

# ЛЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Г.Н.БИСАГА

Санкт-Петербург

Рассеянный склероз (РС), или иначе, множественный склероз, является хроническим аутоиммунным заболеванием с преимущественным вовлечением центральной нервной системы (ЦНС). Заболевание сопровождается образованием множественных очагов повреждения миелина (бляшек РС) в ЦНС и поражает преимущественно молодых лиц (20-40 лет). Примерно каждый десятый больной в неврологическом стационаре в Санкт-Петербурге проходит лечение по поводу РС. Хотя причины и многие аспекты развития РС еще окончательно не установлены, разрабатываются десятки перспективных методов его лечения. Многие пациенты в последние годы уже ощутили положительные результаты новых способов лечения как в отношении уменьшения проявления отдельных симптомов или улучшения общего самочувствия, так и продления ремиссии заболевания.

## I. Лечение обострений РС

Как правило, длительность обострений составляет от 1 до 4 месяцев. Главный клинический критерий обострения – появление нового симптома заболевания. Основная цель лечения в этой стадии - прекратить воспаление в ЦНС.

**Кортикостероиды (КС)** обладают, среди всех известных препаратов, максимальной противовоспалительной активностью, что обеспечивает, в целом, их самую высокую клиническую эффективность при лечении обострений РС. Кроме противовоспалительного эффекта **кортикостероиды** оказывают противоотечное и мембраностабилизирующее действие. Уже через несколько часов после внутривенного капельного введения КС снижается проницаемость сосудистой стенки и гематоэнцефалического барьера. В типичных случаях обострения РС КС назначают в сверхвысоких дозах внутривенно в течение 1-5 дней

## II. Лечение при хроническом прогрессировании РС

Методы лечения, направленные на замедление или остановку прогрессирования РС, основаны на представлениях о нем как об аутоиммунном заболевании. Для коррекции иммунной системы применяют иммуносупрессоры, снижающие активность иммунной системы, и иммуномодуляторы, изменяющие соотношение показателей иммунной системы. Иммуносупрессия и иммуномодуляция направлены на разрушение, удаление или изменение лимфоцитов, способных повреждать миелин. Иммуностимуляторы при РС в большинстве случаев противопоказаны.

Иммуносупрессивная терапия.

Иммунодепрессанты 1-го поколения - **азатиоприн (имуран), циклофосфан, метотрексат** - подавляют иммунную систему за счет торможения синтеза белка и

обладают способностью уменьшать число обострений и несколько замедлять скорость прогрессирования заболевания. Эффект от лечения, как правило, становится заметным после применения препарата в небольших дозах в течение от 6 мес. До 2-х лет. Ввиду возможности побочных эффектов в процессе лечения необходим регулярный контроль состояния и исследование крови. Во время лечения и в последующие 1-2 года не рекомендуются беременность и роды.

Иммунодепрессанты 2 поколения – **кладрибин, митоксантрон (новатрон)**, обладают более селективным подавляющим действием на Т-лимфоциты. Их эффективность подтверждена рядом клинических испытаний, которые выявили у большинства пациентов не только замедление прогрессирования РС, но и уменьшение количества активных очагов при МРТ. Препараты хорошо переносятся и обладают относительно низкой токсичностью по сравнению с другими препаратами этой же группы, хотя в ряде случаев тоже наблюдаются побочные эффекты.

**Плазмаферез (плазмообмен)**. При данном методе лечения кровь забирается у пациента и центрифугируется с отделением и удалением плазмы, содержащей лимфоциты. Плазма без лимфоцитов возвращается пациенту. Процедура считается хирургической операцией, требует соблюдения жестких правил безопасности для предупреждения передачи инфекции. Наряду с положительным воздействием на иммунную систему, что связано с удалением из организма антител, иммунных комплексов, антигенов, продуктов распада миелина и провоспалительных цитокинов, **плазмаферез**, благодаря выведению из организма противовоспалительных цитокинов, пептидов оказывает определенное негативное воздействие на пациента. Суммарный эффект **плазмафереза** определяют как умеренную иммуносупрессию. Данный метод применяется обычно при нерезком обострении и для профилактики сезонных обострений РС.

**Аутотрансплантация стволовых клеток крови** – новейший и весьма перспективный метод лечения аутоиммунных заболеваний. Лечение проводится в три этапа: 1) в начале с помощью специального сепаратора забирают и подвергают глубокому замораживанию стволовые клетки крови пациента, являющиеся родоначальниками всех клеток крови и считающиеся интактными при аутоиммунных заболеваниях; 2) затем производится уничтожение всех лимфоцитов путем введения селективных иммунодепрессантов в больших дозах; 3) на последнем этапе в организм пациента, полностью лишенный клеточного иммунитета (больной в это время находится в специальном стерильном боксе), вводят его собственные размороженные стволовые клетки, которые под действием колониестимулирующих факторов создают новый здоровый иммунитет. Данный метод применяется в мире совсем недавно, курс лечения прошли всего около 300 пациентов. Остановка прогрессирования заболевания и клиническое улучшение достигнуто в 50-78% случаев. С 1999 года этот метод терапии стал изучаться в России. Десенсибилизация и повышение иммунологической толерантности

Особой формой иммуномодуляции является специфическая десенсибилизация или повышение иммунологической толерантности. При ежедневном поступлении в организм больного вещества, вызывающего аллергию (у наших пациентов имеется «аллергия к собственному мозгу») – миелина, снижается повышенная реакция организма к вводимому веществу. Это связано с образованием так называемых блокирующих антител и торможением иммунных реакций на вводимый антиген. Фактически вследствие специфической десенсибилизации развивается устойчивость (толерантность) иммунной системы к миелину, что может остановить прогрессирование РС.

**Кополимер I (коп-1, копаксон)** является микстурой синтетических пептидов, состоящей из множества последовательностей четырех аминокислот, являющихся частью молекулы основного белка миелина. Препарат фактически выполняет роль «ловушки», которую иммунная система пациента атакует вместо собственного миелина. При этом, кроме того, стимулируется продукция Т-супрессоров, тормозящих аутоиммунные реакции. Проведенные исследования **копаксона** при ремиттирующей форме РС выявили

снижение числа обострений примерно на одну четверть. Препарат был наиболее эффективен у пациентов с легкой степенью заболевания. При ежедневном подкожном введении **копаксон** хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты включают местный зуд, болезненность и покраснение в месте введения, иногда аллергические реакции. В течение нескольких минут после инъекции иногда наблюдается чувство тревоги и беспокойства, жара, сдавления в груди и нехватки воздуха, головокружение. Возможны более распространенные побочные эффекты – лимфаденит, кожная сыпь, повышение температуры тела.

#### Противовирусная и иммуномодулирующая терапия

Изучение лечебного действия интерферонов является в настоящее время весьма перспективным направлением при РС. Интерфероны (IFN) - это белки, продуцируемые организмом в ответ на внедрение чужеродных агентов, включая вирусы. При воздействии вируса лимфоциты продуцируют IFN- $\alpha$ , фибробластные клетки - IFN- $\beta$ , и Т-хелперы 1 класса - IFN- $\gamma$ . IFN оказывают, наряду с противовирусным, иммуномодулирующее действие. Ввиду невозможности получать натуральные IFN в достаточно больших количествах, в качестве лечебного средства используют рекомбинантные IFN, вырабатываемые искусственным путем культурами клеток, имеющих гены IFN.

Клинические испытания при РС IFN- $\alpha$  и IFN- $\beta$ , дали положительные результаты, в то время как IFN- $\gamma$  вызывал быстрое обострение заболевания. IFN- $\gamma$  усиливает экспрессию HLA-антигенов на поверхности клеток, что облегчает сенсibilизированным лимфоцитам и макрофагам атаковать и разрушать эти клетки. Поэтому IFN- $\gamma$ , а также препараты, стимулирующие его продукцию, не используются при лечении РС.

IFN- $\beta$ , напротив, блокирует иммуноактивирующие эффекты IFN- $\gamma$  и поэтому является перспективным средством при лечении ремиттирующего РС. Это установлено после широкого изучения **рекомбинантного IFN- $\beta$ -1b (бетаферона)** вводимого посредством подкожных инъекций через день. Клинические испытания показали, что частота обострений при использовании **IFN- $\beta$ -1b** снизилась в среднем более, чем на треть, с уменьшением на 50% числа умеренных и сильных обострений. Побочные эффекты включали в себя лихорадку, озноб, недомогание, тошноту и боли в мышцах. Изредка отмечалось сильное повышение температуры тела, приводящее к ухудшению общего самочувствия и углублению неврологических расстройств. Подобные побочные эффекты в большинстве случаев успешно купировались назначением аспирина, панadolu и т.п.. Воспалительные реакции в месте инъекции также были у всех пациентов, но с течением времени их выраженность уменьшалась. К другим побочным реакциям относили депрессию, снижение содержания лимфоцитов и поражение печени и щитовидной железы. Не рекомендуется применение и IFN- $\beta$  пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью, судорожными припадками и во время беременности. Существенным недостатком является высокая стоимость лечения и необходимость пожизненного применения.

IFN- $\beta$  по своему строению является белком, который в норме содержится в организме человека. Хотя рекомбинантный **IFN- $\beta$ -1b (бетаферон)** является аналогом натурального IFN- $\beta$ , новый препарат, рекомбинантный **IFN- $\beta$ -1a (авонекс, ребиф)** еще больше на него похож. Различие между ними состоит в том, что **1b** вариант вырабатывается бактериальными клетками – кишечной палочкой, в то время как **1a** вариант - клетками млекопитающих -яичников китайского хомяка.

Подобно **бетаферону авонекс** обладает одновременно иммуномодуляторными и противовирусными свойствами. В отношении побочных эффектов можно отметить преходящие гриппоподобные симптомы (лихорадку, общую слабость, боли в мышцах). Местные кожные реакции на инъекции значительно меньше выражены, чем при использовании **бетаферона**. Меньшая частота побочных эффектов при использовании **авонекса** по сравнению с **бетафероном**, возможно, обусловлена его значительно

меньшими дозами (6 ММЕ **авонекса** при введении 1 раз в неделю против 24 ММЕ **бетаферона** при введении через день).

**Авонекс** изучали как при ремиттирующем, так и при прогрессивно-ремиттирующем течении РС. Препарат вводили внутримышечно раз в неделю. Исследования показали, что прогрессирование заболевания тормозилось в 75% случаев, частота обострений уменьшилась на 40%, количество и объем активных очагов снизились в половину. Антитела вырабатывались гораздо чаще на **бетаферон**, чем на **авонекс**.

Другой интерферон, IFN- $\alpha$ , также обладает выраженными как иммуномодулирующими, так и противовирусными свойствами, поэтому показал свою высокую эффективность при гепатитах и респираторных заболеваниях. При РС этот препарат изучен меньше, однако в некоторых исследованиях установлено снижение под действием IFN- $\alpha$  частоты обострений, и числа активных очагов, выявляемых при МРТ особенно у лиц с сопутствующими урогенитальными инфекциями.

## **Нейропротективная и антиоксидантная терапия**

Одно из наиболее перспективных новых направлений терапии РС, разрабатываемых нами (к.м.н. И.В.Литвиненко) в течение последних 5 лет - нейропротекция. Ее необходимость обусловлена повреждением при РС как миелиновых оболочек нервных волокон, так и самих нейронов, что приводит к атрофии вещества мозга, а также олигодендроцитов, обеспечивающих поддержание и воспроизводство миелина.

Повреждение клеток мозга осуществляется избыточным действием на их глутаматные рецепторы возбуждающих аминокислот (аспарагиновой, глутаминовой и холиновой), что приводит к запуску каскада специфических реакций, сопровождающихся усилением перекисного окисления липидов. Накопленные в результате перекисного окисления липидов свободные радикалы могут разрушать мембраны нейронов и олигодендроцитов, ДНК клеток мозга и, кроме того, активировать фермент поли-(АДФ-рибозил)-полимеразу, тем самым запуская процесс АДФ-рибозилирования, что приводит к истощению запасов АТФ и гибели клеток. Кроме того, провоспалительные цитокины (интерлейкин-1b, IFN- $\gamma$ , фактор некроза опухолей (TNF $\alpha$ )), уровень которых возрастает при обострении РС, также непосредственно повреждают олигодендроциты путем усиления продукции оксида азота.

Патогенному действию на клетки мозга всех этих факторов препятствует разработанная нами комплексная многоуровневая антиоксидантно-нейропротекторная терапия с применением: **эспа-липона и других антиоксидантов** (тормозят экспрессию адгезивных молекул, синтез провоспалительных цитокинов, увеличивают внутриклеточное содержание глутатиона, удаляют ряд активных радикалов, таких как гидроксильные радикалы, гипохлорную кислоту, оксид азота, пероксинитрит, перекись водорода и атомарный кислород), **никотинамида** (защищает ДНК клеток от повреждающего действия свободных радикалов, ингибирует экспрессию адгезивных молекул, уменьшает продукцию оксида азота), **ацетилцистеина** (поддерживает необходимый уровень синтеза восстановленного глутатиона), **токоферола** (подавляет липидную перекисную окисление), **аскорбиновой кислоты** (удаляет супероксидный радикал), **селена** (усиливает антиоксидантные эффекты), **пентоксифиллина** (снижает уровень TNF $\alpha$ ), **церебролизина, или кортексина** (повышает уровень трофических факторов, способствующих процессам ремиелинизации), **амантадина** (блокирует глутаматные рецепторы). Центральное место в такой терапии принадлежит **альфа-липоевой кислоте** - универсальному антиоксиданту с широким спектром эффектов, который проникает через гематоэнцефалический барьер.

## **Иммуномодулирующая терапия**

**Иммуномодуляторы** - это вещества, которые избирательно подавляют одни звенья и одновременно стимулируют при этом другие звенья иммунитета. Ввиду того, что при РС наблюдается разбалансировка иммунитета и, в частности, изменение соотношения Т-хелперов 1 типа и Т-хелперов 2 типа с преобладанием первых, селективные **иммуномодуляторы** могли бы быть идеальными препаратами для лечения РС. Однако известные **иммуномодуляторы** повышают активность всех Т-лимфоцитов, и таким образом, могут усиливать аутоиммунные процессы и усугублять течение заболевания. Поэтому, в настоящее время применение препаратов данной группы при РС существенно ограничено.

Использование **индукторов интерферона**, являющихся одновременно и **иммуномодуляторами (неовира, циклоферона)**, которые стимулируют кроме IFN- $\alpha$  и IFN- $\beta$ , еще и выработку IFN- $\gamma$ , требует большой осторожности. Применение препаратов этой группы возможно лишь при соблюдении следующих условий: 1) частый мониторинг интерферонового статуса с лечением короткими курсами; 2) очевидная связь с вирусной инфекцией обострений РС у данного пациента; 3) положительная клиническая эффективность предыдущих курсов подобной терапии. Из препаратов этой группы может быть использован только **амиксин, являющийся модулятором цитокиновых реакций**, уменьшающий продукцию TNF и усиливающий продукцию противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

Внутривенное введение иммуноглобулинов (**пентаглобин, иммуноглобулин человеческий для внутривенного введения**) - достаточно новый метод лечения, который оказался весьма многообещающим при различных аутоиммунных заболеваниях. В нашем исследовании в результате годичного курса лечения при использовании доз 0,2-0,4 г/кг/мес в 3,5 раза уменьшилось число обострений РС и в 66% выявлены положительные как клинические, так и иммунологические и МРТ-изменения, в то время как в контрольной группе больных наблюдали дальнейшее ухудшение состояния. Хотя точный механизм действия еще не выяснен, установлено, что **иммуноглобулины** подавляют аутоиммунный процесс при РС за счет торможения избыточно активированного комплемента. При этом уменьшается образования циркулирующих иммунных комплексов. Кроме того, применение **иммуноглобулина человеческого для внутривенного введения** и, особенно, обогащенного **иммуноглобулином М (пентаглобин)**, способствует уменьшению активности аутоантител и снижению продукции провоспалительных цитокинов, в частности, TNF $\alpha$ . Это сопровождается снижением уровня в крови как Т- так и В-активных лимфоцитов, блокированием Fc-рецепторов на фагоцитарных клетках и нейтрализацией суперантигена. По последним данным, полученным в экспериментах на животных использование **иммуноглобулинов** стимулируют пролиферацию олигодендроцитов, синтезирующих новый миелин, что ускоряет ремиелинизацию. Метод весьма физиологичен, не обладает побочными эффектами.

### III. Симптоматическая терапия РС

При повышенной утомляемости, которая наблюдается более чем у половины пациентов, если она не связана с соматическими заболеваниями, наиболее часто используется **амантадин**. В последние годы все чаще с этой же целью применяется обладающая ноотропным и центральным тормозным действием аминокислота **глицин** и блокатор калиевых каналов **4-аминопиридин**. При сочетании физической и нервно-психической утомляемости рекомендуется использовать **ноотропы** и **адаптогены**. Однако эти препараты не следует принимать вечером, т.к. они могут вызвать бессонницу. Если повышенная утомляемость сопровождается пониженным настроением и легкой депрессией, то часто используют небольшие дозы активирующих антидепрессантов (**имипрамин**). Снижению чувства усталости способствуют также достаточные, но не избыточные ежедневные физические нагрузки, оптимизация режима дня с более ранним

засыпанием вечером и утренним подъемом. Активизации с повышением жизненного тонуса помогают также регулярные обливания холодной водой и контрастный душ.

Для борьбы с повышением мышечного тонуса в ногах (спастичностью), которая наблюдается у большинства пациентов с РС используют **баклофен (лиорезал), сирдалуд (tizанидин), диазепам (седуксен), фенибут, дантролен, акатинол**. Дозу препарата подбирают такой, чтобы уменьшить скованность, но не допустить увеличения мышечной слабости. Это достигается постепенным наращиванием дозы препарата с учетом ощущений больного. Также эффективны при борьбе с повышенным тонусом поперечно-полосатой мускулатуры **постизометрическая релаксация мышц и иглорефлексотерапия, аргинин-вазопрессин** при интраназальном применении. Можно пробовать инъекции **ботекса (ботулотоксина)** непосредственно в спазмированные мышцы.

При императивных позывах к мочеиспусканию показаны препараты, обладающие антихолинергическим действием, включая **имипрамин, мелипрамин, амитриптилин, оксибутинин (дриптан), дельторан**. В ночное время эффективны препараты, тормозящие выработку мочи, в частности **десмопрессин (десмоспрей)**. При задержках мочеиспускания показаны препараты, снижающие спастичность (**баклофен, сирдалуд**), **прозерин**, самомассаж надлобковой области, условнорефлекторная стимуляция (звуки льющейся воды и др.).

Мозжечковые расстройства в ряде случаев поддаются лечению бета-адреноблокатором **анаприлином**, противотуберкулезным препаратом **изониазидом** совместно с **витамином В6**, аминокислотой **глицином**. **Финлепсин**, способствующий повышению содержания тормозных медиаторов в мозге, также может уменьшать мозжечковый тремор.

Исследователи, практические врачи и, особенно, пациенты, питают большие надежды в отношении новых методов лечения РС. В последние несколько лет в этом направлении достигнуты значительные успехи. Дальнейшее расширение наших знаний об этиологии и патогенезе этого заболевания позволит дифференцированно подходить к лечению и существенно повысит его эффективность. По прогнозам специалистов, решение минимальной задачи – обеспечить 100% достоверную диагностику РС и полностью остановить его прогрессирование - будет осуществлено уже в ближайшее десятилетие.

## ЛИТЕРАТУРА.

1. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз.- М.:Нефть и газ.,1997.-463 с.
2. Завалишин И.А., Головкин В.И. (ред). Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. М.: «Детская книга», 2000.- 640 с.
3. Frontiers in multiple sclerosis./ A.Siva et.al. (Eds.). London, Martin Dunitz.1999.Vol.2.282 p.
4. Multiple sclerosis (Eds.D.W.Paty, G.C.Ebers). Philadelphia, F.A.Dav. Comp., 1997. 572 p.
5. Multiple sclerosis (Ed. by J.Kesselring). Cambridge University Press, 1997. 418 p.
6. Packer L., Tritschler H.J., Wessel K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid. Free Radical Biol Med 1997; 22 (1/2):359-378.
7. Sorensen P.S., B.Wanscher, C.V.Jensen et. al. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. Neurology 1998; 50(5):1273-1281.