

*И.Д. Столяров, Г.Н. Бисага, М.В. Вотинцева, А.Г. Ильвес, И.Г. Никифорова,
Н.В. Николаева, М.С. Рудас, А.М. Петров, Л.Н. Прахова, Н.А. Тотолян, А.А. Скоромец*

НЕКОТОРЫЕ СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

*Институт мозга человека РАН,
Государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова,
Военно-медицинская академия, г. Санкт-Петербург*

Рассеянный склероз (РС) является тяжелым хроническим заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), которое поражает лиц молодого возраста и быстро ведет к их инвалидизации. До настоящего времени патогенез этого самого дорогостоящего для общества неврологического заболевания до конца не выяснен, а используемые для лечения больных РС препараты способны лишь несколько приостановить, но не прервать развитие заболевания. Вместе с тем возможности диагностики и лечения РС расширились за счет активного изучения и внедрения в практику нейровизуализации, нейроиммунологических и нейрофизиологических методов, использования новых иммунокорректирующих генноинженерных препаратов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является одним из важнейших параклинических методов диагностики РС, используемых и для оценки эффективности терапии. Анатомической основой заболевания служат очаги демиелинизации, располагающиеся в белом веществе головного и спинного мозга. Размер очагов колеблется от 1 мм до 10 см. МРТ позволяет выявить очаги размером 2 мм и более. МРТ в T_1 - и T_2 -режимах визуализирует эти очаги и позволяет доказать диссеминацию процесса. На T_1 -взвешенных изображениях очаги демиелинизации выглядят темнее нормального белого вещества ("черные дыры"). Этот режим более четко выявляет отдельные очаги. T_2 -режим более информативен для оценки объема очага. Фокусы демиелинизации в головном мозге, дающие на T_2 -взвешенных изображениях гиперинтенсивный сигнал по сравнению с таковым от нормального белого вещества, чаще всего имеют эллипсоидную форму. По мере развития заболевания они склонны к слиянию. В спинном мозге очаги имеют обычно

продолговатую форму и расположены вдоль оси спинного мозга, достигая в размере 2 см.

По мнению многих отечественных и зарубежных авторов [4, 34], очаги на томограммах не постоянны: они могут увеличиваться и уменьшаться в размерах, иногда бесследно исчезать. Возможная причина этого — регрессия воспаления и отека, что приводит к уменьшению размеров очага и его исчезновению на T_2 -взвешенных изображениях, хотя патоморфологически он может сохраняться.

Несмотря на свою информативность, исследование в T_1 - и T_2 -режимах не позволяет достоверно определить активность процесса. Это стало возможным с момента внедрения контрастных гадолинийсодержащих веществ. Парамагнитный контраст усиливает сигнал от зоны воспаления и отека на T_1 -взвешенных изображениях, благодаря чему выявляются свежие очаги с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). По данным некоторых исследований, обнаружение контрастом новых очагов на томограммах может на несколько дней опережать изменение клинического состояния больных РС, что имеет большое значение при проведении мониторинга активности заболевания [32].

Области демиелинизации могут быть рассеяны по всей паренхиме головного мозга, однако наиболее часто они локализуются в перивентрикулярных областях, особенно в углу между хвостатым ядром и мозолистым телом, зонах, прилегающих к верхнелатеральному углу боковых желудочков, коллатеральному треугольнику и задним рогам, а также в белом веществе полуовального центра и височных долей. Несколько реже фокусы демиелинизации визуализируются в стволе головного мозга и мозжечке. Несмотря на поражение преимущест-

венно белого вещества при РС, 5—10% бляшек находятся на границе серого и белого вещества или в сером веществе (коре, ядрах базальных ганглиев).

Необходимо отметить, что данные МРТ, проведенной изолированно, без учета клинической картины заболевания, не являются абсолютным критерием в постановке диагноза РС. Это связано с тем, что похожая МРТ картина возможна и при ряде других заболеваний, в первую очередь при гипертонической и дисциркуляторной энцефалопатии. Кроме того, похожие изменения на МРТ могут быть при саркоидозе, боррелиозе, системной красной волчанке, адренолейкодистрофии, острых рассеянных энцефаломиелитах различной этиологии и др. МРТ спинного мозга обладает большей специфичностью, особенно у пациентов старше 50 лет, так как при обнаружении очагов в спинном мозге исключается вариант возрастных изменений [19]. Рядом исследователей были разработаны критерии достоверности диагностики РС по данным МРТ. Наиболее часто в клинической практике применяются критерии Пати [35]: для лиц моложе 50 лет — наличие 4 или 3 очагов размером более 3 мм при расположении одного из них перивентрикулярно и критерии Фазекаса [25]: наличие не менее 3 очагов диаметром больше 6 мм с перивентрикулярным расположением, один из них должен располагаться супратенториально.

Исследователями дискутируется вопрос о наличии корреляции между МРТ и клинической картиной заболевания. Зачастую высказываются прямо противоположные точки зрения [4, 26]. При проведении МРТ исследования часто выявляется большое количество не проявивших себя клинически очагов демиелинизации. Причины их возникновения могут быть следующими: локализация очагов в клинически “немых” зонах мозга; относительная субъективность рутинного неврологического осмотра; неизвестный преморбидный неврологический фон; трудности качественной оценки высших мозговых функций; билатеральный контроль за рядом неврологических функций; отсутствие специфических стресс-тестов для выявления скрытого неврологического дефицита.

Использование МРТ головного мозга является в настоящее время обязательным элементом в диагностике РС. В то же время становится очевидным, что представленные на МРТ-снимках очаги лишь косвенно отражают реальные биохимические и иммунологические процессы,

происходящие в ЦНС. Гиперинтенсивные сигналы играют в симптоматологии РС существенную, но не определяющую роль, а основой неврологической симптоматики являются диффузные изменения [2].

Для расширения представления о механизмах развития аутоиммунного процесса в ЦНС при РС используются магнитно-резонансная спектроскопия и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). ПЭТ, в отличие от других видов нейровизуализации, позволяет оценить не структурные изменения, а различные виды биохимических и физиологических процессов головного мозга *in vivo*, обогащая таким образом анатомические представления знаниями о природе заболевания. Протонная спектроскопия основана на оценке содержания в ЦНС таких метаболитов, как N-ацетиласпартат, креатин, холинсодержащих соединений, инозитола, таурина и при некоторых состояниях липидов [40].

В целях расширения представлений о патогенезе РС в Институте мозга человека РАН (ИМЧ РАН) было проведено комплексное исследование состояния прижизненных биохимических процессов в коре и ближайших подкорковых структурах головного мозга человека с одновременным анализом состояния аксонов и миелиновой оболочки по данным МРТ-исследования, динамики количественных и функциональных иммунологических показателей [12]. Обследованы 40 пациентов с достоверным диагнозом РС. У всех пациентов установлены клинические признаки многоочагового поражения ЦНС с поражением пирамидных и мозжечковых путей. Были использованы МРТ и ПЭТ с 18F-дезоксиглюкозой. Исследование метаболизма глюкозы наиболее адекватно отражает изменения в коре больших полушарий и мозжечка [39]. Результаты ПЭТ исследований были сопоставлены с МРТ изображениями. ПЭТ и МРТ исследования проводились независимо друг от друга тремя специалистами с нейровизуализацией очагов демиелинизации и полуколичественным анализом зоны снижения коркового метаболизма различных отделов коры больших полушарий, подкорковых структур и мозжечка.

При анализе ПЭТ-изображений были выявлены зоны различной степени изменений метаболизма серого вещества. Наиболее убедительными выглядели изменения в медиальной коре лобных долей, не всегда симметричные, в коре височной и базальных отделах лобных долей, формирующих

края сильвиевой щели, теменной доле. Кроме того, установлено изменение метаболизма в зрительном бугре и коре мозжечка. В сходных по методическим подходам работах [17] описано снижение метаболизма в лобных и затылочных корковых зонах, ядрах моста. Отсюда авторами сделано заключение о распространенности патологического процесса в головном мозге и, возможно, о непосредственном участии в нем серого вещества при РС. Проанализированы варианты гипометаболизма глюкозы в ряде областей лобной и затылочной долях у пациентов с ментальными нарушениями, сопровождающимися серьезными когнитивными нарушениями [21, 45].

К сожалению, в настоящее время данные ПЭТ и МР-спектроскопии не могут быть рекомендованы для включения в комплекс обязательных параклинических методов диагностики РС. В числе препятствий можно выделить технические трудности оптимального выбора метаболита, программного обеспечения при сопоставлении ПЭТ и МРТ.

В последние годы доказана ведущая роль иммунопатологических реакций в патогенезе РС [4, 43]. Наличие общих структурных и медиаторных звеньев нервной и иммунной систем обуславливает нарушение регуляции функции ЦНС при расстройстве иммунорегуляции на уровне иммунокомпетентных клеток [1]. Среди наиболее убедительных доказательств участия иммунной системы в патогенезе РС можно привести следующие факторы: 1) наличие в мозге, ликворе и крови больных активированных иммунокомпетентных клеток; 2) повышение экспрессии молекул адгезии и антигенпредставления в "острых" бляшках РС; 3) выделение из ткани мозга, ликвора и крови больных клонов и линий клеток, сенсibilизированных к антигенам миелина; 4) повышенную локальную продукцию IgG, образующего в ликворе олигоклональные группы, а также антител к антигенам миелина и вирусам; 5) эффективность иммуносупрессоров при обострении РС, а также возможность уменьшения клинических проявлений заболевания после индукции толерантности к антигенам миелина или удаления аутореактивных Т-клеток [51].

Изменения иммунологического статуса у пациентов с РС находятся в зависимости от стадии заболевания, характера его течения и проводимой

терапии: 1) клинические и иммунологические изменения взаимосвязаны, но иммунологические изменения опережают клинические; 2) некоторые изменения в иммунной системе являются адаптационными и не нуждаются в коррекции; 3) для РС характерна большая вариабельность показателей иммунитета, и использование одного или двух иммунологических параметров не позволяет определить стадию активности патологического процесса; 4) изменения иммунологических показателей взаимосвязаны в рамках определенной стадии активности процесса, определить которую можно на основе системного анализа показателей иммунных реакций; 5) смена стадий иммунопатологического процесса при РС происходит согласно определенным закономерностям, но при этом имеются выраженные индивидуальные особенности; 6) центральное место в иммунорегуляции занимает цитокиновый статус, во многом определяющий стадию активности процесса [6].

Данные о субпопуляциях лимфоцитов в крови и ликворе больных РС достаточно противоречивы. Наиболее часто сообщается о снижении CD8⁺ - лимфоцитов во время обострения РС и за несколько дней до обострения [23]. По данным Гусева Е.И. и др. [3], снижение CD8⁺ - клеток с одновременным повышением содержания клеток с CD4⁺-рецептором наблюдалось только у больных с тяжелым течением РС.

Нарушение иммунорегуляции при РС проявляется также при исследовании неспецифической супрессорной активности. Получены данные о снижении супрессорной активности клеток, стимулированных КонА при обострении РС с возвращением до контрольных показателей при выходе из обострения [18].

Недостаточность супрессорных систем проявляется и в снижении способности Т-клеток больных РС контролировать продукцию Ig всех классов В-клетками *in vitro*, особенно при активном РС. Повышение продукции иммуноглобулинов клеточными структурами больных РС можно расценивать как проявление активации В-клеток *in vivo*; последствиями такой активации могут быть олигоклональные Ig и наличие свободных легких цепей Ig в ликворе больных [13]. Выявление олигоклональных групп IgG в ликворе не является специфичным для РС тестом. Эти IgG могут быть выявлены у больных с различными

воспалительными заболеваниями мозга, неврологическими проявлениями СПИДа и другими заболеваниями [27]. В то же время около 5% больных с клинически достоверным РС могут не иметь олигоклональные группы IgG в ликворе, а специфичность олигоклональных Ig может меняться по мере развития заболевания. Повышенное содержание легких цепей Ig каппа-типа имеют от 80 до 95% больных РС. В диагностически сложных ситуациях при нарушенной проницаемости гемато-энцефалического барьера более информативен расчет индекса легких цепей. Этот тест позволяет подтвердить диагноз РС в 95% случаев, а на стадии ранних клинических проявлений (1—3 месяца) — в 85% [15].

Ключевыми структурами патологии ЦНС при РС являются миелинсинтезирующие олигодендроциты и миелиновая оболочка аксона [7, 50]. Повреждение и деструкция олигодендроцитов предшествуют демиелинизации нервных волокон. В крови больных РС обнаруживаются антитела к структурным элементам мозга, к олигодендроцитарным структурам, к основному белку миелина (ОБМ) [7, 10, 47], к глиальному белку S-100 [10, 41]. Антимиелиновые антитела, образующиеся при РС, могут участвовать в механизмах ключевого для этого заболевания патологического процесса — демиелинизации — и связанного с ней нарушения проведения импульсов по нервным волокнам. Можно полагать, что выявляемые у больных антитела к глиальному белку S-100 [10] имеют значение в повреждении глии и в индукции воспалительного процесса. Выраженная сенсibilизация иммуноцитов к белку S-100 наблюдается у 70% пациентов, что, вероятно, связано с повреждением как клеток глии, так и нейронов. К антигену нейрональных мембран выраженная сенсibilизация отмечается в 50% случаев. Гиперчувствительность лимфоцитов к ОБМ определяется в 90% случаев. Аутоиммунная реакция сопровождается разрушением оболочек аксона и глиальных клеток, продуцирующих миелин. Сенсibilизация к галактоцереброзидному антигену регистрируется в 60% случаев, что может свидетельствовать о высокой степени вовлечения в патологический процесс наружных мембран миелина и олигодендроцитов, на которых локализуются галактоцереброзиды. Подтверждением этому может служить обнаружение в сыворотке крови у большинства больных РС аутоантител к галактоцереброзидам [14].

В патогенезе РС важное место занимает нарушение цитокиновой регуляции как интратекальных, так и периферических механизмов иммунного ответа. В частности, в образцах мозга больных РС обнаружены отсутствующие в норме или при других неврологических заболеваниях невоспалительного характера клеточно-ассоциированные формы фактора некроза опухоли (ФНО-альфа) и интерлейкина-1 (ИЛ-1). Продукция ИЛ-1 была зарегистрирована в большинстве очагов и в гистологически неизменной паренхиме мозга больных РС, но наиболее активная продукция этого цитокина отмечена именно в активных очагах [22]. При РС не выявляется отчетливого повышения содержания ИЛ-1 в сыворотке и ликворе, но наблюдается повышение спонтанной и митогенстимулированной продукции ИЛ-1 клетками крови и ликвора, чаще при активном течении заболевания [29, 9].

При активном РС происходит повышение продукции ИЛ-6 и ИЛ-1 [9], что является признаком активации моноцитов и может приводить к повышению продукции патогенных антител. Механизмы участия ИЛ-6 в патогенезе РС могут быть связаны с характерной для этого заболевания признаками поликлональной активации В-системы иммунитета. ИЛ-6 влияет на дифференцировку нейронов, усиливает продукцию фактора роста нервов и ремиелинизацию. В то же время активация гуморального иммунитета под влиянием ИЛ-6 может сопровождаться подавлением активности клеточных реакций, что при РС является благоприятным эффектом. ИЛ-6 может снижать продукцию ИЛ-1 и ФНО-альфа, повышать продукцию ингибиторов ИЛ-1 и стимулировать регенерацию, поэтому увеличение его продукции может иметь противовоспалительный и компенсаторный характер [46].

Как уже отмечалось, ФНО-альфа является цитотоксичным для олигодендроцитов и может оказывать непосредственное повреждающее действие на миелин [48]. Продукция ФНО-альфа в ткани мозга характерна для РС и достигает максимума в хронических очагах с реактивацией процесса по краям. Было установлено достоверное повышение продукции ФНО-альфа у больных РС в активной стадии ремиттирующего или первично-прогрессирующего течения заболевания по сравнению с контрольными показателями или

данными при стабилизации заболевания [37]. Показано, что повышение продукции ФНО-альфа клетками крови больных РС может быть одним из наиболее точных маркеров активации патологического процесса при РС [33].

В стадии ремиссии происходят снижение спонтанной продукции ИЛ-1 β и повышение уровня стимулированной продукции ИЛ-1 β , незначительное повышение спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-6. Как и в периоде обострения, отмечается усиление спонтанной и стимулированной продукции ФНО-альфа [36].

Подтверждение важной роли цитокинов в патогенезе РС, продемонстрированное во многих исследованиях последнего десятилетия, послужило предпосылкой для разработки, испытаний и внедрения в клинику целого ряда цитокиновых препаратов для лечения больных РС. В иммунологических исследованиях было показано, что интерферон-бета (ИФН-бета) является антагонистом одного из основных провоспалительных цитокинов — ИФН-гамма. Действие ИФН-бета проявляется в снижении экспрессии молекул МНС класса II на мембране антигенпрезентирующих клеток, подавлении синтеза ИФН-гамма Т-клетками, уменьшении экспрессии липополисахаридных рецепторов на макрофагах и моноцитах и в нормализации продукции макрофагами медиаторов воспаления. Кроме того, ИФН-бета подавляет пролиферацию Т-клеток и восстанавливает Т-клеточную супрессорную активность в основном за счет стимуляции Т-хелперов второго типа. Изучение действия ИФН-бета на животных моделях демиелинизации продемонстрировало отчетливый положительный эффект на течение экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ), что послужило толчком к началу клинических испытаний препаратов ИФН-бета у больных РС [28].

Первым препаратом, оказавшимся эффективным при РС и разрешенным к применению, был *интерферон-бета-1b* (бетаферон), производимый фирмой "Шеринг-АГ" (Германия). Многолетние наблюдения у больных с ремиттирующей формой РС продемонстрировали статистически достоверное снижение частоты обострений на 35% у больных, получавших бетаферон подкожно через день в дозе 8 млн ММЕ, по сравнению с контрольной группой больных, получавших

плацебо или бетаферон по 1,6 млн ММЕ. Кроме того, наблюдалось уменьшение количества и объема очагов на повторных МРТ. Результаты клинического испытания бетаферона у больных с вторично-прогрессирующим типом течения РС показали несомненную эффективность препарата также и у данной группы больных [5, 8, 31]. Было показано замедление развития инвалидизации (доля пациентов с симптомами ухудшения сократилась более чем на 20% за период 9-12 месяцев). Существенно увеличился период времени до наступления стадии болезни, когда больной вынужден пользоваться инвалидным креслом. Частота обострений уменьшилась более чем на 30% по сравнению с исходными данными на момент начала исследования. Также наблюдалось снижение тяжести обострений, количество госпитализаций больных вследствие ухудшения течения РС. Повторные МРТ-исследования продемонстрировали уменьшение количества и объема очагов поражения на 5%.

По современным представлениям, механизмы реализации клинического эффекта бетаферона изучены недостаточно. В то же время принято считать, что особенно важны следующие иммуномодуляторные эффекты: 1) ингибция пролиферации и активации иммунокомпетентных клеток; 2) ингибция миграции; 3) комплексный регуляторный эффект в цитокиновой сети (особенно в связке ИЛ-10 — ИЛ-12). На клинических и экспериментальных моделях показано, что бетаферон индуцирует продукцию ИЛ-10 в ОБМ-специфических CD4+Т-клетках [49]. Возможен и вариант ингибирующего эффекта ИЛ-12, продуцируемого моноцитами/макрофагами, показанный на модели ЭАЭ [42]. Основными показаниями к применению бетаферона служат ремиттирующая форма при не менее 2 обострений за последние 2 года, достоверный диагноз РС, выраженность нарушений не более 5,5 балла по шкале EDSS, возраст от 18 до 50 лет [5]. Основными побочными эффектами интерфероновой терапии являются воспалительные реакции в местах инъекций и гриппоподобные состояния. Побочные эффекты чаще всего имеют преходящий характер и не требуют отмены препарата.

Основным лимитирующим фактором использования интерфероновых препаратов является выработка нейтрализующих антител

(НАТ). Проблема синтеза НАТ к препаратам рекомбинантного интерферона нашла свое отражение в докладах на последних конференциях Европейского комитета по лечению и исследованиям РС (Стокгольм, 1998; Базель, 1999; Тулуза, 2000) и ряде обзоров по результатам исследования в Европе и Северной Америке [5]. Причина появления этого вопроса — недостаточная эффективность интерфероновой терапии при ремиттирующем течении (20%) и при вторичном прогрессировании. В ходе иммуноэндокринологических исследований было выявлено, что снижение эффективности инсулиновой терапии при сахарном диабете связано с образованием антител к инсулину. Остается открытым вопрос, в какой степени данная аналогия приемлема для интерфероновой терапии РС. Так, при введении бетаферона у 44% пациентов обнаружены соответствующие антитела [20]. НАТ имели место у 15% пациентов после двухлетнего лечения бетафероном [38]. Авторы не обнаружили корреляции между наличием НАТ и клиническим эффектом терапии. Указывается, что возникновение НАТ чаще транзиторно, т.е. титры могут спорадически увеличиваться и падать [16]. Не исключая полностью клиническую значимость НАТ, автор ссылается на низкую корреляцию или ее отсутствие титров НАТ с клинической картиной.

В 1997 — 2000 гг. с целью сопоставления собственных результатов с данными, полученными в течение последних лет за рубежом, нами проводился клинико-иммунологический анализ терапии бетафероном больных РС. Оценка клинических данных больных РС с ремиттирующим (1-я группа) и вторично-прогрессирующим (2-я группа) течением, получавших бетаферон в течение 2 лет в клинике СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, показала следующее. В начале курса лечения EDSS составляла в среднем 3,0 балла в 1-й группе пациентов и в среднем 6,0 баллов во 2-й группе. По окончании курса лечения степень инвалидизации в 1-й группе не изменилась и составляла 3,0 балла. При анализе индивидуальных значений у 44% пациентов с ремиттирующим РС отмечено улучшение по шкале EDSS от 0,5 до 1,5 балла. Снижение частоты обострений было существенным (с 1,75 до 1 в год). У пациентов 2-й группы к моменту окончания лечения средние значения EDSS ухудшились с 6,0 до 6,7 балла. Но и в этой группе, несмотря на

нарастание средних значений инвалидизации, при анализе индивидуальной эффективности стабилизация или улучшение по шкале EDSS наблюдалось у 3 из 7 больных. Следует отметить наличие субъективного улучшения у многих больных обеих групп, у которых не было зарегистрировано улучшения по шкале EDSS. Побочные эффекты в виде температурной реакции и гриппоподобного состояния в начальном периоде лечения имели место у всех больных, однако были умеренными и преходящими.

При сопоставлении иммунологических показателей и клинической картины [44] пациенты были разделены на две группы: с клиническим улучшением (1-я группа) и без клинического улучшения (2-я). Уже в течение первого месяца лечения у пациентов 1-й группы была прослежена тенденция к снижению уровня ИФН-гамма, и через 6 месяцев все показатели иммунного статуса приблизились к нормальным значениям. Иммунологические показатели у пациентов 2-й группы отличались ригидностью напряженности интерферонового уровня и сохранением сенсibilизации к нейроантигенам. Только через 4 месяца применения бетаферона появилась тенденция к снижению степени индукции ИФН-гамма при сохранении повышенного содержания сывороточного ИФН. Через 6 месяцев характеристика иммунного, в том числе интерферонового, статуса сохранялась.

Таким образом, полученные нами данные соответствуют результатам зарубежных исследований [24] и подтверждают точку зрения о том, что бета-интерферон является препаратом выбора при патогенетической терапии больных РС, причем как с ремиттирующим, так и с вторично-прогрессирующим типом течения заболевания.

Помимо бетаферона в настоящий момент для патогенетической терапии РС используются препараты интерферона-бета-1а и глатирамера ацетат. Интерферон-бета-1а (препараты — ребиф, авонекс) был получен путем пересаживания гена, кодирующего бета-интерферон в культуру клеток млекопитающих и по химической структуре не отличается от натурального ИФН-β. Контролируемые клинические испытания показали, что внутримышечное введение препарата один раз в неделю в дозе 6 млн ММЕ приводит к снижению частоты обострений на 31%, а в дозе от 9 до

12 млн ММЕ — на 69%. Кроме того, как и при лечении бетафероном, отмечалось уменьшение количества и объема очагов демиелинизации при повторных МРТ. При анализе прироста степени нетрудоспособности больных (по шкале EDSS), леченных интерфероном-бета-1а, отмечено достоверное замедление прогрессирования тяжести заболевания (на 37%) [11]. Глатирамера ацетат (препарат копаксон), в отличие от интерфероновых препаратов, представляет собой синтетический полимер из четырех аминокислот: L-аланина, L-глутамина, L-лизина и L-тирозина. Первоначально препарат был синтезирован как полимер, сходный по антигенной структуре с ОБМ, но в дальнейшем было показано его иммунорегуляторное действие при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите. Данный эффект был связан со стимуляцией антиген-специфичной супрессорной активности иммуноцитов, вследствие чего подавлялась пролиферация клонов Т-лимфоцитов, сенсibilизированных к ОБМ. Контролируемые клинические испытания, в ходе которых больные с ремиттирующим течением РС ежедневно получали 20 мг препарата подкожно, выявили достоверное снижение частоты обострений заболевания, а при длительном применении препарата (более двух лет) и замедление прогрессирования РС (по шкале EDSS) [30].

Клинические испытания, показавшие эффективность применения ИФН-бета при РС, послужили толчком к активному исследованию возможности применения препаратов-антагонистов провоспалительных и индукторов продукции провоспалительных цитокинов у этих больных. Особое внимание привлекают ключевые провоспалительные цитокины: ФНО-альфа, ИФН-гамма, ИЛ-12. На разных стадиях доклинического и на первых этапах клинического испытания находятся антагонисты ФНО-альфа, растворимые рецепторы, блокирующие ФНО-альфа, ИФН-гамма, блокирующие антитела к данным цитокинам. Исследуется возможность применения ключевых провоспалительных цитокинов — ТРФ-бета, ИЛ-10. Перспективным в плане повышения эффективности патогенетической терапии РС представляется как изучение новых иммуномодуляторов, так и оптимизация назначения уже существующих препаратов за счет разработки четких клинических и параклинических

(нейроиммунологических, нейровизуализационных и др.) критериев эффективности последних.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В.В. // Иммунология. — 1996. — №1. — С. 60—61.
2. Бисага Г.Н., Поздняков А.В. В кн.: Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. — М., 2000. — С. 222—283.
3. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н., Татарина М.Ю. // Журн. неврол. и психиатр. — 1992. — № 2. — С. 14—18.
4. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. — Москва, 1997.
5. Гусев Е.И., Бойко А.Н. // Журн. неврол. и психиатр. — 2000. — № 11. — С. 54—59.
6. Демина Т.Л., Бойко А.Н., Пинегин Б.В., Гусев Е.И. В сб.: Диагностика и лечение демиелинизирующих заболеваний нервной системы. — Ярославль, 1998. — С. 26—35.
7. Завалишин И.А. В кн.: Хохлов А.П., Савченко Ю.Н. Миелопатии и демиелинизирующие заболевания. — М., 1990. — С.93—102.
8. Завалишин И.А., Яхно Н.Н., Жученко Т.Д., Ниязбекова А.С. // Журн. неврол. и психиатр. — 1997. — №12.
9. Оганезов В.К., Бойко А.Н., Иванов А.Е. и др. // В сб.: Клиническая нейроиммунология на пороге 21 века. — СПб., 1992. — С. 56—60.
10. Столяров И.Д., Огурцов Р.П. и др. // Нейроиммунология. Нейроимидж. Тез. докл. конф. 25—27 мая 1995 г. в Санкт-Петербурге. — СПб., 1995. — С. 116—118.
11. Столяров И.Д., Петров А.М., Николаева Н.В., Ильвес А.Г. Основы иммунокоррекции. Иммуномодуляторы. — СПб, 1999.
12. Столяров И.Д., Петров А.М., Огурцов Р.П., Рудас М.С., Вотинцева М.В., Ивашкова Е.В. и др. // Физиол. человека. — 1999. — Т.25. — № 5. — С. 49—52.
13. Тотолян Н.А., Грязева И.В., Климович В.Б., Тотолян А.А. // Иммунология. — 1994. — №1. — С. 54—58.
14. Тотолян Н.А., Лугакова О.В. // Журн. неврол. и психиатр. — 1996. — №4. — С. 75—77.
15. Тотолян Н.А., Скоромец А.А., Барбас И.М., Трофимова Т.Н., Тотолян А.А. // Ученые записки. — 2000. — Т. VII. — №3. — С. 37—48.
16. Amason B. et al. // International MS Journal. — 1997. — Vol. 4. — №. 2. — P. 40—42.
17. Bakshi R., Miletich R.S., Kinkel P.R. et al. // Journal of Neuroimaging. — 1998. — № 8. — P. 4.
18. Balashov K.E., Khoury S.J., Hafler D.A., Weiner H.L. // J. Clin. Invest. — 1995. — Vol. 95 — P.232—241.
19. Barkhof F. et al. // Multiple Sclerosis. — 1998. — Vol. 4. — № 4. — P.298.
20. Bertolotto et al. // MS. — 1999. — Vol. 5. — Suppl. 1. — P. S92.
21. Blinkenberg M., Rune K, Jonsson A. et al. // Acta Neurol Scand. — 1996. — № 94. — P. 310—313.
22. Canella B., Raine C.S. // Ann. Neurol. — 1995 — Vol.37 — P.424.
23. Craig J.C., Hawins S.A. Swallow M.W. et al. // Clin. Exp. Immunol. — 1985. — Vol.61. — P.548—555.
24. European Study Group on Interferon beta 1-b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre

randomised trial of interferon beta 1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis.// *Lancet*. — 1998. — Vol.352. — № 9139. — P.1491—1497.

25. Fazekas F. et al.// *Neurology*. — 1988. — Vol. 38. — № 12. — P. 1822—1825.

26. Filippi M., Campi A., Dousser V. et al.// *Neurology*. — 1995. — Vol.45 — P.478—482.

27. Giovannoni G., Thompson E.J., Furrows S. et al.// *Multiple Sclerosis*. — 2000. — Vol.6. — Suppl.1. — P. S4.

28. Glabinski A., Öbryant S., Ransohoff R.M. et al. // *Multiple Sclerosis*. — 1999. — Vol.5. — Suppl.1. — P. S29.

29. Imamura K., Suzumura A., Hauashi F., Marunouchi T.// *Acta Neurol. Scand.* — 1993. — Vol. 87. — P.281.

30. Johnson K.P. et al.// *Multiple Sclerosis*. — 2000. — № 6. — P. 255—266.

31. Kappos L. et al.// *Multiple Sclerosis*. — 1995. — Vol.1. — P. S64—S66.

32. Miller D.H., Albert P.S., Barkhof F. et al. // *Ann. Neurol.* — 1996. — Vol.36. — P. 6—16.

33. Navikas V., Matusevicius D., Soderstrom M. et al.// *J. Neuroimmunol.* — 1996 — Vol.64. — P.63.

34. Paty D.W.// *European Journal of Neurology*. — 1998 — Vol. 5. — Suppl. 2. — P. S15—S16.

35. Paty DW., Oger J.F., Kastirkoff L.F.// *Neurology*. — 1988. — Vol. 38. — № 2. — P. 180—184.

36. Petrov A., Nikolaeva N., Ivashkova E., Ilves A., Seliverstova N., Stoliarov I. // *Revue Neurologique. Abstracts of 16th Congr. of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Toulouse. France.* — 2000. — Vol.156. — Suppl.3. — P.3S175.

37. Rieckmann P., Albrecht M., Kitz B. et al.// *Neurology*. — 1994. — Vol.44. — P.1523—1526.

38. Rio et al.// *MS*. — 1999. — Vol. 5. — Suppl. 1. — P. S92.

39. Roelcke U. et al.// *Neurology*. — 1997. — № 48. — P. 1566—1571.

40. Rudkin T.M., Arnold D.L.// *Arch.Neurol.* — 1999.— Vol. 56. — S919—S926.

41. Schmidt S. et al. // *Brain*. — 1997.— Vol.120. — P. 1437—1445.

42. Segal B. et al.// *MS*. — 1999. — Vol. 5. — Suppl. 1. — P. S66.

43. Siva A., Kesselring J., Thompson A. *Frontiers in Multiple Sclerosis*. — UK: London, 1999.

44. Stoliarov I., Petrov A., Ogurtsov R., Votintseva M. et al.// *Management Early MS Across Europe. /Abstr. 4th Annual Meeting of RIMS.* — Helsinki, 1998. — P.61.

45. Sun X et al.// *Ann.Nucl.Med.* — 1988. — Vol.12. — № 2. — P. 89—94.

46. Tilg H., Trehu E., Atkins M.B. et al.// *Blood*. — 1994. — Vol.83. — P.113—118.

47. Valli A. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 91.— P.616—628.

48. Warren J.S.// *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* — 1990. — Vol.28. — P. 37—59.

49. Weber F. et al.// *MS*. — 1999. — Vol. 5. — Suppl. 1. — P. S71.

50. Wekerle H., Linington Ch.// *First Congress of the European Federation of Neurological Sciences. Marsell, 9—14 Sept. 1995 — Teaching Course Neuroimmunology — 1995 — P.1—13.*

51. Wucherpfening K.F., Weiner H.L., Hafler D.A.// *Cell*. — 1995. — Vol.80. — P.695—705.

Поступила 07.02.01.

