

УДК 616.832-004.2-073.756.8:612.66

Т. О. КОБИСЬ

/Київська міська клінічна лікарня № 4,  
Київський міський центр розсіяного склерозу, Київ, Україна/

## Вплив патогенетичної терапії рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу на клініко-нейровізуалізаційні фактори його активності

### Резюме

Представлено результати досвіду лікування лікарськими засобами патогенетичної терапії першої та другої лінії пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (ППРС). З урахуванням оцінки клініко-нейровізуалізаційних факторів активності захворювання (частоти загострень, зміни кількості T2-осередків, появи Gd+ осередків) проведена оцінка ефективності лікування впродовж 24 місяців. На підставі визначення рівня співвідношення нейрометаболітів NAA/Cr виявили нейропротективний ефект терапії. Вірогідний ефект патогенетичного лікування був пов'язаний зі зменшенням частоти загострень та з уповільненням темпу появи нових T2- і Gd+ осередків.

**Ключові слова:** рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз, частота загострень, вогнища, патогенетична терапія першої і другої ліній

Проблема ранньої діагностики, прогнозу, перебігу та лікування розсіяного склерозу (РС) до теперішнього часу залишається надзвичайно актуальною в усьому світі [2, 11]. Різні темпи прогресування РС і терміни досягнення вираженої інвалідизації обумовлюють інтерес до подальшого вивчення можливих прогностичних факторів активності перебігу захворювання на підставі комплексного клініко-нейровізуалізаційного дослідження хворих, що має значення для вибору тактики лікування.

Дані магнітно-резонансної томографії (МРТ) сприяють розумінню патофізіологічних змін при РС, які призводять до клінічних проявів захворювання. Існування «клініко-радіологічного парадоксу», тобто невідповідності картини МРТ клінічним проявам захворювання, на що вказували слабкі кореляційні взаємозв'язки між клінічними та МРТ-ознаками захворювання, обговорюється в літературі вже тривалий час. У роботі K. Lovblad et al., 2010 [10] надається велике значення ролі МРТ у діагностиці та моніторингу захворювання, а також проводиться узагальнення досягнень і невирішених проблем при нейровізуалізації. Відомо, що активність демієлінізуючого процесу за даними МРТ може в 5–10 разів перевищувати клінічну [3–6, 8]. Тому актуальним залишається визначення нових предикторів активності перебігу захворювання з відповідним моніторингом визначених показників, які в подальшому можна використовувати для контролю ефективності лікування.

Лікування РС завжди було надзвичайно важливою проблемою неврології, воно радикально змінилося починаючи з 1993 року, коли був зареєстрований перший імуномодельючий препарат для лікування РС – інтерферон бета-1а. З того часу спектр лікарських засобів превентивної терапії РС став надзвичайно широким. На сьогодні існує 10 схвалених FDA препаратів для лікування РС. Ці препарати не є панацеєю, але лікування ними,

за результатами численних рандомізованих досліджень, може змінити хід захворювання, зменшуючи кількість і тяжкість рецидивів, сповільнюючи прогресування за рахунок зменшення накопичення нових уражень нервової системи [1, 2, 7, 9]. Лікування розсіяного склерозу є надзвичайно складною проблемою. Більша частина проведених у світі досліджень стосувалася окремих видів препаратів, які змінюють перебіг розсіяного склерозу – хворобо-модифікована патогенетична терапія. Проведена велика кількість міжнародних рандомізованих досліджень зазвичай поєднує два або три лікарські засоби з плацебо [11]. Порівняльного аналізу ефективності лікування з оцінкою впливу вказаних груп лікарських засобів (першої та другої ліній) на клінічні, нейровізуалізаційні та імунологічні ознаки активності РС в Україні не проводили. Однією з проблем, як для лікаря, так і для пацієнта, є прийняття рішення про необхідність патогенетичного лікування з оцінкою його ефективності. Для України це особливо актуально, адже прийняття рішення про необхідність патогенетичного лікування в більшості випадків ще і фінансова проблема для пацієнтів.

**Мета роботи** – визначити ефективність застосування засобів патогенетичної терапії першої та другої ліній при лікуванні хворих на розсіяний склероз на підставі оцінки клініко-нейровізуалізаційних критеріїв активності захворювання.

### Матеріали і методи дослідження

Проаналізовано вплив різних засобів патогенетичної терапії на клініко-нейровізуалізаційні фактори ризику активності захворювання. Обстежено 180 хворих на рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз (ППРС), серед яких 101 пацієнт отримував патогенетичну превентивну терапію першої та другої ліній, а 79 патогене-

тичного лікування не отримували. Відповідно до препарату, який отримували пацієнти, їх поділили на групи. 1 група – 28 хворих, що отримували інтерферон бета-1а в дозі 30 мкг/мл (IFN beta-1a) внутрішньом'язово, 2 група – 24 пацієнти, що отримували глатирамеру ацетат в дозі 20 мг (GA) підшкірно, 3 група – 29 пацієнтів, що отримували інтерферон бета-1а в дозі 44 мкг/мл (IFN beta-1a) підшкірно, 4 група – 20 пацієнтів, що отримували наталізумаб (natalizumab) в дозі 15 мл внутрішньовенно крапельно. 5 групу склали 79 пацієнтів з PPPC, які не отримували патогенетичного превентивного лікування.

Дослідження проводили впродовж 24 місяців.

Відповідно пацієнти 1, 2, 3 груп отримували терапію першої лінії протягом 4 років, пацієнти 4 групи отримували патогенетичну терапію другої лінії впродовж 2 років.

МР-зображення головного мозку були отримані на МР-томографі GE, SignaExciteHD 1.5 T медичної клініки «Борис» з використанням імпульсних послідовностей швидкого спінового віддуння – FSE, спінового віддуння – SE, T2-FLAIR, а також DualEcho – для зображень, зважених за T2- і T1- протонною щільністю.

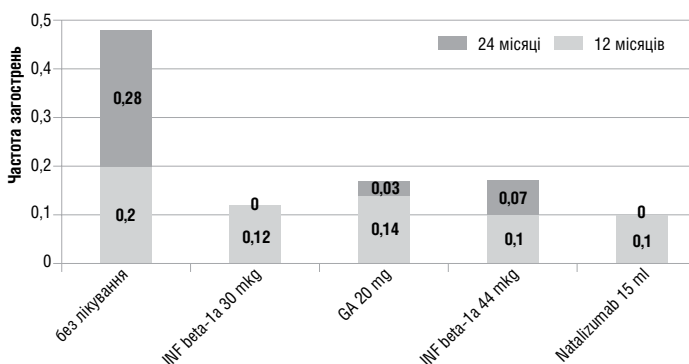
Оцінку кількості вогнищ на МР-томограмах проводили на всіх отриманих зрізах, а не тільки в області інтересу (OI), яку використовували для подальшого ПМРС-аналізу. Спектри були отримані за допомогою імпульсної послідовності SVS STEAM з наступними параметрами збору даних:  $T_R = 1500$  мс,  $T_E = 140$  мс,  $T_M = 13$  мс, об'єм області, в якій отримують спектр (OI),  $V_{ROI} = 2 \times 2 \times 2$  см<sup>3</sup>.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програмного пакету Statistica 10,0 («StatSoft, Inc», США) і Microsoft®Excel 2010 («Microsoft Corporation», США). Для графічного зображення даних використовували редактор Microsoft Graph (©Microsoft Corporation, версія 2010).

## Результати та їх обговорення

Було проведено аналіз впливу засобів патогенетичної терапії першої (інтерферон бета-1а, глатирамеру ацетат) та другої (наталізумаб) ліній на клініко-нейровізуалізаційні показники активності перебігу PPPC протягом двох років, порівняно з групою пацієнтів, які не отримували патогенетичного лікування протягом цього ж періоду часу.

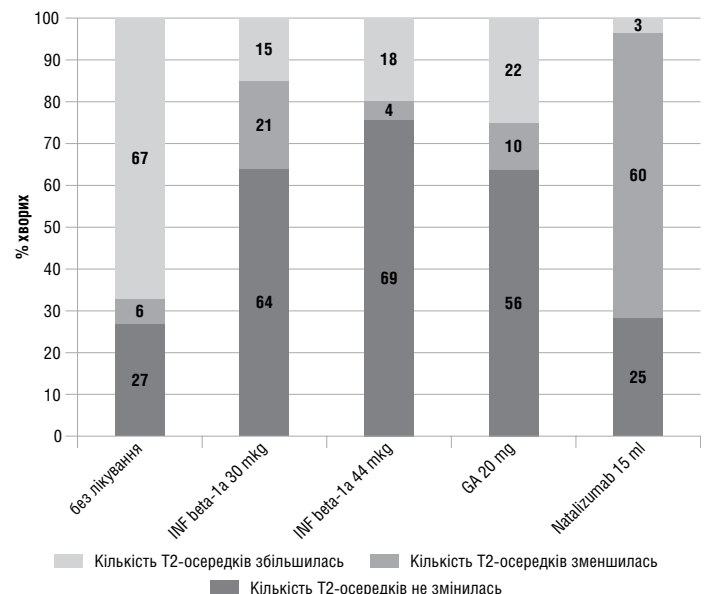
Показником клінічної ефективності лікування вважали частоту загострень за рік. Її визначали на фоні патогенетичного лікування і без застосування превентивної терапії через 12 і 24 місяці.



**Рис. 1.** Частота загострень у хворих на PPPC за періоди дослідження залежно від лікування

Протягом 24 місяців була проведена оцінка частоти нових загострень. Вона була найбільшою у групі пацієнтів, які не отримували патогенетичного лікування – 0,2 на рік протягом перших 12 місяців і 0,28 на рік протягом наступних 12 місяців (рис. 1). У пацієнтів, які отримували інтерферон бета-1а (IFN beta-1a) в дозі 30 мкг та наталізумаб (natalizumab) в дозі 15 мл, нові загострення спостерігали лише протягом першого року спостереження – 0,12 і 0,1 на рік. Впродовж другого року спостереження у цих пацієнтів загострень не було. У групі пацієнтів, які отримували інтерферон бета-1а (IFN beta-1a) в дозі 44 мкг/мл, частота нових загострень протягом першого року була 0,1 на рік, протягом другого – 0,07; в групі глатирамеру ацетату (GA) в дозі 20 мг, відповідно 0,14 і 0,03 на рік.

Проведено аналіз впливу засобів патогенетичного лікування на МРТ-прояви активності PPPC. Враховано частку пацієнтів (у відсотках) в кожній групі лікування, у яких кількість T2-осередків не змінювалась, зменшувалась або зростала. При лікуванні засобами превентивної терапії інтерферон бета-1а в дозі 30 мкг/мл (IFN beta-1a) в/м, глатирамеру ацетату (GA) в дозі 20 мг п/ш, інтерферон бета-1а в дозі 44 мкг/мл (IFN beta-1a) п/ш, наталізумаб (natalizumab) 15 мл в/в крапельно, частка пацієнтів, у яких кількість T2-осередків не змінювалась протягом 24 місяців, становила відповідно 64, 69, 56 і 25% (рис. 2). У групі пацієнтів, які не отримували патогенетичної терапії, вона становила 27%. Суттєвий позитивний ефект у групі лікування пацієнтів, які отримували наталізумаб (natalizumab) в дозі 15 мл в/в крапельно, підтверджений зменшенням кількості T2-вогнищ. Частка таких пацієнтів становила 60%. Для пацієнтів 2, 3, 4 груп лікування, які отримували патогенетичну терапію першої лінії (інтерферон бета-1а, глатирамеру ацетат), вона становила 21, 4 і 10% відповідно. Серед пацієнтів, які не отримували патогенетичного лікування, у 6% випадків кількість T2-вогнищ зменшилась.



**Рис. 2.** Динамічні зміни кількості T2-осередків у хворих на РС впродовж 24 місяців залежно від лікування

Суттєве збільшення нових T2-осередків (67%) виявлено в групі пацієнтів, які не отримували патогенетичного лікування. Найменша

кількість пацієнтів, які мали нові T2-осередки, була у групі обстежених, які отримували наталізумаб (5 група) – 3%. У 2, 3 і 4 групах частка пацієнтів, які мали нові T2-вогнища, становила відповідно 15, 18 і 22%.

Протизапальний ефект патогенетичної терапії першої та другої лінії у хворих на PPPC оцінювали, реєструючи появу нових Gd+ осередків впродовж 12 та 24 місяців спостереження. Абсолютна кількість Gd+ осередків у 1–5 досліджуваних групах до лікування становила 101, 42, 52, 56, 116 осередків відповідно, тобто найбільшою вона була в групі пацієнтів, які не отримували патогенетичного лікування, і в групі пацієнтів, які отримували наталізумаб (natalizumab) (рис. 3). Проте середня кількість Gd+ осередків до лікування була найбільшою в групі пацієнтів, які отримували наталізумаб (natalizumab), –  $5,8 \pm 0,7$ , що відповідає критеріям включення до лікування препаратами другої лінії, а в групі пацієнтів, які не отримували патогенетичного лікування, –  $1,4 \pm 0,7$ . Середня кількість Gd+ осередків у пацієнтів 2–4 груп лікування, які отримували патогенетичну терапію першої лінії, була  $1,8 \pm 0,7$ ;  $2,3 \pm 0,7$ ;  $2,5 \pm 0,7$  відповідно. Абсолютна кількість Gd+ осередків зменшилась у кожній з досліджуваних груп (1–5) відповідно на 27, 78, 65, 75 і 98% через 12 місяців спостереження на фоні лікування. У наступні 12 місяців у групі пацієнтів, які не отримували патогенетичного лікування, та у пацієнтів, що отримували глатирамеру ацетат (GA), кількість Gd+ осередків збільшилась відповідно на 22 і 30%. У групах пацієнтів, що отримували інтерферон бета-1а (IFN beta-1a) в дозі 30 мкг, інтерферон бета-1а (IFN beta-1a) в дозі 44 мкг та наталізумаб (natalizumab) вона зменшилась на 27, 39 і 50% відповідно.

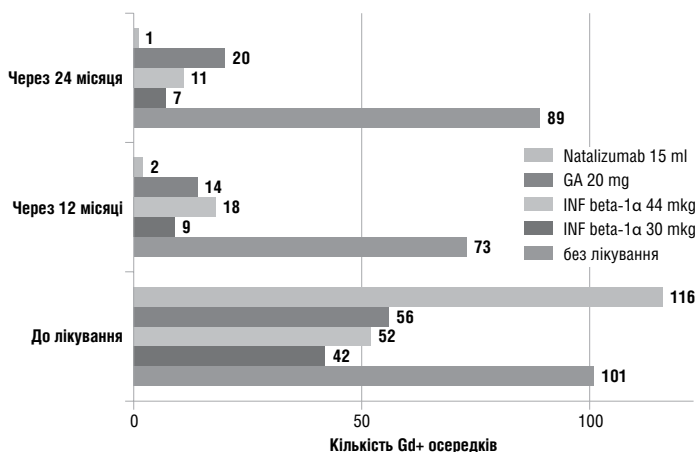


Рис. 3. Поява нових Gd+ осередків у хворих на PPPC на фоні лікування засобами першої та другої лінії протягом 24 місяців

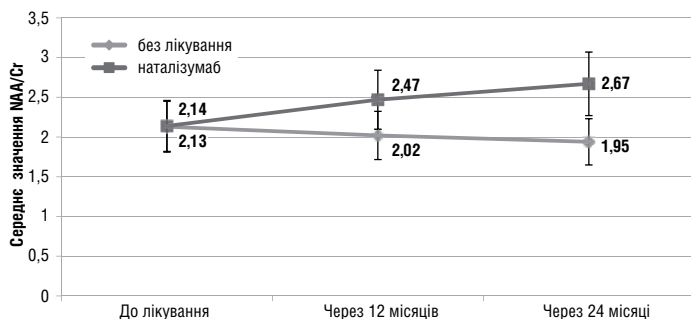


Рис. 4. Співвідношення рівня NAA/Cr у хворих на PPPC без патогенетичного лікування і на фоні лікування наталізумабом

Проведено аналіз нейропротективного ефекту засобів патогенетичної терапії на підставі вивчення динаміки рівня співвідношення нейрональних метаболітів – N-ацетиласпарат (NAA) та креатин (Cr) (NAA/Cr). Статистично вірогідним було зменшення рівня співвідношення NAA/Cr в групі пацієнтів, які не отримували патогенетичного лікування, з  $2,13 \pm 0,56$  до  $2,02 \pm 0,56$  через 12 місяців спостереження і до  $1,94 \pm 0,43$  в наступні 12 місяців (рис. 4). Ці дані відповідають наведеним у літературі, де вказано, що рівень даного показника у хворих на РС може зменшуватися щорічно на 4–5%. Також за нашими результатами виявлено нейропротективний ефект лікування наталізумабом, що підтвердило статистично достовірне збільшення співвідношення NAA/Cr з  $2,14 \pm 0,86$  до  $2,47 \pm 0,46$  протягом першого року і з  $2,47 \pm 0,46$  до  $2,67 \pm 0,33$  протягом другого року спостереження.

Було проведено аналіз впливу патогенетичного лікування на імунологічні показники впродовж усього періоду дослідження. Статистично достовірних відмінностей під впливом лікування виявлено не було. Очевидно, це було пов'язано з великим розмахом значень показників, які визначали перед початком лікування.

## Висновки

1. Оцінку ефективності патогенетичного лікування PPPC необхідно проводити з урахуванням як клінічних, так і нейровізуалізаційних методів моніторингу.
2. Засоби патогенетичної терапії PPPC достовірно зменшують частоту нових загострень із зростанням тривалості лікування.
3. Клінічний ефект патогенетичного лікування пов'язаний з достовірним зменшенням загальної кількості T2-осередків та Gd+ осередків.
4. Достовірне збільшення співвідношення NAA/Cr протягом двох років лікування підтверджує нейропротективний ефект терапії наталізумабом.

**Додаткова інформація.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. Соколова Л. И. Сравнительный анализ эффективности дифференцированного лечения рассеянного склероза у пациентов разного возраста / Л. И. Соколова, М. М. Сепиханова // Сборник наук. пр. Співробіт. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2014. – № 23 (2). – С. 289–298.
2. Шмидт Т. Е. Рассеянный склероз / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 272 с.
3. Cadavid D. Clinical consequences of MRI activity in treated multiple sclerosis / D. Cadavid, S. Kim, B. Peng // MS Journal. – 2011. – Vol. 17. – № 1. – P. 32–42.
4. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis / M. Filippi, M. A. Rocca, D. L. Arnold [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2008. – Vol. 131. – P. 1444–1452.
5. Fisnaci K. L. Disability and T2 MRI lesions: 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis / K. L. Fisnaci, P. A. Brex, D. R. Altmann // Brain. – 2005. – Vol. 128. – P. 2675–2688.
6. Inglese M. Magnetic Resonance Imaging Monitoring of Multiple Sclerosis Lesion Evolution / M. Inglese, R. I. Grossman, M. Filippi // J. of Neuroimaging. – 2006. – Vol. 15 (4 Suppl.). – P. 22S–29S.
7. Khan O. Effect of disease-modifying therapies on brain volume in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of five-years brain MRI study / O. Khan, F. Bao, M. Shah // J. Neurol. Sci. – 2012. – Vol. 312. – P. 7–12.
8. MR imaging in Multiple Sclerosis: reviews and recommendations for current practice / K. O. Lovblad, N. Anzalone, A. Doflier [et al.] // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 2010. – Vol. 31. – P. 983–989.
9. Miller A. Translation towards personalized medicine in Multiple Sclerosis / A. Miller, N. Aidan, N. Tzunz-Henig // J. Of the Neurolog. Sc. – 2012. – Vol. 274. – P. 68–75.
10. Simon J. H. MRI outcomes in the diagnosis and disease course of multiple sclerosis / J. H. Simon // In Goodin D Handb Clin Neurol. – 2014. – Vol. 122. – P. 405–425.
11. Ziemssen T. A new era in multiple sclerosis: new consideration for therapeutic approaches / T. Ziemssen, M. Tintore. – Elsevier, 2010. – 94 p.

## Резюме

### Влияние патогенетической терапии рассеянного склероза на клинико-нейровизуализационные факторы его активности

Т. А. Кобысь

Киевская городская клиническая больница № 4,  
Киевский городской центр рассеянного склероза, Киев, Украина

Представлен опыт лечения лекарственными средствами патогенетической терапии первой и второй линии пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (PPPC). С учетом оценки клинико-нейровизуализационных факторов активности заболевания (частота обострений, изменение количества T2-очагов, появление Gd+ очагов) проведена оценка эффективности лечения на протяжении 24 месяцев. На основании определения соотношения NAA/Cr выявили нейропротективный эффект терапии. Достоверный эффект патогенетического лечения связан с уменьшением частоты новых обострений и с замедлением темпа появления новых T2-очагов и Gd+ очагов.

**Ключевые слова:** рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз, частота обострений, очаги, патогенетическая терапия первой и второй линий

## Summary

### Impact of pathogenic therapy of multiple sclerosis on clinical and neuroimaging factors of its activity

T. A. Kobys

Kyiv City Clinical Hospital №4,  
Kyiv City Center of Multiple Sclerosis, Kiev, Ukraine

The article presents the experience of the Kiev Center of Multiple Sclerosis in using pathogenic first-line and second-line therapy to treat patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). We have analyzed clinical and neuroimaging factors of disease activity (relapse rate, changes in T2 lesions, Gd+ lesions) to assess the efficacy of the treatment during 24 months. Based on the NAA/Cr ratio we determined the neuroprotective effect of the therapy. The significant effect of pathogenic treatment is associated with both decrease in relapse frequency and with a slowdown in the emergence of new T2 and Gd+ lesions.

**Key words:** relapsing-remitting multiple sclerosis, relapse rate, lesions, immune-modifying first-line and second-line therapy