

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ТЕРАПИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

*В.Я. Неретин, С.В. Котов, О.П. Сидорова, В.Ю. Лиждвой, С.В. Сучков,
Т.В. Иваненко*
МОНИКИ

Аутоиммунные заболевания нервной системы занимают одно из ведущих мест среди хронической патологии нервной системы. К таким заболеваниям относятся рассеянный склероз (РС) и миастения.

Рассеянный склероз – одно из наиболее распространенных заболеваний нервной системы, поражающее лиц молодого и трудоспособного возраста. В основе патогенеза заболевания лежат нарушения иммунных механизмов. Схему иммунопатологической реакции можно представить следующим образом: 1) наличие чувствительности, обусловленной генетически; 2) внешние факторы; 3) активизация Т-лимфоцитов в присутствии макрофагов, взаимодействие с СНЗ фактором компонента комплемента; 4) возникновение аутоиммунной реакции.

Выделяют несколько путей активации Т-клеток при аутоиммунной реакции: 1) молекулярная мимикрия; 2) двойственная экспрессия Т-клеточных рецепторов; 3) стимуляция Т-клеток суперантигенами [7]; 4) локальная высокая концентрация цитокинов; 5) анатомическое разрушение гемато-энцефалического барьера.

Активизированные Т-лимфоциты выходят через стенку сосуда и взаимодействуют с микроглией. Происходит воспалительная реакция с выделением хемокинов в очаге поражения.

Можно выделить 2 этапа иммунологического ответа: 1) воспалительный, обусловленный клеточным иммунитетом; 2) присоединение гуморального иммунитета с процессом демиелинизации [8]. Предполагается, что вирус, находясь в микроглии, вызывает выделение воспалительных цитотоксинов, интерферонов, интерлейкина-1 [9]. Возникает гибель миелина олигодендроглиоцитов.

Выделяют следующие механизмы демиелинизирующего процесса: 1) потенциальная множественность энцефалитогенных белков; 2) локализация аутоантигенов; 3) тип клеток в очаге поражения; 4) детерминированность распространения патологического процесса.

Ремиссия формируется вследствие: первичной реакции аутореактивных клеток; действия противовоспалительных цитокинов; апоптоза аутореактивных Т-клеток.

Выделяют 2 основных направления в лечении рассеянного склероза (РС):

- лечение обострения (глюкокортикостероиды – пульс-терапия, плазмаферез);
- лечение, направленное на предотвращение обострения, включающее иммуномодуляторы.

Наряду с перечисленными методами лечения, применяют нормальный внутривенный иммуноглобулин человека в высокой дозе – 400 мг/кг массы тела, антилимфоцитарный иммуноглобулин. В экспе-

III. ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

рименте применяют олигонуклеотиды, хемокины, цитокины и антицитокнины, туморнекротизирующий фактор [3].

Среди иммуномодуляторов для лечения РС используют копаксон, интерферон и индукторы интерферона.

Миастения – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся слабостью и утомляемостью, которые обусловлены нарушением иммунных механизмов, влияющих на нервно-мышечную проводимость. Наиболее известна классификация заболевания K.Osserman, который выделил следующие формы миастении:

- миастения у детей: неонатальная (миастеническое состояние у детей, рожденных матерями, болеющими миастенией); ювенильная.
- миастения у взрослых: глазная группа – группа I; легкая генерализованная – группа II A; умеренно выраженная генерализованная – группа II B; острая молниеносная – группа III; поздняя тяжелая – группа IV;
- с мышечными атрофиями;
- сборная группа, включающая больных I, II, III групп, но с наличием диффузных мышечных атрофий.

Исследователи, изучающие ювенильную миастению, выделяют глазную и генерализованную формы, так как эти формы имеют свои особенности течения и подходы к их лечению [1, 2].

Наиболее яркими симптомами миастении являются двигательные нарушения. Утомляемость и слабость мышц характеризуется избирательным поражением некоторых мышц, несоответствием локализации зоне иннервации, патологической утомляемостью мышц, уменьшением утомляемости после приема антихолинэстеразных препаратов.

Диагноз заболевания устанавливается на основании следующих характеристик: клинических данных, данных электромиографии (наличие блока нервно-мышечной передачи), положительной прозериновой пробы, с учетом комплексной оценки полученных данных.

У 90% больных в крови обнаруживаются антитела к холинорецепторам. Количество антител, циркулирующих в крови больных, не всегда коррелирует с тяжестью заболевания [5, 6, 10, 12]. Аутоантитела к холинорецепторам направлены на ряд детерминант, которые находятся в различных местах молекулы рецептора ацетилхолина. Антитела к ацетилхолиновому рецептору, по-видимому, содержатся во всех 4 подклассах IgG, а также в IgM. Молекулы этих иммуноглобулинов могут достигать концевой пластины нервно-мышечного окончания. Доказано отложение IgG, C3 и C9 в месте повреждения концевой пластины. Опосредованное аутоантителами увеличение скорости деградации рецептора ацетилхолина по сравнению с нормой без острого компенсаторного ускорения синтеза лежит в основе механизма, ответственного за снижение числа имеющихся рецепторов ацетилхолина и изменение чувствительности к ацетилхолину. У подавляющего большинства больных выявлены гистологические изменения, а также нарушение в распределении популяций и субпопуляций лимфоцитов в вилочковой железе. Выявлена ассоциация миастении с HLA –

III. ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

DQ2DQB1*0201 в Швеции [4], A1, B8, DR3, DR1 в популяции Италии [11].

В культуре ткани тимуса у больных миастенией выявлены мышечные клетки, несущие рецепторы ацетилхолина. Следовательно, можно допустить, что ацетилхолиновые рецепторы вилочковой железы представляют собой первичные антигены, которые индуцируют иммунную реакцию против мышечных рецепторов ацетилхолина. В вилочковой железе у больных миастенией выявлено большое количество В-лимфоцитов, продуцирующих аутоантитела. У больных отмечен дефицит супрессорных Т-лимфоцитов. Увеличено соотношение CD4+/CD8+.

Нами использован комплекс иммунологических методик: содержание Т-общих и Т-активных лимфоцитов определяли в реакции спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана; для изучения совокупности В-лимфоцитов использовали реакцию спонтанного розеткообразования с эритроцитами мыши. Уровни иммуноглобулинов сыворотки крови А, М, G определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Манчини. Функциональную активность фагоцитирующих клеток исследовали в латекс-тесте по поглощению частиц латекса гранулоцитами и моноцитами и в НСТ-тесте по содержанию гранул диформаза в цитоплазме нейтрофилов.

Для изучения спонтанного синтеза иммуноглобулинов, а также влияния на него митогена лаконоса и ганглиозидов из периферической крови выделяли мононуклеарные клетки и культивировали в течение 8 суток. После окончания культивирования определяли содержание иммуноглобулинов в супернатантах методом твердофазного иммуноферментного анализа. Результаты реакции оценивали спектрофотометрически по величине оптической плотности образцов при длине волны 492 нм на мультискане. Данные о содержании иммуноглобулинов в супернатантах получали в виде индекса стимулирования или ингибирования, который рассчитывали по отношению уровней продукции определенного класса иммуноглобулинов в опытной и контрольной культурах.

Антитела к основному белку миелина (АТОМБ) определяли методом иммуноферментного анализа в лаборатории аллергодиагностики НИИВС им. Мечникова РАМН. Также определяли интерфероновый статус у больных рассеянным склерозом.

Наблюдались 69 больных РС (табл. 1, 2) и 15 больных миастенией.

Для анализа полученных результатов больные РС были разделены на группы:

1) в зависимости от выраженности неврологического дефицита: по ШИ (шкале инвалидизации) до 4 баллов – 54 человека, 5 и более баллов – 15;

2) по степени активности патологического процесса: активный тип (за 2 месяца наблюдалось отчетливое нарастание симптоматики) – 37, стабильный тип – 32;

3) по характеру течения РС: ремиттирующее течение – 52 (в том числе: дебют заболевания – 7, второе обострение – 5, третье и более

III. ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

обострения – 15, ремиссия – 7); вторично-прогредиентное – 18, первично-прогредиентное – 17.

Таблица 1

Распределение больных РС по возрасту и длительности заболевания

Длительность заболевания	Возраст							
	до 20 лет		21-30 лет		31-40 лет		более 41 года	
	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины
До 1 года	2	4	5	2	2	1	1	0
1-3 года	4	2	0	4	3	1	3	0
3-5 лет	0	0	0	0	2	2	4	0
5-10 лет	0	0	0	0	3	2	4	2
Более 10 лет	0	0	0	3	3	5	5	0

Таблица 2

Распределение больных РС в зависимости от возраста начала заболевания

Распределение больных по полу	Число больных							Всего
	до 15 лет	15-20 лет	21-25 лет	26-30 лет	31-35 лет	36-40 лет	41-45 лет	
М	3	7	6	8	2	2	-	28
Ж	1	7	7	9	3	11	3	41

Все больные были с цереброспинальной формой заболевания.

Также учитывался возраст больных, возраст начала заболевания и длительность течения.

Все остальные в зависимости от применяемого метода были распределены на следующие группы: 1) пульс-терапия метипредом – 12 человек; лечение преднизолоном (перорально по циркадной альтернирующей схеме) – 24 человека; 3) обменное переливание плазмы – 8 человек; 4) терапия антилимфолином – 3 человека; 5) сосудистая терапия, включая ГБО, – 22 человека.

Использование методов нейровизуализации, рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии повышало достоверность диагностики РС. В частности, при МРТ у больных выявлялись множественные очаги демиелинизации, свидетельствующие о распространенности процесса.

Сравнивались данные объективного неврологического обследования с помощью клинической оценки состояния больных по шкале Куртцке и шкале инвалидизации, а также некоторые иммунологические показатели (Е-РОК, Еакт-РОК, М-РОК, латекс-тест, НСТ-тест, IgG, IgM, IgA, антитела к основному белку миелина, интерфероновый статус) до и после лечения. Состояние больных расценивалось как

III. ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

улучшение при уменьшении суммы баллов по шкале Куртцке на 1, как ухудшение – при увеличении суммы баллов на 1.

Как видно из табл. 3, у 12 из 15 больных уровень антител к основному белку миелина был повышен от 124 до 650 мкг/мл. Причем в период ремиссии у 1 из 3 больных уровень антител к основному белку миелина был также повышен (172 мкг/мл, при нормальных значениях $146 \pm 13,4$ мкг/мл). В период обострения миастении уровень антител к основному белку миелина был выше, чем в контроле, у всех, кроме одного больного (74 мкг/мл у больного). Уровень антител к основному белку миелина не зависел от возраста больных.

Таблица 3

Уровень антител к основному белку миелина у больных генерализованной формой миастении

№ п/п	Возраст, лет	Обострение	Антитела к основному белку миелина (мкг/мл)	
			у больных	в контроле
1	66	+	74	$146 \pm 13,4$
2	45	+	450	$146 \pm 13,4$
3	55	+	580	$146 \pm 13,4$
4	43	-	172	$146 \pm 13,4$
5	44	+	348	$146 \pm 13,4$
6	35	-	98	$94 \pm 8,5$
7	46	+	475	$146 \pm 13,4$
8	76	-	328	$146 \pm 13,4$
9	60	+	495	$146 \pm 13,4$
10	29	+	124	$94,7 \pm 8,5$
11	62	-	136	$146 \pm 13,4$
12	44	+	450	$146 \pm 13,4$
13	41	+	480	$146 \pm 13,4$
14	64	+	650	$146 \pm 13,4$
15	29	+	475	$94,7 \pm 8,5$

Таким образом, при миастении у взрослых больных выявлено повышение антител к основному белку миелина, что, вероятно, связано с патологией нервно-мышечного аппарата, лежащего в основе патогенеза заболевания. Определение уровня антител к основному белку миелина, вероятно, может быть использовано при оценке эффективности иммунокорригирующей терапии, оценке динамики течения миастении, применении реабилитационных мероприятий.

При анализе иммунологических показателей у больных рассеянным склерозом были выявлены следующие изменения:

- у 40% больных – отмечалось снижение количества общих Т-лимфоцитов.

- у 65% больных имелся дисбаланс сывороточных иммуноглобулинов класса А, G, М, причем часто снижение уровня IgG сочеталось с депрессией клеточного звена иммунитета.

- у 35% было снижение поглотительной способности нейтрофилов, более чем у половины – активизация клеток в НСТ тесте.

III. ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

Наиболее существенные изменения были обнаружены при исследовании функциональной активности В-лимфоцитов *in vitro*.

Имелось статистически достоверное по сравнению с контрольной группой снижение спонтанного синтеза IgM ($43,9 \pm 6,7$ г/л против 250 ± 39 г/л) и повышение спонтанного синтеза IgG ($1006,6 \pm 275,3$ г/л против 412 ± 73 г/л). Происходило значительное увеличение синтеза IgM, индуцированное митогеном лаконоса (индекс стимуляции $14,95 \pm 4,37$ по сравнению с $6,5 \pm 3,0$ в контрольной группе). Инкубация В-лимфоцитов с препаратом на основе ганглиозидов в дозах 50, 25, 12 нмоль приводила к подавлению синтеза Ig, оптимальной была концентрация 25 нмоль.

Больным РС проводился обменный плазмаферез (ОПП). Положительный эффект ОПП наступал быстро, после 2-3-го сеанса, но был недостаточно длительным (до 2 месяцев). Отмечено, что ОПП позволял быстро контролировать острые состояния, но для поддержания его положительного эффекта необходимо было применять и другие иммуносупрессивные средства (в частности, преднизолон перорально длительно). Повторные курсы метипреда или ОПП оказывали достоверно меньший положительный эффект. В связи с этим ведется поиск других препаратов. Так, трем больным с РС проводилось иммуносупрессивное лечение антилимфоцитарным глобулином "антилимфолин Кз". Действующим началом антилимфолина являются иммуноглобулины, обладающие активностью антител к лимфоцитам человека. Данный препарат в больших дозах способен ингибировать функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Препарат вводился внутривенно капельно из расчета 3-5 мг белка на кг массы тела на 1 введение, курсовая доза – 500-900 мг. Небольшое количество исследований не позволяет с четкой определенностью говорить о результатах применения препарата, хотя у всех трех больных уровень оценки неврологического дефицита по шкале Куртцке снизился на 1 балл. При применении препарата отмечалось в большей степени уменьшение мозжечковой атаксии в сравнении с пирамидной недостаточностью.

В процессе лечения всеми тремя методами интенсивной иммуносупрессии отмечалась тенденция к нормализации иммунного статуса, что коррелировало с отчетливым клиническим улучшением.

Проводили лечение по альтернирующей циркадной методике перорального приема преднизолона в дозе 1-1,5 мг/кг массы тела 24 больным РС с первично- или вторично-прогредиентным течением. Во время нахождения больного в стационаре давалась максимальная доза, а последующее снижение дозы по 5 мг в неделю проводилось амбулаторно в течение 2,5-3 месяцев до полной отмены. Эта методика лечения приводила к замедлению течения РС, увеличению периода самообслуживания больных (у 38% больных). Исследование уровня антител к ОБМ 1 раз в месяц служило иммунологическим критерием для контроля за длительностью применения и дозы преднизолона: чем быстрее нормализовались антитела к ОБМ, тем быстрее начиналось снижение дозы преднизолона, и наоборот, стабильно высокий

III. ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

уровень антител к ОБМ являлся показанием для продолжения приема высоких доз преднизолона.

Больным, находящимся в стадии ремиссии и имеющим нормальные иммунологические показатели, проводили лечение сосудистыми метаболитическими препаратами, применяли также витамины группы В, А, Е, биостимуляторы. Иммунодепрессанты в данном случае не применялись.

Амиксин вызывает в организме образование интерферонов типа альфа, бета, гамма, сопоставимое с инъекционными курсами рекомбинантных интерферонов.

Нами было проведено лечение амиксином по схеме: 1 день 2 таблетки, затем по 1 таблетке через день, всего 10 таблеток, 6 больным РС (1 мужчина и 5 женщин) в возрасте от 28 до 47 лет. Заболевание началось в возрасте от 18 до 44 лет. У всех больных была церебральная форма заболевания. Препарат назначался в период обострения. Гормональная и другая терапия в период лечения амиксином не проводилась. Эффективность лечения оценивалась с помощью следующих методов: балльная оценка неврологического статуса, интерфероновый статус, АТОМБ иммунологический статус (Т- и В-лимфоциты, фагоцитоз, иммуноглобулины G, M, A). До назначения амиксина у больных отмечалось поражение пирамидного тракта от легкого до выраженного, наблюдались умеренные мозжечковые нарушения, у 2 больных были чувствительные нарушения. Расстройство функций тазовых органов отмечалось в 1 наблюдении, нарушение зрения было у всех, кроме 1 больного, психические нарушения были у всех больных, но выраженные незначительно. Препарат назначался лишь в том случае, если были снижены показатели интерферонового статуса. Интерферон в крови у больных не был изменен, спонтанное производство интерферона также не было нарушено. Вирус-продуцированное производство альфа-интерферона в среднем составляло 52 (в норме 128), у большинства больных оно было снижено в 8 раз по сравнению с контрольными данными. Митогенпродуцированное производство интерферона было снижено в 8-16 раз, в среднем составляло 11,5 при норме 32. Была определена чувствительность к индукторам интерферона ридастину и неовиру. Только 2 больных были чувствительны к неовиру и ридастину, у всех был повышен уровень антител к основному белку миеллина (в 2,5-5 раз по сравнению с контрольными данными), уровень Т-лимфоцитов общих и активных не был изменен, уровень В-лимфоцитов в пределах нормы. Показатель фагоцитоза был снижен только в одном случае. Уровень иммуноглобулинов у больных в среднем не был повышен, лишь в 1 случае уровень IgG был выше, чем в контроле (19,6 г/л у больных и 15 г/л в контроле), и у 1 больного был повышен уровень IgA (2,6 г/л у больного и 2,5 г/л в контроле).

В результате лечения улучшение отмечалось в 2 наблюдениях: в одном случае субъективное и в одном — при объективной оценке клинических симптомов (уменьшение нистагма). Ни у кого из больных ухудшения не было. Интерферон в крови увеличился в 2 раза, спонтанное производство интерферона не изменилось. Вирус-индуци-

III. ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

рованное производство альфа-интерферона возросло в 2 раза, митогениндуцированное производство гамма-интерферона также возросло в 2 раза. Уровень антител к основному белку миелина снизился почти в 2 раза. Уровень Т-лимфоцитов повысился в результате лечения. Уровень В-лимфоцитов также увеличился почти в 2 раза. Уровень IgG снизился в 3 раза, что соответствует снижению уровня антител к основному белку миелина. Уровень IgM и IgA несколько возрос.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- при выборе тактики лечения РС необходимо учитывать тип и характер течения заболевания, иммунологические показатели: титр АТОМБ, интерфероновый статус;

- при дебюте РС, а также при 2-3 обострениях, возникших не ранее, чем через 6-12 месяцев от предыдущего, показано применение пульс-терапии метипредом или ОПП с последующим приемом преднизолона в дозе 1 мг/кг массы тела по альтернирующей циркадной схеме в течение 2-3 месяцев;

- при возникновении обострения в меньший срок от предыдущего (2-3 месяца) показано проведение курса антилимфолина в дозе 3-5 мг/кг на 1 введение, курсовая доза 500-900 мг;

- больным с первично или вторично прогрессивным течением заболевания при активном типе патологического процесса лечение пульс-терапией МП, ОПП, антилимфолином не показано. Длительность терапии преднизолоном перорально по 1-1,5 мг/кг массы тела по циркадной альтернирующей схеме определяется под контролем уровня антител к ОБМ. Данная схема позволяет получить положительный эффект у 1/3 больных РС;

- больным в стадии ремиссии иммуносупрессорная терапия не показана, поскольку не приводит к достоверному регрессу неврологической симптоматики. Применяемая на этой стадии симптоматическая и иммуномодулирующая терапия (амиксин) позволяет поддерживать уровень самообслуживания больных и предупредить повторные обострения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chan-Lui W., Hawking B. // *Neuropediatrics*. – 1985. – V.16, № 1. – P. 24-28.
2. Chan-Lui W., Leung N., Lan T. // *Developmental med and neurol.* – 1984. – V.26. – № 6. – P. 717-724.
3. Fridman R., Griemley P., Baron S. // *Biotherapy*. – 1996. – V. 8, № 3-4. – P.189-199.
4. Hyelstron P., Giscombe R., Lefvert A. et al. // *Human Immunol.* – 1996. – V.47, № 1. – P. 33.
5. Lefvert A., Bergstrom K., Matell G., // *J. Neurol., Neurosurg. Psychiat.* – 1978. – V.41. – P. 394-403.
6. Lindsrom A., Nervsom-Davis J. // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1977. – V.7. – P.36-43.
7. Quiros E., Maroto M. // *Ann. Med. Intern.* – 1996. – V.13, № 7. – P. 347-352.
8. Ryber B. // *J. Neurol. Sci.* – 1982. – V.54, № 2. – P. 239-261.
9. Simon J., Neurett W. // *Med. Hypotheses*. – 1996. – V.46. – P. 537-543.
10. Somnier F. // *J. Neurol., Neurosurg., Psychiat.* – 1993. – V.56. – P.496-504.
11. Tola M., Caniati L., Casetta J. et al. // *Acta Neurol. Scand.* – 1994. – V.90, № 5. – P.318-323.
12. Vincent A., Nervsom-Davis J. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* – 1985. – V.48. – P.246-252.