

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

О.В. Трифонова, И.А. Завалишин
Научный центр неврологии РАМН, Москва

В последние годы достигнут существенный прогресс в терапии рассеянного склероза (РС). В статье рассматриваются современные подходы к патогенетическому лечению РС. Рассмотрен механизм действия препаратов, модулирующих течение заболевания. Представлены схемы применения при РС глюкокортикостероидов, препаратов интерферона β, глатирамера ацетата, митоксантрона, натализумаба. Подчеркивается, что лечение больных РС требует индивидуального подхода с привлечением многих специалистов различных медицинских направлений.

Ключевые слова: рассеянный склероз, метилпреднизолон, интерферон β, глатирамера ацетат, митоксантрон, натализумаб

Рассеянный склероз (РС) – хроническое демиелинизирующее прогрессирующее заболевание нервной системы, являющееся одной из наиболее социально значимых проблем современной неврологии, что объясняется высокой распространенностью заболевания в основном среди лиц молодого трудоспособного возраста и неизбежным развитием на определенной стадии стойкой инвалидизации.

Современные методы терапии РС основываются на значительных достижениях в понимании патогенеза болезни. Концепция патогенеза РС включает выделение начальной воспалительной фазы, сопровождающейся фазой демиелинизации, а затем фазы нейродегенерации [13, 16, 22]. Инициация иммунопатологических механизмов, а именно активация анергичных, неактивных CD4⁺ Т-клеток, происходит вне центральной нервной системы (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 [26]. После антиген-презентирования происходит дифференциация Т-лимфоцитов в эффекторные клетки двух видов – Т-хелперы типов 1 и 2, секретирующие про- и противовоспалительные цитокины соответственно. Тип Т-хелперов определяется влиянием антигена, ко-стимуляцией, а также цитокиновым профилем в окру-

жающей среде [8]. Активная секреция провоспалительных цитокинов Т-хелперами типа 1 способствует активации других иммунных клеток – В-лимфоцитов, макрофагов и иных Т-клеток, что усиливает иммунный ответ [26]. Кроме этого цитокины данного профиля индуцируют экспрессию молекул адгезии.

Важное значение в патогенезе РС имеет нарушение баланса различных субпопуляций Т-клеток. Изучается роль регуляторных CD4⁺ CD25⁺ Т-клеток, обладающих супрессивным влиянием, участвующих в обеспечении ауто толерантности и характеризующихся высоким содержанием белка FoxP3. Получены данные, свидетельствующие о различной функции и экспрессии FoxP3 CD4⁺ CD25⁺ Т-клетками в зависимости от варианта течения РС (ремитирующего и вторично-прогредиентного) [6].

Проникновение активированных CD4⁺ Т-клеток через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в ЦНС осуществляется при участии хемокинов, молекул адгезии, протеаз и происходит в несколько этапов [14]. 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, способствуют миграции клеток через ГЭБ при участии матриксных металлопротеиназ [2].

В ЦНС происходит реактивация Т-клеток антиген-презентирующими клетками, в качестве которых высту-

пают макрофаги и микроглия. Проникшие в ЦНС аутореактивные Т-клетки, а также вторично активированные макрофаги и микроглия секретируют провоспалительные цитокины (интерферон γ, фактор некроза опухоли α, лимфотоксин и др.), что в еще 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 фактор некроза опухоли α), активных форм кислорода, метаболитов оксида азота.

Иммуновоспалительные 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 [6, 7, 9, 25]. 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 [17]. Повреждение аксонов может быть связано с воспалительными реакциями, а именно увеличением внеклеточного давления при отеке,

эксайтотоксическим повреждением в результате воздействия возбуждающей аминокислоты глутамата, дегенеративными изменениями при воздействии оксида азота [20]. Однако аксональное повреждение возможно и за счет нарушений трофической поддержки, в т. ч. при изменении экспрессии трофических факторов, а также при хроническом демиелинизирующем процессе за счет нарушения трофического влияния олигодендроцитов и миелин-аксональных взаимодействий [5, 23].

В формировании неврологического дефицита при РС большое значение придается балансу между деструктивными и репаративными процессами [21]. При этом 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 в случае необратимого повреждения миелина и аксонов при РС, считается кортикальная реорганизация [3, 10, 24].

Таким образом, такой известный феномен, как пластичность мозга, обусловленный несколькими механизмами (увеличение аксональной экспрессии натриевых каналов, синаптические изменения, вовлечение параллельных проводящих путей или “латентных” связей, реорганизация отдаленных областей, например субкортикальных ядер, проецирующихся на кору), может иметь адаптивное значение, ограничивающее функциональные проявления аксонального повреждения при РС [11, 19].

Приведенные данные определяют подходы к патогенетическому лечению РС: подавление воспалительного процесса, восстановление и защиту глиальных и нейрональных функций.

Обострение РС является отражением активности воспалительного процесса в ЦНС с образованием нового очага демиелинизации или реактивацией старой бляшки. Основным

методом лечения обострений РС признана своевременно проведенная кортикостероидная терапия. Противовоспалительное и иммуносупрессивное влияние глюкокортикоидов наиболее эффективно используется в короткий отрезок времени – во время острой стадии обострения РС. Концентрация гормона в организме при атаке РС должна достигать достаточно высокого уровня, поэтому наибольшее распространение получили схемы с введением препарата в пульс-дозах (внутривенная пульс-терапия метилпреднизолоном по схеме 1000 мг капельно ежедневно № 3–5).

Для купирования тяжелых обострений РС могут назначаться 2–3 сеанса плазмафереза, причем особенно высокая эффективность его применения показана при сочетании с внутривенным введением метилпреднизолона (500–1000 мг после каждой процедуры).

Иммунологические эффекты глюкокортикоидов включают угнетение активации Т-клеток и продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкина-2, интерферона γ); увеличение продукции провоспалительных цитокинов; уменьшение экспрессии на макрофагах молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, индуцированной интерфероном γ ; снижение синтеза простагландинов и лейкотриенов макрофагами; блокаду адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам; угнетение активации клеток эндотелия и молекул адгезии. Приведенные механизмы обуславливают эффекты стероидов на уровне ГЭБ, что препятствует проникновению иммунных клеток и молекул в ЦНС. Кроме этого глюкокортикоиды угнетают ядерный фактор κB , влияющий на иммунновоспалительные реакции, а также могут индуцировать апоптоз аутореактивных Т-клеток, что также может способствовать угнетению острой атаки РС.

Другим направлением патогенетической терапии является модулирование течения РС, целями которого являются предотвращение обострений, стабилизация состояния,

предупреждение трансформации в прогрессирующее течение при ремиттирующем РС, а также снижение частоты обострений и замедление нарастания инвалидизации при вторично-прогрессирующем РС.

На данный момент одобрено шесть препаратов, изменяющих естественное течение заболевания. Четыре препарата относятся к иммуномодуляторам (три препарата интерферона β и глатирамера ацетат), митоксантрон является химиотерапевтическим иммуносупрессором, а натализумаб представляет собой селективный антагонист молекул адгезии.

Указанные препараты имеют разные механизмы действия. Так, терапевтические эффекты интерферонов β , относящихся к средствам первой линии, связаны с влиянием на презентацию антигенов и угнетением пролиферации и активации воспалительных клеток; угнетением продукции провоспалительных цитокинов и изменением цитокинового профиля в сторону противовоспалительного фенотипа; уменьшением поступления лейкоцитов в ЦНС через ГЭБ за счет влияния на молекулы адгезии, хемокины и матриксные металлопротеиназы, что обуславливает уменьшение поражения миелина и аксонов. Кроме этого интерферон β индуцирует синтез фактора роста нервов астроцитами, а также усиливает секрецию нейротрофина эндотелиальными клетками при их взаимодействии с Т-лимфоцитами [1].

Для лечения ремиттирующего РС используют все препараты интерферона β – Бетаферон (интерферон β -1b), Ребиф (интерферон β -1a) и Авонекс (интерферон β -1a). Бетаферон применяется в дозе 250 мкг (8 млн МЕ) подкожно через день, Ребиф – в двух дозировках: 22 (6 млн МЕ) и 44 мкг (12 млн МЕ), 3 раза в неделю подкожно. Авонекс вводится внутримышечно 1 раз в неделю в дозе 30 мкг (6 млн МЕ). Для лечения вторично-прогрессирующего РС применяются только два препарата – Бетаферон и Ребиф в дозе 44 мкг.

Глатирамера ацетат (Копаксон) обладает несколькими механизмами

действия. Это конкурентное с основным белком миелина связывание с молекулой II класса главного комплекса гистосовместимости, участвующей в презентировании антигенов, и активация Th2-фенотипа CD4⁺ Т-клеток, пересекающих ГЭБ и секретирующих противовоспалительные цитокины (интерлейкин-4, интерлейкин-10, интерлейкин-13, трансформирующий фактор роста β), что приводит к угнетению аутоиммунного ответа на множественные антигены миелина [4]. Кроме того, показано, что глатирамер ацетат — специфичные Т-клетки, экспрессируют нейротрофический фактор мозгового происхождения. Глатирамера ацетат показан только для лечения РС с ремитирующим течением. Препарат вводится подкожно ежедневно в дозе 20 мг.

Основным принципом терапии, модулирующей течение РС, считается максимально раннее ее назначение и длительное применение. Пациенты с клинически изолированным синдромом (КИС), относящиеся к высокой группе риска развития достоверного РС, также нуждаются в ранней терапии. Под КИС понимают первый острый или подострый эпизод развития неврологической симптоматики, обусловленный поражением белого вещества ЦНС. Почти в 90 % случаев РС первый эпизод демиелинизации протекает в виде КИС, когда признаков диссеминации во времени еще нет. Для лечения пациентов с КИС доказана эффективность двух препаратов — Авонекса и Бетаферона, применяемых в стандартных дозах.

К препаратам второй линии относятся митоксантрон и натализумаб. Митоксантрон обладает как иммуносупрессивными (пролиферирующие клетки и макрофаги), так и иммуномодулирующими свойствами (подавление секреции интерферона γ, фактора некроза опухоли α и интерлейкина-2). Механизм действия митоксантрона состоит в том, что он вызывает одно- или двуцепочечные разрывы ДНК, а также нарушает репарацию ДНК путем подавления топоизомеразы-II. Митоксантрон

показан при частых обострениях с нарастанием неврологического дефицита как при ремитирующем, так и при вторично-прогредиентном течении РС при условии неэффективности препаратов интерферона β или глатирамера ацетата. Предлагается несколько схем применения митоксантрона: по 12 мг/м² внутривенно каждые 3 или 6 месяцев, лучше в сочетании с метилпреднизолоном. Для лечения пациентов со злокачественным течением заболевания целесообразно ежемесячное введение митоксантрона в дозе 20 мг внутривенно капельно с премедикацией метилпреднизолоном в дозе 1000 мг внутривенно капельно на протяжении 6 месяцев. Назначение митоксантрона требует особой осторожности ввиду возможности развития кумулятивной кардиотоксичности, угнетения кроветворения и дисфункции половых желез как у мужчин, так и у женщин. В связи с этим продолжительность курсового лечения составляет не более двух лет и включает не более 8 инфузий (от 100 до 140 мг, по данным разных авторов), обязательно под контролем эхокардиографии.

Одним из активно разрабатываемых новых направлений в терапии РС является использование моно-

клональных 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 клинические испытания при РС, является натализумаб, связывающийся с α₄ субъединицей α₄β₁ и α₄β₇ интегрина [18].

Натализумаб показан в качестве монотерапии для лечения пациентов с ремитирующим РС, у которых на фоне предшествующей терапии интерфероном β наблюдалось хотя бы одно обострение, или больных с быстро прогрессирующим тяжелым ремитирующим течением заболевания, у которых наблюдалось не менее двух обострений за предшествующий год и выявлена отрицательная динамика по данным магнитно-резонансной томографии (новые очаги, накапливающие контрастное вещество, или увеличение общего объема очагового поражения мозга по количеству Т2-очагов). Препарат вводится каждые 4 недели внутривенно капельно в течение часа в дозе 300 мг. Курсовое лечение, как правило, рассчитано на 2 года. Однако при этом необходимо учитывать повышенный риск развития

НОВЫЕ ВАКАНСИИ И РЕЗЮМЕ каждый день



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ИНТЕРНЕТ-РЕСУРС
ДЛЯ ПОИСКА РАБОТЫ И ПОДБОРА ПЕРСОНАЛА
НА РЫНКЕ ФАРМАЦИИ, МЕДИЦИНЫ И КОСМЕТИКИ

WWW.PHARMPERSONAL.RU

прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и возможное повышение риска других оппортунистических инфекций [12].

В настоящее время изучаются возможности применения при РС нескольких препаратов для перорального приема, включая иммуносупрессивные агенты кладрибин и лаквинимод. В ряде исследований выявлено угнетение активированных лимфоцитов под влиянием финголимода, показана иммуномодуляторная и иммуносупрессивная активность диметилфумарата. Эти препараты продемонстрировали

эффективность при РС, по меньшей мере по нейровизуализационным данным [15].

Поскольку ведущим механизмом нарастающей инвалидизации пациентов с первично-прогрессирующим течением РС принято считать преобладающие дегенеративные изменения в нервной ткани, все вышеуказанные новые лекарственные средства с иммумотропным действием оказались неэффективными при этой форме заболевания. В настоящее время ведется разработка препаратов лечения РС, обладающих нейропротективными свойствами.

На уменьшение выраженности остаточных неврологических симптомов и предупреждение осложнений должна быть направлена хорошо продуманная симптоматическая терапия. Наиболее часто требуют коррекции следующие симптомы: параличи, спастичность, координаторные и вестибулярные нарушения, тазовые и чувствительные нарушения, остеопороз, синдром хронической усталости.

Таким образом, лечение больных РС требует индивидуального подхода с привлечением многих специалистов различных медицинских направлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baranzini SE, Wang J, Gibson RA, et al. Genome-wide association analysis of susceptibility and clinical phenotype in multiple sclerosis. *Hum Mol Genet* 2009;18(4):767–78.
2. Brown KA. Factors modifying the migration of lymphocytes across the blood-brain barrier. *Int. Immunopharmacol* 2001;1:2043–62.
3. Buckle GJ. Functional magnetic resonance imaging and multiple sclerosis: the evidence for neuronal plasticity. *J. Neuroimaging* 2005;15 (Suppl. 4):825–93S.
4. Comi G. Induction vs. escalating therapy in multiple sclerosis: practical implications. *Neurol Sci* 2008;29(Suppl. 2):S253–255.
5. Compston A. Mechanisms of axon-glia injury of the optic nerve. *Eye* 2004;18(11):1182–87.
6. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372(9648):1502–17.
7. Confavreux C, Vukusic S. Multiple sclerosis: a degenerative disease? *Bull Acad Natl Med* 2008;192(3):483–91.
8. Dong C, Flavell RA. Cell fate decision: T-helper 1 and 2 subsets in immune responses. *Arthritis Res* 2000;2:179–88.
9. Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, et al. Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain* 2003;126:433–37.
10. Filippi M, Rocca MA. Cortical reorganisation in patients with MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(8):1087–89.
11. Filippi M, Rocca MA. Disturbed function and plasticity in multiple sclerosis as gleaned from functional magnetic resonance imaging. *Curr Opin Neurol* 2003;16(3):275–82.
12. Goodin DS, Cohen BA, 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):766–73.
13. Hemmer B, Archelos JJ, Hartung H-P. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:291–301.
14. Hohlfeld R. Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis. *Principles, problems and perspectives [Invited review]. Brain* 1997;120:865–916.
15. Menge T, Weber MS, Hemmer B, et al. Disease-modifying agents for multiple sclerosis: recent advances and future prospects. *Drugs* 2008;68(17):2445–68.
16. Neuhaus O, Archelos JJ, Hartung H-P. Immunomodulation in multiple sclerosis: from immunosuppression to neuroprotection. *TRENDS Pharmacol Sci* 2003;24(3):131–38.
17. Neumann H, Cavalie A, Jenne D, et al. Induction of MHC class I genes in neurons. *Science* 1995;269:549–52.
18. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(22):2387–89.
19. 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;123:2314–20.
20. Rieckmann P, Maurer M. Anti-inflammatory strategies to prevent axonal injury in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2002;15:361–70.
21. Rocca MA, Filippi M. Functional MRI in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007;17(Suppl. 1):365–415.
22. Steinman L. Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Natl Immunol* 2001;2:762–64.
23. Trapp BD, Ransohoff RM, Fisher E, et al. Neurodegeneration in multiple sclerosis: relationship to neurological disability. *Neuroscientist* 1999;5:48–57.
24. 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):109–10.
25. Wilkins A, Scolding N. Protecting axons in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14(8):1013–25.
26. Yong VW. Differential mechanisms of action of interferon- β and glatiramer acetate in MS. *Neurology* 2002;59:802–08.