

Е.В. ПОПОВА^{1,2}, к.м.н., М.В. МЕЛЬНИКОВ², А.Н. БОЙКО^{1,2}, д.м.н., профессор, В.В. МУРУГИН³, к.м.н., М.В. ПАЩЕНКОВ³, д.м.н.

¹ Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы

² Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

³ Лаборатория клинической иммунологии ГНЦ «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва

ВОПРОСЫ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ТРУДНОКУРАБЕЛЬНЫМ РЕМИТИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

На базе Московского городского центра рассеянного склероза наблюдалось 82 больных с диагнозом «ремитирующий рассеянный склероз» (РС), получающих терапию препаратом финголимод 12 и более месяцев. Целью наблюдения была оценка эффектов препарата финголимод. У 9 из 12 больных было проведено комплексное иммунологическое обследование с целью определения субпопуляций циркулирующих Т-клеток. Все пациенты находились в состоянии клинической ремиссии на момент включения в исследование. У всех больных на фоне терапии финголимодом отмечено достоверное снижение частоты обострений. Показатель тяжести состояния больных по шкале EDSS не прогрессировал на протяжении всего года наблюдения. На фоне терапии выявлено значимое снижение продукции ИЛ-17 и количество Th-17-клеток по сравнению с группой контроля, что указывает на существенное снижение активности аутоиммунного процесса. При отмене приема препарата финголимод через 6–8 нед. происходит нормализация уровня лимфоцитов в периферической крови за счет выведения препарата и отмычки рецепторов S1P. Однако если учитывать, что с отмычкой S1P-рецепторов происходит увеличение выработки ИЛ-17 и, соответственно, повышение проницаемости ГЭБ, вероятно, правомерно называть реактивацию заболевания синдромом «рикошета», который связан прежде всего с резким увеличением ИЛ-17. Это заставляет задуматься над алгоритмом ведения больных, которым по разным причинам необходимо проведение отмены терапии препаратом финголимод.

Ключевые слова:

рассеянный склероз

финголимод

интерлейкин-17

препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

инвалидизация

обострения

Еще 30 лет назад постановка диагноза «рассеянный склероз» (РС) являлась приговором для пациента в связи с отсутствием специфической терапии. С появлением первых препаратов (ПИТРС), когда в 1993 г. в мире был зарегистрирован первый препарат, изменяющий течение РС, – β-интерферон 1b для подкожного применения, ситуация в терапии РС кардинальным образом поменялась. На фоне терапии ПИТРС первой линии отмечено достоверное снижение обострений, снизились темпы инвалидизации пациентов. Большая часть больных длительное время сохраняют достаточно высокий уровень качества жизни, продолжают работать, растить детей. Однако к настоящему времени с учетом и лучшей диагностики, и естественного увеличения распространенности РС врачи все чаще стали сталкиваться с недостаточной эффективностью первой линии ПИТРС. Причиной этому может быть и индивидуальная изначальная неэффективность препарата, и выработка нейтрализующих антител к β-интерферонам, в связи с чем препараты перестают работать со временем. Появление и увеличе-

ние количества таких больных все чаще ставит вопрос перед неврологами: «что делать?».

В настоящее время в арсенале практикующих неврологов появились препараты второй линии, которые обладают достоверной большей эффективностью, но и большими рисками возможных нежелательных побочных эффектов. Разрабатываются международные алгоритмы ведения данной категории больных, подробные показания к переводу с первой линии на вторую, планы управления рисками побочных эффектов.

Одним из активно используемых препаратов второй линии в настоящее время является финголимод (Гилена), который на территории Российской Федерации был зарегистрирован на основании предоставленных результатов многолетних международных клинических исследований в 2010 г., с 2012 г. данный препарат был внесен в стандарты лечения РС, а с 2014 г. внесен в список ЖВНЛП. С января 2012 г. в Москве, в соответствии с рекомендациями Всероссийского общества неврологов [10] и учитывая высокую эффективность и безопасность, препарат финголимод стали назначать пациентам с ремитирующим РС при достоверной неэффективности первой линии ПИТРС.

Финголимод является структурным аналогом внутриклеточного сфингозина (продукт распада компонента клеточной мембраны сфингомиелина). Препарат воздействует на рецепторы, работа которых сопряжена с G-белком, связывающим плейотропный сфинголипидный медиатор сфингозин-1-фосфатазу (S1P) [1]. S1P – это биоактивный лизофосфолипид, который оказывает влияние на пролиферацию, жизнеспособность, миграцию и взаи-

модействие клеток [2]. Чрезмерная продукция S1P отмечается в местах воспаления в результате активации клеток провоспалительного процесса (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, фактор роста эндотелия сосудов), что приводит к активации S1P-рецепторов [3, 4]. Различия в уровнях S1P, ее локальная продукция в местах воспаления важны для поддержания направленного движения иммунных клеток, сосудистого тонуса и эндотелиального барьера, а также для обеспечения взаимодействия между нервными клетками ЦНС [3, 4]. Концентрация S1P значительно выше в спинномозговой жидкости у пациентов с РС [5–7]. Разновидности рецепторов S1P (S1P1, S1P2 и S1P3) широко представлены в иммунной, сердечно-сосудистой и центральной нервной системах. В лимфоузлах и клетках крови преобладает именно S1P1. S1P4-рецепторы экспрессированы преимущественно в лимфоидной системе, S1P5-рецепторы – в селезенке и в белом веществе центральной нервной системы [4]. Стимуляция S1P1-рецепторов приводит к снижению проницаемости сосудов, в то время как активация S1P3-рецепторов дает обратный эффект. В организме человека финголимод метаболизируется до активного метаболита финголимода фосфата, который в низких концентрациях взаимодействует с S1P-рецепторами [1]. Финголимод обладает высокой аффинностью к S1P1-, S1P4- и S1P5-рецепторам.

Финголимод подавляет функцию S1P1-рецепторов в лимфоцитах, замедляя выход лимфоцитов из лимфатических узлов, что снижает количество аутоагрессивных Т-клеток в крови и в ЦНС, включая активные Th17-клетки. В результате происходит ограничение воспалительных процессов и, соответственно, уменьшается степень повреждения нервной ткани. В периферической крови абсолютное число лимфоцитов снижается в течение нескольких дней после начала приема финголимода. Но финголимод не ингибирует образование вирусспецифических антител IgM и IgG в ответ на системную инфекцию. Т-лимфоциты памяти, вовлеченные в патогенез РС и обладающие рецепторами CCR7, остаются в лимфоузлах, а Т-лимфоциты памяти, не имеющие рецепторы CCR7, не подвержены действию финголимода и продолжают покидать лимфоузлы и осуществлять иммунный надзор [8].

Финголимод является структурным аналогом внутриклеточного сфингозина (продукт распада компонента клеточной мембраны сфингомиелина). Препарат воздействует на рецепторы, работа которых сопряжена с G-белком, связывающим плейотропный сфинголипидный медиатор сфингозин-1-фосфатазу

На базе центра РС для оценки эффектов препарата финголимод наблюдалось 82 больных с диагнозом «ремитирующий РС», получающих терапию препаратом финголимод 12 и более месяцев, у 9 из них было проведено комплексное иммунологическое обследование

Таблица. Динамика иммунологических показателей у больных РС, которым проводилось комплексное иммунологическое обследование

| Показатель | Больные РС на фоне терапии препаратом финголимод, n = 9 | Контрольная группа, n = 10 |
|--|---|----------------------------|
| CD4+-клетки, % (медиана) | 10,9 (5,4) | 39,3 (8,5)* |
| CD4+CD26+CD161+CD196, % от CD4+-клеток (медиана) | 0,5 (0,3) | 3,4 (1,5)* |
| Спонтанная продукция ИЛ-17 МНКПК, пг/мл (медиана) | 1 (1) | 4,5 (1,8)* |
| Продукция ИЛ-17 МНК, стимулированных анти-CD3/CD28 антителами, пг/мл (медиана) | 86 (110) | 315 (159,1)* |

* Статистически достоверные различия между группами на уровне $p < 0,01$.

(средний возраст $36,47 \pm 9,02$ года, длительность заболевания в среднем $9,9 \pm 5,9$ года, тяжесть состояния по шкале EDSS $3,15 \pm 0,88$). Все пациенты находились в состоянии клинической ремиссии на момент включения в исследование. На момент забора крови все исследуемые больные более трех месяцев не получали лечение кортикостероидами. В контрольную группу для иммунологического исследования вошли 10 здоровых доноров, сопоставимых по полу (5 мужчин, 5 женщин) и возрасту (средний возраст $29,5 \pm 6,1$).

Для определения процента субпопуляций циркулирующих Т-клеток использовали методику многоцветной проточной цитометрии. Оценивали процент клеток, позитивных по маркерам CD4+ и CD4+CD26+CD161+CD196+ (процент от CD4+-клеток). Функциональную активность Th17-клеток определяли методом ИФА – определение в супернатантах уровней спонтанной и индуцированной продукции интерлейкина-17 (ИЛ-17).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы STATISTICA 6.1. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

У всех больных на фоне терапии финголимодом отмечено достоверное снижение частоты обострений со среднегодовых $1,61 \pm 0,62$ обострения в год до $0,15 \pm 0,04$ в год ($p < 0,001$). Показатель тяжести состояния больных по шкале EDSS не прогрессировал на протяжении всего года наблюдения. На фоне терапии выявлено значимое снижение продукции ИЛ-17 и количество Th-17-клеток по сравнению с группой контроля, что указывает на существенное снижение активности аутоиммунного процесса (табл. 1).

Препарат финголимод также проникает в ЦНС, где связывается S1P1-рецепторами, экспрессирующимися на нейронах, астроцитах, олигодендроцитах и клетках микроглии. Препарат влияет на регуляцию роста аксонов, миграцию нейронных клеток, пролиферацию и миграцию астроцитов, процесс астроглиоза, на модуляцию миелинизации после повреждения. Таким образом, препарат оказывает и нейропротективное действие, что проявляется в замедлении прогрессирования атрофии мозга у

больных РС, получающих финголимод [11]. Под действием финголимод лимфоциты не разрушаются и сохраняют функциональную активность во вторичных лимфоидных органах и кровеносном русле, абсолютное число лимфоцитов остается в норме [9]. При отмене приема препарата финголимод через 6–8 нед. происходит нормализация уровня лимфоцитов в периферической крови за счет выведения препарата и отмычки рецепторов S1P. Абсолютное же количество лимфоцитов остается неизменным, т. е. не отмечается лимфоцитоза при отмычке от препарата. Но если учитывать, что с отмычкой S1P-рецепторов происходит увеличение выработки ИЛ-17 и, соответственно, повышение проницаемости ГЭБ, вероятно, правомерно называть реактивацию заболевания синдромом «рикошета», который связан прежде всего с резким увеличением ИЛ-17. Это заставляет задуматься над алгоритмом ведения больных, которым по разным причинам необходимо проведение отмены терапии препаратом финголимод.

Среди нежелательных побочных явлений в первую очередь необходимо отметить замедление сердечного ритма и усиление атриовентрикулярной блокады при приеме первой дозы препарата, что требует кардиологического мониторинга не менее 6 ч до и после приема первой дозы препарата. Также несколько выше риск развития некоторых вирусных инфекций, особенно ветрянки, поэтому до начала курса препарата необходимо быть привитым против ветрянки.

Тем не менее финголимод является новым, высокоэффективным и относительно безопасным препаратом из группы ПИТРС, который позволяет снизить активность РС даже в самых труднокурабельных случаях с резистентностью к препаратам ПИТРС первой линии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Brinkmann V, Davis M, Heise C et al. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J. Biol. Chem.*, 2002. 277: 21453–21457.
2. Hla T. Signaling and biological actions of sphingosine 1-phosphate. *Pharmacol. Res.*, 2003. 47 (5): 401–407.
3. Alvarez ST, Milstien S, Spiegel S. Autocrine and paracrine roles of sphingosine-1-phosphate. *Trends Endocrinol Metab*, 2007. 18: 300–7.
4. Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther*, 2007. 115: 84–105.
5. Wheeler D, Bandaru VV, Calabresi PA, et al. A defect of sphingolipid metabolism modifies the properties of normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain*, 2008. 131: 3092–3102.
6. Kulakowska A, Zendzian-Piotrowska M, Baranowski M et al. Intrathecal increase of sphingosine 1-phosphate at early stage multiple sclerosis. *Neurosci Lett.*, 2010. 477: 149–152.
7. Van Doorn R, Van Horssen J, Verzijl D et al. Sphingosine 1-phosphate receptor 1 and 3 are upregulated in multiple sclerosis lesions. *Glia*, 2010. 58: 1465–1476.
8. Sallusto F, Geginat J, Lanzavecchia A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu Rev Immunol.*, 2004. 22: 745–63.
9. Miron VE, Schubart A, Antel JP. Central nervous system-directed effects of FTY720 (fingolimod). *J Neurol Sci.*, 2008. 274: 13–17.
10. Бойко А.Н. Рекомендации по использованию препарата финголимод (Гилениа). *Медицинский совет*, 2012. 4: 3–10.
11. Kappos L, O'Connor P, Radue EW et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology*, 2015; 84(15): 1582–1591.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ



Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.

ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru