

## НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Людвигсхафен, Германия

В настоящее время рассеянный склероз (РС) относят к аутоиммунным заболеваниям со специфической генетической предрасположенностью. В его патогенезе ведущую роль играют Т-лимфоциты. Заболевание обладает специфической генетической предрасположенностью. Риск развития заболевания тесно связан с геном комплекса человеческого лимфоцитарного антигена (HLA) шестой хромосомы, особенно с человеческим лимфоцитарным антигеном второго класса — ген DR15 DW2. Аутоиммунную природу заболевания подтверждает высокое содержание у больных РС активированных аутореактивных CD4-Т-клеток, способных реагировать с миелиновым антигеном — протеином, являющимся составной частью миелиновой оболочки аксона олигодендроцитов.

Предполагается, что аутореактивные Т-клетки могут быть стимулированы различными внешними раздражителями, в том числе вирусами, и могут проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Т-1-клетки-помощники (Th-1-клетки) при контакте с клетками, несущими антигены, такими, например, как перидциты, микроглия или астроциты, высвобождают цитокины (опухольный фактор некроза  $\alpha$  — TNF- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )), приводящие к развитию воспалительного процесса и фокальной демиелинизации. При этом всегда включаются механизмы, ограничивающие воспаление. К ним относится выработка «хорошего» цитокина интерлейкина-4 (IL-4) и интерлейкина-10 (IL-10) с активацией Т-2-клеток-помощников, вырабатывающих противовоспалительные цитокины.

С приведенных позиций терапия РС может быть направлена на торможение, блокирование активированных миелин-специфических Т-клеток на периферии, воздействие на уровне ГЭБ, снижение локального воспаления и демиелинизации в ЦНС; на проведение неспецифических иммуносупрессивных мероприятий.

К неспецифическим иммуносупрессивным средствам, наряду с внутривенным введением иммуноглобулина G, плазмаферезом, относят кортикоиды, азатиоприн, цилосфосфамид, циклоспорин А, митоксантрон, метотрексат.

Препаратами первого выбора при острой атаке РС являются кортикоиды. Как показали впечатляющие исследования Queen's Square-института в Лондоне с использованием ЯМТ в

динамике (Miller), нарушения проницаемости ГЭБ при их применении исчезают в течение нескольких часов или дней. Однако это не исключает появления новых очагов демиелинизации даже при использовании больших доз метилпреднизолона (500 — 1000 мг в течение 5 дней).

Опыт применения азатиоприна при РС показал снижение количества обострений и замедление прогрессирования заболевания.

Внутривенное введение иммуноглобулинов с использованием плацебо и двойного слепого метода (Achiron, 1995, 40 пациентов; Pöhlau et al., 1995, 40 пациентов) продемонстрировало эффективность данного препарата при ремиттирующем течении РС: снизилась частота атак, уменьшилась степень прогрессирования заболевания. В настоящее время планируется испытание препарата при прогрессирующем течении РС.

Кополимер 1 (COP-1) — синтетический полипептид, состоящий из L-аланина, L-глутаминовой кислоты, L-лизина и L-тироксина в рандомизированной частоте расположения. Он обладает определенной общностью с основным белком миелина и в силу этого предотвращает разрушение миелина. Помимо этого кополимер замещает основной белок миелина и другие энцефалогены в макрофагальном гистокompatибилитетном комплексе (MCH) в клетках презентующих антиген (APC) при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите (Teitelbaum et al., 1988; Fridkis et al., 1994).

Показано снижение частоты обострений при применении COP-1 на 29% (Johnson et al., 1995). Наилучший эффект достигался у пациентов с незначительной инвалидизацией, но не при хронических прогрессирующих формах заболевания. Кополимер обычно хорошо переносится больными. У небольшого числа из них наблюдались местные реакции, у 15 из 251 (Johnson et al., 1995) — системная постинъекционная реакция в виде одышки, чувства страха, сердцебиения, покраснения лица. Эти реакции проходили через 20 минут после инъекции и, вероятно, были связаны с внутривенным введением препарата.

Способ введения кополимера-1 — ежедневно 20 мг/сутки подкожно.

Натуральный человеческий  $\beta$ -интерферон гликолизирован (углеводная боковая цепь) и

содержит 166 аминокислот, получается из культуры диплоидных человеческих фибробластов. Его очищенный вариант (Fgone), гарантированный от выработки антител, —  $n$ - $\beta$ -интерферон ( $n$ -IFN- $\beta$ ), используется для интракраниального введения (1 раз в неделю) или внутривенно (2 раза в неделю).

Биотехнологически с помощью генной техники получены два вида рекомбинантного человеческого интерферона  $\beta$  ( $r$ -IFN- $\beta$ ): рекомбинантный человеческий  $\beta$ -интерферон-1b ( $r$ -IFN- $\beta$ -1b) — бетазерон фирмы «Шеринг» и рекомбинантный человеческий  $\beta$ -интерферон-1a ( $r$ -IFN- $\beta$ -1a), идентичный натуральному  $\beta$ -интерферону — ребиф фирмы «Сероно» или авонекс фирмы «Биоген».

Центральной реакцией аутоиммунного процесса при РС является образование тримолекулярного комплекса, состоящего из гистокомпатибилитетного комплекса (МНС) на поверхности клетки, презентующей антиген (APC); аутоантигенов (например, МБР, РLP, MAG, MOG) — протеинов миелиновой оболочки аксона и олигодендроглии и Т-1-клетки-помощника с Т-клеточным антигенным рецептором. Этот комплекс приводит к иммунной стимуляции со всеми механизмами защиты.

Механизм действия  $\beta$ -интерферона достаточно сложен: он уменьшает экспрессию II макрофагального гистокомпатибилитетного комплекса (МНС), тем самым снижает уровень презентации антигена, стимулирует Т-супрессоры (Т-2-клетки-помощники), является антагонистом  $\gamma$ -интерферона, стимулирует апоптоз аутоагрессивных клеток.

Способ введения: интерферон- $\beta$ -1b (бетаферон) — каждый второй день подкожно (8 млн. международ. ед.) при охлаждении до 4–8°C; интерферон- $\beta$ -1a (ребиф) — каждый второй день подкожно (6 или 12 млн. международ. ед.) при охлаждении до 4–8°C; интерферон- $\beta$ -1a (авонекс) — один раз в неделю внутримышечно (6 млн. международ. ед.) без охлаждения.

К побочным эффектам при применении перечисленных препаратов относятся гриппоподобное состояние, которое прослеживается в течение первых трех недель лечения и выражается в подъеме температуры, ломоте в теле, развитии местных реакций, вплоть до некроза. Последние уменьшаются при местном охлаждении кожи, массаже мест инъекций, смене игл. Локальные реакции менее выражены при применении  $\beta$ -интерферона-1a (авонекс). Описаны депрессивные состояния, суициды. При применении авонекса зарегистрирован случай молниеносной эмболии легких.

При использовании бетаферона в течение первых двух лет наблюдения в 45% случаев отмечалось образование антител к препарату, в 22% — у лиц, получавших авонекс.

Сравнительный анализ эффективности бетаферонов показал, что при применении как  $\beta$ -интерферона-1b (бетаферона), так и при применении  $\beta$ -интерферона-1a достигается достоверное снижение числа обострений заболевания. С помощью ЯМТ доказано, что оба препарата предупреждают появление новых очагов демиелинизации. Активное вмешательство бетаферонов в процессы иммунопатогенеза РС доказывается результатами экспериментальных исследований (Rieckmann, 1996). Прогрессированию заболевания в большей степени препятствует  $\beta$ -интерферон-1a. Единственным методом оценки эффективности действия препаратов в настоящее время можно считать ЯМТ. Вопрос о снижении результатов лечения при образовании антител в процессе лечения двумя препаратами, как и вопрос о применении бетаферонов при прогрессивном течении РС, следует считать открытыми. Для вынесения какого-либо окончательного об этом суждения необходимы дальнейшие исследования.

Поступила 18.02.99.

