

УДК 616.832-004.2-08:001.8

В. В. Василовский, Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, К. О. Песоцкая
ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАТАЛИЗУМАБА (ТИЗАБРИ) У БОЛЬНЫХ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

В. В. Василовський, Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, К. О. Пісоцька
Ефективність наталізумаба (тізабрі) у хворих на розсіяний склероз

V. V. Vasylovskiy, N. P. Voloshyna, T. V. Negreba, K. O. Pisotska
Efficiency of natalizumab (tysabri) in patients with multiple sclerosis

Статья посвящена изучению эффективности, безопасности и переносимости натализумаба у 30 пациентов с рецидивирующим и вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза.

В работе проведен анализ клинико-радиологических данных у больных с рецидивирующим (РТ) и вторично-прогрессирующим течением (ВПТ) рассеянного склероза (РС), получавших натализумаб (тизабри). Оценка клинической и радиологической активности заболевания по результатам лечения проводилась непосредственно после курса приема натализумаба и спустя 1 год после его окончания. Учитывалась динамика клинических рецидивов и их среднегодовая частота, прогрессирование нетрудоспособности по данным шкалы EDSS, количество гадолиний-контрастированных повреждений. На основе этих показателей были разработаны критерии высокой, умеренной и низкой эффективности лечения.

Доказана клиническая и радиологическая эффективность натализумаба в качестве препарата второй линии у JC-негативных пациентов, модифицирующего агрессивное течение РС. Существенное снижение среднегодовой частоты рецидивов при РТ и обострений при рецидивирующем варианте ВПТ, уменьшение среднего балла инвалидизации по шкале EDSS и замедление скорости прогрессирования при двух типах течения, значительное снижение риска перехода РТ в ВПТ, трансформация рецидивирующего варианта вторичного прогрессирования в более благоприятный поступательный вариант течения ВПТ, уменьшение количества активных гадолиний-контрастированных очагов на МРТ, преобладающее при РТ, стойкий следовой терапевтический эффект лечения в течение года за время катamnестического наблюдения расширяют терапевтические возможности натализумаба и позволяют рекомендовать этот препарат не только при РТ, но и при ВПТ.

Ключевые слова: рассеянный склероз, натализумаб (тизабри), эффективность лечения, клиническая и радиологическая активность заболевания

Как известно, большинство методов лечения рассеянного склероза (РС) наиболее эффективно при ремиттирующе-рецидивирующем типе течения. Терапия прогрессирующих вариантов течения этого заболевания весьма ограничена и недостаточно эффективна.

Статья посвящена вивченню ефективності, безпеки та переносимості наталізумаба у 30 пацієнтів з рецидивуючим і вторинно-прогресивним перебігом розсіяного склерозу.

У роботі проведено аналіз клініко-радіологічних даних у хворих з рецидивуючим (РП) і вторинно-прогресивним перебігом (ВПП) розсіяного склерозу (РС), які отримували наталізумаб (тізабрі). Оцінювання клінічної і радіологічної активності захворювання за наслідками лікування проводили безпосередньо після курсу прийому наталізумаба і через 1 рік після його закінчення. Враховували динаміку клінічних рецидивів і їхню середньорічну частоту, прогресування непрацездатності за даними шкали EDSS, кількість гадоліній-контрастованих пошкоджень. На ґрунті цих показників були розроблені критерії високої, помірної і низької ефективності лікування.

Доведена клінічна і радіологічна ефективність наталізумаба як препарату другої лінії у JC-негативних пацієнтів, що модифікує агресивний перебіг РС. Істотне зниження середньорічної частоти рецидивів при РП і загостреннях при рецидивуючому варіанті ВПП, зменшення середнього балу інвалідизації за шкалою EDSS і уповільнення швидкості прогресування при двох типах перебігу, значне зниження ризику переходу РП у ВПП, трансформація рецидивуючого варіанту вторинного прогресування в більш сприятливий поступальний варіант перебігу ВПП, зменшення кількості активних гадоліній-контрастованих вогнищ на МРТ, що переважають при РП, стійкий терапевтичний ефект сліду лікування протягом року за час катamnестичного спостереження розширюють терапевтичні можливості наталізумаба і дозволяють рекомендувати цей препарат не тільки при РП, але і при ВПП.

Ключові слова: розсіяний склероз, наталізумаб (тізабрі), ефективність лікування, клінічна і радіологічна активність захворювання

Одним из стратегических направлений лечения РС в настоящее время является метод т. н. деэскалационной, или индукционной терапии с помощью препаратов 2-го ряда, который позволяет отсрочить развитие прогрессирования, особенно при агрессивном течении заболевания, либо при неэффективности препаратов первого ряда, дающих достаточно общий

The article is concerned with the efficacy, safety and tolerability of Natalizumab in 30 patients with recurrent and secondary-progressive course of multiple sclerosis.

In the work there was carried out the analysis of clinical and radiological findings in patients with recurrent (RC) and secondary progressive course (SPC) of multiple sclerosis (MS) treated with Natalizumab (Tysabri). Evaluation of the clinical and radiological activity of disease, based on the results of treatment, was performed immediately after the course of treatment with Natalizumab and 1 year after its completion. The dynamics of clinical relapses and their average frequency, progression of disability according to the data of EDSS scale, the number of gadolinium enhancing lesions was taking into account. On the basis of those indicators there have been developed the criteria for high, moderate and low effectiveness of treatment.

It was proved the clinical and radiological efficacy of Natalizumab as a second-line agent in JC-negative patients, modifying the aggressive course of MS. The significant reduction in annual relapses rate at RC and exacerbations in relapsing course of SPC, the reduction in the average disability score on EDSS scale and slowing of progression rate in both types of courses, a significant reduction of the risk of transition of RC into SPC, transformation of recurrent variant of secondary progression into more favorable progressive course of SPC, reducing of the number of active gadolinium-enhancing lesions on MRI, prevailing at RC, persistent afterimpression of therapeutic effect of treatment during one year of the follow-up observations expand therapeutic opportunities of Natalizumab and allow us to recommend the drug not only in RC, but also in SPC.

Key words: multiple sclerosis, Natalizumab (Tysabri), efficacy of treatment, clinical and radiological activity of the disease

иммуномодулирующий эффект (бета-интерфероны и ко-паксон). Первым препаратом 2-го ряда считается натализумаб (Тизабри), который зарегистрирован и разрешен к применению при рецидивирующем течении (РТ) РС. Согласно данным за 2014 год, к настоящему времени во всем мире его получают или получали более 100 тысяч пациентов. По данным многочисленных исследований, натализумаб оказывает селективный иммуномодулирующий эффект, стабилизирует течение заболевания и позволяет после окончания курса вновь перевести многих пациентов на иммуномодулирующую терапию первого ряда [1—4].

Натализумаб (Тизабри) относится к группе рекомбинантных гуманизованных моноклональных антител (МАТ) к молекулам адгезии. Проникновение аутоагрессивных Th1-лимфоцитов в ЦНС начинается с прикрепления их к эндотелиальным клеткам сосудов гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Это происходит вследствие взаимодействия между молекулами адгезии (интегринами) на поверхности лимфоцитов с молекулами адгезии (VCAM-1) на поверхности эндотелиальных клеток. Механизм действия натализумаба направлен против α -4 цепи — β -1 и α -4 β -7-интегринов, препятствуя связыванию воспалительных клеток (Th1-лимфоцитов) с эндотелиальными клетками и их проникновению в паренхиму головного мозга. Кроме того, одним из возможных механизмов действия натализумаба является подавление активности Th1-лимфоцитов в очагах демиелинизации, что снижает возможность повторного воспаления в них [5, 6].

К возможным побочным эффектам при применении натализумаба относятся аллергические реакции (в основном покраснение и сыпь), головная боль, утомляемость, артралгии, инфекции нижних дыхательных путей, гастроэнтериты, боли в конечностях, урологические инфекции.

Однако, наиболее серьезной побочной реакцией за счет иммуносупрессивного действия натализумаба является развитие оппортунистической инфекции — прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), частота которой составляет 0,38 %. К концу 2012 года было известно о 321 случае ПМЛ, возникшей на фоне применения этого препарата. Следует отметить, что летальность при натализумаб-ассоциированной ПМЛ ниже, чем при ПМЛ другой этиологии, и составляет примерно 20 %. У большинства выживших пациентов остается грубый неврологический дефицит, который проявляется триадой синдромов: когнитивные расстройства, нарушения зрения и двигательные нарушения. Изменения в белом веществе головного мозга при ПМЛ обнаруживаются на МРТ, как правило, до появления ее клинических симптомов. В связи с этим нейровизуализационный мониторинг целесообразно проводить каждые 3 месяца, если длительность лечения превышает 24 месяца. В связи с тем, что риск развития ПМЛ прямо пропорционален длительности применения препарата, рядом исследователей предпринимались попытки устраивать медикаментозные «каникулы». Однако этот метод, как правило, приводил к нарастанию активности РС в виде развития «синдрома отмены» [16, 18, 19].

Поэтому риск вероятного развития ПМЛ ограничивает время применения натализумаба двумя годами (не более 24 месяцев), что позволяет свести к миниму-

му это опасное осложнение. Лучший прогноз при ПМЛ имеют больные молодого возраста, с меньшим функциональным дефицитом, низким уровнем антител к вирусу JC и меньшим объемом поражения мозга, выявляемым на МРТ при постановке диагноза ПМЛ [20, 21].

Выделяют 3 ведущих фактора риска развития ПМЛ при лечении натализумабом:

- наличие антител к вирусу JC (при их отсутствии не зарегистрировано ни одного случая ПМЛ);

- прием иммуносупрессоров на предыдущих этапах заболевания;

- длительность применения препарата свыше 24 месяцев.

Критериями неблагоприятного прогноза в отношении ПМЛ являются:

- более старший возраст на момент диагностики этого заболевания;

- высокие показатели по шкале EDSS до подтверждения диагноза ПМЛ;

- распространенный характер ПМЛ на МРТ.

Анализ спинномозговой жидкости (СМЖ) на ДНК вируса JC для диагностики ранней стадии ПМЛ является очень специфическим, часто дает отрицательные результаты, а следовательно не является оптимальным маркером для скрининга. Этот тест следует учитывать только у пациентов с подозрительными клиническими и/или МРТ-данными (скрининг СМЖ на ДНК вируса)

Показано, что переход на натализумаб после обострения, развившегося на фоне применения препарата первого ряда, дает очень быстрый и устойчивый эффект при любой исходной активности РС и более эффективен, чем какой-либо другой препарат из этого же ряда. Критериями высокой эффективности лечения натализумабом являются прекращение обострений и нарастания инвалидизации, а также отсутствие новых или увеличивающихся очагов в T2- и активных очагов в T1-взвешенном изображении, по данным МРТ. Исследования последних лет показали, что натализумаб уменьшает объем мозга вследствие выраженного подавления воспаления и снятия отека, значительно уменьшает число очагов в коре, которые приводят к ее атрофии, оказывает положительное влияние на когнитивные функции и способность к обучению [7—11].

Наиболее значимое снижение частоты обострений при применении натализумаба получено у пациентов с короткой длительностью заболевания, которые не получали ранее препаратов, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), и имели уровень инвалидизации по шкале EDSS, не превышающий 3,0 балла [12—17].

Целью исследования явилась сравнительная оценка эффективности, безопасности и переносимости натализумаба у пациентов с рецидивирующим и вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза.

Основанием для назначения натализумаба при вторично-прогрессирующем течении (ВПТ) РС послужило стартовавшее в конце 2013 исследование ASCEND, в котором впервые при этом типе течения у 717 человек с продолжительностью заболевания не менее 2-х лет, EDSS от 3,0 до 6,5 балла и прогрессированием болезни, независимо от наличия обострений, применялся натализумаб [22].

Диагноз РС у всех пациентов соответствовал обновленным критериям Мак-Дональда [23].

Клиническая оценка активности заболевания по результатам лечения проводилась непосредственно после курса и спустя 1 год после его окончания. Учитывалась частота клинических рецидивов и вероятность стойкого прогрессирования нетрудоспособности (по данным шкалы EDSS) в течение 1 года до начала, непосредственно после и спустя 1 год после окончания лечения при катamnестическом наблюдении.

Радиологическая активность, по данным МРТ, определялась по количеству гадолиний-контрастированных поврежденных вещества головного мозга. В настоящее время без МРТ невозможна не только достоверная диагностика РС, но и оценка эффективности лечения этого заболевания. В соответствии с дизайном исследования, всем пациентам перед началом лечения натализумабом была произведена МР-томография головного мозга с обязательным контрастированием гадолинием (с пересчетом на 1 кг веса). Напряженность магнитного поля составляла не менее 1,5 Т. Последующие МРТ в таком же режиме проводились с интервалом в 1 год — непосредственно после окончания курса лечения и спустя год катamnестического наблюдения — в общей сложности 3 раза. Единый протокол МРТ-исследования включал оценку количества, локализации и активности очагов:

— МРТ в T1 и T2 в аксиальной, саггитальной и коронарной плоскостях;

— МРТ в T1 в аксиальной, саггитальной и коронарной плоскостях с введением гадолиния.

Пациентам с рецидивами, возникшими в процессе лечения и наблюдения при приеме натализумаба, для оценки активности процесса и настороженности в отношении возникновения ПМЛ в диагностических целях дополнительно проводилось МРТ-исследование, результаты которого не учитывались при окончательном анализе материала.

Лечение натализумабом было начато у 34 пациентов с РС (7 мужчин и 27 женщин), в том числе у 15 человек с неопределенным прогнозом при РТ и потенциальным риском перехода в ВПТ (1-я группа) и у 19 человек с рецидивирующим вариантом ВПТ (2-я группа). Препарат применялся ежемесячно в дозе 300 мг на физиологическом растворе внутривенно капельно в течение 12 месяцев. Сокращение срока применения натализумаба с общепринятых 24-х до 12 месяцев для пациентов 1-й группы с неопределенным прогнозом РТ было обусловлено высоким риском трансформации в ВПТ, а для 2-й группы — отсутствием опыта в применении этого препарата при ВПТ, в том числе и на международном уровне.

На предыдущих этапах заболевания все пациенты 1-й группы с РТ и 42,1 % пациентов 2-й группы с ВПТ получали иммуномодуляторы 1-го ряда (интерфероны и копаксон), которые не были эффективны.

Средний возраст пациентов в 1-й группе составил ($34,4 \pm 4,98$) года (диапазон 23—53); во 2-й группе ($40,7 \pm 4,33$) года (диапазон 24—53). Средняя длительность болезни для 1-й группы с РТ составила ($9,2 \pm 2,2$) года; для 2-й группы с ВПТ — ($13,6 \pm 2,4$) года.

На основании анализа клинической и радиологической активности заболевания перед началом лечения были предложены следующие критерии отбора:

— более двух рецидивов в течение года до начала лечения;

— прогрессирование в течение года, определяемое как увеличение на 1,0 балл по шкале EDSS (при исходной инвалидизации $\leq 5,5$) или на 0,5 балла ($\geq 5,5$), подтвержденное во время двух последовательных визитов с 6-месячным интервалом);

— более двух очагов в T1-режиме, накапливающих контраст и не менее 9 гиперинтенсивных очагов в T2-режиме, по результатам МРТ до начала лечения;

— не более 5-7 лет от момента начала вторичного прогрессирования;

— негативный результат на вирус JC.

Наличие не менее 2-х рецидивов в течение года, предшествующего началу лечения и, по крайней мере, одного гадолиний-контрастированного очага расценивались как высокая активность заболевания; наличие менее двух рецидивов или отсутствие радиологической активности — как невысокая активность.

Эффективность лечения оценивали по 4-м градациям:

— **высокая эффективность** — полная клиническая ремиссия с отсутствием рецидивов, устойчивое отсутствие прогрессирования по шкале EDSS, отсутствие активности при контрастном усилении, по результатам МРТ;

— **умеренная эффективность** — отсутствие рецидивов и прогрессирования при наличии радиологической активности в виде очагов, накапливающих контраст, по данным МРТ;

— **низкая эффективность** — возникновение редких и менее тяжелых по сравнению с исходным состоянием рецидивов, накопление неврологического дефицита с учетом вышеприведенных критериев отбора, наличие активных очагов, накапливающих контраст, по данным МРТ;

— **отсутствие эффективности** — частые затяжные рецидивы средней тяжести и тяжелые при РТ или обострения в рамках рецидивирующего варианта при ВПТ, неполные клинические ремиссии при РТ или нестойкие состояния стабилизации при рецидивирующем варианте ВПТ, накопление неврологического дефицита более чем на 1,0 балл, появление активных очагов, накапливающих контраст, по данным МРТ.

Таким образом, ведущими маркерами клинической и радиологической активности заболевания являлись рецидивы, прогрессирование нетрудоспособности по шкале EDSS, наличие гадолиний-контрастированных поврежденных, по данным МРТ.

Противопоказаниями к лечению служили:

— злокачественные новообразования;

— беременность и лактация;

— применение у детей, подростков и лиц старше 65 лет;

— для минимизации риска ПМЛ из исследования исключали больных с наличием антител к вирусу JC и больных, принимавших на предыдущих этапах лечения иммуносупрессоры.

Досрочно прекратили лечение и в дальнейшем были исключены из анализа 4 пациента в связи со следующими причинами:

— боязнь развития ПМЛ (1 человек с ВПТ);

— неуклонное ухудшение с необходимостью перевода на митоксантрон (2 человека с ВПТ);

— незапланированная беременность (1 человек с РТ).

Побочные реакции, которые не привели к отмене препарата, встречались у 8 из 30 пациентов (26,6 %):

- кратковременные кожные аллергические реакции — 2 человека;
- преходящее повышение уровня ферментов печени — 4 человека;
- учащение острых респираторных вирусных инфекций — 3 человека;
- анемия — 2 человека;
- тромбоцитопения — 1 человек.

Проанализированы результаты лечения у 2-х групп пациентов (30 человек) с учетом приведенных выше критериев эффективности.

У больных 1-й группы с неопределенным прогнозом РТ в структуре течения заболевания преобладали такие клинические показатели, как моно- и олигосиндромные дебюты средней степени тяжести, развивающиеся молниеносными и замедленными темпами; наличие стволовой симптоматики в структуре дебютов; кратковременный и нестойкий характер ремиссий после дебюта; рецидивы средней тяжести с тенденцией

к утяжелению и удлинению на рецидивирующем этапе заболевания [24—26].

Перед началом лечения натализумабом у 60 % этой категории пациентов число обострений в течение года составило от 3 до 6; среднегодовая частота обострений — $2,70 \pm 0,64$; исходный средний балл инвалидизации по шкале EDSS — $3,57 \pm 0,35$ (диапазон 2,5—4,5). Таким образом, степень инвалидизации у подавляющего большинства пациентов 1 группы (86,6 %) соответствовала 3,0 баллам и выше и свидетельствовала о постепенном неуклонном накоплении неврологического дефицита (табл. 1—3).

Согласно современным международным протоколам, тактика ведения больных с подобным течением требует применения эскалационной терапии (в т. ч. натализумаба), позволяющей минимизировать активность заболевания и приостановить процесс трансформации во вторичное прогрессирование.

Группа пациентов с рецидивирующим вариантом ВПТ была неоднородной в прогностическом отношении: у 11 человек (57,8 %) прогноз оценивался как неопределенный, у 8 (42,2 %) — как неблагоприятный.

Таблица 1. Количество обострений у больных с рецидивирующим и вторично-прогредиентным течением рассеянного склероза до и после лечения натализумабом (в абсолютных числах и в процентах)

Рецидив	1-я группа — рецидивирующее течение			2-я группа — вторично-прогредиентное течение		
	до лечения (n = 15)	после лечения (n = 11)	спустя 1 год после лечения (n = 11)	до лечения (n = 19)	после лечения (n = 19)	спустя 1 год после лечения (n = 19)
1	—	1 (9,1 %)	1 (9,1 %)	—	2 (10,5 %)	3 (15,8 %)
2	6 (40 %)	1 (9,1 %)	2 (18,2 %)	12 (63,1 %)	4 (21,1 %)	2 (10,5 %)
3 и более	9 (60 %)	—	—	7 (36,9 %)	—	3 (15,8 %)
Отсутствие рецидивов	—	9 (81,8 %)	8 (72,7 %)	—	13 (68,4 %)	11 (57,9 %)

Таблица 2. Среднегодовая частота обострений у больных с рецидивирующим и вторично-прогредиентным течением рассеянного склероза до и после лечения натализумабом

	1-я группа — РТ			2-я группа — ВПТ		
	до лечения (n = 15)	после лечения (n = 11)	спустя 1 год после лечения (n = 11)	до лечения (n = 19)	после лечения (n = 19)	спустя 1 год после лечения (n = 19)
Среднегодовая частота обострений	$2,70 \pm 0,64$	$0,27 \pm 0,34$	$0,45 \pm 0,41$	$2,74 \pm 0,49$	$0,53 \pm 0,32$	$0,95 \pm 0,53$

Таблица 3. Реорганизация баллов по шкале EDSS в результате лечения натализумабом у больных с рецидивирующим и вторично-прогредиентным течением рассеянного склероза (в абсолютных числах и в процентах)

EDSS	В течение 1 года до лечения		Непосредственно после лечения		Спустя 1 год после лечения	
	РТ (n = 15)	ВПТ (n = 19)	РТ (n = 11)	ВПТ (n = 19)	РТ (n = 11)	ВПТ (n = 19)
1,0—1,5	—	—	1 (9,1 %)	—	—	—
2,0—2,5	2 (13,4 %)	—	4 (36,4 %)	—	3 (27,3 %)	—
3,0—3,5	7 (46,6 %)	—	6 (54,5 %)	—	8 (72,7 %)	—
4,0—4,5	6 (40,0 %)	1 (5,3 %)	—	4 (21,0 %)	—	3 (15,8 %)
5,0—5,5	—	11 (57,9 %)	—	10 (52,6 %)	—	9 (47,4 %)
6,0—6,5	—	7 (36,8 %)	—	5 (26,4 %)	—	6 (31,6 %)
7,0—7,5	—	—	—	—	—	1 (5,3 %)
Средний балл	$3,57 \pm 0,35$	$5,55 \pm 0,29$	$2,73 \pm 0,43$	$5,26 \pm 0,37$	$2,91 \pm 0,36$	$5,47 \pm 1,55$

При неопределенном прогнозе ВПТ преобладали такие клинические показатели, как олигосиндромные дебюты легкой и средней степени тяжести с короткой и средней продолжительностью; быстрые и постепенные темпы формирования клинической симптоматики в дебютах; продолжительные и, как правило, неполные клинические ремиссии после дебюта; замедленные темпы формирования продолжительных рецидивов средней тяжести и тяжелых на рецидивирующем этапе; формирование 1-го пути вторичного прогрессирования после рецидивирующего этапа [24, 25].

При неблагоприятном прогнозе ВПТ преобладали олиго- и полисиндромные дебюты средней степени тяжести и тяжелые, развивающиеся разными темпами (быстрыми, постепенными, замедленными); мозжечковая симптоматика и нарушения функций тазовых органов в структуре дебютов; короткие и неполные клинические ремиссии после дебютов; отсутствие рецидивирующего этапа у большинства больных с формированием

2-го пути вторичного прогрессирования — непосредственно вслед за клинической ремиссией после дебюта [24, 25].

Во 2-й группе при ВПТ среднегодовая частота обострений до лечения ($2,74 \pm 0,49$) соответствовала аналогичному показателю в 1-й группе, однако они характеризовались более тяжелым и продолжительным течением, чем у пациентов с РТ. Соответственно средний балл инвалидизации по шкале EDSS ($5,55 \pm 0,29$) у пациентов с ВПТ был достоверно выше, чем в 1-й группе и колебался в диапазоне от 4,5 до 6,5 балла (см. табл. 1—3).

До начала лечения, по данным МРТ головного мозга, общее количество очагов, которые локализовались преимущественно в перивентрикулярных областях, юксткортикально и в семиовальных центрах, было примерно одинаково при двух типах течения, однако в процентном отношении число активных очагов при РТ имело тенденцию к преобладанию над ВПТ (18,4 % и 12,1 % соответственно) (табл. 4, 5).

Таблица 4. Общее количество и локализация очагов (по данным МРТ) и их динамика под влиянием лечения натализумабом у больных с рецидивирующим и вторично-прогредиентным течением рассеянного склероза (в абсолютных числах)

Локализация очагов	РТ			ВПТ		
	до лечения (n = 15)	после лечения (n = 11)	спустя 1 год после лечения (n = 11)	до лечения (n = 19)	после лечения (n = 19)	спустя 1 год после лечения (n = 19)
Общее количество очагов, в т. ч.:	179	132	141	198	175	180
— перивентрикулярные	78	62	65	92	83	84
— семиовальный центр	35	34	36	31	29	29
— таламус	12	—	—	6	4	5
— базальные ганглии	5	5	5	7	5	6
— юксткортикальные	20	12	15	32	26	27
— ствол мозга	16	10	10	11	9	10
— мозжечок	13	9	10	19	19	19

Таблица 5. Количество и локализация активных очагов при контрастном усилении на МРТ и их динамика под влиянием лечения натализумабом у больных с рецидивирующим и вторично-прогредиентным течением рассеянного склероза (в абсолютных числах)

Локализация очагов	РТ			ВПТ		
	до лечения (n = 15)	после лечения (n = 11)	спустя 1 год после лечения (n = 11)	до лечения (n = 19)	после лечения (n = 19)	спустя 1 год после лечения (n = 19)
Общее количество очагов	33	7	12	24	15	19
— перивентрикулярные	10	3	4	9	7	11
— семиовальный центр	7	—	3	4	3	4
— таламус	—	—	—	—	—	—
— базальные ганглии	—	—	1	—	—	—
— юксткортикальные	9	3	3	8	4	3
— ствол мозга	3	—	—	2	—	—
— мозжечок	4	1	1	1	1	1

В 1-й группе больных с РТ окончили 12-месячный курс натализумаба 11 из 15 пациентов. Прервала лечение в связи с незапланированной беременностью 1 пациентка (4,0 балла по EDSS); у 3-х пациентов (4,0—4,0—4,5 балла по EDSS) с отсутствием эффективности в процессе лечения наблюдались тяжелые и средней тяжести рецидивы, сопровождавшиеся ухудшением показателя EDSS, которые привели к дальнейшему прогрессированию и трансформации в ВПТ.

К моменту окончания курса натализумаба у пациентов с активным РТ РС высокая эффективность лечения

была получена у 6 (54,5 %), умеренная — у 3 (27,3 %), низкая — у 2 (18,2 %) человек (табл. 6).

Оценку эффективности проводили с учетом значительного снижения клинической активности процесса за счет прекращения обострений у 81,8 % больных, существенного снижения среднегодовой частоты обострений (с 2,70 до 0,27), замедления скорости прогрессирования на 0,84 балла, снижения среднего балла по шкале инвалидизации EDSS (с 3,57 до 2,73). Показатели EDSS в процессе 12-месячного курса лечения претерпели реорганизацию в виде регресса неврологической

симптоматики у 4-х пацієнтів з високою і умеренною ефективністю; відсутності динаміки у 4-х пацієнтів з умеренною і низкою ефективністю; погіршення і переходу в групу ВПТ 3-х пацієнтів (см. табл. 1—3).

Таблиця 6. Сравнительная эффективность лечения натализумабом у больных с РТ и ВПТ РС

Эффективность	Непосредственно после лечения				Спустя 1 год после лечения			
	Группа с РТ (n = 11)		Группа с ВПТ (n = 19)		Группа с РТ (n = 11)		Группа с ВПТ (n = 19)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Высокая	6	54,5	7	36,8	5	45,4	4	21,1
Умеренная	3	27,3	6	31,6	3	27,3	7	36,8
Низкая	2	18,2	4	21,1	3	27,3	6	31,6
Отсутствие эффективности	—	—	2	10,5	—	—	2	10,5

Значительное снижение частоты обострений в 1-й группе было выявлено у больных более молодого возраста, с меньшей продолжительностью болезни, не получавших ранее терапии ПИТРС и имеющих исходный уровень EDSS не выше 3,0 баллов, что полностью согласуется с данными литературы [12, 15].

В группе с ВПТ 3 из 19 пациентов (4,5—6,0—6,5 балла по EDSS) досрочно прекратили лечение и 3 пациента в связи с дальнейшим прогрессированием к окончанию лечения из группы РТ перешли в группу ВПТ. В результате ротації из 19 пациентов с ВПТ после окончания лечения 68,4 % не имели клинической активности, что сопровождалось значительной положительной динамикой среднегодовой частоты обострений (с 2,74 до 0,53) и трансформацией рецидивирующего варианта вторичного прогрессирования в поступательный вариант [26]. Вместе с тем, степень снижения среднего балла по шкале инвалидизации EDSS (с 5,55 до 5,26) и замедление скорости прогрессирования (на 0,26 балла) были существенно меньше, чем в группе пациентов с РТ. У 2-х больных с отсутствием эффективности наблюдались обострения, которые сопровождались ухудшением показателя EDSS на 0,5 балла и дальнейшим прогрессированием (см. табл. 1—3). Соответственно высокая эффективность с частичным регрессом неврологического дефицита была получена у 7 человек (36,8 %), умеренная — у 6 (31,6 %), низкая — у 4 (21,1 %), отсутствие эффективности — у 2 (10,5 %) (см. табл. 6).

Максимальное снижение частоты обострений в группе пациентов с ВПТ преобладало у больных с продолжительным рецидивирующим этапом в рамках РТ (1-й путь формирования вторичного прогрессирования), коротким (не более 2—3 лет) этапом вторичного прогрессирования, отсутствием указаний на прием ПИТРС на ранних этапах заболевания.

По данным МРТ, общее количество выявленных очагов в головном мозге у пациентов с РТ уменьшилось со 179 до 132, а в группе с ВПТ — со 198 до 175, что составило 73,7 % (1-я группа) и 88,4 % (2-я группа) по отношению к аналогичному показателю до лечения (см. табл. 4). При этом количество активных гадолиний-контрастированных очагов непосредственно после окончания курса натализумаба по отношению к общему количеству очагов в 1-й группе достоверно уменьшилось

с 33 (18,4 %) до 7 (5,3 %), тогда как во 2-й группе процесс снижения радиологической активности протекал менее интенсивно — с 24 (12,1 %) до 15 (8,5 %) (см. табл. 5).

Сравнительная оценка эффективности натализумаба в группе пациентов с РТ, полученная непосредственно после лечения и спустя 1 год катамнестического наблюдения, показала отсутствие клинической активности у 72,7 % пациентов. Незначительное снижение этого показателя сопровождалось увеличением среднегодовой частоты обострений (с 0,27 до 0,45) и среднего балла инвалидизации по шкале EDSS (с 2,73 до 2,91 балла) при нарастании скорости прогрессирования всего на 0,18 балла (см. табл. 1—3). Терапевтический эффект натализумаба сопровождался следовой реакцией в течение 1 года с преобладанием высоких — 5 (45,4 %) и умеренных — 3 (27,3 %) показателей эффективности (см. табл. 6).

Группа больных с ВПТ за 1 год катамнестического наблюдения после окончания лечения также характеризовалась нерезкой отрицательной динамикой основных показателей эффективности в виде: снижения числа больных без обострений (с 68,4 % до 57,9 %); ростом среднегодовой частоты обострений (с 0,53 до 0,95); отсутствием существенной динамики среднего балла инвалидизации (с 5,26 до 5,47 балла); минимальным нарастанием скорости прогрессирования (на 0,21 балла) (см. табл. 1—3). Высокая эффективность с частичным регрессом неврологического дефицита была получена у 7 человек (36,8 %), умеренная — у 6 (31,6 %), низкая — у 4 (21,1 %), отсутствие эффективности — у 2 (10,5 %) (см. табл. 6).

Данные МРТ за рассматриваемый период времени свидетельствовали об отсутствии отрицательной динамики общего числа очагов для двух типов течения при незначительной тенденции к росту числа активных очагов — с 5,3 % до 8,5 % при РТ и с 8,5 % до 10,5 % при ВПТ (см. табл. 4, 5).

Таким образом, проведенные исследования убедительно доказали клиническую и радиологическую эффективность натализумаба в качестве препарата второй линии у JC-негативных пациентов, модифицирующего агрессивное течение РС. Существенное снижение среднегодовой частоты рецидивов при РТ и обострений при рецидивирующем варианте ВПТ, уменьшение среднего балла инвалидизации по шкале EDSS и замедление скорости прогрессирования при двух типах течения, особенно при РТ, значительное снижение риска перехода РТ в ВПТ, трансформация рецидивирующего варианта вторичного прогрессирования в более благоприятный поступательный вариант течения ВПТ, уменьшение количества активных гадолиний-контрастированных очагов на МРТ, преобладающее при РТ, стойкий следовой терапевтический эффект лечения в течение 1 года во время катамнестического наблюдения значительно расширяют терапевтические возможности натализумаба и позволяют рекомендовать этот препарат не только при РТ, но и при ВПТ РС.

Эффективность лечения при РТ значительно повышается у пациентов молодого возраста, с меньшей продолжительностью болезни, имеющих низкий уровень инвалидизации по шкале EDSS (менее 3,0 баллов); при ВПТ — у пациентов с умеренным уровнем инвалидизации по шкале EDSS (не более 5,0—5,5 балла), продолжительным периодом рецидивирования на этапе РТ, коротким этапом вторичного прогрессирования.

Список литературы

1. Clinical effects of natalizumab multiple sclerosis appear early in treatment course, regardless of baseline disease activity [Text] / L. Kappos, R. Rudick, C. Polman et al. // Journal of Neurology. — 2010. — Vol. 257. — Suppl. 1. — S22—S23.

2. Шмидт, Т. Е. Натализумаб в лечении ремиттирующего рассеянного склероза [Текст] / Т. Е. Шмидт // Международный неврологический журнал. — 2014. — № 3. — С. 57—61.

3. Alternatives to current disease-modifying treatment in MS: what do we need and what can we expect in the future? [Text] / L. Kappos, J. Kuhle, A. Gass et al. // J. Neurol. — 2004; 251 (Suppl. 5): V/57—V/64.

4. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis — new aspects and practical application [Text] // J. Neurol. — 2004 Nov; 251(11): 1329—39.

5. Alfa4-integrin antagonism with natalizumab [Text] / O. Stüve, R. Gold, A. Chan, et al. // J. Neurol. — 2008. — Vol. 255, Suppl. 6. — P. 58—65.

6. Immune surveillance in multiple sclerosis patents treated with natalizumab // O. Stüve, C. M. Marra, K. R. Serome et al. // Ann. Neurol. — 2006. — Vol. 59. — P. 743—747.

7. The efficacy of natalizumab in patents with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL [Text] / M. Hutchinson, L. Kappos, P. Calabresi et al. // J. Neurol. — 2009. — Vol. 256. — P. 405—415.

8. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis [Text] / C. H. Polman, P. O'Connor, E. Harvdova, et al. // N. Engl. J. Med. — 2006. Vol. 554. — P. 899—910.

9. Long-term safety and impact of natalizumab on disease activity and disability progression in patients with relapsing-remitting MS in clinical practice: TYSABRI® Observational Program (TOP) [Text] / H. Wiendl, L. Kappos, M. Trojano et al. In: Conference Proceedings "14th Congress of European-Federation-of-Neurological-Societies" // European Journal of Neurology. — 2010. — Vol. 257, Suppl. 1. — S. 22, 078.

10. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. [Text] / L. Prosperini, C. Gianni, L. Leonardi et al. // Multiple Sclerosis. — 2012; 18(1): 64—71.

11. Natalizumab strongly suppresses cortical pathology in relapsing-remitting multiple sclerosis. [Text] / F. Rinaldi, M. Calabrese, D. Seppi et al. // Ibid. — 2012; 18: 1760—7.

12. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results [Text] / H. Butzkueven, L. Kappos, F. Pelegrini et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2014 Feb 14. doi:10.1136/jnnp-2013-306936.

13. Clinical predictors of an optimal response to natalizumab in multiple sclerosis. [Text] / J. Sargento-Freitas, S. Batista, C. Macario et al. // J. Clin. Neurosci. — 2013; 20: 659—62.

14. Randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis [Text] / C. H. Polman, P. W. O'Connor, E. Harvdova et al. // N. Engl. J. Med. — 2006; 354 (9): 899—910.

15. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study [Text] / E. Harvdova, S. Galetta, M. Hutchinson et al. // Lancet Neurol. — 2009; 8(3): 254—60.

16. Lublin, F. D. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis [Text] / F. D. Lublin, V. Barrier, G. Cutter // Neurology. — 2003. — Vol. 61. — P. 1528—1532.

17. По материалам XIX конгресса Европейской федерации неврологических обществ (EFNS). Обзорение. Часть 1 // Неврологический журнал. — 2010. — № 2. — С. 59—64.

18. Johnson, K. Natalizumab (Tysabri) treatment for relapsing multiple sclerosis [Text] / K. Johnson, // Neurologist. — 2007. — Vol. 13. — P. 182—187.

19. Multiple sclerosis patients, benefit-risks versus treatment efficacy [Text] / K. Johnson, G. Houtven, S. Ozdemir et al. // J. Neurol. — 2009. — Vol. 256. — P. 554—562.

20. Hammarin, A. L. Analysis of PCR as a tool for detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid for diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy [Text] / A. L. Hammarin, G. Bogdanovic, V. Svedhem et al. // J. Clin. Microbiol. — 1996. — Vol. 34. — P. 2929—2932.

21. Asymptomatic reactivation of JC virus in patients treated with natalizumab [Text] / Y. Chen, E. Bord, T. Tompkins et al. // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 361. — P. 1067—1074.

22. Шмидт, Т. Е. Лечение и дифференциальный диагноз рассеянного склероза и оптикомиелита (по материалам 29-го конгрессаECTRIMS) [Текст] / Т. Е. Шмидт // Неврологический журнал. — 2014. — Т. 19. — № 2. — С. 53—62.

23. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria" [Text] / C. H. Polman, S. C. Reingold, G. Edan et al. // Ann. Neurol. — 2005; 58: 840—6.

24. Негреба Т. В. Течение и прогноз современных форм рассеянного склероза» // Свідство про реєстрацію авторського права на твір № 30251 від 15.09.2009.

25. Волошина Н. П., Негреба Т. В., Левченко І. Л., Ткачова Т. М., Єгоркіна О. В. Прогностичні критерії при різних типах перебігу розсіяного склерозу // Авторське право на науковий твір № 39160 від 14.07.2011 р.

26. Рассеянный склероз в Украине: распространенность, течение, прогноз, лечение, фармакоэкономика [Текст] / Н. П. Волошина, В. И. Тайцлин, Т. В. Негреба и др. // Український вісник психоневрології. — 2007. — Т. 15, вип. 1(50). — С. 6—21.

Надійшла до редакції 16.06.2015 р.

ВАСИЛОВСКИЙ Виталий Вадимович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела нейроинфекций и рассеянного склероза Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины» (ГУ «ИНПН НАМН Украины»), г. Харьков, e-mail: omo.inpn@mail.ru

ВОЛОШИНА Наталья Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом нейроинфекций и рассеянного склероза ГУ «ИНПН НАМН Украины», г. Харьков, e-mail: omo.inpn@mail.ru

НЕГРЕБА Татьяна Валерьяновна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела нейроинфекций и рассеянного склероза ГУ «ИНПН НАМН Украины», г. Харьков, e-mail: omo.inpn@mail.ru

ПЕСОЦКАЯ Ксения Олеговна, аспирант ГУ «ИНПН НАМН Украины», г. Харьков, e-mail: omo.inpn@mail.ru

VASYLOVSKYI Vitalii, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Neuroinfections and Multiple Sclerosis of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv; e-mail: omo.inpn@mail.ru

VOLOSHYNA Natalia, Doctor of Medical Science, Professor, the Head of the Department of Neuroinfections and Multiple Sclerosis of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv; e-mail: omo.inpn@mail.ru

NEGREBA Tetiana, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Neuroinfections and Multiple Sclerosis of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv; e-mail: omo.inpn@mail.ru

PISOTSKA Kseniia, Postgraduate Student of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, e-mail: omo.inpn@mail.ru