

УДК 616.832-004.2-086.63-036-037-08

В. В. Василовский, Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, Т. Н. Ткачева, М. Е. Черненко
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕТАФЕРОНА У БОЛЬНЫХ С НЕОПРЕДЕЛЕННЫМ ПРОГНОЗОМ
 ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ТЕЧЕНИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**

В. В. Василовський, Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, Т. М. Ткачова, М. Є. Черненко
**Ефективність бетаферону у хворих з невизначеним прогнозом
 при рецидивуючому перебігу розсіяного склерозу**

V. V. Vasylovskiy, N. P. Voloshyna, T. V. Negreba, T. N. Tkachova, M. Ye. Chernenko
The efficiency of betaferon in patients with uncertain prognosis in relapsing course of multiple sclerosis

Изучена эффективность, безопасность и переносимость бетаферона у больных с неопределенным прогнозом при рецидивирующем типе течения рассеянного склероза (РТ РС). Оценку клинической и радиологической эффективности препарата проводили у 30 больных до начала лечения; у 24 больных спустя 12 месяцев на фоне лечения и через 24 месяца непосредственно после курса лечения. Учитывали частоту и тяжесть рецидивов; динамику выраженности неврологического дефицита по данным шкалы инвалидизации EDSS и по расширенной шкале поврежденных функциональных систем (по Куртцке); данные магнитно-резонансной томографии (МРТ), проведенной до и после окончания 24-месячного курса лечения. По результатам обследования были разработаны критерии высокой, умеренной и низкой эффективности лечения. К моменту окончания курса бетаферона высокая эффективность была получена у 33,3 % больных. Умеренная эффективность определялась у 29,2 % больных. Низкая эффективность выявлена у 16,7 % больных. Стабилизация состояния с отсутствием клинико-радиологической динамики — у 12,5 % больных. Отсутствие эффективности получено у 8,3 % больных.

Доказана клиническая и радиологическая эффективность бетаферона в качестве препарата первой линии, модифицирующего агрессивное РТ РС у больных с неопределенным характером прогноза. Существенное снижение среднегодовой частоты рецидивов, их тяжести, тенденция к уменьшению среднего балла инвалидизации, по шкалам EDSS и Куртцке, в сочетании с уменьшением количества активных гадолиний-контрастированных очагов на МРТ, способствовало продлению рецидивирующего этапа и снижало риск ближайшей трансформации РТ во вторично-прогрессирующее течение.

Ключевые слова: рассеянный склероз, рецидивирующий тип течения, неопределенный прогноз, клиническая и радиологическая активность заболевания, бетаферон, эффективность лечения

Вивчено ефективність, безпечність та переносимість Бетаферону у хворих з невизначеним прогнозом при рецидивуючому типі перебігу розсіяного склерозу (РТ РС). Оцінку клінічної та радіологічної ефективності препарату проводили у 30 хворих до початку лікування; у 24 хворих через 12 місяців на тлі лікування і через 24 місяці безпосередньо після курсу лікування. Враховували частоту і тяжкість рецидивів; динаміку вираженості неврологічного дефіциту за даними шкали інвалідизації EDSS і за розширеною шкалою пошкоджень функціональних систем (по Куртцке); дані магнітно-резонансної томографії (МРТ), проведеної до і після закінчення 24-місячного курсу лікування. За результатами обстеження були розроблені критерії високої, помірної і низької ефективності лікування. До моменту закінчення курсу Бетаферону висока ефективність була отримана у 33,3 % хворих. Помірна ефективність визначалася у 29,2 % хворих. Низька ефективність виявлена у 16,7 % хворих. Стабілізація стану за відсутності клініко-радіологічної динаміки — у 12,5 % хворих. Відсутність ефективності отримано у 8,3 % хворих.

Доведено клінічну й радіологічну ефективність Бетаферону як препарату першої лінії, що модифікує агресивний перебіг РТ РС у хворих з невизначеним характером прогнозу. Істотно зниження середньорічної частоти рецидивів, їх тяжкості, тенденція до зменшення середнього бала інвалідизації, за шкалами EDSS і Куртцке, в поєднанні зі зменшенням кількості активних гадоліній-контрастованих вогнищ на МРТ, сприяло продовженню рецидивуючого етапу і знижувало ризик найближчої трансформації РТ перебігу у вторинно-прогресивний перебіг.

Ключові слова: розсіяний склероз, рецидивуючий тип перебігу, невизначений прогноз, клінічна та радіологічна активність захворювання, бетаферон, ефективність лікування

We have examined the efficacy, safety and tolerability of Betaferon in patients with uncertain prognosis in relapsing course of multiple sclerosis (MS). We had performed the evaluation of clinical and radiological efficacy in 30 patients before the course of treatment, in 24 patients after 12 months period against the background of the treatment, and after 24 months immediately after the course of treatment. We have been considering the frequency and severity of relapses, the dynamics of neurological impairment according to the Expanded Disability Status Score (EDSS) scale and the Kurtzke Expanded Disability Status Scale; Magnetic resonance imaging (MRI) data, obtained before and after the 24-month period of treatment. According to the results of our examination, we have developed the criteria of high, moderate and low treatment efficacy. The high efficacy was obtained in 33.3 % of patients by the end of Betaferon course. The moderate efficacy had been defined in 29.2 % of patients. The low efficacy had been defined in 16.7 % of patients. We have observed the state stabilization 12.5 % of patients with the absence of clinical and radiological dynamics. We determined the lack of efficacy in 8.3 % of patients.

We have proved the clinical and radiological efficacy of Betaferon as a first line drug, which modifies the aggressive relapsing course of MS in patients with uncertain prognosis. A significant decrease in the average frequency and severity of relapses, the tendency toward the decrease in the average score of disability, according to the EDSS and Kurtzke scales, combined with a decrease of active gadolinium-enhancing lesions on MRI, helped to extend the recurrent stage and reduced the risk of immediate transformation of relapsing course into the secondary-progressive course.

Key words: multiple sclerosis, relapsing course, uncertain prognosis, clinical and radiological activity of disease, Betaferon, treatment efficacy

Одним из важнейших направлений терапии рассеянного склероза (РС) является превентивная иммуномодулирующая терапия, цель которой заключается в предот-

вращении или замедлении инвалидизации больных с помощью интерферонов-бета (ИФН-β) за счет снижения активности патологического процесса. Интерфероны впервые были описаны в 1957 году как вещества, «интерферирующие» в репликации вирусов [1]. Известны два типа интерферонов (ИФН-1 и П). Тип 1 включает ИФН-α,

© Василовський В. В., Волошина Н. П., Негреба Т. В., Ткачова Т. М., Черненко М. Є., 2017

ИФН-β, ИФН-ω, ИФН-τ; тип П — ИФН-γ. В настоящее время в клинической практике используют синтетические рекомбинантные ИФН-β. Рекомбинантный ИФН-β (торговое название бетаферон) — препарат, приготовленный в культуре *E. Coli*. Результаты первых клинических испытаний бетаферона были опубликованы в 1993 году [2, 3]. Механизм действия ИФН-β состоит в подавлении процесса презентации антигена, необходимого для синтеза и экспансии аутореактивных Т-лимфоцитов, инактивации молекул стимуляции и снижения концентрации антиапоптотического белка FLIP. Интерфероны-β также стимулируют продукцию противовоспалительных Th2-цитокинов и подавляют продукцию провоспалительных цитокинов, в частности ИФН-γ [4, 5]. Однако, основное действие ИФН-β состоит в подавлении молекул адгезии и ингибировании матриксных металлопротеиназ, что затрудняет прохождение Т-лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Быстрое «закрытие» или уменьшение проницаемости ГЭБ для аутоагрессивных Т1-лимфоцитов является целью применения ИФН-β. Этот эффект находит свое отражение в быстро наступающем при их применении снижении количества активных очагов, накапливающих контрастное вещество, определяемых при магнитно-резонансном томографическом (МРТ) исследовании [6, 7]. Кроме того, одним из механизмов действия ИФН-β является подавление внутриклеточного энергетического метаболизма за счет снижения содержания внутриклеточной АТФ (аденозинтрифосфорной кислоты) и трансмембранного потенциала митохондрий иммунных клеток. Основой механизма нейропротективного действия ИФН-β является его способность стимулировать выделение астроцитами одного из нейротрофических факторов — фактора роста нервов, за счет которого происходит уменьшение поражения аксонов. Поэтому вероятность «сублетального» повреждения аксонов на начальной стадии РС диктует необходимость раннего начала иммуномодулирующей терапии [8—16]. В настоящее время, с учетом патогенеза РС, иммуномодулирующую терапию препаратами первой линии следует начинать на начальных стадиях заболевания, даже после развития так называемого клинически изолированного синдрома (КИС). При КИС вероятность развития достоверного РС остается весьма высокой, особенно в случаях обнаружения на МРТ очагов демиелинизации. Анализ эффективности бетаферона свидетельствует о том, что его назначение после первой атаки заболевания способствует уменьшению риска трансформации КИС в достоверный РС, увеличивает продолжительность ремиссии после дебюта, уменьшает риск прогрессирования инвалидизации, снижает активность заболевания по данным нейровизуализации.

Таким образом, необходимость в назначении бетаферона обосновывается следующими положениями:

- клинические особенности РС на ранних этапах нередко могут предсказывать его дальнейшее течение;
- патологические изменения часто возникают задолго до первого клинического эпизода и продолжают накапливаться в периоды так называемых клинических ремиссий;
- поражение аксонов начинается на самых ранних стадиях РС;
- лечение РС на более поздних этапах заболевания нередко оказывается безуспешным.

Применение препаратов стратегической направленности, изменяющих течение РС, таких как ИФН-β, позволило перевести РС в разряд частично управляемых заболеваний. В первую очередь, это касается рецидиви-

рующего типа (РТ), как наиболее доброкачественного варианта заболевания. Однако, при РТ, несмотря на благоприятный характер прогноза в целом, также существуют многообразные варианты течения, отличающиеся своим клиническим звучанием и прогностической значимостью. В частности, целый ряд клинических маркеров, свидетельствующих о риске трансформации во вторично-прогрессирующее течение (ВПТ), позволяют расценивать текущий прогноз при РТ как неопределенный.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности бетаферона у больных с неопределенным характером прогноза при РТ РС.

Лечение бетафероном при РТ РС было начато у 30 больных (6 мужчин и 24 женщины) с неопределенным прогнозом, которым ранее не проводили терапию препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС). Диагноз РС соответствовал обновленным критериям Мак-Дональда [17].

Возраст пациентов был в диапазоне от 20 до 50 лет; наибольшую долю составили пациенты в возрасте 31—40 лет. Средний возраст больных составил $36,2 \pm 11,4$ года. Распределение больных по возрастным градациям представлено в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика возрастных особенностей больных с неопределенным прогнозом при РТ РС

Возраст, лет	В абсолютных числах	В процентах
20—30	6	20,0
31—40	13	43,3
41—50	11	36,7

Средняя длительность заболевания соответствовала $6,4 \pm 9,8$ года и колебалась в диапазоне от 3 до 25 лет. Распределение больных по длительности заболевания представлено в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика длительности заболевания у больных с неопределенным прогнозом при РТ РС

Длительность, лет	В абсолютных числах	В процентах
До 3-х лет	10	33,3
От 3-х до 5 лет	4	13,4
От 6 до 10 лет	6	20,0
Более 10 лет	10	33,3

Препарат вводили подкожно через день в дозе 250 мкг. Продолжительность лечения составила 24 месяца (2 года). Для снижения неблагоприятных побочных эффектов в течение первых 2 недель лечения назначали половинную дозу препарата. Первое введение препарата производили под контролем врача.

Неопределенный прогноз в связи с потенциальным риском перехода в ВПТ основывался на следующих клинико-диагностических критериях:

- олиго- или полисиндромные дебюты, развивающиеся постепенными или замедленными темпами;
- короткие и неполные клинические ремиссии после дебюта;
- медленное накопление умеренного неврологического дефицита вследствие частых, тяжелых и/или средней тяжести длительных обострений на рецидивирующем этапе;
- частичная утрата трудоспособности;
- снижение эффективности гормональной терапии [18].

В соответствии с протоколом лечения бетафероном, критериями включения служили:

- клинически достоверный и лабораторно подтвержденный РС [18];
- пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 55 лет;
- рецидивирующе-ремиттирующий тип течения РС с высоким риском трансформации в ВПТ и исходом в неопределенный прогноз;
- не менее 1—2-х клинически значимых обострений за последние 2 года до начала лечения;
- тяжесть неврологического дефицита по шкале EDSS не выше 5,0 баллов;
- отсутствие какого-либо другого неврологического заболевания с характерными для РС симптомами;
- для женщин детородного возраста — отрицательный тест на беременность;
- более двух очагов в T1-режиме, накапливающих контраст, и не менее 9 гиперинтенсивных очагов в T2-режиме, по результатам МРТ до начала лечения;
- наличие информированного согласия пациента на участие в лечении;
- способность пациента к адекватному сотрудничеству в процессе лечения.

Наличие не менее двух тяжелых или средней тяжести рецидивов в течение 2 лет, предшествующих началу лечения и, по крайней мере, одного гадолиний-контрастированного очага расценивалось как высокая активность заболевания; наличие менее двух рецидивов и отсутствие радиологической активности — как невысокая активность.

Противопоказания для назначения бетаферона:

- лица старше 55 лет;
 - повышенная чувствительность к компонентам препарата;
 - беременность или ее планирование, лактация;
 - тяжелые депрессивные состояния и/или суицидальные попытки в анамнезе;
 - неконтролируемые эпилептические припадки;
 - деменция и другие психические расстройства;
 - злокачественные новообразования в анамнезе;
 - хроническая печеночная или почечная недостаточность (в стадии декомпенсации);
 - сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма (аритмии) на фоне ишемической болезни сердца.
- Досрочно прекратили лечение в течение первого года и в дальнейшем были исключены из анализа 6 больных по следующим причинам:
- неуклонное ухудшение с нарастанием тяжести, частоты рецидивов и накоплением неврологического дефицита ($n = 2$);
 - незапланированная беременность ($n = 1$);
 - переезд в другую страну на постоянное место жительства ($n = 2$);
 - развитие тяжелого депрессивного состояния ($n = 1$).

Таким образом, в анализ эффективности были включены 24 больных, которые прошли необходимый 2-летний курс лечения бетафероном, предусмотренный протоколом.

Побочные реакции, которые не привели к отмене препарата, встречались у 20 из 24 больных (83,3 %). Гриппоподобный синдром разной степени тяжести возникал у 18 больных в первые 3 месяца приема; непостоянная температурная реакция сохранялась на протяжении всего лечения у 2 из 18 человек, постоянная — у 3 из 18 человек. Местные кожные аллергические

реакции в течение 2 месяцев наблюдались у 6 больных и сохранялись в течение первого года — у 4-х. Кроме гриппоподобных и местных реакций, у одного больного наблюдались головные боли, у двух — расстройства сна, которые носили кратковременный характер и не требовали дополнительного лечения. У одного больного спустя 4 месяца от начала приема препарата транзиторно повысилась активность печеночных ферментов.

Клиническая и радиологическая оценка активности заболевания были проведены непосредственно после курса лечения с учетом следующих показателей:

- частоты и тяжести рецидивов в течение 24 месяцев терапии;
- оценки неврологического статуса по шкалам инвалидизации EDSS и повреждений функциональных систем (по Куртцке);
- данных МРТ, проведенных до и после окончания 24-месячного курса лечения.

Оценку эффективности лечения проводили с учетом следующих критериев:

- **лечение эффективно** (наличие позитивной динамики течения заболевания с уменьшением количества, степени тяжести и продолжительности рецидивов в течение 24 месяцев терапии; уменьшение количества очагов при отсутствии активных очагов, накапливающих контраст);
- **лечение неэффективно** (отсутствие позитивной динамики или отрицательная динамика течения заболевания; увеличение количества очагов и наличие активных очагов, накапливающих контраст).

Эффективность лечения оценивали по четырем градациям:

- **высокая эффективность** — полная клиническая ремиссия с отсутствием рецидивов; уменьшение EDSS на 1,0 балл и более; отсутствие радиологической активности при контрастном усилении (по результатам МРТ);
- **умеренная эффективность** — отсутствие рецидивов либо редкие (1—2 в течение 2-х лет лечения), короткие, легкие, рецидивы; уменьшение EDSS на 0,5 балла; отсутствие радиологической активности при контрастном усилении (по результатам МРТ);
- **низкая эффективность** — возникновение редких и менее тяжелых по сравнению с исходным состоянием рецидивов; отсутствие накопления неврологического дефицита по шкале EDSS; наличие радиологической активности в виде единичных активных очагов, накапливающих контраст (по результатам МРТ);
- **стабилизация** — отсутствие клинико-радиологической динамики.

Отсутствии эффективности — частые затяжные рецидивы средней тяжести и тяжелые; накопление неврологического дефицита по шкале EDSS более чем на 1,0 балл при исходном уровне менее 5,0 баллов и на 0,5 балла — при исходном уровне более 5,0 баллов; появление новых, в том числе активных очагов, накапливающих контраст (по результатам МРТ).

Таким образом, ведущими клинико-радиологическими маркерами активности заболевания являлись рецидивы, прогрессирование инвалидизации (по шкале EDSS), наличие гадолиний-контрастируемых повреждений (по результатам МРТ).

В соответствии с критериями включения, по данным анамнеза, частота обострений за 2-летний период до начала лечения у всех больных варьировала от 2-х (20,0 %) до 3-х и более раз (80,0 %). Общее количество рецидивов составило 67, ежегодная частота обострений — $2,23 \pm 0,70$ (табл. 3).

Таблиця 3. Сравнительная частота рецидивов до и после курса лечения бетафероном у больных с неопределенным прогнозом при РТ РС

Рецидив	Число рецидивов					
	в течение 2-х лет до лечения (n = 30)		после 12-месячного курса лечения (n = 24)		после 24-месячного курса лечения (n = 24)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	—	—	3	12,5	7	29,2
2	6	20,0	7	29,2	4	16,6
более 3	24	80,0	8	33,3	2	8,4
Отсутствие рецидивов	—	—	6	25,0	11	45,8

Примечание. Здесь и далее: n — количество больных

У большинства больных за 2 года, предшествующих началу лечения бетафероном, преобладали рецидивы средней степени тяжести (49,2 %) и тяжелые (30,9 %), причем тяжесть рецидивов, как правило, коррелировала с их длительностью. Рецидивы средней тяжести характеризовались олиго- или полисиндромной симптоматикой, формирующейся постепенными темпами, средней (от 1 до 2 месяцев) продолжительностью и умеренным неврологическим дефицитом. Для тяжелых рецидивов было характерно преобладание либо острых (включая молниеносные), либо замедленных темпов формирования полисиндромной и, как правило, выраженной неврологической симптоматики, длительное течение (2 и более месяцев), медленное постепенное накопление умеренного неврологического дефицита. Тяжелые и продолжительные рецидивы преобладали у больных с уровнем более 4,0 баллов по шкале EDSS. Легкие рецидивы (19,9 %) встречались значительно реже и характеризовались короткой продолжительностью (от 2 до 3-х недель), преимуще-

ственно острыми или постепенными темпами формирования моно- или олигосиндромной симптоматики, минимальными признаками неврологического дефицита (табл. 4).

Таблиця 4. Сравнительная характеристика тяжести рецидивов до и после курса лечения бетафероном у больных с неопределенным прогнозом при РТ РС

Степень тяжести	Тяжесть рецидивов, %		
	в течение 2-х лет до лечения (n = 30)	после 12-месячного курса лечения (n = 24)	после 24-месячного курса лечения (n = 24)
Легкая	19,9	33,4	45,9
Средняя	49,2	41,6	41,6
Тяжелая	30,9	25,0	12,5

Состояние неврологического статуса оценивали по шкале поврежденных функциональных систем (Дж. Куртцке, 1983). Анализировали следующие показатели:

- симптомы поражения пирамидного пути (от 1 до 6 баллов);
- нарушения координации (от 1 до 6 баллов);
- нарушения черепных нервов (кроме II пары) (от 1 до 5 баллов);
- нарушения чувствительности (от 1 до 6 баллов);
- нарушения функции тазовых органов (от 1 до 6 баллов);
- нарушения зрительного нерва (от 1 до 6 баллов);
- изменения интеллекта (от 1 до 5 баллов).

Согласно данным таблицы 5, до начала лечения отмечено вовлечение всех функциональных систем, в первую очередь таких характерных для РС ядерных синдромов, как пирамидный и мозжечково-атактический, для которых у большинства больных преобладала степень нарушения функций в пределах 3—4 баллов.

Таблиця 5. Оценка неврологического статуса по шкале поврежденных функциональных систем (Дж. Куртцке, 1983) до и после лечения бетафероном у больных с неопределенным прогнозом при РТ РС, баллы

Показатель	До лечения (n = 30)	После 12-месячного курса лечения (n = 24)	После 24-месячного курса лечения (n = 24)
Поражение пирамидного тракта	2,8 ± 0,9	2,2 ± 0,9	1,8 ± 0,7
Поражение путей мозжечка	2,6 ± 1,1	1,9 ± 1,1	1,7 ± 1,06
Поражение проводников чувствительности	2,0 ± 1,2	1,8 ± 1,1	1,7 ± 0,8
Поражение черепно-мозговых нервов	1,9 ± 0,8	1,7 ± 0,6	1,6 ± 0,5
Поражение функции тазовых органов	1,7 ± 0,7	1,6 ± 0,5	1,4 ± 0,4
Частичная атрофия ДЗН	0,7 ± 1,1	0,7 ± 1,3	0,7 ± 0,8
Изменения интеллекта	0,1 ± 0,4	0,1 ± 0,6	0,1 ± 0,5

Симптомы поражения пирамидных путей у большинства больных характеризовались легкими и умеренными нижними парапарезами; реже — моно- и гемипарезами, как правило, носящими обратимый характер. В структуре пирамидного синдрома снижение мышечной силы в конечностях нередко сопровождалось повышением мышечного тонуса по спастическому

типу, носящему преходящий характер у большинства больных. Нередко асимметричное повышение сухожильных и периостальных рефлексов (гиперрефлексия), как правило, сопровождалось угнетением или исчезновением брюшных рефлексов, наличием патологических стопных знаков разгибательного и сгибательного (реже) типов.

Симптомы поражения мозжечка и его проводящих путей проявлялись нарушением статокINETических функций в виде атаксии при ходьбе и статической атаксии в пробе Ромберга, интенцией и инкоординацией при выполнении координаторных проб, горизонтальным нистагмом разной амплитуды. Такие мозжечковые симптомы как интенционный тремор, скандированная речь, адиадохокинез встречались значительно реже.

Стволовые синдромы, в основном, были представлены нарушением функций глазодвигательных нервов, вертикальным нистагмом, вестибулярными нарушениями различной степени тяжести.

Расстройства сенсорики проявлялись разнообразными, как правило, комбинированными нарушениями болевой (сегментарный и проводниковый варианты), тактильной, проприоцептивной, вибрационной чувствительности, т. е. носили полимодальными характер с различными топографическими акцентами.

Нарушения функции тазовых органов, как правило, носили компенсированный, реже субкомпенсированный характер и были представлены нарушениями мочеиспускания в виде императивных позывов, задержек, редких эпизодов недержания, запорами.

Нарушения функции зрительного нерва проявлялись скотомами и височной деколорацией разной степени выраженности; снижение зрения было, как правило, незначительным.

Когнитивный дефицит у части больных проявлялся нерезким снижением памяти и интеллекта.

Распределение баллов по шкале EDSS соответствовало особенностям клинической симптоматики, выявленной у больных на рецидивирующем этапе перед началом лечения бетафероном. До начала лечения оценка состояния больных по шкале инвалидизации EDSS составила $3,5 \pm 2,4$ балла (при диапазоне от 2,0 до 5,0 баллов). У большинства больных (63,3 %) степень выраженности неврологического дефицита по шкале EDSS на фоне преобладания частых, тяжелых и продолжительных рецидивов составляла более 3,0 баллов и свидетельствовала о высоком риске ближайшей трансформации в ВПТ (табл. 6).

Таблица 6. Динамика баллов по шкале EDSS до и после лечения бетафероном у больных с неопределенным прогнозом при РТ РС

EDSS, баллы	До лечения (n = 30)	После 12-месячного курса лечения (n = 24)	После 24-месячного курса лечения (n = 24)
2,0	2	2	3
2,5	4	3	3
3,0	5	8	6
3,5	7	5	5
4,0	5	4	5
4,5	5	1	2
5,0	2	1	—

Спустя 1 год на фоне лечения бетафероном количество обострений у 24 больных уменьшилось с 67 до 43, а средняя частота обострений снизилась с $2,2 \pm 0,7$ до $1,8 \pm 0,6$. При этом у 6 человек (25,0 %) рецидивы

отсутствовали, а число больных с тремя рецидивами уменьшилось более чем в 2 раза. Наряду со снижением частоты рецидивов произошло уменьшение их тяжести с возрастанием числа легких рецидивов почти в 2 раза (см. табл. 3, 4).

Уменьшение частоты и тяжести рецидивов существенно отразилось на динамике неврологического статуса в виде значимого регресса неврологического дефицита практически во всех функциональных системах, особенно в пирамидной и мозжечковой. Это повлекло за собой динамику баллов по шкале инвалидизации EDSS со снижением числа больных с неврологическим дефицитом более 3,0 баллов (с 63,3 % до 45,8 %). В результате средний балл по шкале EDSS составил $3,4 \pm 2,1$ балла (см. табл. 5, 6).

На заключительном этапе у 24 больных, окончивших 2-летний курс лечения бетафероном, отмечена значительная положительная динамика в клинической активности процесса, которая проявилась уменьшением числа обострений (с 43 до 21); снижением средней частоты обострений ($1,8 \pm 0,6$ до $0,8 \pm 0,6$); структурной реорганизацией тяжести рецидивов со значительным преобладанием (в 5,5 раза) рецидивов легкой и средней степени тяжести над тяжелыми; полным прекращением рецидивов почти у половины больных (45,8 %); продолжающимся регрессом неврологического дефицита, по данным шкалы повреждений функциональных систем (Куртцке), тенденцией к снижению степени выраженности неврологического дефицита по шкале EDSS (с $3,4 \pm 2,1$ балла до $3,2 \pm 0,9$ балла) (см. табл. 3—6).

Радиологическую активность, по данным МРТ, определяли по количеству гадолиний-контрастированных повреждений вещества головного мозга. В соответствии с дизайном исследования, всем пациентам перед началом лечения бетафероном была произведена магнитно-резонансная томография головного мозга с обязательным контрастированием гадолинием (с пересчетом на 1 кг веса). Напряженность магнитного поля составляла 1,5 Тл. Повторное МРТ-исследование в динамике в таком же режиме проводили непосредственно после окончания курса лечения (через 24 месяца).

Единый протокол МРТ-исследования включал оценку количества, локализации и активности очагов: МРТ в T1- и T2-режимах в аксиальной, саггитальной и коронарной плоскостях; МРТ в T1-режиме в аксиальной, саггитальной и коронарной плоскостях с введением гадолиния. Нейровизуализационными показателями продолжающейся активности процесса являлись увеличение числа и/или объема очагов демиелинизации в T2-режиме или накопление контраста в одном или нескольких очагах. До начала лечения на этапе скрининга производили МРТ-исследование для оценки количества очагов демиелинизации, их размера и локализации, а также перифокальной реакции (табл. 7).

Общее количество очагов составило 343, а их локализация преобладала в перивентрикулярных областях, юксткортикально и в семиовальных центрах. У 7 (23,3 %) были выявлены единичные очаги, у 23 (76,7 %) определялись множественные очаги демиелинизации. Размеры очагов колебались от 3 мм до 24 мм. Перифокальная реакция варьировала от 0 до 3 баллов. Активные очаги были выявлены у 23 из 30 больных (76,6 %), а их количество по отношению к общему числу очагов составило 12,8 % (см. табл. 7).

Таблиця 7. Кількість і локалізація очагов, в том числі активних, при контрастному посиленні на МРТ і їх динаміка під впливом лікування бетафероном у больових з неопределеним прогнозом при РТ РС

Локалізація очагов	Общее число и локалізація			
	очагов демієлінізації		активних очагов демієлінізації	
	до лікування (n = 30)	після лікування (n = 24)	до лікування (n = 30)	після лікування (n = 24)
Общее количество очагов, в т. ч.:	343	225	44	11
перивентрикулярные	142	112	18	5
семиовальный центр	64	56	13	3
таламус	21	12	—	—
базальные ганглии	9	3	—	—
юксткортикальные	43	14	15	3
ствол мозга	36	17	5	—
мозжечок	28	11	7	1

Через 24 місяця к моменту закінчення курсового лікування бетафероном проводилось повторне МРТ-дослідження для оцінки радіологічної динаміки процесу демієлінізації. Общее количество виявлених очагов в головному мозку зменшилось з 343 до 225 (65,6 % по отношению к аналогічному показателю до лікування), а активних гадоліній-контрастних очагов — з 44 до 11 (25 %). Єдиничні очаги демієлінізації були виявлені у 6 (25,0 %) больових, множественні — у 18 (75,0 %). При цьому количество активних очагов після закінчення курсу по отношению к общему количеству очагов достоверно зменшилось з 12,8 % до 4,9 %.

Учитывая все многообразие качественних и количественних характеристик очагов, была проведена интегральная оценка МРТ-динамики по качественной переменной МРТ-ответа на терапию. В результате лікування бетафероном, по данным МРТ головного мозга, отмечена положительная динамика у 7 (29,2 %) больових, стабилизация процесса — у 12 (50,0 %) и отрицательная динамика в виде появления новых очагов, увеличения их размеров и наличия активних гадоліній-контрастируемых очагов — у 5 (20,8 %) пациентов (табл. 8).

Таблиця 8. Оцінка радіологічної ефективності, по даним МРТ, в ответ на терапию бетафероном у больових з неопределеним прогнозом при РТ РС

Эффективность лечения по даним МРТ	Абс. (n = 24)	%
Улучшение	7	29,2
Стабилизация	12	50,0
Ухудшение	5	20,8

С учетом разработанных клинико-радіологіческих критериев эффективности, у большинства больових (79,2 %) лікування бетафероном оказалось эффективным, причем у трети больових (33,3 %) была получена высокая эффективность в виде полного прекращения рецидивов, частичного регресса неврологіческого дефицита и отсутствия радіологіческой активности на МРТ. Только у 2-х больових с неврологіческим дефицитом до 4,5 балла, по данным шкалы EDSS, сохранялась клинико-радіологіческая активность и высокая вероятность трансформации в ВПТ (табл. 9).

Таблиця 9. Оцінка ефективності лікування бетафероном у больових з неопределеним прогнозом при РТ РС

Эффективность	В абсолютных числах (n = 24)	В процентах
Высокая	8	33,3
Умеренная	7	29,2
Низкая	4	16,7
Стабилизация	3	12,5
Отсутствие эффективности	2	8,3

Таким образом, проведенные исследования убедительно доказали клиническую и радиологіческую эффективность бетаферона в качестве препарата первой линии, модифицирующего агрессивное рецидивирующее течение рассеянного склероза у больових с неопределенным характером прогноза. Существенное снижение частоты и тяжести рецидивов, их среднегодовой частоты, тенденция к уменьшению среднего балла инвалидизации по шкале EDSS и шкале поврежденных функциональных систем (по Куртцке) в сочетании с уменьшением количества активних гадоліній-контрастированных очагов на МРТ способствовало продлению рецидивирующего этапа и снижению риска трансформации ранее агрессивного РТ в ВПТ.

Список литературы

1. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. // Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences. Published 12 September 1957; 146: 258—267. DOI: 10.1098/rspb.1957.0048.
2. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial / The IFNB Multiple Sclerosis Study Group // Neurology. 1993. Vol. 43: № 4. P. 655—661. DOI: http://dx.doi.org/10.1212/WNL.43.4.655
3. Paty D. W., Li D. K. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group // Ibid. P. 662—667.
4. Interferon beta-1b decreases the migration of T lymphocytes in vitro: effects on matrix metalloproteinase-9 / [Stüve O., Dooley N. P., Uhm J. H. et al.] // Ann Neurol. 1996; 40(6): 853—863.
5. Interferon-beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action / [Yong V. W., Chabot S., Stüve O., Williams G.] // Neurology. 1998. Vol. 51 (3). P. 682—689.
6. The effect of interferon-beta on blood brain barrier disruptions demonstrated by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in relapsing-remitting multiple sclerosis / [L. A. Stone, J. A. Frank, P. S. Albert et al.] // Ann Neurol. 1995; 37(5): 611—619.
7. Шмидт Т. Е. Превентивная иммуномодулирующая терапия ремиттирующего рассеянного склероза // Неврологіческий журнал. 2006. Т. 11, № 1. С. 4—8.
8. Лікування рассеянного склероза Бетафероном / [Т. Л. Демина, Н. В. Хачанова, М. В. Давыдовская и др.] // Рассеянный склероз и другие демієлінізирующие заболевания. Москва: «Миклош», 2005. С. 417—428.
9. Ребиф 22 в лечении рассеянного склероза / [И. А. Завалишин, Е. И. Гусев, Н. Н. Яхно и др.] // Там же. С. 385—394.
10. Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н. Рассеянный склероз. Москва: Медицина, 2003.
11. Boutros T., Croze E., Yong V. W. Interferon-beta is a potent promoter of nerve growth factor production by astrocytes // J. Neurochem. 1997. Vol. 69 (3). P. 939—946.
12. Malik O., Compston A., Scolding J. Interferon-beta inhibits mitogen induced astrocyte proliferation in vitro // J. Neuroimmunol. 1998. Vol. 86. P. 155—162.
13. Axonal metabolic recovery in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b / [S. Narayanan, N. De Stefano, G. Francis et al.] // J. Neurol. 2001. Vol. 248. P. 979—986.

14. Rieckman P., Maurer, M. Anti-inflammatory strategies to prevent axonal injury in multiple sclerosis // *Curr. Opin. Neurol.* 2002. Vol. 15. P. 361—370.

15. Zeimssen T., Kumpfeld N., Klinkert W. Glatiramer acetate-specific T-helper 1- and 2-type cell lines produce BDNF: implication for multiple sclerosis therapy // *Brain.* 2002. Vol. 125. P. 2381—2391.

16. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time / [T. Kuhlmann, G. Lingfeld, A. Bitsch et al.] // *Ibid.* P. 2202—2212.

17. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria" / [C. N. Polman, S. C. Reingold, G. Edan et al.] // *Ann. Neurol.* 2005. Vol. 58, № 6. P. 840—846.

18. Прогностичні критерії при різних типах перебігу розсіяного склерозу / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, І. Л. Левченко, Т. М. Ткачова, О. В. Єгоркіна : Свідчення про реєстрацію авторського права на науковий твір № 39160 від 14.07.2011 р.

Надійшла до редакції 08.02.2017 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»), г. Харьков, Украина

ВОЛОШИНА Наталия Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом*

НЕГРЕБА Татьяна Валерьяновна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела*

ТКАЧЕВА Татьяна Николаевна, младший научный сотрудник отдела*

ЧЕРНЕНКО Максим Евгеньевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела*

* — отдел нейроинфекций и рассеянного склероза ГУ «ИНПН НАМН», г. Харьков, Украина

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, Ukraine

VOLOSHYNA Nataliia, Doctor of Medical Science, Professor, the Head of the Department*

NEGREBA Tetiana, MD, PhD, Leading Researcher of the Department*

TKACHYOVA Tetiana, Junior Researcher of the Department*

CHERNENKO Maksym, MD, PhD, Senior Researcher of the Department*

* — Department of Neuroinfections and Multiple Sclerosis, of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine

УДК. 616.831-001-085.31-036.8

И. А. Григорова, О. А. Тесленко, А. С. Новак, Л. В. Тихонова

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ЭНТРОП® НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

И. А. Григорова, О. О. Тесленко, А. С. Новак, Л. В. Тихонова

Вплив препарату Ентроп® на когнітивні функції й якість життя хворих з черепно-мозковою травмою

I. A. Grygorova, O. O. Teslenko, A. S. Novak, L. V. Tykhonova

Effect of the drug Entrop on cognitive function and quality of life of patients with craniocerebral trauma

В проведенном исследовании оценена клиническая эффективность препарата Энтроп® («Олайнфарм», Латвия) в терапии когнитивных нарушений у больных с легкой и средней степенью тяжести черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в различные ее периоды. Результаты исследования показали эффективность применения ноотропных препаратов, особенно Энтропа, для лечения когнитивных нарушений во все периоды ЧМТ. Даже сравнительно непродолжительный курс лечения существенно нормализует субъективные проявления заболевания, оказывает выраженное положительное влияние на эмоциональную и мнестическую сферы, что приводит к улучшению социальной адаптации больных и значит — к улучшению качества жизни. Наилучшую динамику и более стойкие положительные изменения качества жизни показали больные, принимавшие Энтроп, особенно в острый и промежуточный период ЧМТ в сравнении с традиционными ноотропами.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, когнитивные нарушения, качество жизни, Энтроп

У проведенному дослідженні оцінено клінічну ефективність препарату Ентроп® («Олайнфарм», Латвія) в терапії когнітивних порушень у хворих з легким та середнім ступенем тяжкості черепно-мозковою травмою (ЧМТ) в різні її періоди. Результати дослідження показали ефективність застосування ноотропних препаратів, особливо Ентропу®, для лікування когнітивних порушень в усі періоди ЧМТ. Навіть порівняно нетривалий курс лікування істотно нормалізує суб'єктивні прояви захворювання, надає виражений позитивний вплив на емоційну і мнестичну сфери, що призводить до поліпшення соціальної адаптації хворих, тобто до поліпшення якості життя. Найкращу динаміку і більш стійкі позитивні зміни показників якості життя відзначали хворі, які приймали Ентроп®, особливо в гострий і проміжний період ЧМТ, порівняно з традиційними ноотропами.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, когнітивні порушення, якість життя, Ентроп

The estimation of the clinical efficiency of preparation Entrop ("OlainFarm", Latvia) the therapy of cognitive defects in patients with closed craniocerebral trauma of mild and moderate severity in its various periods has been made. The results of the research show good efficiency of nootropic drugs, especially Entrop, for the effect on cognitive defects during all periods of craniocerebral trauma. It is shown that even a relatively short course of treatment (30 days) significantly normalizes subjective manifestations of the disease, has a pronounced positive effect on the emotional state of patients and normalizes memory. It results in an improvement in the social adaptation of patients and therefore to an improvement in the quality of life. The best dynamics and more persistent positive changes in the quality of life were shown by patients who received the drug Entrop. The treatment led to the better indicators of quality of life at its beginning already in acute and intermediate periods of craniocerebral trauma. Normalization of cognitive functions in the use of the drug Entrop was more pronounced and stable in comparison with traditional nootropics.

Keywords: craniocerebral trauma, cognitive defects, quality of life, Entrop

Более чем у 60 % пациентов, перенесших черепно-мозговую травму (ЧМТ), возникают различные варианты патологии нервной системы, что приводит к соци-

ально-трудовой дезадаптации большого контингента больных. Большинство (до 80—85 %) пострадавших получают легкие и среднетяжелые травмы [1]. Очень часто даже после перенесенной легкой ЧМТ у некоторых пострадавших нарушаются нейрогуморальные,