

## ГЛАВА 7.1.

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

М.Н. Захарова, Л.Ш. Аскарлова, И.С. Бакулин,  
М.Е. Журавлева, И.В. Закройщикова, Ю.Е. Коржова,  
И.А. Кочергин, Н.В. Полехина, О.В. Трифонова

6-е неврологическое отделение  
ФГБНУ «Научный центр неврологии»  
Москва, Россия

Рассеянный склероз (РС) является не только важной медицинской, но и социальной проблемой, что связано с молодым возрастом (20–30 лет) и постепенно нарастающей инвалидизацией больных. В настоящее время в мире насчитывается более 2,5 миллионов пациентов, страдающих РС. В связи с этим проводится активное изучение этиологии и патогенеза РС, а также разрабатываются новые подходы к терапии данного заболевания.

1990-е годы отмечены большими успехами в терапии обострений РС, достигнутыми благодаря внедрению в клиническую практику внутривенного введения метилпреднизолона, который заменил использование пероральных глюкокортикостероидов и АКТГ. В 2011 году после ряда мультидисциплинарных исследований было показано, что в случае кортикостероидной резистентности плазмаферез является методом выбора для купирования тяжелых обострений. В последние годы разрабатываются методы избирательной иммуносорбции в сочетании с плазмаферезом (Doshi A. et al., 2016).

Существенным прорывом в терапии рассеянного склероза является применение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС). К первым препаратам из этой группы относятся бета-интерфероны и глатирамера ацетат. Более 20 лет опыта использования этих препаратов подтвердили их клиническую эффективность в виде снижения частоты обострений (на 30%) и уменьшения степени инвалидизации. «Золотым стандартом» оценки эффективности ПИТРС стала МРТ-диагностика.

В настоящее время одобрено еще 6 новых ПИТРС, в том числе и таблетированные препараты (таб. 1). Они могут быть условно разделены на нескольких линий: первой (интерферон-бета-1a, интерферон-бета-1b, глатирамера ацетат, терифлуномид, диметилфумарат), второй (натализумаб, финголимод), третьей (митоксантрон, циклофосфамид), четвертой (алемтазумаб) (Коржова Ю.Е. и др., 2016). На стадии клинических испытаний находится целый ряд ПИТРС: ритуксимаб, даклизумаб, окрелизумаб, офатумумаб, трансплантация костного клеток мозга (Wingerchuk D.M., 2016).

**Таблица 1. Препараты ПИТРС**

	Нагализумаб	Финголимод	Терифлуноמיד	Диметилфумарат	Алемтузумаб
Доза	300 мг	0,5 мг	7/14 мг	240 мг	12 мг
Способ приема	в/в	внутри	внутри	внутри	в/в
Частота	каждые 4 недели	ежедневно	ежедневно	дважды в день	1 раз в год
<b>Количество обострений</b>					
Относительный риск	68%	54%	31% (обе дозировки)	51-53%	55% (naive), 49% (treated)
Абсолютный риск	0,50	0,18	0,37 (обе дозировки)	0,17	0,21 (naive), 0,26 (treated)
NNT	2	5	6	5	5 (naive), 4 (treated)
<b>Инвалидизация</b>					
Относительный риск	42%	30%	NS (7 мг), 26% (14 мг)	38%	NS (naive), 42% (treated)
Абсолютный риск	0,120	0,064	NS (7 мг), 0,071 (14 мг)	0,110	NS (naive), 0,084 (treated)
NNT	8	14	NA (7 мг), 14 (14 мг)	9	NA (naive), 12 (treated)

В Российской Федерации для организации медицинской помощи пациентам с РС созданы региональные центры и ведется федеральный регистр больных этим заболеванием, для обеспечения потребностей в ПИТРС реализуется федеральная программа «Семь нозологий».

Тем не менее, данные, накопленные за годы применения ПИТРС, свидетельствуют, что эти препараты неэффективны у определенной категории пациентов. Так, например, у 74% больных сохраняются обострения в течение 2 лет после начала терапии, у 21% пациентов наблюдалось прогрессирование инвалидизации (более 1 балла по шкале EDSS), а у 25% имелись признаки активности заболевания по данным МРТ течение 1 года (Signori A., 2016).

Довольно низкая эффективность ПИТРС 1 линии ставят перед исследователями следующие вопросы.

1. Как проводить переключение внутри ПИТРС первой линии?
2. Когда переключать на препараты второй и третьей линии?
3. Насколько рано начинать ПИТРС при РС?
4. Когда необходимо использовать индукционную терапию препаратами третьей и четвертой линии?
5. Как избежать таких тяжелых осложнений, как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, герпетический энцефалит, различные аутоиммунные заболевания (синдром Гудпасчера, аутоиммунный тиреоидит, тромбоцитопеническая пурпура)?

Одним из принципов назначения ПИТРС является ее раннее начало. В настоящее время при так называемом клинически изолированном синдроме одобрены 3 препарата: глатирамера ацетат, интерферон-бета-1a в/м, терифлуноמיד (таб. 2) (Kennedy P., 2013).

**Таблица 2. ПИТРС 1 линии, разрешенные к использованию при клинически изолированном синдроме**

Препарат	Снижение риска перехода в РС в течение 3 лет	Уменьшение частоты обострений
Интерферон-бета BENEFIT	37%	30%
CHAMPS	44%	
Глатирамера ацетат PRECISE	45%	
Терифлуноמיד TOPIC	43%	

В то же время необходимо помнить, что случайно выявленные МР-очаги (радиологически изолированный синдром) не являются показанием для начала терапии ПИТРС. Появление у больных с достоверным диагнозом РС нового очага без каких-либо клинических признаков не является основанием для проведения активной терапии глюкокортикостероидами.

Особое внимание необходимо уделять больным, имеющим неблагоприятные прогностические признаки с самого начала заболевания.

- Клинические (мужской пол, возраст более 40 лет, полисимптомный дебют, двигательные и мозжечковые нарушения, неполное восстановление после обострения, короткий период ремиссии после первого обострения, более 4 обострений в первые два года после дебюта заболевания).
- Данные МРТ (значительный объем поражения в режиме T1, наличие постоянной активности – увеличение количества очагов в режиме T2)

и очагов, накапливающих контрастное вещество, атрофия головного мозга, очаги в спинном мозге).

- Лабораторные (наличие олигоклональных комплексов в спинномозговой жидкости, увеличение числа лимфоцитов, маркеры нейродегенерации – белок 14-3-3, tau, тяжелые и легкие цепи нейрофиламентов).

Именно таким пациентам показано проведение терапии ПИТРС второй линии.

В настоящее время наиболее удобной шкалой для оценки ответа на ПИТРС является модифицированная шкала Rio (таб. 3) (Hyun J.W. et al., 2015).

**Таблица 3. Модифицированная шкала Rio**

	Баллы	Критерий
МРТ	0	≤ 4 новых очага
	1	> 4 новых очагов
Обострения	0	нет обострений
	1	1 обострение
	2	≥ 2 обострений

Примечание: 0 – 1 балла – оптимальный ответ, 2 – 3 балла – субоптимальный ответ

Показаниями для смены ПИТРС являются:

1. Побочные реакции и стойкие отклонения от нормы в результатах лабораторных исследований;
2. Наличие специфических антител:
  - a. нейтрализующие антитела (интерфероны, натализумаб),
  - b. антитела к JC вирусу;
3. Отсутствие эффективности по данным:
  - a. клинического обследования,
  - b. МРТ;
4. Желание пациентов.

Советом экспертов Всероссийского общества неврологов и Исполкомом Российского комитета исследователей рассеянного склероза разработаны клинические рекомендации по переключению пациентов с первой линии ПИТРС на вторую (РОКИРС Совет экспертов, 2016).

Важно знать о необходимости периодов элиминации ПИТРС перед назначением новых препаратов с целью уменьшения частоты развития побочных реакций и осложнений (таб. 4).

**Таблица 4. Периоды элиминации ПИТРС**

Препарат	Период элиминации
Интерфероны	2 недели
Платирамера ацетат	2 недели
Терифлуноид	8–24 месяца; быстрое выведение (11 дней) – холестерамин, активированный уголь
Диметилфумарат	24 часа
Натализумаб	3–6 месяцев; быстрое выведение – плазмаферез
Финголимод	3 – 6 месяцев
Алемтазумаб	Период элиминации неизвестен В-лимфоциты – 3–8 месяцев Т-лимфоциты – 1–6 лет

За последние 10 лет изменились представления о патогенезе рассеянного склероза, что позволяет искать новые терапевтически мишени.

Во-первых, при РС выявлены различные паттерны кортикальной демиелинизации и в настоящее время заболевание рассматривается не только как поражение белого, но и серого вещества ЦНС. При этом ключевая роль отводится не активированным Т-клеткам, а макрофагам и микроглии.

Во-вторых, значительно расширились представления о роли В-лимфоцитов в патогенезе РС, доказана их роль не только в продукции антител, но и в способности презентации антигенов, формированию фолликулоподобных образований в менингеальных оболочках и персистенции хронического воспаления в паренхиме мозга (Завалишин И.А. и др., 2000). Особая роль В-лимфоцитам в настоящее время отводится в формировании вторично-прогрессирующего течения РС.

В-третьих, изменились представления о субпопуляциях самих Т-клеток, где наиболее вероятным механизмом является дисбаланс между Т-регуляторными и Т-эффекторными клетками, в первую очередь между Treg и Th17 (Chackelevicius S.M., 2016).

Новым этапом исследования РС стало изучение различных факторов транскрипции, участвующих в реализации терапевтических эффектов того или иного препарата. Это относится как к известным факторам при терапии интерфероном-бета, так и к мало изученным при терапии диметилфумаратом (Sherbet G.V., 2016).

В последние годы особое внимание уделяется эпигенетическим исследованиям, которые позволяют связать в единое целое как внешние факторы (регион проживания, инфекции, инсоляция), так и генетические факторы риска.

При исследовании роли эпигенетических модификаций в патогенезе РС выявлено повышение уровня метилирования гена фактора транскрипции SHP-1, гипометилирование промоторов пептидиларгинин деиминазы 2 (PAD2), которое приводит к увеличению активности этого фермента и избыточному цитруллинированию общего белка миелина (Calabrese R. et al., 2012), изменение экспрессии микро-РНК в мозге и биологических жидкостях больных в зависимости от клинических особенностей течения заболевания, активация эндогенных ретровирусов в мозге больных РС (Захарова М.Н. и др., 2015).

Большое внимание исследователей привлекает проблема человеческих эндогенных ретровирусов (HERV, от англ. human endogenous retroviruses) и их роль в норме и при развитии различных заболеваний (Захарова М.Н. и др., 2015; Suntsova M. et al., 2015; van Horssen J. et al., 2016). Ретровирусы являются уникальным семейством РНК-содержащих вирусов, которые в процессе эволюции приобрели способность синтезировать ДНК с помощью фермента обратной транскриптазы и встраивать свой геном в геном клетки-хозяина. При инфицировании зародышевых клеток возможно наследование вирусных генов. В настоящее время считается, что не менее 9–10% генома человека представлено генами ретровирусов. Со временем вследствие накопления мутаций в генах HERV они утратили способность синтезировать зрелые инфекционные частицы. Однако, часть эндогенных ретровирусов сохранила способность к транспозиции, экспрессии некоторых белков и образованию вирионов, при этом считается, что гены HERVs могут иметь большое значение в функционировании человеческого генома посредством изменения структуры и функции других генов, появления новых регуляторных элементов, а также за счёт собственно синтеза вирусных белков (Douville R.N. et al., 2014).

В последние годы активно изучается роль HERVs в развитии разнообразных заболеваний человека, таких как онкологические заболевания, некоторые психические расстройства (например, шизофрения), аутоиммунные и нейродегенеративные заболевания. В экспериментальных условиях на различных клеточных культурах выявлено, что в качестве факторов активации HERVs могут выступать различные инфекционные агенты, а также химические и физические факторы окружающей среды, что может представлять значительный интерес в отношении изучения этиологии мультифакториальных заболеваний человека (Emmer A. et al., 2014).

Предложено несколько потенциальных механизмов участия HERVs в развитии различных заболеваний. Так, HERVs могут выступать в качестве мобильных переносчиков транскрипционных регуляторных элементов, влияя на экспрессию разнообразных генов, прежде всего молодых в эволюционном плане, таких как гены системы HLA. Кроме того, экспрессия белков HERVs может приводить к нарушению иммунной толерантности, изменению экспрессии онкогенов или генов-супрессоров опухолевого роста, синтезу белков

с изменённой структурой, что может объяснять участие HERVs в патогенезе аутоиммунных, онкологических и нейродегенеративных заболеваний соответственно (Suntsova M. et al., 2015; Garazha A. et al., 2015; Balada E. et al., 2010).

В 1989 г. H.Perron и соавт. выделили из лептоменингеальных клеток больных с РС так называемые РС-ассоциированные ретровирусы (MSRV, от англ. multiple sclerosis retroviruses). В последующих исследованиях было установлено, что MSRV является химерной формой HERV-M и ERV-9 и относится к новому семейству HERV-W. Были получены данные о способности MSRV к репликации и формированию вирусных частиц. В последующем из нервной системы пациентов с РС были выделены антигены и других HERVs, в частности, HERV H/F. Показано, что количество частиц и копий РНК эндогенных ретровирусов этих семейств повышается у больных РС по сравнению со здоровыми добровольцами (Emmer A. et al., 2014; Hon G.M. et al., 2013).

В нескольких исследованиях показано, что детектируемые уровни MSRV в сыворотке крови выявляются у 50–100% пациентов с РС, но также обнаруживаются в 6% в норме и у пациентов с некоторыми другими неврологическими и аутоиммунными заболеваниями и биполярным расстройством. Важно отметить, что увеличение числа копий MSRV в сыворотке крови и увеличение экспрессии MSRV в ткани мозга ассоциировано с более неблагоприятным прогнозом (Nissen K.K. et al., 2013; Laska M.J. et al., 2013; Dolei A. et al., 2014).

В настоящее время установлено, что экспрессия MSRV может индуцироваться провоспалительными факторами и некоторыми инфекционными агентами (например, герпесвирусами 6-го типа), а белки MSRV, в свою очередь, также могут обладать провоспалительными свойствами. Так, число копий MSRV снижается у пациентов, получающих иммуномодулирующую терапию (Saresella M. et al., 2009; Rolland A. et al., 2009). Предполагается, что с экспрессией генов MSRV может быть связано образование глиотоксина, приводящего к гибели глиальных клеток, что подтверждает провоспалительные свойства продуктов генов MSRV и их участие в повреждении нервной системы при РС. Кроме того, хорошо известная связь развития РС и его обострений с инсоляцией и герпесвирусными инфекциями может быть связана с активацией под действием этих факторов MSRV (Emmer A. et al., 2014).

Патогенность вирусных частиц MSRV была оценена в экспериментальных условиях на мышах с иммунодефицитом, которым прививали лимфоциты человека и перитонеально вводились вирионы MSRV. У животных отмечено развитие церебральных геморрагий, и они погибали через 5–10 дней после инфекции. Выявлена циркуляция РНК MSRV в крови мышей, а также повышение экспрессии трансформирующего ростового фактора  $\beta$  в селезенке. Результаты этого исследования показали, что вирионы MSRV, выделенные от пациентов с РС, могут обладать потенциальными иммунопатогенетическими свойствами, опосредованными Т-клетками. Патогенные свойства MSRV так-

же могут быть связаны с индукцией ответа врожденной иммунной системы через активацию TLR (от англ. toll-like receptor) (Nissen K.K. et al., 2013).

Также предполагается, что некоторые белки – продукты экспрессии генов HERVs могут играть роль суперантигенов и вызывать клональную продукцию Т-лимфоцитов. Показано, что один из доменов MSRВ (Su домен) может являться агонистом TLR, нарушая их роль в регуляции иммунных реакций, а сам белок MSRВ-Env является индуктором созревания дендритных клеток и Th1-лимфоцитов. Кроме того, под действием MSRВ-Env наблюдается активация TLR-4, что приводит к увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов, свободнорадикальных элементов, ингибированию дифференцировки олигодендроцитов и нарушению ремиелинизации. У больных с РС MSRВ-Env экспрессируется в макрофагах, а также очагах демиелинизации (Balada E. et al., 2010).

Открытие важной роли HERVs, в частности MSRВ, в этиологии и патогенезе РС способствовало созданию новых мишеней для таргетной этиотропной терапии этого заболевания. Препарат моноклональных антител GNbAC1 является гомогенизированным рекомбинантным антителом, селективно связывающимся с эпитопом Su домена MSRВ-Env протеина. Основным механизмом действия препарата связан с предотвращением взаимодействия MSRВ-Env с TLR-4 иммунокомпетентных клеток. В экспериментальных условиях показано, что введение GNbAC1 ингибирует воспалительные реакции и оказывает протективный эффект на предшественники олигодендроцитов (Curtin F. et al., 2015).

К настоящему времени опубликованы результаты исследований препарата GNbAC1 I и II фазы на здоровых добровольцах и пациентах с прогрессирующими формами РС, в которых продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость препарата (Curtin F. et al., 2015; Perron H. et al., 2015; Derfuss T. et al., 2015).

Таким образом, изучение роли HERVs в этиологии и патогенезе РС может способствовать развитию совершенно нового направления этиотропной терапии этого заболевания.

В настоящее время РС считается мультифакториальным заболеванием, в основе развития которого лежат как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. Среди последних большое внимание исследователей в настоящее время привлекает витамин D.

Витамин D является жирорастворимым витамином. Наибольшее значение имеют две его формы: витамин D2 растительного и витамин D3 животного происхождения (Derakhshandi H. et al., 2013). Основное количество витамина D образуется в коже под действием ультрафиолетового излучения, которое обеспечивает фотолиз 7-дегидрохолестерина в превитамин D3, изомеризующийся в холекальциферол – витамин D3. В печени холекальциферол гидроксيليруется до 25-гидроксивитамина D3 (кальцидиол), который в последующем подвергается дополнительному гидрокселированию в почках до 1,25-дигидроксивитамина D3 (кальцитриол) – наиболее биологически ак-

тивной формы витамина D. Рецепторы витамина D (кальцитриола) широко представлены во многих тканях организма. Связывание витамина D с рецепторами приводит к образованию гетеродимерного комплекса, который связывается с VDRE (vitamin D response elements) и модулирует экспрессию различных генов. Кроме того, витамин D имеет многочисленные, так называемые негеномные эффекты (Christakos S. et al., 2016).

В настоящее время в большом количестве экспериментальных исследований убедительно показано наличие у витамина D иммуномодулирующих свойств (Cantorna M.T. et al., 2015). В условиях *in vitro* показано, что добавление 1,25-дигидроксивитамина D3 (1,25-(OH)<sub>2</sub>-D3) ингибирует экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости и молекул костимуляции на антигенпрезентирующих клетках. Кроме того, 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D3 оказывает иммуномодулирующее действие путем ингибирования продукции цитокинов Т-хелперами 1-го типа (Th1) и увеличения продукции цитокинов Т-хелперами 2-го типа (Th2), которые обладают иммунорегуляторными свойствами. Также показана способность 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D3 ингибировать пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и синтез иммуноглобулинов. В нескольких работах выявлено, что 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D3 обладает также нейропротективными свойствами, увеличивая синтез нейротрофических факторов и Ca<sup>2+</sup>-связывающих белков, а также влияя на проницаемость потенциалзависимых кальциевых каналов (Matias-Guiu J. et al., 2016).

Оптимальный уровень витамина D, определяемый на основании измерения концентрации 25-гидроксивитамина D3, в популяциях стран с умеренным климатом в настоящее время определяется на уровне выше 30 нг/мл (75 нмоль/л), снижение концентрации ниже этого уровня определяется как гиповитаминоз D. При снижении концентрации 25-гидроксивитамина D3 менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) диагностируется D-витаминная недостаточность, а меньше 10 нг/мл (25 нмоль/л) – дефицит витамина D (Matias-Guiu J., 2016). Во многих популяционных исследованиях показано, что у большинства населения стран с умеренным и северным климатом уровень витамина D недостаточен (Zhang R. et al., 2010).

В проведенных к настоящему времени эпидемиологических и клинических исследованиях показано, что снижение концентрации витамина D приводит, с одной стороны, к увеличению риска развития РС, а с другой стороны, является предиктором более тяжелого течения заболевания и развития прогрессирующих форм (Ascherio A. et al., 2016; Olsson T. et al., 2010; Mpandzou G. et al., 2016). Именно недостаток витамина D может являться объяснением хорошо известного феномена увеличения заболеваемости РС с увеличением географической широты проживания («градиент широты»), а также более высокого риска заболеть у лиц, родившихся в весенние месяцы (Alharbi F.M., 2015). В крупном перспективном исследовании с дизайном «случай-контроль» проводилось изучение влияния концентрации витамина D в сыворот-

ке на риск развития РС у 7 млн американских военнослужащих, у которых брались образцы крови до развития заболевания. При перспективном анализе данной когорты было выявлено, что каждое увеличение концентрации витамина D на 50 нмоль/л ассоциировано со снижением риска РС на 41%. В другом исследовании с дизайном «случай-контроль» показано, что у лиц с содержанием витамина D больше 75 нмоль/л риск развития РС на 61% меньше, чем при концентрации менее 75 нмоль/л (Munger K.L. et al., 2006). Показано также снижение риска развития РС на 41% у женщин, употреблявших добавки с витамином D (более 400 МЕ/сутки), а также у лиц, чьи матери во время беременности употребляли большое количество молока и пищевые добавки с витамином D (Salzer J. et al., 2012).

Снижение концентрации витамина D у пациентов с РС по сравнению с общей популяцией показано в нескольких исследованиях, при этом более высокое содержание витамина D ассоциировано с меньшей частотой обострений и более медленным нарастанием инвалидизации по шкале EDSS (Ascherio A., 2016; Alharbi F.M., 2015). В недавно опубликованном исследовании показано, что пациенты с содержанием витамина D более 50 нмоль/л имеют в 2,78 раз больше шансов иметь EDSS менее 4 баллов (Thouvenot E. et al., 2015). В другой работе при проспективном наблюдении пациентов с клинически изолированным синдромом показано, что увеличение содержания витамина D на 50 нмоль/л в среднем ассоциировано со снижением количества новых очагов и обострений на 57% в течение периода наблюдения (12–60 месяцев), а также является предиктором более низкого балла по EDSS в течение 4 лет (Ascherio A. et al., 2016). Кроме того, показано, что низкий уровень витамина D в дебюте заболевания является предиктором ранней трансформации заболевания во вторично-прогрессирующее течение (Muris A.H. et al., 2016). У пациентов, получающих терапию препаратами интерферона-бета, средний уровень витамина D статистически значимо отрицательно коррелирует с количеством новых активных очагов, при этом минимальное количество новых очагов выявлено у пациентов с концентрацией витамина D более 100 нмоль/л. В то же время, по данным цитируемой работы, не выявлено связи между содержанием витамина D и количеством обострений, баллом по EDSS и объемом мозга при динамическом наблюдении (Fitzgerald K.C. et al., 2015).

Несмотря на очевидные доказательства иммуномодулирующих свойств витамина D, до настоящего времени остается окончательно не ясным, оказывает ли положительный эффект назначение препаратов этого витамина при РС. В исследовании, проведенном в Финляндии, выявлено, что назначение витамина D пациентам с ремиттирующим РС, получающим препараты интерферона-бета, приводит к статистически значимому уменьшению количества очагов в режиме T1 и уменьшению нарастания инвалидизации без значимого влияния на частоту обострений (Soilu-Hanninen M. et al., 2012). Интересные

результаты также получены в исследовании, проведенном H.Derakhshandi и соавт. (2013). В этой работе пациенты с оптическим невритом и низким уровнем витамина D (менее 20 нг/мл) были рандомизированы в группы активной терапии (50000 МЕ витамина D3 1 раз в месяц в течение года) и плацебо. Показано, что такая терапия приводит к снижению риска конверсии оптического неврита в РС на 68% в течение года, а также приводит к статистически значимому уменьшению количества новых Gd<sup>+</sup>-очагов в режиме T2 и количеству очагов в режиме T1 (Derakhshandi H. et al., 2013). Тем не менее, в других исследованиях не выявлено влияния терапии витамином D на клинические и радиологические признаки активности заболевания, несмотря на статистически значимое увеличение концентрации этого витамина в сыворотке крови (Mosayebi G. et al., 2011; Shaygannejad V. et al., 2012; Burton J.M. et al., 2010). Так, в исследовании G.Mosayebi и соавт. (2011) показано, что назначение витамина D3 в дозировке 300 МЕ 1 раз в месяц в течение 6 месяцев не влияет на количество новых Gd<sup>+</sup>-очагов в режиме T2 и клиническую активность заболевания (Mosayebi G. et al., 2011). Важно отметить, что все указанные исследования были небольшими с включением менее 70 пациентов.

Таким образом, до настоящего времени отсутствуют общепринятые рекомендации относительно необходимости назначения препаратов витамина D пациентам с РС и влияния такой терапии на течение заболевания. Одной из причин неудач клинических исследований может быть тот факт, что иммуномодулирующие свойства витамина D в экспериментальных условиях проявляются лишь при его введении в сверхфизиологических дозах, вызывающих гиперкальциемию (Alharbi F.M., 2015). В связи с этим перспективным направлением является поиск новых аналогов витамина D с иммуномодулирующими свойствами и минимальным влиянием на кальциевый обмен.

Интенсивное изучение роли В-клеточного звена иммунной системы способствовало открытию новых мишеней для проведения таргетной анти-В-клеточной иммуномодулирующей терапии при РС. Ритуксимаб представляет собой химерные антитела, связывающиеся с CD20 на поверхности В-клеток. Препарат обладает выраженной комплементзависимой цитотоксичностью в отношении В-лимфоцитов. Предложенный для лечения пациентов с В-клеточной лимфомой, в настоящее время препарат одобрен FDA для лечения неходжкинской лимфомы, хронического лимфолейкоза, ревматоидного артрита, гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопического полиангиита (Gasperi C. et al., 2016). В 2008 году были опубликованы результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования II фазы, в котором изучалась эффективность и безопасность ритуксимаба в сравнении с плацебо у 104 пациентов с ремиттирующим РС (Barr T.A. et al., 2012). Препарат вводился внутривенно в дозе 1000 мг на 1-й и 15-й день, срок наблюдения за пациентами составил 48 недель. Было по-

казано, что у пациентов, получавших ритуксимаб, наблюдается статистически значимое уменьшение количества новых Gd<sup>+</sup>-очагов по данным МРТ ( $p < 0,001$ ). В группе терапии также отмечено уменьшение доли пациентов с обострениями заболевания через 24 (14,5% vs. 34,3%,  $p = 0,02$ ) и 48 (20,3% против 40,0%,  $p = 0,04$ ) недель. В другом исследовании изучалась эффективность препарата у 439 пациентов с первично-прогрессирующим РС, рандомизированных в группы активного лечения или плацебо в соотношении 2 : 1 (Salzer J. et al. 2016). Ритуксимаб в дозировке 1000 мг или плацебо вводился каждые 24 недели в течение 96 недель (всего 4 инфузии). Показано, что в группе пациентов, получавших ритуксимаб, наблюдалось меньшее увеличение объема новых очагов в режиме T2, однако различий в достижении первичной конечной точки (время для подтверждения прогрессирования заболевания) показано не было (Naismith R.T. et al., 2010). Эффективность ритуксимаба при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем РС также показана в нескольких небольших исследованиях и описаниях серии случаев (Naismith R.T. et al., 2010; Rommer P.S. et al., 2011). Побочные эффекты ритуксимаба представлены преимущественно инфузионными реакциями (наблюдаются у каждого четвертого больного, наиболее часто – после первого введения препарата), также в исследованиях препарата наблюдались тошнота, головная боль, болезненные спазмы в мышцах (Hauser S.L. et al., 2008; Hawker K. et al., 2009). Описаны в том числе тяжелые инфузионные реакции, включающие бронхоспазм, острый респираторный дистресс-синдром, гипотензию, инфаркт миокарда, желудочковые аритмии. При лечении ритуксимабом встречаются также тяжелые кожные осложнения, в том числе с летальным исходом (синдром Стивена – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и другие). Описаны случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии у пациентов, получавших ритуксимаб (Vermeer N.S. et al., 2015).

В отличие от ритуксимаба, окрелизумаб представляет собой человеческие анти-CD20 моноклональные антитела с преимущественной цитотоксичностью, опосредованной антителами (Sorensen P.S. et al., 2016). Эффективность и безопасность препарата изучалась в рандомизированном плацебоконтролируемом мультицентровом исследовании II фазы у 220 пациентов с ремиттирующим РС (Karpos L. et al., 2011). В исследовании сравнивалась эффективность окрелизумаба в двух разных дозах (600 мг или 2000 мг), вводимых на 1-й и 15-й день, с интерфероном бета-1а для внутримышечного введения (30 мкг 1 раз в неделю) и плацебо. Через 24 недели исследования пациентам вводился окрелизумаб в дозе 600 мг (группы пациентов, получавшие плацебо, интерферон бета-1а или окрелизумаб 600 мг) или 1000 мг (группа пациентов изначально получавших окрелизумаб 2000 мг). Через 24 недели исследования показано статистически значимое уменьшение количества новых Gd<sup>+</sup>-очагов у пациентов, получавших окрелизумаб как в низкой (на 89%), так и в высокой

(на 96%) дозе. Кроме того, отмечено уменьшение числа обострений у пациентов, получавших окрелизумаб (на 73% в группе низкой дозы и на 80% в группе высокой дозы) по сравнению с другими группами. Дополнительный анализ результатов исследования показал, что ни у одного из пациентов, получавших окрелизумаб, не было новых Gd<sup>+</sup>-очагов в течение 96 недель наблюдения. Наиболее частые побочные эффекты окрелизумаба включают головную боль, озноб и инфекционные заболевания. Описан случай летального исхода у 41-летней пациентки, связанный с синдромом системной воспалительной реакции и отеком мозга после укуса пчелы (Karpos L. et al., 2011).

В настоящее время завершены исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности окрелизумаба у пациентов с ремиттирующим (2 исследования) и первично-прогрессирующим РС (1 исследование). В исследованиях по изучению окрелизумаба при ремиттирующем РС препарат вводился внутривенно в дозировке 300 мг в 1-й и 15-й день и далее 600 мг каждые 24 недели и сравнивался с интерфероном бета-1а (Baker D. et al., 2017). Показано, что терапия окрелизумабом приводит к уменьшению частоты обострений (на 46% и 47%), уменьшению числа новых очагов в режиме T1 (на 96% и 97%), а также новых очагов в режиме T2 (на 77% и 83%). Частота инфекций и онкологических заболеваний была сопоставима в обеих группах. При первично-прогрессирующем РС окрелизумаб уменьшает риск прогрессирования инвалидизации на 24% в течение 12 недель и объем очагов в режиме T2 по сравнению с плацебо. В этом исследовании отмечено более частое развитие онкологических заболеваний у пациентов, получавших окрелизумаб (2,26% против 0,84%), а также зарегистрировано 4 летальных исхода (вследствие тромбоэмболии легочной артерии, аденокарциномы поджелудочной железы и пневмонии в двух случаях). Важно также отметить, что в мае 2010 года была приостановлена программа применения окрелизумаба при ревматоидном артрите вследствие серьезных оппортунистических инфекций, в том числе и фатальных, что требует дальнейшего тщательного изучения безопасности окрелизумаба у пациентов с РС (Gasperi C. et al., 2016; Baker D. et al., 2017).

Еще одним препаратом для таргетной терапии РС является офатумумаб, представляющий собой полностью человеческие анти-CD20 моноклональные антитела. В небольшом исследовании с включением 36 пациентов показано уменьшение общего количества очагов в режиме T1 на 99% в течение 8-24 недель после введения препарата (Sorensen P.S. et al., 2014). Начаты также исследования препаратов Medi-551 (человеческие анти-CD19 моноклональные антитела) и Vay736 (моноклональные антитела к рецептору BAFF) (Gasperi C. et al., 2016).

Таким образом, полученные в последние годы экспериментальные данные, а также результаты клинических исследований создают возможность для разработки новых, более эффективных методов терапии РС.

## Литература

1. Завалишин ИА, Захарова МН, 2000. Липиды миелина. Рассеянный склероз. 2000. р. 69–96.
2. Захарова МН, Логунов ДЮ, Кочергин ИА, et al., 2015; Эндогенные ретровирусы: от фундаментальных исследований к этиотропной терапии рассеянного склероза. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(4):49–53.
3. Коржова ЮЕ, А.А. Воробьева, Иванова МВ и др., 2016; Сравнение эффективности натализумаба или финголимода как препаратов второй линии у пациентов с рассеянным склерозом. *Medica mente Лучим с умом*. 2016;1:63–6.
4. РОКИРС Совет экспертов, 2016; Резолюция Совета экспертов секции по демиелинизирующим заболеваниям Всероссийского общества неврологов и Исполкома Российского комитета исследователей рассеянного склероза (РОКИРС) (Казань, 19 ноября 2015 г.) по теме «Современные принципы и оптимизация те. *Журнал неврологии и психиатрии им СС Корсакова*. 2016;116(2):78–9.
5. Alharbi FM, 2015 Oct; Update in vitamin D and multiple sclerosis. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015 Oct;20(4):329–35.
6. Ascherio A, and Munger KL, 2016 Apr; Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Semin Neurol*. 2016 Apr;36(2):103–14.
7. Baker D, Marta M, Pryce G, et al., 2017 Feb; Memory B Cells are Major Targets for Effective Immunotherapy in Relapsing Multiple Sclerosis. *EBioMedicine*. 2017 Feb;16:41–50.
8. Balada E, Vilardell-Tarres M, and Ordi-Ros J, 2010 Aug; Implication of human endogenous retroviruses in the development of autoimmune diseases. *Int Rev Immunol*. 2010 Aug;29(4):351–70.
9. Barr TA, Shen P, Brown S, et al., 2012 May; B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL-6-producing B cells. *J Exp Med*. 2012 May;209(5):1001–10.
10. Burton JM, Kimball S, Vieth R, et al., 2010 Jun; A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Jun;74(23):1852–9.
11. Calabrese R, Zampieri M, Mechelli R, et al., 2012 Mar; Methylation-dependent PAD2 upregulation in multiple sclerosis peripheral blood. *Mult Scler*. 2012 Mar;18(3):299–304.
12. Cantorna MT, Snyder L, Lin Y-D, et al., 2015 Apr; Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015 Apr;7(4):3011–21.
13. Chackevicius CM, Gambaro SE, Tiribelli C, et al., 2016 Nov; Th17 involvement in nonalcoholic fatty liver disease progression to non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2016 Nov;22(41):9096–103.
14. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al., 2016 Jan; Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):365–408.
15. Curtin F, Perron H, Faucard R, et al., 2015 Oct; Treatment against human endogenous retrovirus: a possible personalized medicine approach for multiple sclerosis. *Mol Diagn Ther*. 2015 Oct;19(5):255–65.
16. Derakhshandi H, Etemadifar M, Feizi A, et al., 2013 Sep; Preventive effect of vitamin D3 supplementation on conversion of optic neuritis to clinically definite multiple sclerosis: a double blind, randomized, placebo-controlled pilot clinical trial. *Acta Neurol Belg*. 2013 Sep;113(3):257–63.
17. Derfuss T, Curtin F, Guebelin C, et al., 2015 Aug; A phase IIa randomized clinical study testing GNBAC1, a humanized monoclonal antibody against the envelope protein of multiple sclerosis associated endogenous retrovirus in multiple sclerosis patients – a twelve month follow-up. *J Neuroimmunol*. 2015 Aug;285:68–70.
18. Dolei A, Garson JA, Arru G, et al., 2014. Multiple sclerosis-associated retrovirus and related human endogenous retrovirus-W in patients with multiple sclerosis. Vol. 266, *Journal of neuroimmunology*. Netherlands; 2014. p. 87–8.
19. Doshi A, and Chataway J, 2016 Dec; Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med*. 2016 Dec;16(Suppl 6):s53–9.
20. Douville RN, and Nath A, 2014; Human endogenous retroviruses and the nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2014;123:465–85.
21. Emmer A, Staeger MS, and Kornhuber ME, 2014 Nov; The retrovirus/superantigen hypothesis of multiple sclerosis. *Cell Mol Neurobiol*. 2014 Nov;34(8):1087–96.
22. Fitzgerald KC, Munger KL, Kochert K, et al., 2015 Dec; Association of Vitamin D Levels With Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b. *JAMA Neurol*. 2015 Dec;72(12):1458–65.
23. Gasperi C, Stuve O, and Hemmer B, 2016; B cell-directed therapies in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag*. 2016;6(1):37–47.
24. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al., 2008 Feb; B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008 Feb;358(7):676–88.
25. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al., 2009 Oct; Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009 Oct;66(4):460–71.
26. Hon GM, Erasmus RT, and Matsha T, 2013 Oct; Multiple sclerosis-

- associated retrovirus and related human endogenous retrovirus-W in patients with multiple sclerosis: a literature review. *J Neuroimmunol.* 2013 Oct;263(1-2):8-12.
27. Hyun J-W, Kim S-H, Jeong IH, et al., 2015; Utility of the rio score and modified rio score in korean patients with multiple sclerosis. *PLoS One.* 2015;10(5):e0129243.
  28. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al., 2011 Nov; Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England).* 2011 Nov;378(9805):1779-87.
  29. Kennedy P, 2013 Dec; Impact of delayed diagnosis and treatment in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs.* 2013 Dec;45(6 Suppl 1):S3-13.
  30. Matias-Guiu J, Oreja-Guevara C, Matias-Guiu JA, et al., 2016 Jun; Vitamin D and remyelination in multiple sclerosis. *Neurologia.* 2016 Jun;
  31. Montgomery S, Kusel J, Allen F, et al., 2016 Oct; Paucity and Inconsistency: A Systematic Review and Critique of Budget Impact Analyses of Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis in the UK and the Implications for Policy in the UK. *Appl Health Econ Health Policy.* 2016 Oct;14(5):545-58.
  32. Mosayebi G, Ghazavi A, Ghasami K, et al., 2011; Therapeutic effect of vitamin D3 in multiple sclerosis patients. *Immunol Invest.* 2011;40(6):627-39.
  33. Mpandzou G, Ait Ben Haddou E, Regragui W, et al., 2016 Feb; Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: A review. *Rev Neurol (Paris).* 2016 Feb;172(2):109-22.
  34. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al., 2006 Dec; Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006 Dec;296(23):2832-8.
  35. Muris A-H, Rolf L, Broen K, et al., 2016 Nov; A low vitamin D status at diagnosis is associated with an early conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016 Nov;164:254-7.
  36. Naismith RT, Piccio L, Lyons JA, et al., 2010 Jun; Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: a 52-week phase II trial. *Neurology.* 2010 Jun;74(23):1860-7.
  37. Nissen KK, Laska MJ, Hansen B, et al., 2013 Aug; Endogenous retroviruses and multiple sclerosis-new pieces to the puzzle. *BMC Neurol.* 2013 Aug;13:111.
  38. Olsson T, Barcellos LF, and Alfredsson L, 2017 Jan; Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2017 Jan;13(1):25-36.
  39. Rommer PS, Patejdl R, Winkelmann A, et al., 2011 Jul; Rituximab for secondary progressive multiple sclerosis: a case series. *CNS Drugs.* 2011 Jul;25(7):607-13.
  40. Salzer J, Hallmans G, Nystrom M, et al., 2012 Nov; Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012 Nov;79(21):2140-5.
  41. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, et al., 2016 Nov; Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology.* 2016 Nov;87(20):2074-81.
  42. Saresella M, Rolland A, Marventano I, et al., 2009 Apr; Multiple sclerosis-associated retroviral agent (MSRV)-stimulated cytokine production in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009 Apr;15(4):443-7.
  43. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, et al., 2012; Effects of adjunct low-dose vitamin d on relapsing-remitting multiple sclerosis progression: preliminary findings of a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler Int.* 2012;2012:452541.
  44. Sherbet G V, 2016; Molecular Approach to Targeted Therapy for Multiple Sclerosis. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2016;15(1):20-34.
  45. Signori A, Gallo F, Bovis F, et al., 2016 Mar; Long-term impact of interferon or Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016 Mar;6:57-63.
  46. Soilu-Hanninen M, Aivo J, Lindstrom B-M, et al., 2012 May; A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 May;83(5):565-71.
  47. Sorensen PS, and Blinkenberg M, 2016 Jan; The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016 Jan;9(1):44-52.
  48. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, et al., 2014 Feb; Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology.* 2014 Feb;82(7):573-81.
  49. Suntsova M, Garazha A, Ivanova A, et al., 2015 Oct; Molecular functions of human endogenous retroviruses in health and disease. *Cell Mol Life Sci.* 2015 Oct;72(19):3653-75.
  50. Thouvenot E, Orsini M, Daures J-P, et al., 2015 Mar; Vitamin D is associated with degree of disability in patients with fully ambulatory relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2015 Mar;22(3):564-9.
  51. van Horssen J, van der Pol S, Nijland P, et al., 2016 Jul; Human endogenous retrovirus W in brain lesions: Rationale for targeted therapy in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016 Jul;8:11-8.
  52. Vermeer NS, Straus SMJM, Mantel-Teeuwisse AK, et al., 2015 Nov; Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy: Lessons learned from contrasting natalizumab and rituximab. *Clin Pharmacol Ther.* 2015 Nov;98(5):542-50.

