Campylobacter jejuni*, участие аутоантител к ганглиозидам GM1. Определены биомаркеры, ассоциированные с тяжелым течением заболевания и стойкими остаточными парезами: 2 разновидности антител — анти-GM1 и анти-GD1a, а также тяжелые цепи нейрофиламента, обнаруживаемые в сыворотке в первые 2 нед от начала заболевания. Анти-GM1 и анти-GD1a ассоциированы с тяжелым течением заболевания, проведением искусственной вентиляции легких и стойкими остаточными парезами; концентрация тяжелых цепей нейрофиламента в сыворотке пациентов >0,144 нг/мл свидетельствует о высоком риске дыхательных нарушений, >0,094 нг/мл — о высокой веро-

ятности развития дисфагии с необходимостью зондового кормления [35].

Совместно с институтами биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН и Институтом физико-химической медицины ФМБА России нами проводятся исследования, направленные на выявление молекулярных основ патогенеза синдрома Гийена–Барре. После пилотных проектов, посвященных профилированию сыворотки пациентов с синдромом Гийена–Барре, ХВДП и сравнения их с контрольной группой [36], дальнейшая работа была сконцентрирована на изучении ликвора. Получены данные о протеомном и пептидомном составе спинномозговой жидкости пациентов с демиелинизирующей формой синдрома Гийена–Барре и пациентов, не имеющих неврологических заболеваний. Показано, что количество белков, продукты деградации которых были выявлены в исследованных образцах спинномозговой жидкости пациентов с синдромом Гийена–Барре, в 4 раза превышает количество идентифицированных пептидогенных белков у контрольной группы пациентов. Значительную их часть составляют фрагменты иммуноглобулинов, что может говорить о более напряженном иммунном статусе спинномозговой жидкости пациентов с синдромом Гийена–Барре. Кроме того, среди идентифицированных пептидов, специфичных для ликвора пациентов с синдрома Гийена–Барре, обнаружены фрагменты белков клеточной адгезии, участвующих в организации миелиновой оболочки периферических нервов в их паранодальных областях, что может указывать на возможный механизм демиелинизации нервов путем протеолитической деградации этих белков. Проведен анализ периферической крови пациентов с

синдромом Гийена–Барре и практически здоровых доноров на наличие антител к различным вирусам герпеса. У значительной части пациентов с синдромом Гийена–Барре в отличие от контрольной группы пациентов, в крови обнаруживаются антитела к нескольким различным герпесвирусам одновременно. Получен транскрипт лимфоцитов периферической крови пациентов с синдромом Гийена–Барре: в настоящий момент проводится анализ этих данных. В перспективе планируется не только уточнить отдельные звенья патогенеза, но также усовершенствовать диагностические тесты с возможностью внедрения их в клиническую практику.

В заключении стоит отметить, что нейроиммунология во всех своих фундаментальных и практических аспектах является сравнительно молодым, чрезвычайно актуальным и активно развивающимся направлением медицинской науки. Особую ценность, с нашей точки зрения, представляет углубленное изучение синдрома Гийена–Барре как уникального тяжелого, но тем не менее самоограничивающегося заболевания с доказанными аутоиммунными механизмами развития, при полном раскрытии патогенеза, которого, возможно, появится ключ к разгадке и лечению аутоиммунных заболеваний человека — одной из сложнейших проблем современной медицины.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Клиническое руководство. В 2 томах. Под ред. И.А. Завалишина, М.А. Пирадова, А.Н. Бойко, С.С. Никитина, Н.Н. Спирина, А.В. Переседовой. М.: *Здоровье человека*. 2014. 400 с.
2. Atlas country resources for neurological disorders. Geneva: *World Health Organization*. 2004. 60 p.
3. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. In: *Global Burden of Disease and Injury Series*, Vol. 1. C.J.L. Murray, A.D. Lopez (eds.). Cambridge, MA, *Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and The World Bank*. 1996. 44 p.
4. Переседова А.В., Завалишин И.А. Современное состояние проблемы рассеянного склероза. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009; 1: 43–47.
5. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена-Барре: диагностика и лечение. Рук-во для врачей. М.: *МЕДпресс-информ*. 2011. 200 с.
6. Williams K.A., Swedo S.E. Post-infectious autoimmune disorders: Sydenham's chorea, PANDAS and beyond. *Brain Res*. 2014; pii: S0006–8993(14)01344–4. Doi: 10.1016/j.brainres.2014.09.071.
7. Berer K., Krishnamoorthy G. Microbial view of central nervous system autoimmunity. *FEBS Lett*. 2014; 588 (22): 4207–4213. Doi: 10.1016/j.febslet.2014.04.007.
8. Segal B.M. Neurosarcoidosis: diagnostic approaches and therapeutic strategies. *Curr. Opin. Neurol*. 2013; 26 (3): 307–313. Doi: 10.1097/WCO.0b013e3283608459.
9. Soliven B. Animal Models of Autoimmune Neuropathy. *Oxford J. Sci. & Math. ILLARJ*. 2013; 54 (3): 282–290.
10. Jung S., Gaupp S., Korn T., Kollner G., Hartung H.P., Toyka K.V. Biphasic form of experimental autoimmune neuritis in dark Agouti rats and its oral therapy by antigen-specific tolerization. *J. Neurosci. Res*. 2004; 75: 524–535.
11. Sanders D.B., Guptill J.T. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Continuum (Minneapolis)*. 2014; 20 (5 Peripheral Nervous System Disorders): 1413–1425. Doi: 10.1212/01.CON.0000455873.30438.9b.
12. Skaper S.D., Leon A., Toffano G. Mol Ganglioside function in the development and repair of the nervous system. From basic science to clinical application. *Neurobiol*. 1989; 3 (3): 173–199.
13. van den Berg B., Walgaard C., Drenthen J., Fokke C., Jacobs B.C., van Doorn P.A. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat. Rev. Neurol*. 2014; 10 (8): 469–482. Doi: 10.1038/nrneuro.2014.121.
14. Sieb J.P. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin. Exp. Immunol*. 2014; 175 (3): 408–418. Doi: 10.1111/cei.12217.
15. Iwanowski P., Losy J. Immunological differences between classical phenotypes of multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci*. 2015; 349 (1–2): 10–14. Doi: 10.1016/j.jns.2014.12.035.
16. Alvermann S., Hennig C., Stüve O., Wiendl H., Stangel M. Immunophenotyping of cerebrospinal fluid cells in multiple sclerosis: in search of biomarkers. *JAMA Neurol*. 2014; 71 (7): 905–912. Doi: 10.1001/jamaneuro.2014.395.
17. Mathey E.K., Park S.B., Hughes R.A., Pollard J.D., Armati P.J., Barnett M.H., Taylor B.V., Dyck P.J., Kiernan M.C., Lin C.S. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2015; pii: jnnp-2014–309697. Doi: 10.1136/jnnp-2014–309697.

18. Alexopoulos H., Dalakas M.C. Immunology of stiff person syndrome and other GAD-associated neurological disorders. *Exp. Rev. Clin. Immunol.* 2013; 9 (11): 1043–1053. Doi: 10.1586/1744666X.2013.845527.
19. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J. Autoimmun.* 2014; 48–49: 134–142. Doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.022.
20. Simmons S.B., Pierson E.R., Lee S.Y., Goverman J.M. Modeling the heterogeneity of multiple sclerosis in animals. *Trends Immunol.* 2013; 34 (8): 410–422. Doi: 10.1016/j.it.2013.04.006.
21. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — First Revision. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010; 15: 1–9.
22. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — first revision. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010; 15: 295–301.
23. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — first revision. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010; 15 (3): 185–195. Doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00278.x.
24. Skeie G. O., Apostolski S., Evoli A., Gilhus N. E., Illa I., Harms L., Hilton-Jones D., Melms A., Verschuuren J., Horge H.W. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17 (7): 893–902. Doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x.
25. Montalban X., Tintoré M. Multiple sclerosis in 2013: novel triggers, treatment targets and brain atrophy measures. *Nat. Rev. Neurol.* 2014; 10 (2): 72–73. Doi: 10.1038/nrneurol.2013.274.
26. Переседова А.В., Завалишин И.А. Современное состояние проблемы РС. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2009; 3 (1): 43–47.
27. Елисеева Д.А., Переседова А.В., Аскарлова Л.Ш., Адарчерва Л.С., Захарова М.Н., Стойда Н.И., Васильев А.В., Трифонова О.В., Завалишин И.А. Российский опыт применения финголимода в терапии ремиттирующего рассеянного склероза. *Эффективная фармакология.* 2014; 58 (6): 24–29.
28. Воробьева А.А., Симанив Т.О., Захарова М.Н., Завалишин И.А., Переседова А.В. Опыт применения натализумаба (Тизабри) в Научном центре неврологии. *Эффективная фармакология.* 2014; 58 (6): 4–11.
29. Елисеева Д.Д., Завалишин И.А., Быковская С.Н., Федорова Т.Н., Карандашов Е.Н., Трунова О.А. Регуляторные Т-клетки CD4+CD25+FOXP3+ у больных ремиттирующим рассеянным склерозом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2011; 5 (2): 9–13.
30. Червяков А.В., Пойдашева А.Г., Коржова Ю.Е., Супонева Н.А., Черникова Л.А., Пирадов М.А. Современные терапевтические возможности ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в лечении заболеваний нервной системы. *Русский медицинский журнал.* 2014; 22 (22): 1567–1572.
31. Завалишин И.А., Переседова А.В., Стойда Н.И., Гурьянова О.Е., Арзуманян Н.Ш., Алексеева Н.С., Елисеева Д.Д., Гулевская Т.С., Брюхов В.В. Диагностика и лечение рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011; 111 (6): 89–96.
32. Коржова Ю.Е., Червяков А.В., Пойдашева А.Г., Переседова А.В., Черникова Л.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении спастичности. *Вестник восстановительной медицины.* 2014; 1: 80–87.
33. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В. Синдром Гийена–Барре в городах Российской Федерации: эпидемиология, диагностические и терапевтические возможности региональных клиник. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2013; 1: 19–25.
34. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В., Буланова В.А., Баранова Н.С., Спиринов Н.Н. Синдром Гийена–Барре в Ярославском регионе: анализ возможностей оказания диагностической и лечебной помощи пациентам. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013; 4: 45–49.
35. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С., Тимченко О.Л., Грачева Л.А., Быкова Л.П., Федькина Ю.А., Костырева М.В., Шабалина А.А., Гришина Д.А. Патогенетическая и прогностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов при синдроме Гийена–Барре. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013; 1: 4–11.
36. Зиганшин Р.Х., Арапиди Г.П., Азаркин И.В., Балмасова И.П., Тимченко О.Л., Федькина Ю.А., Морозова Е.А., Пирадов М.А., Супонева Н.А., Юшук Н.Д., Говорун В.М. Протеомные технологии для выявления в сыворотке крови потенциальных биомаркеров аутоиммунных демиелинизирующих полиневропатий. *Биоорганическая химия.* 2011; 37 (1): 36–44.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Пирадов Михаил Александрович, доктор медицинских наук, профессор, директор Научного центра неврологии, член-корреспондент РАН

Адрес: 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80, тел.: +7 (495) 290-20-03, e-mail: dir@neurology.ru

Супонева Наталья Александровна, доктор медицинских наук, руководитель отделения нейрореабилитации и физиотерапии Научного центра неврологии

Адрес: 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80, тел.: +7 (495) 490-25-02, e-mail: reneurology@neurology.ru