

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 ліній 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), $V_{ROI} = 2 \times 2 \times 2$ см³.

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.

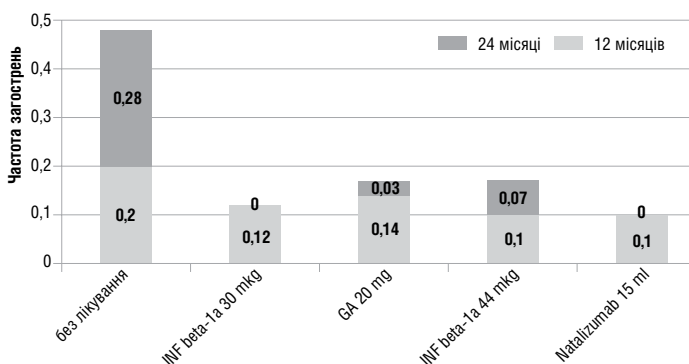


Рис. 1. Частота загострень у хворих на PPPC за періоди дослідження залежно від лікування

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.

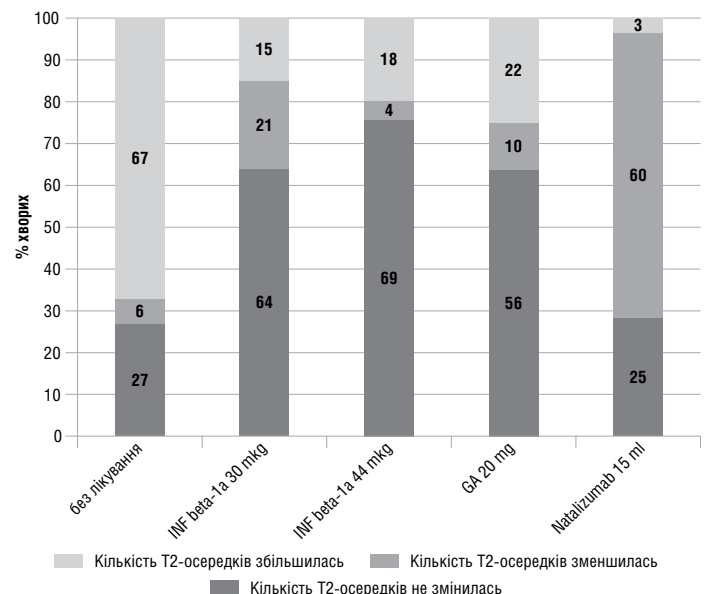


Рис. 2. Динамічні зміни кількості T2-осередків у хворих на РС впродовж 24 місяців залежно від лікування

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.

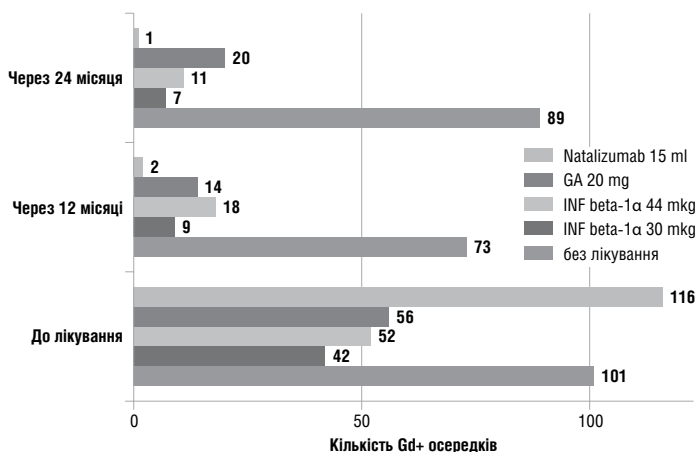


Рис. 3. Поява нових Gd+ осередків у хворих на PPPC на фоні лікування засобами першої та другої ліній протягом 24 місяців

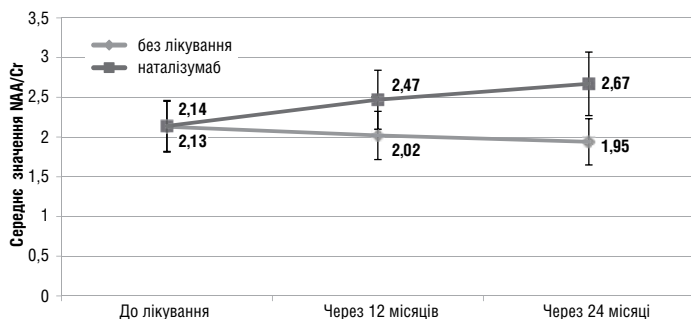


Рис. 4. Співвідношення рівня NAA/Cr у хворих на PPPC без патогенетичного лікування і на фоні лікування наталізумабом

Проведено аналіз нейропротективного ефекту засобів патогенетичної терапії на підставі вивчення динаміки рівня співвідношення нейрональних метаболітів – N-ацетиласпаратат (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