

Рассеянный склероз под контролем

Рассеянный склероз (РС)

– это тяжелое аутоиммунное демиелинизирующее нейродегенеративное заболевание

В возникновении иммунного воспаления ключевая роль отводится Т-клеткам. В роли антигена предполагается участие вирусных белков, подобных структурным аутоантигенам нервных клеток. Антигены, связанные с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса на мембране антигенпрезентирующих клеток (В-клетки), распознаются CD4+ Т-клетками. Далее события развиваются следующим образом:

- ↓ активация аутореактивных Т-хелперов 1-го типа (Th1) на периферии
- ↓ проникновение Th1 в центральную нервную систему (ЦНС) через поврежденный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)
- ↓ реактивация Th1 аутоантигенами (белками миелина) в ЦНС
- ↓ высвобождение воспалительных цитокинов и других веществ

в ЦНС – демиелинизация, гибель олигодендроцитов и аксонов

Важную роль в иммунопатогенезе РС играют В-клетки, которые презентуют антигены Т-клеткам, секретируют про- и противовоспалительные цитокины, продуцируют аутоантитела.

Варианты клинического течения РС



Согласно новой классификации, выделяют:

- ◆ неактивный РС (без обострений и признаков активности РС по данным магнитно-резонансной томографии [МРТ])
- ◆ активный РС (наличие обострений или признаков активности РС по данным МРТ)
- ◆ РС с прогрессированием
- ◆ РС без прогрессирования

Результаты исследования Gabriel Arellano и соавт. позволили предположить, что по мере прогрессирования РС от клинически изолированного синдрома (КИС) к РРС и ППРС иммунный ответ эволюционирует от пропорционально доминирующего Th1-ответа до Th17-ответа. В свою очередь при переходе ППРС во вторично-прогрессирующую форму может доминировать поляризация Т-хелперного иммунного ответа в сторону Th17-фенотипа. Эти результаты подтвердили полученные ранее данные о значимом снижении уровня интерферон-гамма (IFN-γ, Th1-цитокин) у пациентов с ВПРС и ППРС и значимом повышении уровня интерлейкина-17 (IL-17, Th17-цитокин) у пациентов со ВПРС по сравнению с пациентами с РРС, а также об отсутствии ответа на IFN-β у пациентов с Th17-фенотипом РРС.

Современные подходы к лечению РС

Способов излечения РС не существует. Основная цель лечения современными препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), заключается в сдерживании развития заболевания путем уменьшения воспаления, повреждения миелиновых оболочек и снижения частоты обострений. В связи с гетерогенностью заболевания единая мишень для терапевтического воздействия отсутствует (см. рис. 1).

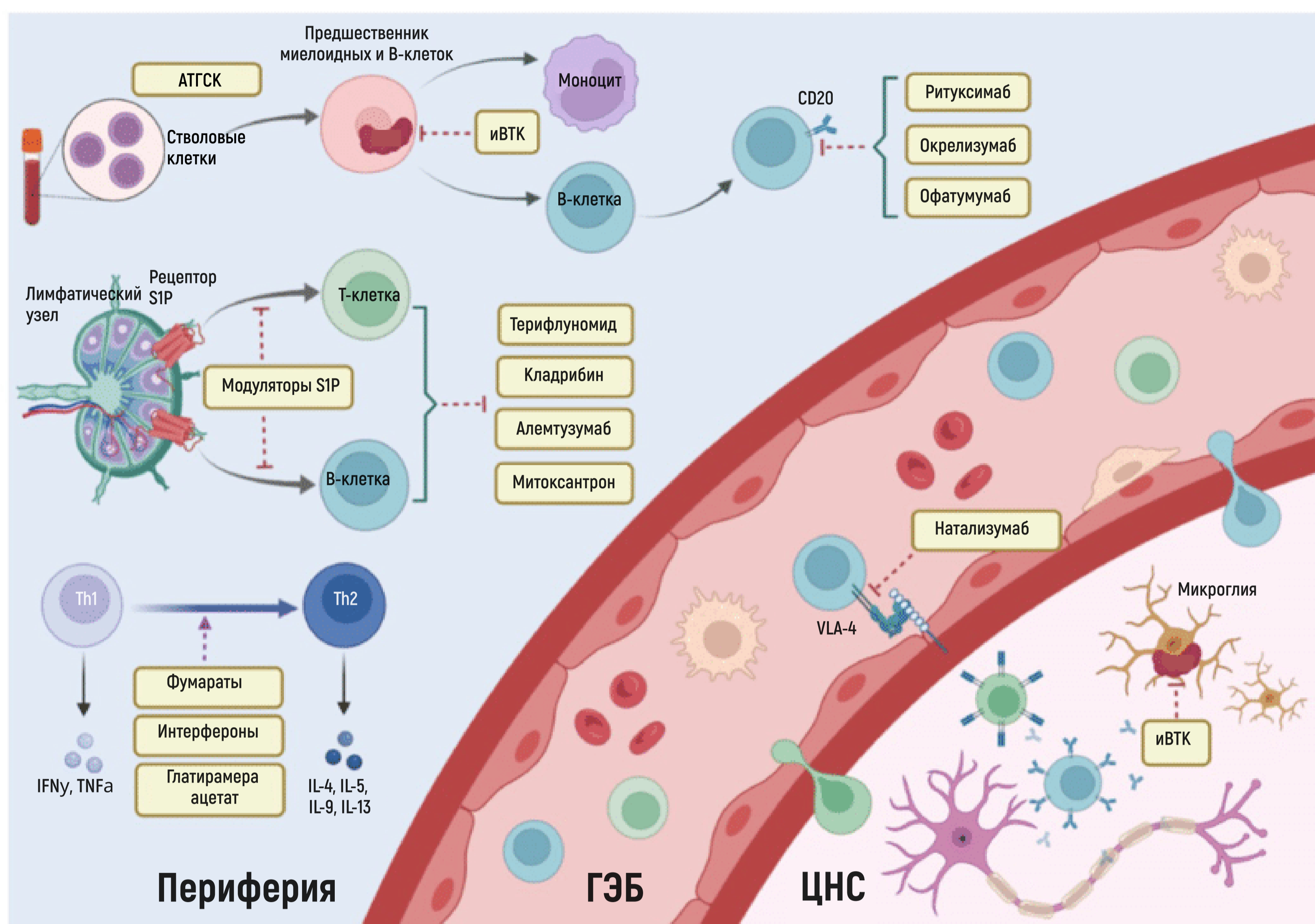


Рис. 1. Механизм действия ПИТРС

Сокращения: АТГСК, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; иВТК, ингибиторы тирозинкиназы Брутона; VLA-4, интегринный рецептор подсемейства β₁-интегринов

Группы препаратов, применяемых для лечения РС

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ

Иммуномодулирующие препараты

- ◆ Интерфероны (ИФН): низкодозный β-ИФН-1a (внутримышечно – в/м) и высокодозные β-ИФН-1a или β-ИФН-1b (подкожно – п/к), пегилированный интерферон (п/к 1 раз в 2 нед)
- ◆ Глатирамера ацетат (п/к)
- ◆ Диметилфумарат (п/к)

Ингибитор пролиферации Т-клеток

Терифлуноמיד (см. рис. 2)

ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РС

- ◆ Финголимод (см. рис. 2) – секвестрация лимфоцитов и предотвращение миграции клеток в ЦНС путем связывания с S1P-рецепторами подтипов 1, 3, 4, 5
- ◆ Сипонимод (см. рис. 2) – связывание с S1P-рецепторами подтипов 1, 5
- ◆ Кладрибин (см. рис. 2) – оказывает цитотоксические эффекты в отношении Т- и В-клеток, ингибируя синтез ДНК (быстрое и стойкое снижение числа CD4+ и CD8+ Т-клеток, влияние на CD19+ В-клетки менее выражено)

Моноклональные антитела

- ◆ Натализумаб – препятствует миграции иммунных клеток через эндотелий сосудов в очаги воспаления в ЦНС путем блокирования интегринов α4
- ◆ Алемтузумаб – связывается с белком CD52, расположенным на поверхности зрелых Т-клеток, В-клеток, естественных киллеров, моноцитов и макрофагов, вызывая их гибель. В результате резкого сокращения числа активированных CD52+ клеток происходит снижение активности РС
- ◆ Анти-В-клеточная терапия – окрелизумаб (внутривенно – в/в), офатумумаб (п/к) – связываясь с рецепторами CD20 на поверхности зрелых В-лимфоцитов, вызывает их разрушение

Неспецифические иммунодепрессанты

Митоксантрон (цитостатик; повышает риск развития лейкоза и инфекций), микофенола мофетил, циклоспорин, циклофосфамид

Другие существующие методы лечения

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток – реконституция иммунной системы

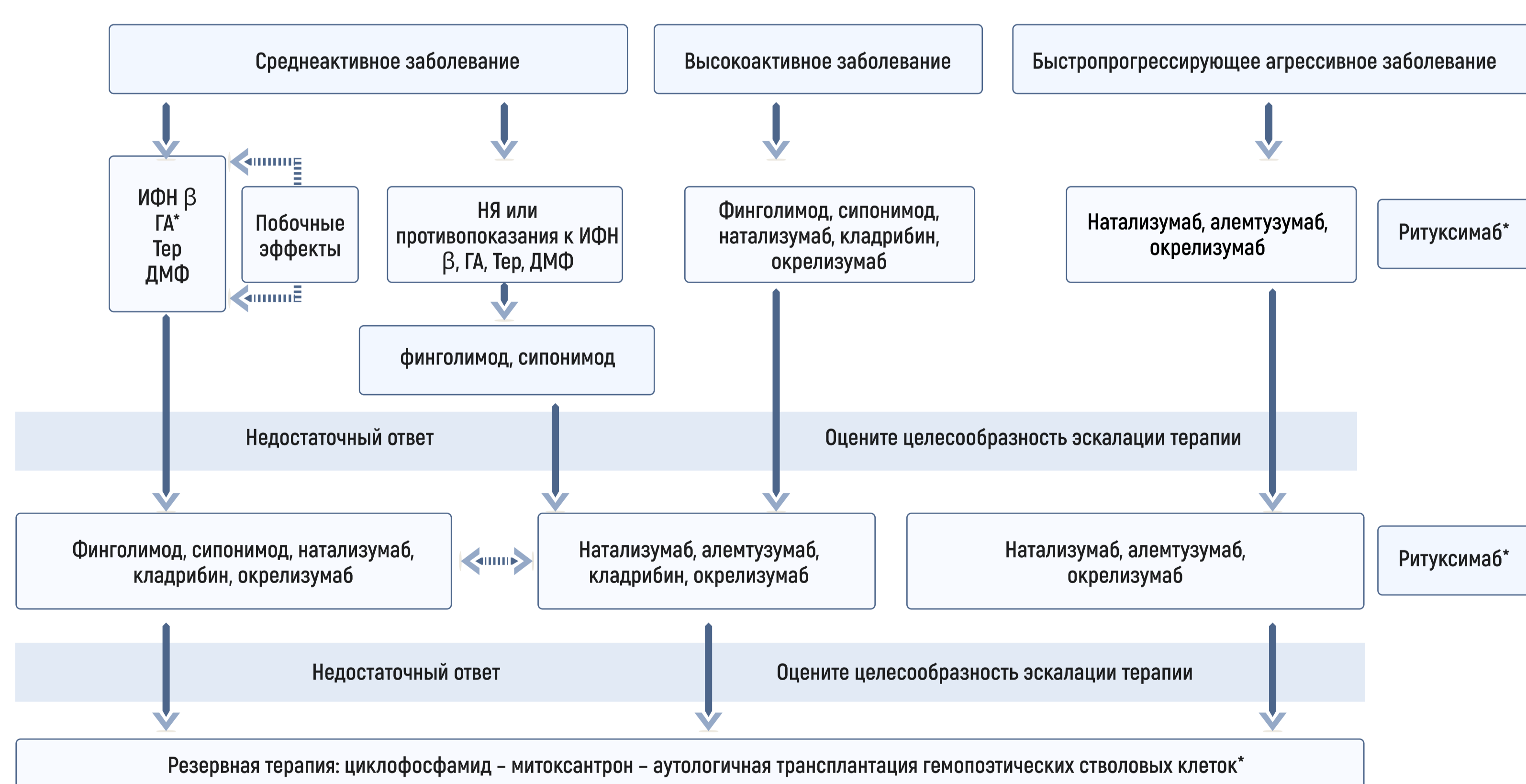
Исследуемые препараты

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК) (см. рис. 2) – двойные ингибиторы активации В-клеток и миелиодных клеток. Подавляют пролиферацию активированных (в том числе аутоагрессивных) В-клеток и вызывают истощение В-клеточного пула, что приводит к затуханию аутоиммунитета и стабилизации течения заболевания. Могут успешно подавлять избыточную активацию микроглии при прогрессирующих формах РС

Высокоэффективные инъекционные и внутривенные препараты

Недавно опубликованы результаты фундаментального исследования, согласно которым блокировка интегрин альфа-3 (ITGA3), расположенного на поверхности Th17-клеток, избирательно препятствует прохождению Th17-клеток в головной мозг через ГЭБ, позволяя другим Т-клеткам проникать в ЦНС и защищать организм от патогенных микроорганизмов.

Метаанализы различных ПИТРС показали, что применение моноклональных антител является одним из наиболее эффективных методов лечения РС, при этом β-ИФН-1a в целом продемонстрировал наиболее низкую эффективность и менее благоприятный профиль безопасности по сравнению с другими ПИТРС.



Сокращения: * – вне зарегистрированных показаний; ГА – глатирамера ацетат; Тер – терифлуноמיד; ДМФ – диметилфумарат.

Рис. 2. Алгоритм лечения РС, разработанный MENACTRIMS (Комитет стран Ближнего Востока и Северной Африки по изучению и лечению рассеянного склероза)

В когортных исследованиях было продемонстрировано, что раннее назначение ПИТРС замедляет наступление инвалидности. Предполагают, что раннее применение высокоэффективных ПИТРС в большей степени замедляет нарастание инвалидизации по сравнению с традиционными препаратами.

Терапия иммунной реконституции

Традиционными подходами к лечению РС являются:

- ◆ эскалация – начало лечения с более безопасных препаратов с переходом в случае их неэффективности к более агрессивным;
- ◆ индукция – первоначальное агрессивное воздействие на иммунную систему с дальнейшим переходом на более безопасное лечение ПИТРС 1-й линии.

Недавно был предложен новый подход, названный терапией иммунной реконституции. В отличие от непрерывной поддерживающей терапии он основан на коротких курсах лечения препаратами, вызывающими истощение иммунных клеток (алемтузумаб, окрелизумаб, кладрибин). При восстановлении популяции лимфоцитов из клеток-предшественников происходит смена клонов клеток и снижается активность аутоиммунного процесса. Эффективность лечения сохраняется длительное время после отмены препарата. Клиническая и радиологическая ремиссия может продолжаться более 8 лет.

Таким образом, несмотря на невозможность полного излечения, современные ПИТРС позволяют замедлить прогрессирование и достигнуть длительной ремиссии РС. Мишеней для разработки новых препаратов, способных затормозить, а в идеале и остановить патологический процесс.

Список литературы

1. Рассеянный склероз: современное состояние проблемы (обзор литературы) / Ф.В. Багинский [и др.]. Проблемы здоровья и экологии. 2010;3:75-81.
2. Мирошникова В.В., Саранов А.А., Аракелян А.С., Рыбак В.А. Современная терапия рассеянного склероза. Лекарственный Вестник. 2013;том №7. 1(49):20-35.
3. Arellano G, Acuna E, Reyes LI, et al. Th1 and Th17 Cells and Associated Cytokines Discriminate among Clinically Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis Phenotypes. Front Immunol. 2017;8:753.
4. Esendagli G, Kurne AT, Sayat G, et al. Evaluation of Th17-related cytokines and receptors in multiple sclerosis patients under interferon beta-1 therapy. J Neuroimmunol. 2013;255(1-2):81-4. doi:10.1016/j.jneuroim.2012.10.009
5. Gironi M, Saresella M, Rovaris M, et al. A novel data mining system points out hidden relationships between immunological markers in multiple sclerosis. Immun Ageing. 2013;10(1):1. doi:10.1186/1742-4933-10-1
6. Yang JH, Rempie T, Whitmire N, et al. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. Frontiers in Neurology. 2022;13:824926. DOI: 10.3389/fneur.2022.824926. PMID: 35720070; PMCID: PMC9205455.
7. Li H, Hu F, Zhang Y, Li K. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network metaanalysis. J Neurol. 2020;267:3489-98. doi: 10.1007/s00415-019-09395-w
8. Conway D, Hersh C, Wang M, et al. Treatment failure in patients with multiple sclerosis initiating frequently used first line therapies. Poster presentation at the 8th joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting, MSWashingtonDC Virtual, 2020. P0409
9. Iaffaldano P. Early intensive MS treatment yields better outcomes than escalation approach. Poster presentation at the 8th joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting, MSWashingtonDC Virtual, 2020.
10. Бойко А.Н. Выбор оптимального препарата для лечения рассеянного склероза. Медицинский Совет. 2015;(5):78-79. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-5-7-18
11. Бойко А.Н., Хачанова Н.В., Мельников М.В. и др. Новые направления иммунокоррекции при рассеянном склерозе. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(2):103-109. https://doi.org/10.17116/jneuro20201202103