

Актуальні питання неврології: що являє собою істинний розсіяний склероз, як виміряти атрофію мозку та проникнути в епіцентр нейрозапалення

У травні 2020 р. у віртуальному форматі відбувся шостий конгрес Європейської академії неврології (EAN). У масштабній неврологічній онлайн-конференції взяли участь понад 42 500 неврологів з усього світу. У межах конгресу були детально розглянуті актуальні питання, пов'язані з COVID-19, розсіяним склерозом, порушенням мозкового кровообігу, головним болем, нервово-м'язовими захворюваннями тощо. Крім того, були представлені дані досліджень про вплив забрудненого повітря на ризик розвитку розсіяного склерозу (РС) та порушень сну, а також синдрому неспокійних ніг у пацієнтів, які одужали від інсульту, на ймовірність повторних цереброваскулярних подій. Виступи, ґрунтовані на аналізі сучасних рекомендацій та терапевтичних підходів, являли собою майстер-класи для фахівців у галузі охорони здоров'я. Представляємо до вашої уваги огляд симпозиуму EAN 2020, що пройшов під керівництвом провідних науковців світового рівня та фахівців у сфері лікування пацієнтів із РС.

Істинний РС: альтернативний погляд на патогенез захворювання та відповідна стратегія



Професор неврології Гевін Джованноні (Gavin Giovannoni) з Інституту Бартса й Лондонської школи медицини та стоматології, Лондонського університету королеви Марії та Університетського коледжу лондонських лікарень Національної служби охорони здоров'я мав честь презентувати серію симпозиумів під егідою компанії Sanofi Genzyme. Спікер приділив поглиблену увагу досі нерозв'язаним проблемам та незадоволеним потребам у неврології.

Професор наголосив на важливості прогнозування результатів терапії пацієнтів із РС. Очевидно, що базовий стан організму, кількість та якісна характеристика рецидивів захворювання впливають на кінцеві наслідки. Зовнішні втручання, зокрема терапевтична стратегія, можуть змінити прогноз хвороби. Так, прогноз довгострокового результату при РС базується на критеріях Прентіса для сурогатної кінцевої точки, як-то (Prentice, 1989):

- базові вимірювання;
- зміни, диференційовані за часом вимірювання;
- зміни, спричинені зовнішніми силами (терапія).

Втім, у разі розвитку РС проблема виникає при порівнянні кінцевої точки у групах втручання та плацебо: збільшення об'єму вогнищевих запальних уражень головного мозку (ГМ) та активність запалення за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) не можуть бути рівноцінно референтними — у групі плацебо зазначені характеристики не передбачають кінцевого результату.

За словами Гевіна Джованноні, лише три клінічні дескриптори можуть пояснити перебіг захворювання у всіх пацієнтів із РС (Lubline, 2014; Kappos et al., 2018):

1. Рецидив із повним одужанням.
2. Погіршення, пов'язане з рецидивом.
3. Прогресування інвалідності незалежно від релапсної активності (PIRA).

На думку доповідача, істинний РС — це прогресування захворювання незалежно від запальної активності, яке виявляється при визначенні ступеня інвалідизації під час клінічних випробувань. Тобто очевидно, що є погіршення, пов'язані з рецидивами, коли загострюються клінічні прояви. Вони чітко виражені, а відновлення у таких випадках є неповним. Є також погіршення, які відбуваються незалежно від рецидивів, частіше в осіб із первинно-прогресуючим захворюванням, у яких немає проявів рецидивів, або ж вторинно-прогресуючого патологію без рецидивів, або ж це відбувається в період між ними. Саме у таких випадках використовують поняття PIRA.

Акцентування уваги на терміні PIRA останнім часом є принциповим у плані розуміння патогенезу РС та розроблення новітніх ефективних терапевтичних втручань. За даними L. Kappos et al. (2018), на випадки PIRA припадає 66% від загального прогресування інвалідності за РС.

PIRA є доказом постулату: атрофія ГМ відбувається на всіх стадіях захворювання (Amato et al., 2012; De Stefano et al., 2010). Істинний РС — це процес інтегрованого пошкодження органів-мішеней, що проявляється атрофією всього ГМ або сірої речовини.

Результати досліджень пацієнтів з усієї Європи доводять, що не має значення, на якій стадії РС перебуває пацієнт: за маніфестації клінічно ізолюваного синдрому (KIC), рецидивуючо-ремітуючого (PPRC), вторинно-прогресуючого (ВПРС) чи первинно-прогресуючого РС (ППРС) процес втрати об'єму ГМ є порівняним упродовж всього перебігу захворювання. Погіршення клінічної картини під час загострення РС можна пояснити виснаженням компенсаторних механізмів під час активної фази хвороби, що піддається детекції клінічними та інструментальними методами.

Таким чином, за істинним РС криється пошкодження органу, безлічі нейронів та аксонів, що відбувається на ініціальній стадії РС та проходить з однаковою швидкістю протягом усього захворювання. Як доказ цього професор навіс дані пацієнтів із радіологічно ізолюваним синдромом, в яких підтверджено ідентичний рівень когнітивних порушень при порівнянні з особами зі встановленим РС та виявлено чітку відмінність від показників нормальних суб'єктів (Lebrune et al., 2010).

Тож наведені дані свідчать, що істинний РС існує від самого початку захворювання, та є потреба в обстеженні ГМ за допомогою чутливіших методів, щоб охопити

й діагностувати втрату об'єму ГМ і всі значущі когнітивні порушення, пов'язані з РС.

Кореляція між втратою об'єму ГМ та функціонуванням при РС простежується за рахунок таких довгострокових наслідків:

- зниження фізичної функції за шкалою інвалідності EDSS, тестом на вимірювання швидкості ходьби T25WF (Ontaeda et al., 2012);
- погіршення когнітивних функцій за шкалою оцінки швидкості обробки інформації PASAT, тестом на зіставлення символів і цифр SDMT (Ontaeda et al., 2012; Amato et al., 2001);
- зменшення якості життя за опитувальником SF-36 та шкалою EQ-5D, шкалою оцінки втоми FAMS (Mowry et al., 2009);
- зниження рівня зайнятості (Tahid et al., 2015).

Зрозумілим стає важливість терапевтичних методів, присвячених максимальному відтермінуванню пошкодження органів-мішеней та здатних впливати на процес втрати об'єму ГМ. За даними пост-аналізу даних плацебо-контрольованого дослідження TEMSO доведено, що призначення терифлуноміду в дозі 14 мг зменшує швидкість втрати об'єму ГМ в пацієнтів із РС порівняно з плацебо (Radue et al., 2017). Професор Гевін Джованноні акцентував увагу на тому, що зменшення запальної активності за РС зумовлює затримку втрати об'єму ГМ, а втрата його об'єму впродовж поточного року, ймовірно, є наслідком активності хвороби протягом останніх 2-3 років.

Саме тому аналіз ефективності алетмизумабу в дослідженні CARE-MS II, присвяченому визначенню щорічної зміни рівня фракції паренхіми ГМ, показав, що на 3-му і 4-му роках показник втрати об'єму ГМ у середньому коливається в межах 0,1-0,2% (Pelletier et al., 2017). Це відповідає нормальному діапазону значень для популяції осіб віком від 35 років. Щодо адекватної оцінки ефективності лікування, використання кількості рецидивів та активності за даними МРТ, на жаль, не є перспективним.

Цікавий феномен відзначено за результатами III фази дослідження ефективності офатумумабу — препарату на основі людських моноклональних антитіл до поверхневого антигену CD20. Офатумумаб при порівнянні з терифлуномідом сприяв значному зниженню:

- річного коефіцієнту рецидивів, різниця на користь офатумумабу становила приблизно 55%;
- кількості уражень, які виявляються за допомогою МРТ у T1-режимі з контрастуванням гадолінієм;
- 3- і 6-місячного погіршення інвалідності на 33%.

Проте між пацієнтами, які отримували терифлуномід та офатумумаб, не було виявлено різниці у зміні маркера ураження органа-мішені — показника втрати об'єму ГМ від вихідного рівня до 12-місячного терміну (Hauser et al., 2019).

Тліючий РС

Якщо провести паралель із лісом, що охоплений полум'ям, загострення РС є пеклом, яке палає та знищує структури ЦНС. Однак ділянки, вкриті попелом, можна порівняти із зонами, ураженими внаслідок поширеного запального патологічного процесу при РС — саме у них відбувається латентна атрофія. Патологічні фактори тліючого РС (Laulo, Mosse, 2018; Huhn et al., 2019):

- демієлінізація;
- активація вродженого імунітету (макрофаги/мікроглія);
- запуск адаптивного імунітету (плазматичні та В-клітини);
- хронічне окисне пошкодження;
- накопичення пошкоджень мітохондрій;
- накопичення заліза, пов'язане з віком;
- дефіцит енергії;
- старіння;
- вірусна інфекція.

За словами професора, «терапевтична піраміда», компоненти якої націлені на специфічні для РС мішені, включає:

1. Основні: протизапальні засоби.
2. Додаткові: препарати, що застосовують із метою нейропротекції, ремієлінізації, нейрореставрації.
3. Заходи боротьби зі старінням: відмова від куріння, належна фізична активність, нормальний режим харчування (обмеження калорійності, інтервальне голодування, кетогенна дієта), боротьба з інфекціями (як-то пародонтоз, синусити, інфекції респіраторної та сечостатевої систем), контроль приймання супутніх ліків (антихолінергічні засоби, метформін), забезпечення соціального капіталу, подолання соціальної ізоляції, оздоровлення.

Тож, на думку доповідача, слід фокусуватися на процесах, які спричиняють тліючий РС. Наразі за допомогою сучасних

протизапальних засобів (алемтузумаб, наталізумаб, офтатумумаб) можливо надзвичайно ефективно запобігати рецидивам, що не супроводжуються запальною активністю за даними МРТ. Очевидно, за тліючого РС необхідно забезпечити нейропротекцію, ремієлінізацію та нейрореставрацію. До того ж слід контролювати захворювання в логістичному аспекті та націлюватися на механізми, які знаходяться поза межами «простору РС», але впливають на старіння. До таких заходів належать зміна способу життя, боротьба з супутніми захворюваннями, обов'язкова відмова від куріння, регулярні фізичні навантаження, дотримання дієт, які сприяють нейропротекції (активація олігодендроцитарних клітин-попередників для ремієлінізації пошкоджених аксонів). Потрібно агресивніше лікувати такі коморбідності, як артеріальна гіпертензія, атеросклероз, цукровий діабет. Окрім того, інфекції можуть прискорювати погіршення інвалідності.

Підсумовуючи, професор підкреслив, що істинний РС — це явля не лише активний РС, пов'язаний із рецидивом аксонального пошкодження, запалення та вогнищевою активністю за даними МРТ. Тліючий РС є рушійною силою пошкодження ЦНС, що реалізується за рахунок уповільненої нейродегенерації, асоційованої з рецидивом, постзапальної нейродегенерації, старіння, демієлінізації, активації мікроглії, реакції плазматичних клітин, ролі супутніх захворювань, браку фізичної активності й належної дієти та проявляється прогресивною і незворотною втратою речовини ГМ.

Тліючий РС — це набагато складніший процес, ніж той, на який спрямовується погляд при рецидиві та появі активності за даними МРТ. За істинного РС такий процес «тління» призводить до пошкодження кінцевих органів та втрати об'єму ГМ незалежно від рецидивів. Лікування має виходити за межі активного запалення, бути спрямованим на «тліючу» патологію: специфічні для РС цілі (плазматичні, інтракельні В-клітини, вроджений імунітет) та мішені, що мають до РС опосередковане відношення (механізми старіння тощо).

Втрата об'єму ГМ або реальні перспективи мозку в умовах РС



Генеральний директор Центру аналізу медичних зображень (Базель, Швейцарія), доктор медицини Йєнс Вюрфель (Jens Wuerfel) детально розглянув проблему втрати об'єму ГМ при РС. За словами доповідача, вона починається рано, часто у фазі неактивної хвороби. Втім, даний процес пов'язаний із прогресуванням патології та когнітивними порушеннями. У здорових осіб втрата об'єму ГМ починається вже у підлітковому віці та триває

протягом усього подальшого життя (Fotinos et al., 2008). У пацієнтів із РС вона прогресує швидше (0,5-1,35% порівняно зі здоровими людьми — 0,1-0,3%) (De Stefano et al., 2014). Атрофія ГМ прогресує протягом розвитку РС незалежно від перебігу основного захворювання.

Доповідач навіс дані випробувань TEMSO та TOPIC, які вказують, що атрофія може зменшитися при лікуванні терифлуномідом у дозі 14 мг (Radue et al., 2017; Zivadinov et al., 2018). За результатами досліджень CARE-MS I та CARE-MS II, зниження швидкості атрофії можна досягти довгостроково, наприклад, після терапії алетмизумабом (Montalban et al., 2019; Comi et al., 2019).

Повторний аналіз дослідження TEMSO свідчить, що застосування терифлуноміду зумовлює зменшення кількості нових вогнищ, які виявляють при проведенні МРТ у режимі T2W, частоти рецидивів (на 38,5%) та прогресування атрофії ГМ (втрати об'єму) на 51,3% протягом двох років. Також встановлено, що ступінь втрати об'єму ГМ значно корелює з наслідками щодо тривалої непрацездатності (Springer et al., 2019).

Як можна кількісно визначити втрату об'єму мозку?

Існують прості візуальні засоби для визначення атрофії, такі як вимірювання діаметрів шлуночків та їхньої кореляції з діаметром черепа або розміру мозолистого тіла (Vaneska et al., 2012). Однак ці методи є грубими і низькочутливими.

Саме тому були розроблені автоматизовані алгоритми для надійної оцінки ступеня атрофії, що відрізняються за основними принципами (Vrenken et al., 2013; De Stefano, 2014):

Початок на попередній стор.

1. Алгоритми, основані на сегментації (їх використовують для отримання поперечних зрізів), характеризуються:

- неоднорідними результатами;
- впливом на якість зображень, отриманих у T1-режимі;
- не рекомендовані для лонгітудинальних досліджень.

2. Алгоритми на основі реєстрації (для оцінки поздовжніх зрізів):

- чутливі до змін із часом;
- менш чутливі до якості МР-зображень;
- рекомендовані для лонгітудинальних досліджень.

В академічному світі та клінічних випробуваннях використовуються досконаліша кількісна оцінка ступеня атрофії:

• визначення об'єму мозку (структурна оцінка зображень із нормалізацією атрофії з/без поперечного зрізу — SIENAX/SIENA);

- сегментація мозочка;
- вимірювання товщини кори;
- морфометрія на основі вокселя;
- сегментація та аналіз форми гіпокампу;
- субкортикальна сегментація та аналіз форми.

Однак, незважаючи на всі ці технічні засоби, є особливості, які потрібно враховувати. Різні алгоритми (T1w, STAPLE, SPM, SIENAX, FIRST, FREESURFER, MBC, MNI) не можна порівнювати між собою, оскільки за їхньою допомогою отримують суттєво розбіжні результати (Derakhshan et al., 2010).

Подібні відмінності можуть вплинути на інтерпретацію результатів. Метааналіз 13 досліджень ефективності терапії РС за участю >13 500 пацієнтів, що страждали на РРРС, був присвячений кореляції між лікуванням, втратою об'єму ГМ та прогресуванням інвалідності. Аналіз атрофії мозку в межах дослідження TEMSO, що першочергово був реалізований за алгоритмом, оснований на сегментації, не показав ефекту лікування на зменшення атрофії ГМ. Однак при застосуванні алгоритму на основі реєстрації став очевидним вплив на зменшення атрофії, а також простежувалася кореляція між ефектами терапії, втратою об'єму ГМ та прогресуванням інвалідності (Sormani et al., 2014; Sormani et al., 2016).

Додатковим нюансом, на якому акцентував увагу доповідач, були біологічні коливання, які створюють величезну різницю при скануванні пацієнтів навіть у різний час доби, вранці чи ввечері. Вживання 1,5 л води може привести до регідратації, а саме очевидного збільшення об'єму мозкової речовини (+0,36-0,7%), що прирівнюється до зникнення атрофії мозку протягом одного року (Duning et al., 2005).

Кількісна оцінка відповідних клінічних кореляцій

Якщо ретельно проаналізувати локалізацію патологічного процесу, реальним є співвідношення багатьох клінічних функцій та захворювань, наприклад:

- атрофія кори ГМ пов'язана з когнітивними погіршеннями (Amato et al., 2007);
- атрофія тім'яної частки — із втратою (Pelikano et al., 2010);
- атрофія хвостатого ядра, шкаларупи й таламуса — із KIC та помірним рівнем інвалідації (Tao et al., 2009);
- атрофія гіпоталамуса та стовбур мозку — із KIC (Henry et al., 2000).

Із часом стало очевидним, що при РС відбувається атрофія білої речовини, а дегенерація сірої зростає відповідно до стадії захворювання, від 3,4-кратного за норму при ранньому РРРС до 14-кратного при вторинно-прогресуючому РС (Fisher et al., 2003). До того ж у нещодавньому клінічному дослідженні ефективності терафлюноміду виявлене значне зменшення об'єму кортикальної сірої речовини у пацієнтів із KIC (Zivadınov et al., 2017).

Зазвичай до патологічного процесу залучаються базальні ганглії, особливо таламус. Базовий об'єм таламусу мав найвищу кореляцію зі збільшенням бала за EDSS в осіб із ППРС та з рецидивним перебігом. Ризик скорочення періоду погіршення бала за шкалою EDSS зростав на 37% при рецидивному РС та на 40% — при ППРС. Не було значущих відмінностей між пацієнтами, які отримували та не отримували хворобомодифікуювальні препарати (Eshaghi et al., 2013). Щодо втрати об'єму глибокої сірої речовини і таламусу, вони були значно більшими у пацієнтів групи плацебо, в яких спостерігався клінічний рецидив, порівняно з такими без клінічного рецидиву (Gaetano et al., 2019). В іншій публікації додатково описано атрофію таламусу та доведено її зв'язок із показником за EDSS (Magon et al., 2014).

Тригер для нейродегенерації, хронічне латентне запалення

До патологічного процесу нейродегенерації можуть бути залучені декілька факторів. Якщо олігодендроцити пошкоджуються під час запального процесу в бляшках РС, то Fe³⁺ вивільняється у позаклітинний простір (Bagnato et al., 2011). Водночас активується мікроглія в зоні пошкодження; прозапальна мікроглія очищує зону від пошкодження, поглинає залізо та, як правило, переходить у профіль протизапальної мікроглії. Однак за переривання цього процесу виникає хронічне запалення, що призводить до зростання кількості вогнищ депонування заліза (Absinta et al., 2016). Саме тому хронічно активні ураження можна побачити під мікроскопом за рахунок таких властивостей (Pittet al., 2010; Wisnief et al., 2015; Gillen et al., 2018; Mehta et al., 2013):

1. Активована мікроглія, збагачена залізом.
2. Олігодендроцити та мієлін містять залізо; їхнє руйнування під час формування уражень провокує вивільнення внутрішньоклітинного заліза.
3. Відбувається поглинання заліза прозапальними M₁-макрофагами, яке регулюється прозапальними цитокінами.

Оскільки залізо є потужним контрастом для МРТ, дископодібні осередки мікроглії інколи виявляють як гіпоінтенсивні на МР-зображеннях. Активація мікроглії може спричинити хронічне запалення та спровокувати прогресування нейродегенерації при РС (Bozin et al., 2015).

Насамкінець лектор зазначив, що нейродегенерація є ранньою та клінічно важливою частиною перебігу РС. Гіпоінтенсивні дископодібні ураження / «тліючі вогнища» є показниками запалення у ЦНС та прихованої активації мікроглії, що зумовлює прогресування захворювання. Кількісна оцінка атрофії можлива за умови дотримання біологічних та технічних застережень. Кількісне поздовжнє визначення ранньої втрати об'єму базальних гангліїв (таламусу) є чутливим та потенційно важливим діагностичним маркером прогресування патології.

Проникнення в мозок для зменшення запалення: прогресивний напрям у дослідженнях сфери РС

Керівник відділу розвитку неврологічного напрямку компанії Sanofi Ерік Уолстром (Erik Wallstrom) із США на початку доповіді оптимістично зазначив, що наразі успішно створені та реалізовані оптимальні препарати, які здатні затримувати довгострокове прогресування РС. Якщо порівняти когорту хворих із природним перебігом РС, в якій інвалідація невпинно прогресує, та пацієнтів, у котрих якомога раніше використовують цільову терапію (фінголімод, алетмзумаб, наталізумаб, глатирамеру ацетат або інтеферон β), у групі втручання виявлене достовірне поліпшення результатів (Tiling et al., 2016). Втім, у 20% осіб із РС хвороба все ще прогресує менш ніж за 10 років незважаючи на сучасні методи лікування (Brown et al., 2019).

Докази низки досліджень терапії прогресуючого РС, от OLYMPUS (ритуксимаб), ORATORIO (окрелізумаб), INFORMS (фінголімод), ASCEND (наталізумаб), EXPAND (сипонімод), свідчать про досягнення помірного впливу на процес прогресування захворювання (Hater et al., 2009; Montalban et al., 2017; Lubin et al., 2016; Kapoor et al., 2018; Kappos et al., 2018). З огляду на механістичну перспективу можна стверджувати, що в межах випробувань спостерігався незмінно кращий ефект лікування за умови запобігання активації запального процесу. Проте більш заглиблена орієнтація на механізми ураження мозку може допомогти ефективніше запобігати інвалідації як за рецидивних, так і за прогресуючих форм РС.

Наявність прозапальних факторів та активація мікроглії у ЦНС призводять до пошкодження олігодендроцитів та мієліну, внаслідок чого відбуваються дегенерація аксонів, пошкодження нейронів, загибель клітин та інтенсифікація запалення. Ці механізми спричиняють прогресування хвороби та посилення інвалідації (Reich et al., 2013; Gandhi Ret al., 2010).

Доповідач зазначив, що в арсеналі науковців є знання про інші механізми, що мають місце як у периферичній, так і центральній нервових системах та є значущими для перебігу РС. Методи, які сьогодні є найефективнішими для боротьби з патологічними ефектами на периферії, поступово дозволяють отримувати непрямі переваги щодо ЦНС. Утім, в ЦНС існує кілька механізмів, на які сучасне лікування, очевидно, впливає мінімально.

До потенційних механізмів, на які можна спрямувати терапію РС, належать (Lassmann, 2017):

1. За рецидивного РС:
 - нові хвилі запалення у ЦНС;
 - пошкодження гематоенцефалічного бар'єра;
 - нові фокуси ураження (біла > сіра речовина);
 - вік пацієнта і тривалість захворювання.
2. За прогресуючого РС:
 - дифузне пошкодження (біла та сіра речовина);
 - кіркова демієлінізація;
 - повільне збільшення об'єму вже наявних уражень;
 - багатофакторне запалення;
 - вік пацієнта і тривалість хвороби.
3. За пізньопрогресуючого РС:
 - вікова нейродегенерація;
 - нейротоксичність, пов'язана із залізом;
 - судинні захворювання;
 - дифузне пошкодження;
 - вік хворого і тривалість патології.

Мікроглія відіграє центральну роль у прогресуванні РС: геномні дослідження мікроглії виявили наявність специфічних генів, що відповідають за механізми розвитку захворювання (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, 2019). Це означає, що передумови розвитку РС закладено в імунних клітинах ЦНС, особливо у клітинах мікроглії, на відміну від астроцитів або нейронів.

Цікавим є те, що клітини мікроглії мають значення не тільки для РС — мікроглія відіграє одну із провідних ролей при хворобі Паркінсона (ХП). Підгостре введення ліпополісахаридів у чорну речовину тварин індукує запалення та активує мікроглію, що призводить до ослаблення дофамінергічної нейрональної активності (опосередковано через інтерлейкін-1), агрегації α-синуклеїну, дисфункції рухової діяльності (Hirsch, Hunat, 2009; Tanaka et al., 2013).

Активація мікроглії корелює з розвитком бічного амітрофічного склерозу (БАС). Так, зниження експресії супероксиддисмутази 1 (SOD1) у мікроглії у мишей Lox-SOD подовжило термін життя шляхом уповільнення прогресування захворювання (Henkel et al., 2006; Saben et al., 2015; Brettschneider et al., 2012; Bollee et al., 2006). Застосування методу позитронної емісійної томографії показало посилене поглинання [¹¹C]-PBR28 (маркер нейрозапалення) у прецентральних та парацентральных звивинах, а також підкірковій білій речовині при БАС. Збільшення поглинання [¹¹C]-PBR28 корелювало із витонченням кори, зменшеною фракційною анізотропією та підвищеною середньою дифузійністю.

Незважаючи на клінічне прогресування, суттєвих змін у поглинанні [¹¹C]-PBR28 протягом шістьох місяців виявлено не було (Alshikho et al., 2018).

Лектор зазначив, що класичні діагностичні підходи не дають змоги отримати повну інформацію щодо перебігу захворювання. Поява нових уражень, які виявляються в T1-режимі з контрастуванням гадолінієм, добре корелює із активним інтенсивним запаленням, однак даний показник не є настільки інформативним у світлі останніх досягнень діагностики патогенезу РС. Для більш специфічної діагностики використовуються:

- МРТ: дископодібні ураження/вогнища, що повільно збільшуються в об'ємі (Lassmann et al., 2012);
- позитронна емісійна томографія: виявлення дрібних вогнищ, застосовується у межах специфічних досліджень конкретних питань (Park et al., 2015);
- розчинні біомаркери: сироваткові нейрофіламенти є перспективними маркерами нейродегенерації, але безпосередньо не відображають біологію мікроглії (Lassmann et al., 2012);
- трансляційні моделі можуть допомогти в розробці терапевтичних стратегій (Lassmann et al., 2012).

Визначення нових терапевтичних мішеней у мозку необхідне для зупинки нейрозапалення — рушійної сили нейродегенерації. До таких патогенетично важливих мішеней належать:

1. Тирозинкіназа Брутона.
2. Рецептор колонієстимулювального фактора 1.
3. Рецепторний протеїн серин/треонінкінази 1.
4. Рецептор сімейства NALP, кріопірін.

Тирозинкіназа Брутона регулює найважливіші аспекти як адаптаційної, так і вродженої імунної сигналізації. Ця цитоплазматична тирозинкіназа експресується у мієлоїдних і В-клітинах, зокрема макрофагах/мікроглії, та всіх інших гемопоетичних, за винятком Т-клітин, природних кілерів та плазматичних клітин (Brunner et al., 2005). Вона інгібує мієлоїдні та В-клітини, що є ключовими в патогенезі РС, у периферичній та центральній нервових системах (Hartkamp et al., 2015).

Іншою потужною мішенню для мікрогліальної модуляції є рецептор колонієстимулювального фактора 1 — рецептор тирозинкінази типу III із двома різними лігандами: CSF-1 та IL-34. Він експресується на одноядерних фагоцитах: у мікроглії, на моноцитах/макрофагах, дендритних клітинах. Передача сигналів рецептора колонієстимулювального фактора 1 регулює проліферацію, виживання, диференціацію/активацію та хемотаксис макрофагів і мікроглії (Garcia et al., 2016). Інгібування цього рецептора у тваринних моделях забезпечує ефективний вплив на перебіг РС, ревматоїдного артрити та вовчака (Nissen et al., 2010; Borjini et al., 2016; Garcia et al., 2016; Chalmers et al., 2017).

Іншою потенційною мішенню, яка може бути релевантною як для нейрозапалення, так і нейродегенерації, є рецепторний протеїн серин-/треонінкінази 1 та його інгібітори. Фармакологічне інгібування активності цієї кінази може блокувати некроптоз та індукцію запальних цитокінів за допомогою декількох шляхів, до яких залучені рецептор фактора некрозу пухлин 1, апоптоз-індукувальний ліганд сімейства фактора некрозу пухлин, Fas-ліганд та Toll-подібний рецептор (Ofengeim, Yuan, 2013). Це може успішно використовуватися при:

- хворобі Альцгеймера (Ofengei et al., 2017);
- хворобі Гантінгтона (Zhou, Yuan, 2014);
- хворобі Гоше (Vitner et al., 2014);
- хворобі Німана — Піка, формі C1 (Cougnoux et al., 2016);
- ішемії мозку (Degterev et al., 2005);
- БАС (Ito et al., 2016);
- РС (Ofengeim et al., 2015).

Своєю чергою рецептор сімейства NALP кріопірін — цитозольний багатобілковий комплекс вродженої імунної системи, який слабо експресується за нормальних фізіологічних умов, надмірно — за низки нейродегенеративних захворювань, включаючи із ХП / множинною системною атрофією, РС, БАС та ХА. Селективне інгібування кріопіріну призводить до того, що інші інфламасоми реагують на інфекцію (Voet et al., 2019; Mullard, 2019).

Висновки

Всі зазначені цілі належать до сфери інтересів компанії Sanofi Genzyme. Співробітники компанії замислюються над розробкою нових методів лікування у трьох актуальних напрямках неврології, як-то РС, ХП та інші синуклеїнопатії, БАС і хвороба Гантінгтона. Наразі триває робота над створенням препаратів, пов'язаних із випробуваннями TETRI-KIDS і LEMKIDS, вивчення інгібіторів тирозинкінази Брутона та рецепторного протеїну серин-/треонінкінази 1, розробкою антитіл Anti-CD40L для лікування РС, а також інгібітора глюкоцереброзидази (Venglustat) для терапії ХП, дослідженням застосування інгібіторів рецепторного протеїну серин-/треонінкінази 1 для лікування БАС та ХП.

Отже, орієнтація на вивчення механізмів захворювань мозку здатна сприяти зменшенню пошкоджень органів-мішеней та ступеня інвалідації як за рецидивного, так і прогресуючого РС. Модуляція активності мікроглії може бути актуальною для лікування РС, БАС та інших захворювань. Ефективне терапевтичне націлення на мікроглію потребуватиме нових інструментів для розробки лікарських засобів. Перспективною є думка про подібність механізмів нейрозапалення та нейродегенерації.

Наближається нова ера в неврології, пов'язана з розробкою терапевтичних засобів, що здатні проникати в мозок і запобігати його пошкодженню, а також зменшувати інвалідацію при нейрозапальних та нейродегенеративних захворюваннях.

Підготувала **Маргарита Марчук**

ЦЕ ЇЇ ДВА КРОКИ ДО МЕТИ

Дія препарату Лемтрада —
у кожній значущій миті її життя

ПОКАЗАННЯ

Препарат ЛЕМТРАДА показаний як лікарський засіб, що модифікує перебіг захворювання, для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (RRPC).¹

Інформація щодо медичного застосування препарату
ЛЕМТРАДА (LEMTRADA®)*

Склад: діюча речовина: алетузумаб; 1,2 мл концентрату містить алетузумабу 12 мг; 1 флакон містить 12 мг алетузумабу; допоміжні речовини: натрію гідрофосфат [Е 339]; динатрію едетат дигідрат; калію хлорид [Е 508]; калію дигідрофосфат [Е 340]; полісорбат 80 [Е 433]; натрію хлорид; вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Фармакологічна група.** Імуносупресанти, селективні імуносупресанти. Алетузумаб. Код АТХ L04A A34. **Фармакологічні властивості.** Механізм дії. Алетузумаб є гуманізованим моноклональним антитілом, отриманим за технологією рекомбінантної ДНК і націленим на глікопротеїн CD52. **Фармакодинамічні ефекти.** Препарат Лемтрада зменшує рівні циркулюючих Т- і В-лімфоцитів після кожного курсу лікування, при цьому найнижчі рівні цих клітин відмічаються через 1 місяць після курсу лікування. З часом відбувається репопуляція лімфоцитів, при цьому відновлення рівнів В-клітин, як правило, відбувається у межах 6 місяців. Нейтрофіли, моноцити, еозинофіли, базофіли та природні клітини-кілери зазнають лише транзиторних змін під дією препарату Лемтрада. **Показання.** Препарат Лемтрада показаний як лікарський засіб, що модифікує перебіг захворювання, для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (RRPC), які належать до таких груп: пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії прийимні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, або пацієнти зі швидкопрогресуючим тяжким рецидивуючо-

ремітуючим розсіяним склерозом, який визначається як 2 або більше інвалідізуючі рецидиви протягом одного року, з 1 або більше вогнищем ураження, яке накопичує гадоліній, на МРТ головного мозку або із суттєвим збільшенням загального об'єму вогнищ ураження у T2-зваженому режимі порівняно з даними попередньої нещодавно виконаної МРТ. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, які входять до складу препарату. Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ). Тяжка активна інфекція (до повного одужання пацієнта). Неконтрольована артеріальна гіпертензія. Наявність розшарування стінок артерій голови та шиї в анамнезі. Наявність інсульту в анамнезі. Наявність стенокардії або інфаркту міокарда в анамнезі. Відома коагулопатія або одночасне отримання антитромбоцитарної або антикоагулянтної терапії. Інші супутні аутоімунні захворювання (крім РС). **Побічні реакції.** Найбільш важливими небажаними реакціями є аутоімунні реакції (імуна тромбоцитопенічна пурпура, порушення з боку щитоподібної залози, нефропатії, цитопенії), асоційовані з інфузіями реакції та інфекції. Найбільш частими небажаними реакціями при застосуванні препарату Лемтрада [які спостерігалися у > 20% пацієнтів] були висипання, головний біль, пірексія та інфекції дихальних шляхів. **Дозування:** Рекомендована доза алетузумабу становить 12 мг/добу і вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії у 2 курсах початкового лікування із застосуванням ще до 2 додаткових курсів лікування за необхідності. Максимальна добова доза відповідає одній інфузії. **Упаковка.** №1: по 1,2 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ДЖЕНЗАЙМ ЛІМІТЕД, Джензайм Ірланд Лмітед.

Для отримання більш детальної інформації слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування препарату Лемтрада¹.

¹Інструкція для медичного застосування Лемтрада, концентрат для розчину для інфузій по 12 мг/1,2 мл. Наказ МОЗ України №1394 від 15.06.2020. РП № UA/17376/01/01.

*Інформацію подано скорочено. Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування препарату MAT-UA-2000508
Дата першого використання – 10.09.2020
©2020 Всі права захищено та належать ТОВ "Санofi-Авентіс Україна"
Права на фотозображення належать компанії "Джензайм Корпорейшн" [Genzyme Corporation]
Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, медичних та фармацевтичних працівників.

SANOFI GENZYME

ЛЕМТРАДА

алетузумаб^{12мг}_{В/В}