

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ: ОТ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ПАТОГЕНЕЗЕ К ЛЕЧЕНИЮ

Зинаида Александровна Суслина, Игорь Алексеевич Завалишин

*Научный центр неврологии РАМН, 123 367, Москва, Волоколамское шоссе, 80,
e-mail: center@neurology.ru*

Реферат. Приведены современные данные о патогенезе рассеянного склероза, причем особое значение придается регуляторным клеткам. Проанализированы современные терапевтические мероприятия, проводимые при этом заболевании. Обсуждены перспективные терапевтические подходы.

Ключевые слова: рассеянный склероз, патогенез, лечение.

**ТАРКАУ СКЛЕРОЗ: ПАТОГЕНЕЗ ТУРЫНДАГЫ
КҮЗАЛЛАУЛАРДАН - Д•ВАЛАУГА**

Зинаида Александровна Суслина,
Игорь Алексеевич Завалишин

РМФАны• неврология ф•нни үз•ге, 123367, М•ск•у,
Волоколамск шоссе, 80, e-mail: center@neurology.ru

Таркау склероз патогенезы турында заманча м•гълуматлар китерел•; регуляция күз•н•кл•рен• аерым •h•мият бирел•. • леге авыру вакытында уздырыла торган заманча д•валалу чараларына анализ ясалы.

Төп төшөнч•л•р: таркау склероз, патогенез, д•валалу.

**MULTIPLE SCLEROSIS: FROM CONCEPTIONS
ON PATHOGENESIS TO TREATMENT**

Zinaida Alexandrovna Suslina, Igor Alexeevich Zavalishin

Neurology scientific center of the Russian Academy of Medical Sciences, 123 367 Moscow, Volokolamsky highway, 80, e-mail: center@neurology.ru

There are presented contemporary data on pathogenesis of Multiple Sclerosis, special attention being paid to regulatory cells. Contemporary therapeutic measures, conducted at this disease, have been analyzed. Perspective therapeutic approaches have been discussed.

Key words: multiple sclerosis, pathogenesis, therapy.

Рассеянный склероз относится к мультифакториальным болезням, и его развитие обусловлено взаимодействием факторов внешней среды (вируса и/или другого патогена и географических факторов) и наследственной предрасположенности, реализуемой полигенной системой. Ведущую роль в патогенезе РС играют иммунопатологические реакции. Считается, что

одним из первых событий в иммунопатогенезе этого заболевания является активация анергичных аутореактивных по отношению к антигенам миелина CD4+ Т-клеток на периферии вне центральной нервной системы. Этот процесс характеризуется взаимодействием рецептора Т-клетки и антигена, связанного с молекулами II главного комплекса гистосовместимости на антиген-презентирующих клетках, в качестве которых выступают дендритные клетки. При этом антигеном может быть персистирующий инфекционный агент. В результате Т-клетки пролиферируют и дифференцируются преимущественно в Т-хелперы 1 типа, производящие провоспалительные цитокины, что способствует активации других иммунных клеток [3].

Помимо активации, дифференцировки и пролиферации Т-клеток, важное значение имеет нарушение баланса различных субпопуляций Т-клеток. Недавно была определена роль CD4(+)CD25(+)FoxP3 регуляторных Т-клеток. Данные этих исследований свидетельствуют в пользу дисрегуляции Трег-клеток, играющей важную роль в патогенезе РС. Эти клетки участвуют в поддержании иммунологической толерантности и обладают способностью подавлять антигенспецифическую пролиферацию и эффекторные функции аутореактивных лимфоцитов. Для пациентов с РС характерно снижение общего количества и гипофункция Трег-клеток [2].

На следующем этапе Т-хелперы мигрируют через гематоэнцефалический барьер. В центральной нервной системе происходит реактивация Т-клеток антиген-презентирующими клетками, которыми являются макрофаги и микроглия, с образованием тримолекулярного комплекса. Продукция провоспалительных цитокинов (интерферон-гамма, фактор некроза опухоли-альфа, лимфотоксин) возрастает.

Развивается воспалительная реакция. Проницаемость гематоэнцефалического барьера усиливается. Нарушается В-клеточная толерантность с нарастанием титров аутоантител к различным структурам миелина и олигодендроглии. Усиливается продукция провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, эйказаноидов активированными Т-клетками, макрофагами и микроглией, а также активность системы комплемента. Результатом этих событий являются развитие демиелинизации с вовлечением аксона уже на ранних стадиях патологического процесса, гибель олигодендроцитов и формирование бляшки [4].

На первых этапах патологического процесса аксональные повреждения не вызывают симптомов и неврологических расстройств, так как головной мозг способен компенсировать некоторые из этих повреждений вследствие своей пластичности. Однако в последующем накопление аксональных повреждений ведет к прогрессированию заболевания и развитию необратимой инвалидизации пациентов.

При обсуждении механизмов формирования ремиссии придается значение ремиелинизации, которая обусловлена местными репаративными процессами, развивающимися в условиях угнетения иммунопатологических реакций и снижения проницаемости гематоэнцефалического барьера, с одной стороны, и возрастания продукции противовоспалительных цитокинов и нейротрофических факторов — с другой, а также с перераспределением натриевых каналов по сегментам демиелизованных аксонов.

В связи с множественностью патогенетических механизмов варианты естественного течения РС многообразны и непредсказуемы. У большинства пациентов заболевание представлено повторяющимися атаками неврологической дисфункции (рецидивы), чередующимися с частичным или полным восстановлением (ремиссия). Со временем у многих из них развивается вторично-прогрессирующая форма заболевания с обострениями и без таковых. В 10—15% наблюдений течение заболевания с самого начала имеет прогрессирующий характер.

Приведенные данные определяют подходы к патогенетическому лечению РС, которое включает два основных направления: 1) купирование обострений и периодов резкого нарастания активности заболевания; 2) предупреждение обострений и прогрессирования инвалидности.

При обострении заболевания препаратами выбора остаются кортикоиды, главным образом препараты метилпреднизолона в пульс-дозах, оказывающие противовоспалительное и иммуносупрессивное действие. Их назначение призвано стабилизировать состояние ГЭБ, ограничить воспалительные и аутоиммунные процессы и степень разрушения миелина, т.е. уменьшить тяжесть и длительность обострения и предупредить развитие стойких неврологических последствий. Для купирования тяжелых обострений РС эффективен плазмаферез в сочетании с внутривенным введением метилпреднизолона. Но, следует отметить, что кортикоиды практически не влияют на течение патологического процесса в последующем.

Основным методом предупреждения обострений и увеличения длительности ремиссии в настоящее время является длительное использование иммуномодуляторов и иммуносупрессоров, снижающих активность воспалительного и аутоиммунного процессов. Эти средства получили общее название «препараты, изменяющие течение РС» (ПИТРС). В настоящее время шесть препаратов этой группы используются для лечения больных РС. Четыре из них относятся к иммуномодуляторам (глатирамера ацетат и три интерферона-бета). Митоксантрон является химиотерапевтическим иммуносупрессором и показан к применению при прогрессировании РС, в том числе при вторично-прогрессирующем РС. Шестой препарат, натализумаб — селективный антагонист молекул адгезии и используется только при злокачественном течении РС в случае отсутствия эффекта от использования первых пяти средств в связи с возможностью прогрессирования мультифокальной лейкоэнцефалопатии.

Наибольшее число данных и клинического опыта накоплено в отношении глатирамера ацетата и трех интерфероновых препаратов (интерферон β 1в, а также β 1а для подкожного и внутримышечного введения), которые относятся к первой линии терапии при РС.

Указанные препараты имеют разные механизмы действия. Так, терапевтические эффекты ИНФ- β связаны с плейотропным влиянием на иммунную систему и гематоэнцефалический барьер: угнетением пролиферации и активации воспалительных клеток; изменением цитокинового профиля в сторону противовоспалительного фенотипа; угнетением продукции интерферона- γ и фактора

некроза опухоли α ; влиянием на презентацию антигенов; уменьшением поступления лейкоцитов в ЦНС через гематоэнцефалический барьер. Предполагаемые механизмы действия глатирамера ацетата включают конкурентное с основным белком миелина связывание с молекулой II класса главного комплекса гистосовместимости, участвующей в презентации антигенов, а также активацию Th2-фенотипа CD4 клеток, пересекающих гематоэнцефалический барьер и секрецирующих противовоспалительные цитокины (интерлейкины 4, 10, 13, трансформирующий фактор роста β), что приводит к угнетению аутоиммунного ответа на множественные антигены миелина.

Каждый из этих препаратов при ремиттирующем РС изучался в ходе двойных слепых плацебо контролируемых испытаний, продемонстрировавших их достоверное влияние на активность патологического процесса как по клиническим, так и нейровизуализационным данным. Эти результаты были подтверждены в процессе широкого использования указанных средств в практике, в том числе в России. При вторично-прогрессирующем РС проводились двойные слепые плацебо контролируемые исследования эффективности интерферона β 1в и интерферона β 1а для подкожного введения, в которых установлено снижение частоты обострений и выраженности иммуновоспалительных реакций по результатам МРТ. При назначении интерферона β 1в выявлено также снижение темпов нарастания инвалидизации пациентов независимо от исходной степени неврологических нарушений и наличия обострений до или во время исследования. Установлено, что интерферон β 1а для внутримышечного введения эффективно тормозит формирование достоверного РС у больных с клинически изолированным синдромом [1].

Помимо иммуномодулирующих препаратов, используются иммunoсупрессоры, направленные на миграцию лимфоцитов и относящиеся ко второй линии терапии этого заболевания — натализумаб, несективные препараты — митоксанtron, алемтузумаб, селективные препараты — ритуксимаб, кладрибин. Иммunoсупрессоры имеют цитотоксическую активность, а также блокируют иммунный ответ путем ингибирования образования цитокинов и

торможения клеточных процессов после связывания лиганда с внутриклеточными и поверхностными рецепторами.

В настоящее время изучаются различные препараты для перорального приема, включая иммуносупрессивные агенты кладрибин и лаквинимод. Выявлено угнетение активированных лимфоцитов под влиянием финголимода, показана иммуномодуляторная и иммуносупрессивная активность диметилфумарата. Данные препараты продемонстрировали эффективность при РС по нейровизуализационным данным. В связи с тем, что при РС идентифицированы молекулы, против которых направлено действие Т-клеток, антител, прежде всего белков миелина, активно ведется поиск путей создания высокоспецифичной толерантности иммунной системы на уровне этих мишней.

Все большее понимание патогенеза аутоиммунных заболеваний, в том числе РС, позволяет выделить ряд основных мишеней, на которые в перспективе должна быть направлена иммунная терапия: это молекулы адгезии и миграции лимфоцитов, разрушающие ткани (миelin), цитокины, молекулярные структуры, участвующие в процессе презентации собственных антигенов и активации аутоагgressивных Т-лимфоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Завалишин, И.А. Сравнительный анализ эффективности иммуномодулирующей терапии рассеянного склероза ребифом-22 мкг, бетафероном и копаксоном (результаты 3 лет лечения) / И.А. Завалишин, А.В. Переседова, Н.И. Стойда и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2007, вып. 4 «Рассеянный склероз». — С. 99—105.
 2. Jiang, S. Regulatory T cells and transplantation tolerance / S. Jiang, R.I. Lechler, X.S. He, J.F. Huang // Hum Immunol. — 2006. — Vol. 67(10). — P. 765—776.
 3. Trapp, B.D. Neurodegeneration in multiple sclerosis: relationship to neurological disability / B.D. Trapp, R.M. Ransohoff, E. Fisher, R.A. Rudick // Neuroscientist. — 1999. — Vol. 5. — P. 48—57.
 4. Wilkins, A. Protecting axons in multiple sclerosis / A. Wilkins, N. Scolding // Mult. Scler. — 2008. — Vol. 14 (8). — P. 1013—1025.

Поступила 20.02.10.