



Возможности совместного применения однаправленных препаратов «нуклео - цмф форте» и «пк-мерц» в терапии рассеянного склероза

Юрий Дмитриевич Губарев

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и восстановительной медицины, Белгородский государственный национальный исследовательский университет

Евгений Александрович Яценко

Ассистент кафедры нервных болезней и восстановительной медицины, Белгородский государственный национальный исследовательский университет

Жанна Юрьевна Чефранова

Доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и восстановительной медицины медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет

Аннотация

Рассеянный склероз – мультифакториальное аутоиммунное заболевание, поражающее головной и спинной мозг, требующее применения в терапии лекарственных средств одновекторного действия. На группе пациентов нами был применен препарат «Нуклео - ЦМФ форте», который обеспечивает фосфатные группы, необходимые для объединения моносахаридов с церамидами для образования цереброзидов и фосфатидных кислот, которые составляют основу сфингомиелина и глицерофосфолипидов. Вторым препаратом выбора стал «ПК-мерц», блокирующий глутаматные NMDA-рецепторы являющиеся ведущими в патогенезе аксональной дегенерации. Данный выбор обусловлен непосредственным воздействием на процессы демиелинизации с одной стороны, и опосредованным воздействием препарата «ПК-мерц», направленным на снижение дегенеративных процессов в глиальной ткани, принимающих участие в синтезе миелина, с другой стороны. Были проведены клинические исследования у 15 больных, страдающих вторично-прогредиентным течением рассеянного склероза, разделенных на две группы. В 1 группу вошли 8 человек, получающих традиционную терапию (гормоны, антиагреганты витамины группы В), во 2 группу -7 человек, в схему традиционного лечения были включены препараты «ПК-мерц» в разовой дозе 100мг. (суточная доза 300мг.) -30 дней и «Нуклео - ЦМФ форте» по 2 капсулы в сутки, в течение 30 дней. Нами высказано предложение, что однаправленное действие в одной системе разных групп препаратов, влияющих на процессы

Юрий Дмитриевич Губарев, Евгений
Александрович Яценко и другие.
"Возможности совместного применения
однонаправленн..."



демиелинизации и аксональной дегенерации при рассеянном склерозе, возможно, имеют больше шансов на повышение эффективности терапии.

Ключевые слова: одновекторное действие, рассеянный склероз, терапия



Актуальность.

Несмотря на новые методы лечения рассеянного склероза (РС), проблема остается очень актуальной на сегодняшний день потому, что рассеянным склерозом заболевают люди очень молодого возраста. Средний возраст начала заболевания – 17-25 лет. Во-вторых, больных рассеянным склерозом очень много; по всей России около 200 000. В-третьих, эта болезнь быстро инвалидизирует пациентов, а это означает, что еще совсем молодые люди становятся нетрудоспособными. И в четвертых, это семейная проблема – вся семья вынуждена подстраиваться под режим дня больного, ведь таким пациентам нужен постоянный уход. Поэтому очень актуальны социальные проблемы, связанные с инвалидизацией. Фундаментальные исследования в области молекулярной биологии, иммунологии, генетики в последние годы позволили достигнуть значительного прогресса в понимании механизмов развития патологического процесса при РС[5] и создания новых высокотехнологичных фармакологических препаратов, стоимость которых достигает сотни тысяч. В то время, как комбинирование применение однаправленных по действию, но разновекторных препаратов способно повысить эффективность лечения без значительного повышения затрат. **Этиология и патогенез.** РС является мультифакториальным заболеванием, развитие которого обусловлено взаимодействием факторов внешней среды (вируса и/или другого патогена и географических факторов) и наследственной предрасположенности, реализуемой полигенной системой, включающей особенности иммунного ответа и определенного типа метаболизма[1].

Среди наиболее убедительных доказательств участия иммунной системы в патогенезе РС можно привести: 1) наличие в мозге, ликворе и крови больных активированных иммунокомпетентных клеток; 2) повышение уровней экспрессии молекул адгезии и антиген-представления в «острых» бляшках РС; 3) выделение из ткани мозга, ликвора и крови больных клонов и линий клеток, сенсibilизированных к антигенам миелина; 4) повышенная локальная продукция 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; 6) ассоциация повышенного риска РС с гаплотипом HLA-DR-2 (Dw2) и другими генами иммунной системы (Zweiman B., Lisak R.P., 1986; Dhib-Jalbut S., McFarlin D.E., 1990; Wucherpfennig K.W. et al., 1991) [2].

Патогенез РС складывается из комплекса иммунопатологических и патохимических реакций, развивающихся в нервной системе. Считается, что иммунные процессы индуцируются антигенными структурами ЦНС и прежде всего - основным белком миелина и гликопротеином миелина - макромолекулами олигодендроцита. Активация анергичных Т-лимфоцитов на периферии (вне ЦНС) является первым этапом иммунопатогенеза РС. Заметим, что клоны аутореактивных Т-лимфоцитов, реагирующих с собственными антигенами ЦНС, присутствуют и у здоровых людей, но в минимальных количествах и в неактивном состоянии [3].

Иммунологические изменения при РС проявляются отклонениями клеточного и гуморального иммунитета. Со стороны клеточной реактивности определяются: снижение содержания Т-клеток супрессоров, подавление Т-клеточного ответа на митогены, невысокий потенциал НК-клеток и изменение продукции интерферонов, увеличение цитотоксичности мононуклеарных клеток, изменения в системе интерлейкинов.

На следующем этапе патологического процесса аутореактивные Т-лимфоциты проникают в ЦНС посредством увеличения экспрессии молекул адгезии, присоединения к эндотелиальным клеткам и перехода через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Дальнейшая активация Т-лимфоцитов проходит с участием молекул ко-стимуляции. Антигенами-мишенями являются белки и липиды миелина. Активированные Т-клетки и вторично вовлеченные в процесс макрофаги и клетки микроглии выделяют различные провоспалительные цитокины, которые обладают способностью индуцировать адгезивные рецепторы на эндотелиальных и иммунных клетках, а также усиливать миграцию соответствующих иммунокомпетентных клеток в очаг возникшего воспаления. Активность воспаления коррелирует с уровнем плотности адгезивных молекул. В процесс также включаются В-лимфоциты и синтезируемые ими антитела [4].

Юрий Дмитриевич Губарев, Евгений Александрович Яценко и другие.
"Возможности совместного применения
однаправленн..."



Воспалительный процесс в ЦНС сопровождается значительным повышением проницаемости ГЭБ, отеком ткани, депозицией фибрина и других макромолекул из крови в ткань и т.д. Это дополнительно способствует срыву толерантности к мозговым антигенам и активации новых групп сенсibilизированных клеток. При слабости механизмов контроля любые изменения гомеостаза, приводящие к повышению проницаемости ГЭБ (например, стресс) могут стимулировать развитие аутоиммунных реакций. При этом может происходить изменение свойств антигенов миелина, образование новых антигенов, нарушение нейроэндокринной регуляции иммунитета. Цитокины, комплемент, гистамин и серотонин, простагландины и лейкотриены, коагуляционный каскад - все отчетливо влияют на проницаемость ГЭБ. Повышение проницаемости ГЭБ при РС может иметь и другие причины: например, у больных РС выявлены цитотоксические для эндотелия Т-клетки и антитела к эндотелию.

Повышение проницаемости ГЭБ является исключительно важным, но неспецифическим фактором развития иммунопатологического процесса в ЦНС, так как подобные изменения могут наблюдаться при различных воспалительных и невоспалительных заболеваниях ЦНС и не сопровождаться демиелинизацией.

Активность иммунопатологических реакций определяется уровнем антиген-представления в ткани и активностью адгезии клеток к эндотелию сосудов, активацией Т-клеток, которая при ответе на некоторые антигены может иметь поликлональный характер. Решающее значение в развитии иммунопатологического процесса в ЦНС имеет баланс активационных и супрессорных цитокинов, их растворимых рецепторов и ингибиторов[5].

Формирующиеся при РС в белом веществе головного и спинного мозга патологические очаги называются бляшками. Ведущая черта этих очагов - демиелинизация и аксональная дегенерация. Активация резидентных клеток ЦНС - микроглии и астроглии - стимулирует секрецию ими цитокинов и хемокинов (факторов, привлекающих клетки в очаг воспаления). В очаги мигрируют клетки гематогенного происхождения - моноциты/макрофаги, Т- и В-лимфоциты. Так начинается формирование бляшки. В очаге воспаления клетки секретируют множество активных молекул: цитокины, антитела, кислородные и азотные радикалы, протеазы. Эти молекулы являются основными

Юрий Дмитриевич Губарев, Евгений Александрович Яценко и другие.
"Возможности совместного применения
однаправленн..."



факторами повреждения олигодендроцитов и миелина. Начавшееся разрушение миелина приводит к появлению в нем протеолитически активных фрагментов, что способствует его дальнейшему повреждению. По волокнам в очаге воспаления и демиелинизированным волокнам нарушено проведение нервного импульса, что и приводит к возникновению клинических симптомов. Одновременно с процессом демиелинизации идет и ремиелинизация, что особенно заметно на краях активной бляшки. Но несмотря на появление процесса ремиелинизации уже на ранних стадиях образования бляшки, восстановление миелиновой оболочки происходит недостаточно эффективно. Чем длительнее течение заболевания, тем менее выражен процесс ремиелинизации, что может быть связано со значительным уменьшением числа олигодендроцитов[7].

При длительной и выраженной демиелинизации наступает гибель аксонов, приводящая к появлению стойких симптомов. В ходе повреждения олигодендроцитов и миелина высвобождается большое количество аутоантигенов, дающих толчок к дальнейшему развитию аутоиммунного процесса. Регуляторные механизмы, обеспечивающие в норме баланс про- и противовоспалительных цитокинов и своевременную супрессию иммунного ответа, оказываются при РС несостоятельными, что и обуславливает прогрессирование патологического процесса.

Эволюции бляшки свойственна цикличность. Повторное обострение проявляется воспалением по периферии зоны глиоза, очаг увеличивается в размерах. Наряду с этим появляются новые очаги, а некоторые могут регрессировать. Размеры очагов колеблются от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Формируются они вокруг сосудов (венул). Обычно очаги располагаются перивентрикулярно - у передних и задних рогов боковых желудочков, суправентрикулярно, в мозолистом теле. Часто они локализуются в стволе головного мозга и мозжечке, шейно-грудном отделе спинного мозга, в корешках черепных нервов, могут располагаться также и в зоне входа корешков в спинной мозг. В случае далеко зашедшего процесса очаги могут распространяться и на серое вещество головного мозга, вызывая атрофию коры. При гистологическом исследовании острых очагов выявляют частичную или полную деструкцию и потерю миелина. Аксональные цилиндры, в целом, остаются интактными. Кроме демиелинизации, для бляшек характерна нейроглиальная реакция и инфильтрация мононуклеарными клетками (лимфоцитами и макрофагами).

Юрий Дмитриевич Губарев, Евгений Александрович Яценко и другие.
"Возможности совместного применения
однаправленн..."



Хронические повреждения представлены преимущественно глиозом.

При иммуногистохимическом исследовании очагов демиелинизации можно выявить все признаки локальной активации иммунной системы. Для активных очагов характерна периваскулярная инфильтрация, или «муфты», состоящие из проникших в паренхиму Т-лимфоцитов, моноцитов и плазматических клеток. Плазматические клетки локально вырабатывают антитела против антигенов миелина и различных вирусов. Также выявляются антитела к ганглиозидам, альфа-В-кристаллину и другим антигенам[6].

Недостаток 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 культурами больных РС расценивали как проявление активации В-клеток *in vivo*. Последствиями такой активации могут быть олигоклональные Ig, повышение титра антител к вирусам часто встречающихся инфекций и свободных легких цепей Ig в ликворе больных[9].

Клиника и диагностика.

Рассеянный склероз отличается полиморфностью клинических симптомов. Предложенные различными авторами классификации рассеянного склероза основываются на клинических признаках; наиболее простым и удачным является деление заболевания на церебральную, спинальную, цереброспинальную[1].

Выделение определенной формы рассеянного склероза имеет условный характер; так, у больного со спинальной формой заболевания возможно присоединение через некоторое время признаков поражения головного мозга. Весьма характерно возникновение заболевания в молодом возрасте, преимущественно в 20-40 лет; известны случаи развития рассеянного склероза в детском и пожилом возрасте. Появлению рассеянного склероза нередко предшествуют перенесенные общие инфекции, охлаждение организма. В большинстве случаев ранними и типичными признаками рассеянного склероза являются двигательные расстройства, нейропатия зрительных нервов, нарушение тазовых функций. Двигательные расстройства

Юрий Дмитриевич Губарев, Евгений Александрович Яценко и другие.
"Возможности совместного применения
однонаправленн..."



могут проявляться нижним спастическим паразетозом, гемипарезом, мозжечковыми симптомами: нарушение координации, интенционный тремор, атаксия, скандированная речь. Определенной особенностью спастических парезов является преобладание высокого мышечного тонуса над слабостью мышц. У многих больных обнаруживаются высокие миотатические рефлексy, клонусы стоп и коленных чашечек, пирамидные симптомы без признаков снижения силы. Характерна спастико-атаксическая походка больного. Снижение, неравномерность или отсутствие брюшных рефлексов - почти постоянный признак рассеянного склероза. Другими частыми симптомами рассеянного склероза являются: мелкокоразмашистый горизонтальный нистагм, диплопия (обычно поражение отводящего нерва), нейропатия лицевого нерва, особенно у больных детского и молодого возраста. В отдельных случаях ведущими признаками рассеянного склероза являются гиперкинезы: тремор головы, грубый (рубральный) тремор в руках, ногах, что порой лишает больных способности передвигаться, обслуживать себя. Диагностическое значение имеет обнаружение одностороннего или (реже) двустороннего ретробульбарного неврита, клинически: появляющегося снижением зрения или (в поздних случаях) полной слепотой на один глаз. Характерная обратимость офтальмологических симптомов. При исследовании поля зрения устанавливаются центральная скотома, гемианопсия и другие изменения.

На глазном дне часто обнаруживаются побледнение височных половин дисков зрительных нервов. В поздних стадиях заболевания диагностируют частичную или полную атрофию сосочков зрительного нерва. При исследовании чувствительности отмечаются расстройства вибрационной чувствительности на нижних, редко - и на верхних конечностях; у некоторых больных нарушается мышечно-суставная чувствительность. Расстройства болевой и температурной чувствительности выражены обычно незначительно. Характерно преобладание субъективных признаков над объективными изменениями чувствительности: многие больные отмечают преходящие парестезии в дистальных отделах конечностей, умеренные корешковые боли. Лишь в единичных случаях обнаруживаются выраженные нарушения чувствительности: анестезия, диссоциированные расстройства по типу синдрома Броун-Секара, обуславливающие необходимость дифференцировать рассеянный склероз со спинальной опухолью.

Юрий Дмитриевич Губарев, Евгений Александрович Яценко и другие.
"Возможности совместного применения
однонаправленн..."



Нарушение психики более выражено в поздних стадиях болезни: эйфория, ослабление критики, иногда деменция. Общими клиническими признаками рассеянного склероза являются: волнообразность течения, нередко - полная обратимость симптомов на ранних стадиях заболевания, наличие признаков поражения различных отделов нервной системы. При рецидивах рассеянного склероза возможно появление (или усиление) прежних симптомов и присоединение новых[4].

Характерна значительная вариабельность одного и того же симптома, в основе чего лежат изменения проводимости по демиелинизированным волокнам в условиях изменения гомеостаза. В более поздних стадиях признаки болезни становятся стойкими и резко выраженными, инвалидизируя больных. Течение болезни в большинстве случаев занимает многие годы; летальный исход - от интеркуррентных инфекций. Спинальная жидкость обычно прозрачная, имеющая слабоположительные или отрицательные белковые реакции, нередко повышение белка до 0,6-1‰, иногда плеоцитоз до 10-50 в 1 мл. Коллоидная реакция Ланге у большинства больных имеет паралитический характер. Наиболее значительно меняется содержание IgG-глобулинов. Особенно выражены изменения в спинномозговой жидкости в период обострения заболевания.

Дифференциальный диагноз рассеянного склероза на начальных этапах проводят с невротическими расстройствами, особое значение имеет при этом выявление признаков органического поражения нервной системы. Спинальные формы рассеянного склероза могут напоминать опухоль спинного мозга, отличаясь меньшей выраженностью парезов (преобладает спастика), чувствительных и тазовых расстройств; в сложных случаях диагностике помогает пункция (наличие блока субарахноидального пространства при опухоли спинного мозга). От болезни Штрюмпеля рассеянный склероз отличается наличием признаков поражения других отделов нервной системы. Опухоль мозжечка или невринома слухового нерва исключается на основании отсутствия при рассеянном склерозе внутричерепной гипертензии; у больных рассеянным склерозом клиническая симптоматика, как правило, имеет связь не с одним очагом. В отдельных случаях - при наличии гемиплегии приходится дифференцировать сосудистое (инфаркт мозга) и демиелинизирующее заболевание; важен учет данных анамнеза, полного клинического обследования: признаки атеросклероза,

Юрий Дмитриевич Губарев, Евгений Александрович Яценко и другие.
"Возможности совместного применения
однонаправленн..."



АД, связь симптомов с определенным сосудистым бассейном - при сосудистом генезе гемиплегии[8].

Гиперкинетическая форма рассеянного склероза может напоминать дрожательную форму гепатоцеребральной дистрофии. В то же время имеется ряд признаков, типичных для рассеянного склероза: ретробульбарный неврит, пирамидные симптомы, тазовые расстройства; для гепатоцеребральной дистрофии патогномонично роговичное кольцо Кайзера-Флейшера, изменение метаболизма меди и аминокислот, снижение церулоплазмينا в крови больных. Весьма сложен и может быть условен дифференциальный диагноз острого рассеянного энцефаломиелита и рассеянного склероза. По-видимому, нет такого симптома, который мог бы быть при одном и отсутствовать при другом заболевании. Определенное значение может иметь выраженность общемозговых и общеинфекционных симптомов при развитии энцефаломиелита, а также острота появления признаков диффузного поражения головного и спинного мозга, в последующем - регресс клинической симптоматики, наличие в ряде случаев стойких остаточных явлений. Окончательное суждение в пользу того или иного заболевания может быть сделано на основании динамического наблюдения за больными[6].

Материалы и методы.

Нами был применен препарат «Нуклео - ЦМФ форте», зарегистрированный в Украине, который обеспечивает фосфатные группы, необходимые для объединения моносахаридов с церамидами для образования цереброзидов и фосфатидных кислот, которые составляют основу сфингомиелина и глицерофосфолипидов. Сфингомиелин и глицерофосфолипиды являются основными компонентами миелиновой оболочки. Таким образом, Нуклео ЦМФ Форте проявляет трофические свойства и способствует регенерации аксонов нервной ткани.

Вторым препаратом выбора стал «ПК-мерц», блокирующий глутаматные NMDA-рецепторы являющиеся ведущими в патогенезе аксональной дегенерации. Данный выбор обусловлен непосредственным воздействием на процессы демиелинизации с одной стороны, и опосредованным воздействием препарата «ПК-мерц», направленным на снижение дегенеративных процессов в глиальной ткани, принимающих участие в синтезе миелина, с

Юрий Дмитриевич Губарев, Евгений Александрович Яценко и другие.
"Возможности совместного применения
однаправленн..."



другой стороны. Были проведены клинические исследования у 15 больных, страдающих вторично-прогредиентным течением рассеянного склероза, разделенных на две группы. В 1 группу вошли 8 человек, получающих традиционную терапию (гормоны, антиагреганты, витамины группы В), во 2 группу - 7 человек, в схему традиционного лечения были включены препараты «ПК-мерц» в разовой дозе 100мг. (суточная доза 300мг.) -30 дней и «Нуклео - ЦМФ форте» по 2 капсулы в сутки, в течение 30 дней. Всем тематическим больным проводились общеклинические и параклинические методы исследования, включая анализы крови, иммунограмму, МРТ головного мозга для визуализации очагов демиелинизации: до лечения, через 30 дней и через 3 месяца.

Результаты исследования.

При сравнительной оценке результатов, во второй группе была выявлена тенденция к нормализации Т - клеточного и гуморального звеньев иммунитета ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ и отношения $CD4^+/CD8^+$, рост $CD22^+$). Анализ очагов демиелинизации на МРТ-граммах выявил в некоторых случаях отсутствие прогрессирования так называемых «черных дыр». Также были отмечены улучшения общего самочувствия больных, более быстрое восстановление эмоциональных и вегетативных нарушений, а также уменьшение клинических проявлений, в виде пирамидных и мозжечковых нарушений, в сравнение с первой группой.

Выводы.

Однаправленное действие в одной системе разных групп препаратов, влияющих на процессы демиелинизации и аксональной дегенерации при рассеянном склерозе, возможно, имеют больше шансов на повышение эффективности терапии.

Список литературы

1. Звартау, М. Э. Клинико-радиологические параллели при рассеянном склерозе: Автореф. дис. канд. мед. наук / М. Э. Звартау. СПб, 2003. С. 23



2. Риизе, Т. Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы: Пер. с англ.- СПб.: Политехника. 2001. С. 12-26.
3. Столяров, И. Д. Рассеянный склероз/ И. Д. Столяров, Б. А. Осетров.- СПб.: Гиппократ. 2002. С. 176
4. Тринитатский, Ю.В. Значение МРТ в ранней диагностике рассеянного склероза/ Ю. В. Тринитатский, Л. В. Арасланова, А. В. Шепелева // Материалы науч.конф. «Невский радиологический форум: из будущего в настоящее. СПб., 2003. С. 71-72.
5. Воробьева, Н. Л. Особенности противовирусного иммунитета у больных с рассеянным склерозом / Н. Л. Воробьева, В. А. Демкина, В. Б. Гервазиева // Нейроиммунология. Т. 3, №1. 2005. С. 28-32.
6. Гусев, Е. И. Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. М. 1997.
7. Ильвес, А. Г. Прахова Л. Н., Катаева Г. В. и др. Изменения метаболизма глюкозы головного мозга у больных рассеянным склерозом и их роль в формировании клинической картины и в развитии прогрессирования заболевания. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2003 Спец. выпуск. Рассеянный склероз, №2 С. 53-60.
8. Balashov, K. E. Defective regulation of IFN γ and IL-12 by endogenous IL-10 in progressive MS/ K. E. Balashov, M. Comabella, T. Ohashi et al. // Neurology. 2000. Vol.55, N2. P. 192-198.
9. Hillert, J. Cytokine network analysis in multiple sclerosis. Journal of neurological sciences / J. Hillert, W. - X. Huang, Y.- P. Jin // Abstr. of the XVII world congress of neurology.- London, 2001. Vol. 187;
10. Suppl. 1.- P. 269.