

## **ПУТИ К УЛУЧШЕНИЮ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ**

**Боярский А.А.**

*Харьковский национальный медицинский институт (61022, Харьков, проспект Ленина, 4), e-mail: [san\\_sanich7779@mail.ru](mailto:san_sanich7779@mail.ru)*

Рассеянный склероз является хроническим аутоиммунным заболеванием, при котором поражается миелиновая оболочка нервных волокон головного и спинного мозга. Рассеянным склерозом страдает более 2,5 млн жителей планеты, преимущественно женщины. Причины его возникновения неизвестны, но развитие заболевания провоцируют некоторые инфекции и отсутствие витамина D. При рассеянном склерозе Т-лимфоциты проникают через гематоэнцефалический барьер в головной мозг и верхний отдел спинного мозга, вызывая воспаление и потерю миелиновой оболочки нейронов. Лечение рассеянного склероза пока не разработано, тем не менее, уже сейчас можно предотвратить обострение заболевания, изменить течение болезни и облегчить симптомы. В последнее время сделаны серьезные шаги к успешной фармакотерапии рассеянного склероза.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, фармакотерапия

## **THE WAYS TO IMPROVE THE QUALITY OF PATIENT'S LIFE WITH MULTIPLE SCLEROSIS**

**Boyarskiy A.A.**

*Kharkiv national medical university (61022, Kharkiv, Lenina avenu, 4), e-mail: [san\\_sanich7779@mail.ru](mailto:san_sanich7779@mail.ru)*

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease that affects the myelin sheath of nerve fibers of the brain and the spinal cord. MS affects more than 2.5 million people worldwide , mostly women . Its cause is unknown, but the disease provoke some infections, and lack of vitamin D. In multiple sclerosis T- lymphocytes penetrate the blood-brain barrier into the brain and upper parts of spinal cord , causing inflammation and loss of myelin neurons. Treatment of multiple sclerosis has not yet been developed , however , it is already possible to prevent aggravation of the disease , alter the course of disease and alleviate the symptoms . Recently taken serious steps to successful drug therapy for multiple sclerosis

**The key words:** multiple sclerosis, pharmacotherapy

РС занимает третье по частоте место (после цереброваскулярной патологии и эпилепсии) среди заболеваний ЦНС. Выделяют 4 формы РС: рецидивирующе-ремиттирующая, вторично-прогрессирующая, первично-прогрессирующая и прогрессирующе-рецидивирующая [3]. У 80–85 % больных диагностируют рецидивирующе-ремиттирующую форму заболевания; в 10–15 % случаев выявляют первично-прогрессирующий РС, характеризующийся неуклонным ухудшением неврологической симптоматики без выраженных обострений и периодов ремиссии; у 5 % больных — прогрессирующе-рецидивирующую форму РС. Кроме того, многие эксперты выделяют злокачественную, быстро прогрессирующую форму РС. Установлено, что рецидивирующе-ремиттирующая форма заболевания через 10 лет трансформируется во вторично-прогрессирующую у 50 % пациентов, через 15 лет — у 70 % больных и через 25 лет — у 85 % пациентов [6].

Полученные за последние десятилетия новые данные в понимании патогенеза РС обосновывают необходимость усовершенствования методов патогенетической, репаративной и симптоматической терапии, разработки новой агрессивной стратегии лечения, предусматривающей:

- раннее начало лечения больных;
- влияние на основные звенья патогенеза и на провоцирующие факторы на ранних этапах развития РС и воздействие на периоды активации воспалительного процесса при ремиттирующем течении заболевания;
- индивидуальный подбор доступных лекарственных препаратов;
- применение модифицирующей, превентивной терапии, увеличение дозы существующих иммуномодуляторов;
- назначение комбинированной терапии с использованием иммуномодуляторов и лекарственных препаратов, влияющих на нейродистрофический процесс, обладающих нейропротекторным и репаративным действием;
- длительное проведение медикаментозной терапии с учетом полученного клинического эффекта.

При лечении обострений и прогрессирующем течении рассеянного склероза применяют кортикостероидные (КС) препараты, АКТГ и его аналоги.

Это преднизолон, метилпреднизолон, метипредмедрол, метилпреднизолон сулцинат Na, дексаметазон, кортизол. Указанные препараты сокращают длительность и выраженность воспалительного процесса, обладают иммуносупрессивным действием. При лечении обострений и прогрессирующем течении рассеянного склероза применяют кортикостероидные (КС) препараты, АКТГ и его аналоги.

Механизмы иммуносупрессивного действия заключаются в уменьшении содержания активированных иммунокомпонентных клеток, влиянии на клеточный иммунитет, уменьшении образования аутоантител. Противовоспалительное действие связано прежде всего со снижением проницаемости сосудов и ГЭБ за счет торможения синтеза простагландинов. Вследствие снижения проницаемости эндотелия капилляров улучшается микроциркуляция и уменьшается экссудация лейкоцитов и других клеток в очаге воспаления. Описан антиоксидантный эффект КС (метилпреднизолон), который связан с подавлением перекисного окисления липидов. А это в свою очередь способствует

стабилизации мембран миелиновой оболочки и клеток микрососудистого русла. АКТГ и его синтетические аналоги (Тетракозактид) обладают нейротрансмиттерным эффектом.

Оптимальный эффект КС и АКТГ достигается правильно подобранной схемой введения и дозой препаратов. Наиболее целесообразна пульс-терапия высокими дозами КС внутривенно с последующим постепенным снижением дозы. Длительное назначение высоких доз вызывает много побочных эффектов, связанных с минералкортикоидными свойствами КС. В связи с этим более предпочтительно лечение препаратами метилпреднизолона, так как он более активен в плане глюкокортикоидных эффектов и менее — в плане минералкортикоидной активности. Метилпреднизолон наиболее безопасен в отношении ulcerогенного воздействия, реже вызывает Синдром гиперкортицизма (синдром Кушинга) и психические расстройства, артериальную гипертензию, гипертрихоз. При лечении КС необходимо учитывать фармакодинамику. Период полураспада преднизолона и метилпреднизолона — 18 — 36 ч, дексаметазона — 36 — 72 ч. Необходимо также учитывать физиологический суточный ритм секреции КС. Прием препарата в утренние часы оказывает меньшее угнетение эндогенной секреции и в меньшей степени снижает функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, поэтому больной должен получать всю суточную дозу препарата между 6 и 10 ч утра через день.

Пульс-терапия преднизолоном или препаратами метилпреднизолона применяется по следующей схеме: 1000 мг препарата внутривенно капельно в 250 мл физиологического раствора через день, на курс 3 — 5 введений в зависимости от тяжести обострения. После этого целесообразно назначение препарата per os в дозе 1 мг на 1 кг массы тела больного в сутки. Эта доза принимается в утренние часы через день с постепенным снижением по 5 мг через день. Либо после внутривенного капельного введения метилпреднизолона лечение продолжается депо-медролом 80 мг внутримышечно 1 раз в неделю в течение 8 нед.

Другие схемы лечения рассеянного склероза КС.

Синтетический аналог АКТГ (тетракозактид) целесообразно назначать больным с обострением средней или легкой степени. Схема лечения: 1 мл препарата вводится внутримышечно 3 дня подряд, затем в той же дозе через 2 дня на 3-й. Общий курс лечения: 10 — 15 — 20 инъекций в зависимости от выраженности обострения и получаемого эффекта.

В ряде случаев при тяжелой эксацербации после курса лечения КС целесообразно назначение тетракозактида.

При первично или вторично прогрессирующем рассеянном склерозе наряду с КС применяют цитостатики, такие как азатиоприн, кладрибин (англ.), метотрексат, циклофосфамид. Однако, учитывая выраженные побочные действия этих препаратов, связанные с угнетением костномозгового кроветворения, их назначение оправдано при КС-резистентных формах рассеянного склероза. При тяжёлом, прогрессирующем течении заболевания возможно сочетание КС и цитостатиков.

#### Терапия, изменяющая течение заболевания

Для обозначения этой группы препаратов используются различные названия: препараты изменяющие течение заболевания (ПИТРС), препараты модифицирующей терапии (англ. Disease modifying therapy). Все они влияют тем или иным образом на иммунную систему пациента и относятся к патогенетической терапии, однако не являются средствами излечения или предотвращения развития болезни.

В настоящее время для патогенетического лечения рассеянного склероза в мире зарегистрированы шесть препаратов изменяющих течение заболевания (ПИТРС). Три из них относятся к группе интерферонов бета. Это интерфероны-бета 1а (Авонекс, производимый фирмой Биоген, Ребиф, производимый фирмой Мерк-Сероно), Бетфер –1а, производимой фирмой ОАО «Биофарма» и интерферон бета 1б (Бетаферон — фирма Байер-Шеринг Фарма, Бетфер –1б, производимой фирмой ОАО «Биофарма», Ронбетал - первый российский биоаналог производства ЗАО «Биокад»). Кроме того, для лечения рассеянного склероза применяется синтетический полимер четырёх аминокислот — глатирамера ацетат (Копаксон, фирмы Тева), цитостатик митоксантрон и препарат моноклональных антител к молекулам интегринов — натализумаб (коммерческое название Тисабри, фирма Биоген). В России зарегистрированы все эти препараты. Все препараты в контролируемых клинических исследованиях показали эффективность в плане уменьшения частоты обострений при ремитирующем рассеянном склерозе, кроме того, для Бетаферона и митоксантрона показана возможность замедлять нарастание инвалидизации при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе. Ни один из препаратов не оказывает значимого влияния на больных с первично-прогрессирующим типом течения. Бетаферон вводится подкожно через день, ребиф — подкожно три раза в неделю, авонекс — 1 раз в неделю внутримышечно, копаксон — подкожно ежедневно, тисабри — внутривенно 1 раз в месяц, митоксантрон — внутривенно по специальной схеме. Митоксантрон и тисабри являются более мощными иммунодепрессантами, чем копаксон и интерфероны бета и более эффективно могут подавлять воспалительные

процессы в ЦНС при рассеянном склерозе, однако их применение лимитируется возможностью развития серьёзных побочных эффектов — кардиотоксичности для митоксантрона и прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии для тисабри. К основным побочным эффектам применения интерферонов бета относится гриппоподобный синдром (повышение температуры тела, ломота в мышцах, суставах, слабость, разбитость), а копаксона — местные реакции и генерализованная постинъекционная реакция (одышка, сердцебиение, коллаптоидное состояние).

#### Экспериментальные препараты

В настоящее время Минздравсоцразвитием планируется одобрения препарата для лечения рассеянного склероза Алемтузумаб, российское зарегистрированное название Кэмпас (англ.)русск.(Campath®, Alemtuzumab). Алемтузумаб в настоящее время используется для лечения хронического лимфолейкоза, это моноклональные антитела против клеточных рецепторов CD52 на Т-лимфоцитах и В-лимфоцитах. У пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза на ранних стадиях Алемтузумаб оказался более эффективным, чем интерферон бета 1а (Ребиф), но при этом чаще наблюдались тяжелые аутоиммунные побочные эффекты, такие как иммунная тромбоцитопеническая пурпура, поражение щитовидной железы и инфекции.

#### Симптоматическое лечение

Для уменьшения спастичности больным индивидуально подбирают препарат и эффективные дозы. На сегодняшний день имеются следующие препараты, уменьшающие мышечную гипертонию: баклофен, лиоресал, толперизон, тизанидин. В тяжёлых случаях эффект может быть достигнут сочетанием этих препаратов, комбинацией одного из них с препаратами бензодиазепинового ряда или с немедикаментозными методами лечения (рефлексотерапия, гипербарическая оксигенация).

Для лечения гиперактивности мочевого пузыря применяют толтеродин-альфа-тарترات — антагонист мускариновых рецепторов, оксибутинин (антихолинергический препарат). Действие этих препаратов селективно для мочевого пузыря.

В ряде случаев удаётся добиться уменьшения степени выраженности двигательных пирамидальных нарушений введением препарата Левокарнитин внутривенно капельно.

Нарушения координации и мозжечковый тремор уменьшаются при длительном лечении глицином в сочетании с небольшими дозами б-блокаторов и трициклических антидепрессантов, витамином В6.

При снижении интеллектуально-мнестических функций назначают курсы лечения семаксоминтраназально.

#### Лечение рассеянного склероза стволовыми клетками

Одним из перспективных методов лечения РС многие эксперты считают высокодозной иммуносупрессивной терапии (ВИСТ) с аутологичной трансплантацией кроветворных стволовых клеток (ТКСК) (ВИСТ+ТКСК). ВИСТ+ТКСК впервые использована для лечения РС в 1995 году [7]. Применение метода было основано на концепции иммунологической реконструкции после полной или практически полной эрадикации aberrантной иммунной системы, являющейся причиной заболевания. Экспериментальные трансплантации, выполненные на животных с индуцированным аутоиммунным энцефаломиелитом в качестве модели РС, продемонстрировали, что глубокая и длительная иммуносупрессия с последующей трансплантацией аллогенных, сингенных или псевдоаутологичных стволовых кроветворных клеток может остановить прогрессирование заболевания. Для эрадикации иммунной системы были предложены режимы кондиционирования, применяющиеся для лечения лимфом и лейкозов, включающие высокодозную химиотерапию (кармустин/этопозид/цитозар/мелфалан или бусульфан/циклофосфамид) или тотальное облучение тела.

Для восстановления кроветворной и иммунной систем применялись аутологичные стволовые кроветворные клетки, очищенные от Т-лимфоцитов, или чистая фракция CD34+-клеток. Было сделано предположение, что эрадикация аутореактивных клонов с последующей реконституцией иммунной системы в присутствии аутоантигенов может вызвать наряду с остановкой воспаления качественные изменения с развитием последующей глубокой толерантности к собственным антигенам.

В ряде центров Европы, России, Израиля, Китая, США, Канады, Австралии и Латинской Америки использовали ВИСТ+ТКСК для лечения РС. В настоящее время в мире выполнено более 700 трансплантаций больным с различными формами РС и получены впечатляющие результаты длительного положительного эффекта трансплантации. Безопасность и эффективность метода изучены в международных многоцентровых исследованиях. Следует отметить, что настороженное отношение неврологического сообщества к ВИСТ+ТКСК во многом связано с опасениями рисков летальности при применении данного метода лечения у больных РС. Согласно отчетам Европейской группы трансплантации костного мозга (ЕВМТ)

летальность, связанная с трансплантацией, составила 6 и 5,3 % при анализе 85 и 185 случаев соответственно. В настоящее время она варьирует от 0 до 4 % в различных центрах. Данный факт является результатом более тщательного отбора пациентов, проведением ТКСК у молодых и менее инвалидизированных больных, а также отказом от режимов кондиционирования высокой интенсивности и слишком интенсивной (ex vivo + in vivo) деплеции лимфоцитов[4, 5].

Как показывают результаты международных клинических исследований, ВИСТ+ТКСК позволяет полностью остановить прогрессирование заболевания у большинства пациентов.

Наиболее впечатляющий эффект продемонстрирован при так называемом злокачественном варианте течения РС, который имеет быстрое агрессивное течение и является резистентным к любым вариантам стандартной терапии. В таких случаях проведение ТКСК являлось терапией спасения и приводило к значительному улучшению и длительной стабилизации заболевания. Так, в исследовании Е. Krasulova и соавт. изучены результаты трансплантации у 31 больного с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом. Длительность наблюдения после ТКСК составила в среднем 48 мес. (24–72 мес.). Индекс EDSS до трансплантации колебался от 5,0 до 7,5. У большинства больных после трансплантации наблюдали либо стабилизацию в течении заболевания, либо клиническое улучшение. Летальных исходов зарегистрировано не было. Высокая эффективность ВИСТ+ТКСК была также показана и в исследовании L. Su и соавт., в котором оценивали результаты трансплантации у 15 пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом и индексом EDSS 3,5–7,5 балла. Выживаемость без прогрессирования заболевания в течение 49 мес. составила 63,8 %.

Анализ современных подходов к терапии рассеянного склероза свидетельствует об отсутствии на сегодняшний день "золотого стандарта" в лечении данного заболевания. В этих условиях предпочтение следует отдавать тем методам, эффективность которых доказана клиническими испытаниями. В свете этого, особого внимания заслуживает метод высокодозной терапии с трансплантацией кроветворных стволовых клеток, как позволяющий достичь высокой частоты стабилизации или улучшения в течении заболевания при отсутствии необходимости в поддерживающем лечении. Исследования, посвященные изучению новых методов лечения рассеянного склероза, продолжают во многих странах.

#### Список литературы

1. Корочкин Л.И. // Онтогенез. 2003. Т.34, N 3. С. 164-166.
2. Опыт первых трансплантаций стволовых кроветворных клеток при рассеянном склерозе. / Клиническая онкология и гематология N4 2001 (Журнал Новосибирского

общества клинических онкологов и онкогематологов) 10-17/36 / А.А. Новик, А.Н. Богданов, М.М. Одинак, С.В. Волошин, Г.Н. Биссага

3. Трансплантация костного мозга в клинике внутренних болезней. / Клиническая медицина и патофизиология, СПб № 2, 1997 г. 120/6 / А.А. Новик, А.Н. Богданов
4. Трансплантация периферических стволовых кроветворных клеток у больных с рассеянным склерозом. / V-Всероссийская научно-практическая конференция "Актуальные вопросы диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении" СПб 26-27.04.2001 (105) / Новик А.А., Одинак М.М., Бисага Г.Н., Новицкий А.В.
5. Burt RK, Traynor AE, Cohen B et al. T cell-depleted autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: report on the first three patients. Bone Marrow Transplant 1998; 21(6): 537-41
6. Burt RK, Traynor AE, Cohen B et al. T cell-depleted autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: report on the first three patients. Bone Marrow Transplant 1998; 21(6): 537-41
7. Burt RK, Traynor AE, Cohen B et al. T cell-depleted autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: report on the first three patients. Bone Marrow Transplant 1998; 21(6): 537-41