

## НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОЛОНГАЦИИ РЕМИССИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Головкин В.И., Поздняков А.В., Сагян А.С.

*СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург*

**Введение.** Рассеянный склероз (РС) – это мультифакториальное полигенное воспалительно-дегенеративное заболевание центральной нервной системы лиц преимущественно молодого возраста характеризующееся прогрессирующе-ремитирующим течением с доминантой разрушения миелина и клинической оптико-пирамидно-мозжечковой симптоматикой. Родоначальник учения о рассеянном склерозе французский врач-исследователь Ж-М Шарко сформулировал гениальное для своего времени указание идущим за ним о необходимости ранней диагностики заболевания и «извлечения выгоды из той самопроизвольной склонности к послаблениям, которые замечаются в большинстве случаев» (Шарко, СПб, 1876). Таким образом, пролонгация спонтанных ремиссий на основе использования эндогенных механизмов защиты от разрушения и является главным путём вторичной профилактики обострений РС, его прогрессирующей и инвалидизации больных.

**Цель работы.** На основе собственного 25-летнего опыта современной инструментальной диагностики лечения больных РС показать возможность метаболической амплификации и антиноцицептивного воздействия, как способов продления клинической ремиссии данного заболевания.

**Материал и методы.** Обследовано 115 больных с клинически достоверным РС. Из них 10 – в дебюте заболевания и 53 – в состоянии клинической ремиссии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза (ВПРС). Выраженность клинической симптоматики не превышала 3-4 баллов по шкале EDSS (J. Kurtzke, 1983), длительность заболевания была не более 5 лет. Инструментальное обследование заключалось в производстве протонной магнитно-резонансной спектроскопии ( $^1\text{H MRS}$ ) у 63 больных в сравнении с данными здоровых волонтеров (25 чел.) (А. В. Поздняков, 2001) и суперпозиционным электромагнитным сканировании (СПЭМС) (Н.П. Меткин, 2005) головного мозга у 52 больных в фазе неустойчивой клинической ремиссии при рецидивирующе-ремитирующем течении РС (РРРС). Обследования проведены в амбулаторном режиме до и после комплекса лечебных мероприятий, выполняемых в течение 6 месяцев.

**Результаты исследования.** Для дебюта заболевания было характерно увеличение пика инозитола на спектрограмме (рис. 1) по сравнению со здоровыми лицами (рис. 2) на 25-75%. При ВПРС появлялся пик резонанса от суммарной фракции липидов мозга, что свидетельствовало о продолжающемся разрушении мембран клеток. При обследовании больных РС с помощью СПЭМС получены данные, указывающие на глубокие метаболические сдвиги, заключающиеся в лактат-ацидозе, тканевой гипоксии, вследствие нарушения функции каскада дыхательных ферментов убихинона и цитохрома, повышении перекисного окисления с появлением гидроперокси-соединений, в снижении функциональной активности нейротрансмиттеров (по плотности никотиновых и мускариновых ацетилхолиновых рецепторов, концентраций дофаминовых, адреналиновых, норадреналиновых и гистаминовых медиаторов, плотности рецепторов мозжечка и ствола мозга к 5-окситриптофану).

Наиболее яркие изменения касались снижения окислительного метаболизма митохондрий: Все изучаемые показатели электронотранспортной цепи (ЭТЦ) больных РС имели достоверные ( $p < 0,05$ ) отрицательные значения, т.е. их кривая на графике СПЭМС располагалась существенно ниже условных референтных значений: ЦХ а –  $3,0 \pm 0,05$  у.е. в 80%; ЦХ b –  $4,7 \pm 0,07$  в 79%; ЦХ с –  $3,1 \pm 0,06$  в 68% (цитохромы a,b,c); Со Q –  $2,9 \pm 0,04$  в 90% (убихинон, или коэнзим Q<sub>10</sub>) и ЦХ-С-окс (цитохром-С-оксидаза) –  $3,3 \pm 0,05$  в 85% случаев. Пики электромагнитного резонанса от рецепторов для серотонина и гистамина оказались выше изолинии на  $1,4 \pm 0,02$  в 61% случаев и  $4,1 \pm 0,02$  у.е. в 75% случаев ( $p < 0,05$  и  $0,01$  соответственно). Пики резонанса от рецепторов для норадреналина и дофамина были ниже изолинии на  $1,7 \pm 0,02$  в 93% случаев и  $1,9 \pm 0,03$  у.е. в 94% случаев ( $p < 0,001$  для обоих нейротрансмиттеров).

Учитывая полученные данные о дестабилизации мембран миелина начинающейся уже в дебюте заболевания и продолжающейся при клинически достоверном РС, о снижении окислительного метаболизма с нарушением каскада дыхательных ферментов митохондрий, о падении уровня катехоламиновой нейротрансмиттерной передачи и повышении гистаминовой нагрузки в тканях мозга, нами предложен и использован комплекс отечественных препаратов, ведущим из которых является инновационный мексидол (3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат), заявленный как антигипоксикант с антиоксидантным действием (ООО НПФ Фармасофт, Москва), а также отечественные средства, содержащие фосфатидилсерин (нейролецитин, олеопренейро), адаптогены симпатомиметического ряда (женьшень, кордицепс, элеутерококк), гомеопатический препарат убихинон композитум (Арнебия, Москва) и современные антигистаминные лекарства 4-го поколения – селективные ингибиторы антигистаминовых рецепторов H<sub>1</sub> (лоратадин, цетиризин), а при бронхоспазмах – блокатор лейкотриеновых рецепторов сингуляр. Мексидол назначался 44 пациентам в возрасте от 20 до 39 лет (25-ти женщинам и 19-ти мужчинам), страдающим в течение 3-х–5 лет ремитирующим и вторично-прогрессирующим РС (EDSS от 2,5 до 3,5 баллов) в условиях процедурного кабинета поликлиники внутривенно струйно медленно в течение 5-7 мин. утром в дозе 500 мг и внутримышечно вечером в дозе 250 мг с интервалом между введением препарата 8 часов в течение 14-ти – 21-го дня и далее в домашних условиях по 250 мг перорально 2 раза в день в течение 4-х месяцев.

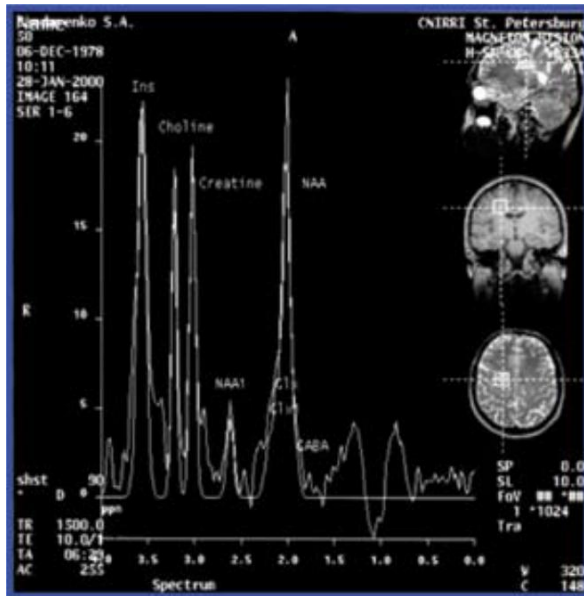


Рис. 1. Больной К., 25 лет, многоочаговый дебют РС. Выраженное увеличение пика резонанса от фосфатидилинозитола миелиновых мембран при ПМРС 1,5 Тс

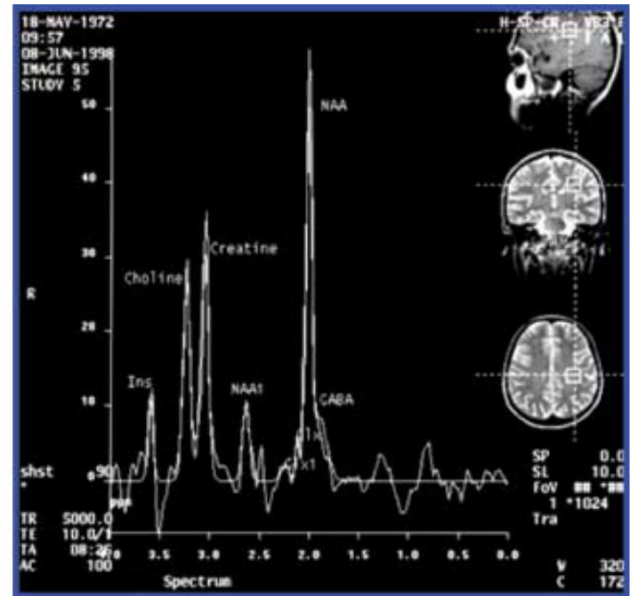


Рис. 2. Спектрограмма метаболитов головного мозга у здорового волонтера, 25 лет: инозитол (Ins), холин (Cho), креатин (Cr), N-ацетиласпартат (NAA), глутамин/глутамат (Glx1/Glx), гаммааминобутил (Gaba-ГАМК)

Таблица 1.

Некоторые механизмы пролонгации ремиссии рассеянного склероза по данным суперпозиционного электромагнитного сканирования мозга (M±т у.е.)

Параметры	до лечения, n=44	после лечения, n=44	здоровые, n=25
Убихинон	11,5±2,5	15,5±0,5*	19,4±3,0
Гидроперекиси	1,5±0,75	0,38±0,15**	0,0
Глутамат	320,0±45,0	250,0±7,5*	150,5±3,0
ГАМК	210,0±10,0	250,0±5,0*	255,0±

Примечание: под «параметрами» понимается плотность потока электромагнитного поля, характерная для данных функциональных элементов ткани в конечном её объёме. \* – p<0,05; \*\* – p<0,01

всех 44 больных назначенное лечение продолжалось в течение года. За этот период ни относительных, ни абсолютных обострений РС не наблюдалось.

**Обсуждение полученных результатов.** Снижение уровня активности убихинона в 90% случаев, повышение уровня инозитола в 75% случаев и в дальнейшем появление жирных кислот в тканях мозга свидетельствует выраженной митохондриальной дисфункции со снижением качества окислительного метаболизма и биоэнергетики выздоровления. Это соответствует и данным других авторов (С.В.Котов и др., 2015) о понижении уровня сукцинат- (анаэробный путь митохондриального окисления) и глицерофосфатдегидрогеназы (изменения обмена жирных кислот в митохондриях) в лимфоцитах крови. В настоящее время митохондриям отводится центральная роль в аксональной дегенерации при РС (Campbel G.R., 2015), а перспективной терапевтической стратегией считается использование антиоксидантов митохондриальной направленности (V.P. Skulachev et al., 2007). В комплексе лекарственных средств митохондриальной направленности нами включены мексидол, фосфатидилсерин (LeciPS), убихинон, что уже через 6 месяцев приводило к достоверному улучшению активности убихинона (табл. 1). Включение мексидола в сукцинатный (аминобутиратный) шунт Робертса позволяет амплифицировать (усилить) окислительный метаболизм, а вместе с потенцированием действия убихинона (убихинон композитум) улучшить и клеточное дыхание. Способность мексидола влиять на фосфолипидный состав мембран, в частности фосфатидилинозита, позволяет прогнозировать улучшение двигательной ацетилхолинзависимой функции нейронов, а вместе с потенцированием действия фосфатидилсерина (нейролецитин) и центральных механизмов памяти, концентрации внимания и бодрствования (Т.А. Воронина, 2016). Сочетание сукцината с LeciPS амплифицирует метаболический шунт Кеннеди, направленный на стабилизацию цитоплазматических мембран (А.И. Федин, 2015).

Глутаматная эксайтотоксичность является фундаментальным механизмом прогрессивности многих дегенеративных заболеваний, в том числе и РС. Мексидол подавляет развитие глутамат-индуцируемой нейротоксичности и железо-индуцируемого перекисного окисления (Л.Д. Лукьянова, 2000), что продемонстрировано нами

в виде снижения активности глутамата в условиях практически устранённого действия гидроперекисей (табл. 1). Принципиально важным является обнаруженный нами феномен ноцицептивной направленности патогенеза РС: (снижение плотности норадреналиновых и повышение плотности гистаминовых рецепторов клеток мозга). Поэтому необходимым являлось назначение адаптогенов аккуратного симпатомиметического действия в сочетании с длительным (до года) приёмом селективных ингибиторов гистаминовых рецепторов. Результатом этого воздействия явилось увеличение пула ГАМК-эргических нейронов (табл. 1), которые, как известно, являются промоторами и норадренергических и гистаминергических нейронов.

**Вывод.** Для пролонгации ремиссии рассеянного склероза необходим комплекс долговременных мероприятий метаболической и антиноцицептивной направленности.

#### Литература

- Шарко, Ж.-М. Болезни нервной системы / Ж.-М Шарко // СПб: Изд-во А. Траншеля. – 1876. – 348 с.
- Поздняков, А.В. Роль протонной магнито-резонансной спектроскопии в диагностике заболеваний головного мозга / А.В.Поздняков // Автореф. дисс...докт. мед. Наук. СПб. – 2001. – 32 с.
- Kurtzke, J.F. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) / J. F. Kurtzke // Neurology. – 1983.- V.33. – P.1444-1452
- Меткин, Н.П. Патент на изобретение №2290869. / Н. П. Меткин Заявка №20519763. Приоритет изобретения 24 июня 2005 г. Зарегистрировано в Госреестре изобретений РФ 10 января 2007 г. Срок действия патента 24.06. 2025 г.
- Котов, С.В. Митохондриальная недостаточность при рассеянном склерозе / С. В. Котов, О. П. Сидоров, Е.В. Бородатая // ЖНИП им. С.С.Корсакова.2015. – Т.15.- В.2. – С.61-62.
- Campbel, G.R. Центральная роль митохондрий в аксональной дегенерации при рассеянном склерозе / R. G. Campbel, J.T.Worrall, D.J. Mahad // Multiple Sclerosis Journal (rus), 2015.- Т.1. -№1.- С.102-108.
- Skulachev V.P. Mitochondria-targeted Antioxidants as a Prospective Therapeutic Strategy for Multiple Sclerosis. / V.P. Skulachev. E.K. Fetisova, B.V. Chernyak, G.A. Korshunova, M.S. Muntyan // Current Medicinal Chemistry. Doi: 10.2174/0929867324666170316114452.
- Воронина, Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике / Т. А. Воронина // РМЖ, Невро-логия, – 2016.-№7.- С.2-7.
- Федин, А.И. Окислительный стресс и его коррекция при неврологических болезнях / А.И.Федин // Журнал Ремедиум При-волжье, 2015. – №7. – С.28-30
- Лукьянова, Л.Д. Современные проблемы гипоксии / Л. Д. Лукьянова // Вестник РАМН.- 2000. – №9. – С.3-12