

ЗДАТНІСТЬ ЕДАРАВОНУ ЗНИЖУВАТИ ПІДВИЩЕНИЙ РІВЕНЬ ЛЕГКОГО ЛАНЦЮГА НЕЙРОФІЛАМЕНТУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ БІЧНИМ АМІОТРОФІЧНИМ СКЛЕРОЗОМ

Т.М. Слободін, Н.О. Михайловська,

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Бічний аміотрофічний склероз (БАС) — прогресуюче нейродегенеративне захворювання з переважним ураженням мотонейронів головного та спинного мозку, що клінічно проявляється прогресуючою слабкістю м'язів кінцівок, бульбарної та дихальної мускулатури. Воно досить швидко, протягом 2–5 років після встановлення діагнозу, призводить до смерті 90 % пацієнтів, і тільки в 10–15 % спостерігається повільний темп прогресування [1].

Хвороба є досить поширеною — лише в США щорічно діагностують 5–6 тис. випадків БАС [3]. У країнах Європи щорічно виявляють 2–6 нових випадків цієї хвороби на 100 тис. населення [4]. БАС є неоднорідним за часом та місцем дебюту, швидкістю прогресування, клінічними особливостями, тривалістю виживання. На це захворювання частіше страждають особи віком від 40 до 60 років, але дебют можливий і в молодшому або старшому віці. Чоловіки хворіють частіше, ніж жінки [5].

У 90 % випадків спостерігається спорадичний характер, тоді як у 10 % випадків захворювання має спадкову закономірність або явну моногенну причину, а саме мутації C9orf72, SOD-1, TARDBP, FUS або інших генів [6–13].

Запропоновані патогенні механізми БАС включають ексайтотоксичність через рецептори глутамату, мітохондріальну дисфункцію, окислювальний стрес, порушений аксональний транспорт, агрегацію нейрофіламентів та нейрозапалення, дефіцит нейротрофічних факторів і механізми апоптозу [14–16]. Але механізми запуску та прогресування захворювання лишаються невідомими.

Дотепер БАС є некурабельним. Лікування включає симптоматичні заходи, мультидисциплінарний догляд. І лише для двох препаратів отримано дозвіл Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA) на використання при БАС і доведено їхню ефективність в уповільненні прогресування захворювання та швидкості інвалідизації. Рилузол — інгібітор вивільнення глутамату, що поліпшує виживаність приблизно на три місяці [17–21]. Едаравон — акцептор вільних радикалів, у випробовуванні продемонстрував здатність уповільнювати втрату фізичних функцій на 33 % за шість місяців порівняно з плацебо

за переглянутою шкалою оцінювання функціональних рейтингів у пацієнтів із БАС (ALSFRS-R) [2].

Роль вільних радикалів у пошкодженні моторних нейронів при БАС стала зрозумілою після відкриття точкових мутацій гена 21-ї хромосоми, що кодує Cu, Zn-супероксиддисмутазу (SOD-1). Порушена функція SOD-1 призводить до уповільнення видалення супероксидних радикалів.

У низці досліджень у спинному мозку трансгенних мишей, що експресують мутований ген SOD-1, та в аутопсійному спинному мозку пацієнтів із БАС виявляли значне збільшення 3-нітротирозину, що утворюється реакцією вільного радикала пероксинітриду із залишками тирозину і є встановленим маркером окислювального стресу [6, 7, 13].

Едаравон демонстрував здатність значно зменшувати окислювальний стрес на моделях БАС у мишей, який виявляли оптичною візуалізацією фактора транскрипції Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) *in vivo*, та зменшувати пошкодження моторних нейронів і м'язів, що супроводжувалося клінічним поліпшенням — кращими результатами виконання тесту Rotarod (використовується для оцінювання моторної координації та витривалості) [22]. Випробування ефективності едаравону в пацієнтів із БАС II фази також встановило здатність препарату вповільнювати прогресування рухової дисфункції за відсутності клінічних значущих побічних реакцій, а також знижувати рівень 3-нітротирозину в спинномозковій рідині майже всіх пацієнтів, що дає змогу припустити здатність едаравону захищати нейрони від окислювального стресу [2, 22]. Хоча механізм цієї дії й наразі залишається не до кінця відомим.

За попередніми даними, ефект едаравону є неоднорідним для різних варіантів хвороби мотонейрона. Дотепер остаточно не визначені біомаркери захворювання, за якими можна було б не тільки провести диференційний діагноз, але й відобразити перебіг захворювання та прогноз перебігу, обрати ймовірних респондерів на терапію препаратами та моніторувати й оцінювати їх ефективність [23]. Наразі триває наймасштабніше багаточентрове дослідження REFINE-ALS, метою якого є визначення біомаркерів, що слугували б кількісними засобами виміру

Таблиця 1. Загальні дані пацієнтів основної групи (страждають на бічний аміотрофічний склероз)

Пацієнт	Стать	Вік, роки	Тривалість захворювання, міс.	Рівень ураження в дебюті	Рівень легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові, пг/мл	Оцінка за шкалою ALSFRS-R, бали
P1	Ч	55	36	Спинальний — шийний	12,766	37
P2	Ч	36	42	Спинальний — шийний	4,789	38
P3	Ж	62	24	Спинальний — шийний	5,902	36
P4	Ч	51	5	Бульбарний	16,755	45
P5	Ж	46	8	Бульбарний	41,254	38
P6	Ч	22	12	Спинальний — поперековий	4,72	40
P7	Ж	55	17	Спинальний — шийний	12,633	Не проводили
P8	Ч	37	8	Спинальний — поперековий	5,694	Не проводили
P9	Ч	60	26	Спинальний — шийний	11,489	Не проводили
P10	Ж	63	32	Спинальний — шийний	10,846	Не проводили

ефектів едаравону при БАС. У дослідженні вивчають низку потенційних біомаркерів окисного стресу, запалення або нейродегенерації — 4-гідроксинафеналь, 8-F2-ізопростани, 3-нітротирозин, 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозин, урати, матрична металопротеїназа-9, нейтрофіновий рецептор сечі р75, нейрофіламенти (важкий і легкий ланцюги), креатинін.

Одним із перспективних біомаркерів є нейрофіламент. Продемонстрований зв'язок БАС із мутаціями у важкому ланцюзі фосфорильованого нейрофіламенту та підвищеними рівнями нейрофіламенту в лікворі та плазмі крові, що вказує на дисфункцію моторних нейронів і пошкодження аксонів [24–26, 33, 35–36].

Наявні дані свідчать про те, що рівень показників нейрофіламентної системи зростає за рік до появи симптомів у безсимптомних носіїв мутації гена SOD-1 [27; 29]. Їхні рівні достовірно підвищені у пацієнтів із БАС і корелюють із кількістю ділянок тіла, які постраждали від БАС та швидкістю прогресування БАС, відображаючи ступінь і швидкість дегенерації моторних нейронів.

У кількох дослідженнях виявили негативну кореляцію рівнів нейрофіламенту з виживаністю [23, 28, 33]. Рівні важкого ланцюга фосфорильованого нейрофіламенту краще корелюють із залученням нижнього моторного нейрона, тоді як рівні легкого ланцюга нейрофіламенту краще корелюють із залученням верхніх моторних нейронів [30–31]. Дані візуалізаційного дослідження підтвердили, що рівні легкого ланцюга нейрофіламенту в лікворі корелюють зі ступенем ураження кортико-спінального тракту при трактографії [34].

Важливо зазначити, що рівні нейрофіламенту в лікворі в 10 разів більші, ніж у плазмі [35]. Крім того, доведено достовірну кореляцію між центральними та периферичними рівнями нейрофіламенту, що потенційно дає змогу широко впровадити його визначення в крові пацієнтів, не обтяжуючи їх та медиків складнішою та витратнішою процедурою люмбальної пункції.

Особливо достовірно така кореляція доведена для легкого ланцюга нейрофіламенту в плазмі та лікворі, тому, за попередніми даними, вимірювання в плазмі легкого ланцюга

нейрофіламенту має перевагу над вимірюванням важкого ланцюга фосфорильованого нейрофіламенту [35–36].

Нові методи імуноаналізу здатні виявити біомаркери на наднизьких рівнях, що допускає виміряти вміст легкого ланцюга нейрофіламенту в крові. Так, завдяки цьому можна легко і багаторазово вимірювати згаданий показник для моніторингу перебігу захворювання та ефективності лікування.

У нашому дослідженні ми вирішили оцінити вплив препарату Ксаврон® (виробництва ТОВ «Юрія-Фарм») на рівень легкого ланцюга нейрофіламенту сироватки крові пацієнтів із БАС, а також його вплив на функціональний стан пацієнтів у динаміці.

Мета дослідження: оцінити динаміку рівнів легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові та функціонального стану пацієнта за шкалою ALSFRS-R у пацієнтів із бічним аміотрофічним склерозом на тлі приймання препарату Ксаврон®.

Матеріали та методи дослідження

Ми обстежували пацієнтів, що спостерігалися на кафедрі неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, упродовж 2019–2020 рр.

Основну групу становили 10 пацієнтів: чотири жінки (40 %) і шість чоловіків (60 %) із діагнозом «клінічно-вірогідний бічний аміотрофічний склероз» за клінічними даними та результатами електронейроміографії, які відповідали переглянутим Ель-Ескоріальським клініко-діагностичним критеріям (El Escorial criteria 1998, 2005). Зокрема, одному пацієнтові було проведено генетичний аналіз, який підтвердив наявність мутації гена SOD-1.

Середній вік пацієнтів — $48,7 \pm 9,48$ року; наймолодший — 22 роки, найстарший — 63 роки. Середня тривалість захворювання до моменту включення в дослідження становила $21 \pm 12,3$ місяця. Найкоротша тривалість захворювання — 5 місяців, найдовша — 42 місяці. Середній рівень легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові пацієнтів основної групи становив $12,69 \pm 10,29$ пг/мл (табл. 1).

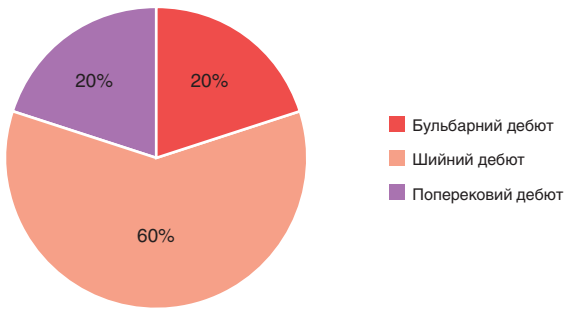


Рисунок 1. Розподіл пацієнтів із бічним аміотрофічним склерозом основної групи за локалізацією дебюту захворювання, %

Тільки два пацієнти (20 %) серед досліджуваних основної групи були з бульбарним дебютом, вісім пацієнтів — зі спінальним (80 %). Зокрема, серед пацієнтів зі спінальним дебютом поперековий дебют був у 2 (20 %), шийний — у 6 (60 %) (рис. 1).

Група контролю — п'ять здорових добровольців: один чоловік (20 %) і чотири жінки (80 %). Середній вік осіб у групі контролю — $34,8 \pm 13,1$ року; наймолодшому — 18 років, найстаршому — 55.

Середній рівень легкого ланцюга нейрофіламенту в групі контролю становив $4,2 \pm 0,91$ пг/мл. Дані обстеження членів групи контролю наведено в таблиці 2.

Критерії включення

У дослідженні критеріями включення були: чоловіки та жінки віком від 18 років; спорадичний або сімейний БАС, діагностований як можливий, імовірний або визначений за переглянутими Ель-Ескоріальськими критеріями Всесвітньої федерації неврології (WFN); підписання інформованої згоди суб'єкта чи свідка, якщо суб'єкт не вміє читати чи писати або фізично не в змозі розмовляти чи писати; учасники раніше ніколи не отримували едаравон.

Критерії виключення

Критеріями виключення були: учасники з протипоказаннями до едаравону; наявність тяжкої супутньої патології, яка, на думку дослідника, могла б мати вплив на результати дослідження; вагітність, лактація; відмова від участі в дослідженні та підписання інформованої згоди; участь у будь-якому іншому інтервенційному клінічному випробуванні.

Оцінка ефективності та безпеки

Всім пацієнтам основної групи було призначено введення едаравону (Ксаврон®) у дозі 60 мг раз на добу внутрішньовенно крапельно протягом години за схемою: перший цикл — 14 інфузій упродовж 14 днів із подальшою перервою 14 днів; другий і наступні цикли — 10 інфузій протягом 10 днів із подальшою перервою 18 днів.

На етапі скринінгу та за кожного візиту всі пацієнти підлягали стандартному загальноклінічному та неврологічному огляду. При кожному візиті проводили оцінювання за шкалою ALSFRS-R, що визначає можливість та незалежність виконання 12 функціональних завдань — максимальний бал 48 відповідає кращому функціональному стану. До та після кожного курсу інфузій препарату

Таблиця 2. Дані обстеження групи контролю (здорових добровольців)

Особа з групи контролю	Стать	Вік, роки	Рівень легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові, пг/мл
Contr1	Ж	43	4,302
Contr2	Ж	33	5,624
Contr3	Ч	25	3,12
Contr4	Ж	18	3,329
Contr5	Ж	55	4,65

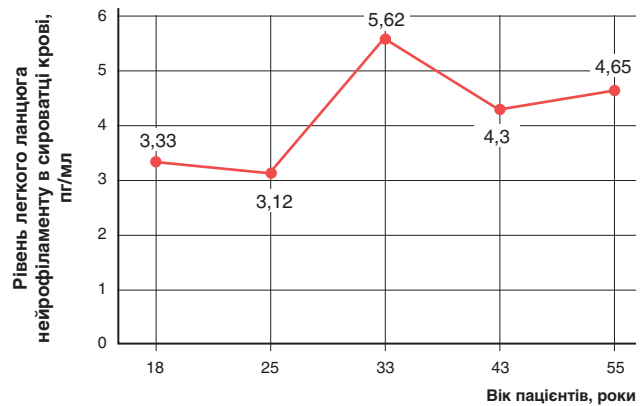


Рисунок 2. Залежність рівня легкого ланцюга нейрофіламенту сироватки крові від віку в пацієнтів групи контролю (здорових добровольців)

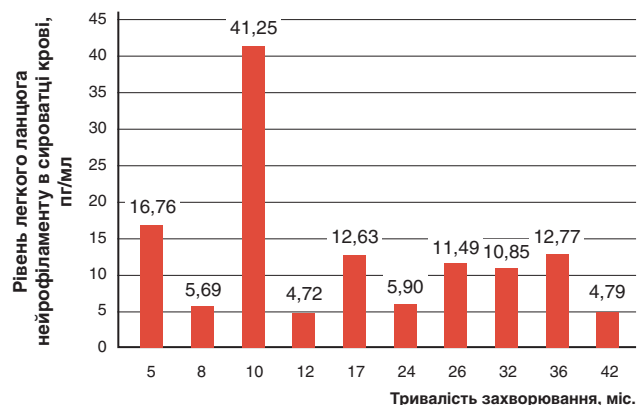
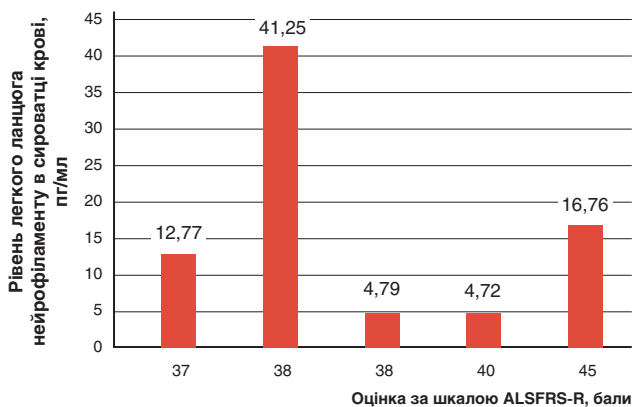


Рисунок 3. Зіставлення рівнів легкого ланцюга нейрофіламенту сироватки крові та тривалості захворювання у пацієнтів основної групи

Ксаврон® у всіх пацієнтів брали кров для лабораторного аналізу і визначення сироваткової концентрації легкого ланцюга нейрофіламенту.

Особам групи контролю одноразово визначали рівні легкого ланцюга нейрофіламенту сироватки крові. Зразки сироватки, які були зібрані у пацієнтів із БАС та здорових осіб контрольної групи, аналізували і зберігали в лабораторії Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського, м. Київ. Через малу кількість отриманих даних статистичний аналіз обмежили визначенням середньостатистичних значень із середньоквадратичним відхиленням порядкових даних ($M \pm SD$). У побудованих графіках і таблицях ми намагалися визначити помічені тенденції; достовірних висновків щодо результатів проведеного дослідження зробити було неможливо.



Рисунки 4. Рівні легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові та результати оцінювання за шкалою ALSFRS-R стану пацієнтів основної групи на вихідному рівні

Результати дослідження

Аналізуючи рівні легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові здорових добровольців, ми виявили тенденцію до збільшення цього показника з віком — найвиразнішою була різниця між групами осіб віком до та після 30 років (рис. 2).

Середній рівень легкого ланцюга нейрофіламенту в основній групі втричі перевищував його середній рівень у сироватці крові учасників контрольної групи. Найбільші середні рівні легкого ланцюга нейрофіламенту спостерігали в групі пацієнтів із бульбарним дебютом і становили $29,00 \pm 12,24$ пг/мл, що більш ніж утричі перевищує середні рівні легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові пацієнтів зі спінальним дебютом, які становили $8,6 \pm 3,4$ пг/мл.

Рівень легкого ланцюга нейрофіламенту в пацієнтів із шийним дебютом дорівнював $9,73 \pm 3,19$ пг/мл і перевищував такий у сироватці крові пацієнтів із поперековим дебютом ($5,21 \pm 0,49$ пг/мл).

Отже, найвищий вихідний рівень вмісту легкого ланцюга нейрофіламенту фіксували у пацієнтів із бульбарним дебютом захворювання за тривалості захворювання менше року, тоді як найнижчі рівні фіксували у пацієнтів із поперековим дебютом за тривалості захворювання менше року. Тобто ми спостерігаємо тенденцію до збільшення середніх рівнів легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові у пацієнтів із більш краніальним дебютом, та їх зменшення у пацієнтів із більш каудальним початком захворювання. У групі пацієнтів із поперековим дебютом із тривалістю захворювання менше року рівні легкого ланцюга нейрофіламенту були наближені до середніх рівнів у групі контролю, перевищуючи їх лише на 1,01 пг/мл.

Ми не побачили жодних тенденцій до кореляції рівнів легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові з тривалістю захворювання (рис. 3).

Так само ми не помітили кореляції рівнів легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові пацієнтів основної групи з віком або статтю, первинною оцінкою за шкалою ALSFRS-R та опитувальником для оцінювання стану пацієнтів із БАС ALSAQ-40, що, можливо, пов'язано з неоднорідністю підтипів захворювання у пацієнтів основної групи, його гетерогенністю (рис. 4, табл. 3).

Таблиця 3. Дані пацієнта P2 у динаміці лікування препаратом Ксаврон® за схемою

Візит	Рівень легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові, пг/мл	Оцінка за ALSFRS-R, бали
Vo		
V1-1	4,79	38
V1-2	6,11	
V2-1	6,34	34
V2-2	5,49	
V3-1	6,8	36
V3-2	1,07	
V4-1	12,77	35
V4-2	5,28	
V5-1	15,03	Не проводили
V5-2	Не вимірювали	—

Середня оцінка за шкалою ALSFRS-R у пацієнтів основної групи до початку інфузій препарату Ксаврон® становила $39 \pm 2,94$ бала; найвищий показник 45 балів був у пацієнта з бульбарним дебютом і тривалістю захворювання п'ять місяців, найменшим — 36 балів у пацієнта із шийним дебютом і дворічною тривалістю симптомів (табл. 1).

Ми вивчали вплив інфузій препарату Ксаврон® на динаміку рівнів легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові пацієнтів основної групи, а також динаміку їхнього функціонального стану за шкалою ALSFRS-R.

На жаль, у зв'язку з епідеміологічною ситуацією в нашій країні та запровадженням карантинних обмежень дослідження було передчасно припинене.

Пацієнти P6–P10 основної групи не отримували жодної інфузії препарату Ксаврон® через згортання проекту. А пацієнтка P5 після першого курсу введення препарату Ксаврон® через вищезазначені причини не змогла здати аналіз крові на вміст легкого ланцюга нейрофіламенту. Один курс отримав пацієнт P1, після чого відмовився від участі за власними причинами.

Тому лише три пацієнти (P2, P3, P4) встигли пройти два і більше циклів лікування препаратом Ксаврон® (рис. 5).

Аналіз динаміки рівнів легкого ланцюга нейрофіламенту та функціонального стану за шкалою ALSFRS-R у пацієнта P2 під час лікування препаратом Ксаврон® за схемою

Вивчаючи динаміку показників пацієнта P2 протягом п'яти місяців спостереження та лікування препаратом Ксаврон® за схемою, ми побачили, що рівні легкого ланцюга нейрофіламенту сироватки крові прогресивно зростали — різниця рівнів між першим та п'ятим візитами становить 10,24 пг/мл (за сумарного збільшення рівня легкого ланцюга нейрофіламенту на 24,32 пг/мл, зважаючи на його зниження на тлі інфузій препарату Ксаврон® (табл. 3)

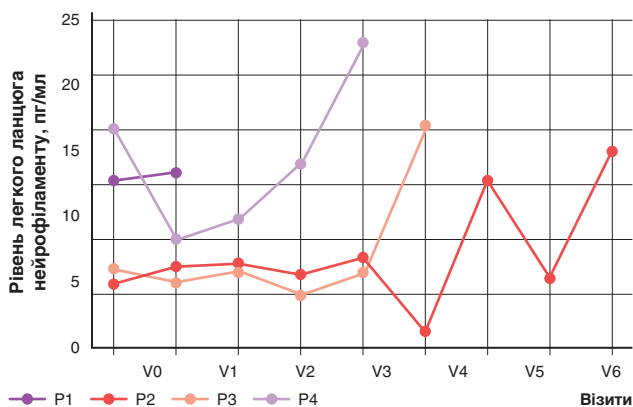


Рисунок 5. Загальна схема змін рівнів легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові пацієнтів P1, P2, P3, P4 під час лікування препаратом Ксаврон® за схемою

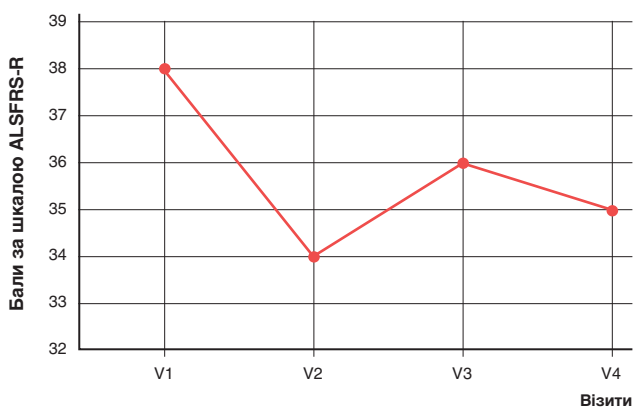


Рисунок 6. Динаміка функціонального стану пацієнта P2 за шкалою ALSFRS-R під час лікування препаратом Ксаврон® за схемою

Ріст рівнів легкого ланцюга нейрофіламенту відповідав погіршенню функціонального стану пацієнта – зменшенню на три бали сумарно за шкалою ALSFRS-R за п'ять місяців спостереження. Уже після другого циклу лікування препаратом Ксаврон® функціональний стан пацієнта P2 поліпшився на два бали за ALSFRS-R (табл. 3, рис. 6).

Зростання рівнів легкого ланцюга нейрофіламенту впродовж п'яти місяців лікування також відбувалося неодноспрямовано: ми спостерігали збільшення рівня нейрофіламенту на 1,32 пг/мл на тлі першого курсу інфузій препарату Ксаврон® і його зниження на тлі наступних введень у середньому на $4,41 \pm 2,82$ пг/мл, причому абсолютний рівень зниження вмісту легкого ланцюга нейрофіламенту збільшувався з кожною наступною інфузією.

На тлі другого курсу інфузій він знизився на 0,857 пг/мл (13,4 %); на тлі третього – на 5,734 пг/мл (84,3 %) і на 7,49 пг/мл – на тлі четвертого (58,7 %). Сумарне зниження вмісту легкого ланцюга нейрофіламенту на тлі інфузій препарату Ксаврон® становило 13,224 пг/мл.

Водночас в періоді перерв між курсами інфузій рівень легкого ланцюга нейрофіламенту зростав в середньому на $5,75 \pm 5,04$ пг/мл (на 0,231 пг/мл між першим і другим курсами інфузій (3,8 %); на 1,316 пг/мл – між другим і третім курсами (24 %); на 11,699 пг/мл – між третім і четвертим курсами (1093 %); на 9,751 пг/мл – між четвертим та п'ятим курсами (184,7 %), а сумарне зростання становило + 22,997 пг/мл (табл. 3, рис. 7).

Таблиця 4. Дані пацієнтки P3 у динаміці лікування препаратом Ксаврон® за схемою

Візит	Рівень легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові, пг/мл	Оцінка за ALSFRS-R, бали
V0	6,25	
V1-1	5,902	36
V1-2	4,928	
V2-1	5,763	35
V2-2	3,955	
V3-1	5,624	33
V3-2	17,02	
V4-1		Пацієнтка не отримувала лікування препаратом Ксаврон®
V4-2		
V5-1		
V5-2		
V6-1		Пацієнтка померла

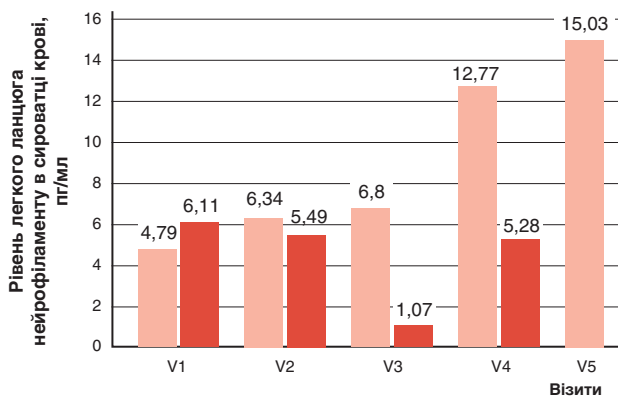
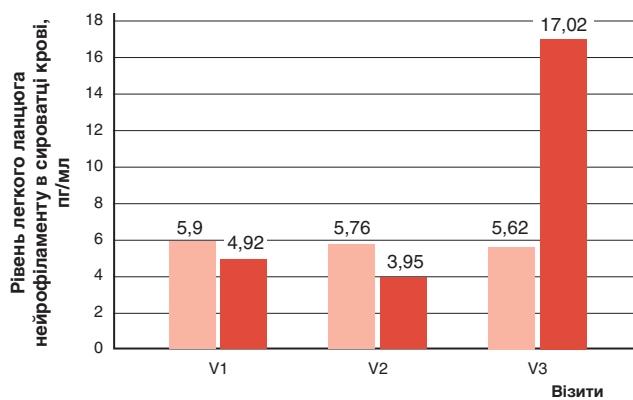


Рисунок 7. Динаміка рівня легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові у пацієнта P2 при лікуванні препаратом Ксаврон® за схемою

Тому можна зробити висновки про те, що ми спостерігали прогресивне збільшення рівнів легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові пацієнта P2 і погіршення його функціонального стану за шкалою ALSFRS-R протягом п'яти місяців. Зокрема, помітили зменшення рівнів легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові пацієнта P2 на тлі інфузій препарату Ксаврон® і нестійке поліпшення функціонального стану за шкалою ALSFRS-R, що, можливо, свідчить про здатність вказаного препарату вповільнювати прогресування захворювання у пацієнта.

Аналіз динаміки рівнів легкого ланцюга нейрофіламенту та функціонального стану за шкалою ALSFRS-R у пацієнтки P3 під час лікування препаратом Ксаврон® за схемою

Аналізуючи динаміку пацієнтки P3 за три місяці спостереження та лікування препаратом Ксаврон®, бачимо, що рівень легкого ланцюга нейрофіламенту сироватки крові зріс на 11,118 пг/мл (за сумарного збільшення на 13,9 пг/мл, зважаючи на його зниження на тлі інфузій),



■ Рівень легкого ланцюга нейрофіламенту до інфузій препарату Ксаврон®
 ■ Рівень легкого ланцюга нейрофіламенту після інфузій препарату Ксаврон®

Рисунок 8. Динаміка рівня легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові у пацієнта P3 при лікуванні препаратом Ксаврон® за схемою

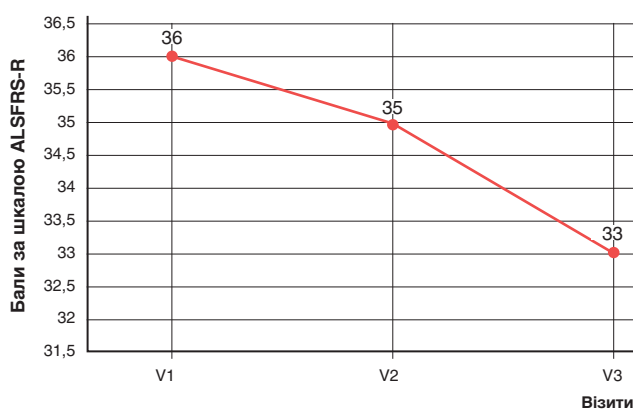


Рисунок 9. Динаміка функціонального стану пацієнтки P3 за шкалою ALSFRS-R під час лікування препаратом Ксаврон® за схемою

що відповідало погіршенню функціонального стану пацієнтки — зменшенню на три бали за шкалою ALSFRS-R (табл. 4, рис. 8–9).

На тлі першого курсу інфузій рівень легкого ланцюга нейрофіламенту знизився на 0,974 пг/мл (16,5 %); на тлі другого — на 1,808 пг/мл (31,4 %), тобто ефект зниження майже вдвічі зріс із наступною інфузією.

У періоди між інфузіями рівні легкого ланцюга нейрофіламенту мали тенденцію до підвищення — між першим і другим курсами на 0,835 пг/мл (16,9 %); між другим і третім — на 1,669 пг/мл (42,2 %). Однак навіть за таких підвищень рівні легкого ланцюга нейрофіламенту під час перших двох циклів інфузій залишалися нижчими, ніж вихідні, до початку лікування препаратом Ксаврон®. На тлі третього курсу інфузій рівні легкого ланцюга нейрофіламенту різко зросли майже втричі — на 11,396 пг/мл (202,6 %) (табл. 4, рис. 8).

Попри зменшення показників вмісту легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові під час перших двох курсів інфузій препарату Ксаврон®, суб'єктивний стан пацієнтки та її функціональний стан поступово погіршувалися, що відображалось зниженням балів за ALSFRS-R — на три одиниці за три місяці (рис. 9). Скаржилася пацієнтка на поступово прогресуючу загальну слабкість, слабкість у кінцівках, швидку втомлюваність, погане самопочуття. Після припинення проекту вона приймала тільки рилузол (у дозі 50 мг двічі на день).

Таблиця 5. Дані пацієнта P4 у динаміці лікування препаратом Ксаврон® за схемою

Пацієнт P4		
Візит	Рівень легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові, пг/мл	Оцінка за ALSFRS-R, бали
Vo		
V1-1	16,76	45
V1-2	8,18	
V2-1	9,835	46
V2-2	14,23	
V3-1	23,54	45
V3-2		
V4-1	Пацієнт приймав лікування комерційним препаратом Ксаврон® вдома, визначення вмісту легкого ланцюга нейрофіламенту, оцінювання за шкалою ALSFRS-R не проводили	
V4-2		
V5-1		
V5-2		
V6-1	30,3	41

Упродовж трьох місяців після припинення інфузій препарату Ксаврон® з'явилися дихальні порушення і пацієнтка померла. Але точну причину смерті не встановлювали.

Можна підсумувати, що у пацієнтки P3 спостерігалось зменшення вмісту легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові на тлі перших двох курсів інфузій препарату Ксаврон®. У періоди між інфузіями рівні легкого ланцюга нейрофіламенту збільшувалися. Лікування препаратом Ксаврон® не призводило до поліпшення функціонального стану пацієнтки за шкалою ALSFRS-R та її самопочуття.

Аналіз динаміки рівнів легкого ланцюга нейрофіламенту та функціонального стану за шкалою ALSFRS-R у пацієнта P4 під час лікування препаратом Ксаврон® за схемою

Аналізуючи динаміку пацієнта P4, ми бачимо, що на тлі 1-го курсу інфузій препарату Ксаврон® рівень легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові зменшився вдвічі. І хоча в подальшому рівні легкого ланцюга нейрофіламенту сироватки крові прогресивно зростали — між 1 і 2-м курсами інфузій на 1,655 пг/мл (20,2 %); під час другого курсу інфузій — на 4,395 пг/мл (30,9 %); рівні легкого ланцюга нейрофіламенту з початком введення препарату Ксаврон® до третього візиту залишалися меншими, ніж вихідні, до початку введення препарату (табл. 5, рис. 10).

Між 2 і 3-м курсами інфузій рівень легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові зріс на 9,31 пг/мл (65,43 %). Така швидкість зростання рівнів легкого ланцюга нейрофіламенту в пацієнта могла бути пов'язана не тільки з БАС, але також із можливим впливом додаткових чинників, а саме — загостренням хронічного гнійного тонзиліту, через що пацієнту було виконано двобічну тонзилектомію з використанням місцевої анестезії.

Усього за перші три візити (три місяці спостереження) рівень легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові збільшився на 6,78 пг/мл (за сумарного зростання рівня



Рисунок 10. Динаміка рівня легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові у пацієнта Р4 при лікуванні препаратом Ксаврон® за схемою

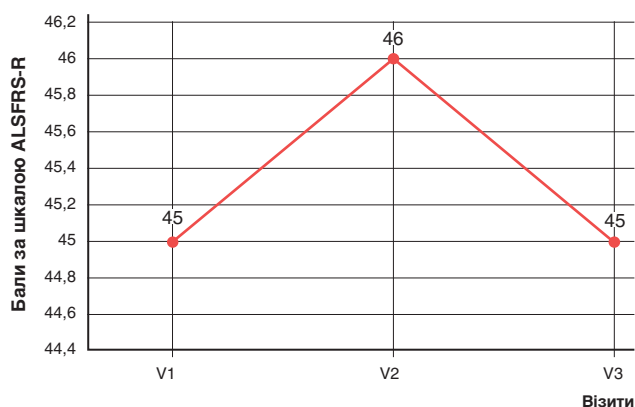


Рисунок 11. Динаміка функціонального стану пацієнта Р4 за шкалою ALSFRS-R під час лікування препаратом Ксаврон® за схемою

легкого ланцюга нейрофіламенту на 15,36 пг/мл, зважаючи на його зниження на тлі першого курсу інфузій препарату Ксаврон®). Так, за цей період функціональний стан пацієнта за шкалою ALSFRS-R залишався стабільним і навіть мав тенденцію до поліпшення — збільшення на один бал після першого циклу лікування препаратом Ксаврон®.

Рівень легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові за наступні три місяці, коли пацієнт приймав комерційний Ксаврон® удома і не спостерігався у дослідників, збільшився ще на 6,76 пг/мл, що відповідало погіршенню функціонального стану пацієнта — зменшенню балів оцінки за шкалою ALSFRS-R на чотири одиниці (табл. 5, рис. 10–11).

Загальна різниця рівнів легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові між першим та останнім візитами становили 13,54 пг/мл, що відповідало зниженню на чотири бали за шкалою ALSFRS-R (табл. 5).

Ми дійшли висновків, що на тлі першої інфузії препарату Ксаврон® рівень легкого ланцюга нейрофіламенту сироватки крові знизився вдвічі, а потім зростав протягом другого циклу лікування, лишаючись нижчим за вихідний. Зростання рівня легкого ланцюга нейрофіламенту на другому та третьому візитах могло бути спровоковане запальною соматичною патологією (хронічний гнійний тонзиліт у стадії загострення) та оперативним втручанням із цього приводу (двобічна тонзилектомія).

Висновки

Отже, у цьому дослідженні ми виявили:

1. Тенденцію до зростання рівнів легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові у здорових добровольців (осіб без неврологічних захворювань) із віком.
2. Підвищений рівень легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові пацієнтів із БАС порівняно зі здоровими добровольцями.
3. Можливий вплив запальної соматичної патології на зростання рівнів легкого ланцюга нейрофіламенту в сироватці крові пацієнтів із БАС.
4. Вищі рівні легкого ланцюга нейрофіламенту сироватки крові у пацієнтів із більш краніальним дебютом захворювання, та нижчі — із більш каудальним дебютом.
5. Зростання рівнів легкого ланцюга нейрофіламенту сироватки крові в динаміці спостереження пацієнтів відповідає зростанню функціонального дефіциту за шкалою ALSFRS-R.

6. Тенденцію до зниження рівнів легкого ланцюга нейрофіламенту сироватки крові на тлі інфузій препарату Ксаврон®.

Якщо вміст легкого ланцюга нейрофіламенту сироватки крові дійсно корелює зі ступенем хронічного або гострого пошкодження мотонейронів при БАС і є біомаркером активності процесу та прогресування захворювання, то імовірна здатність препарату Ксаврон® знижувати рівні легкого ланцюга нейрофіламенту надає нам підґрунтя для рекомендацій щодо його постійного прийому пацієнтами з БАС згідно з інструкцією, а вимірювання рівня нейрофіламенту застосовувати як маркер активності нейродегенеративного процесу та ступеня контролю над ним.

Усі отримані дані потребують подальшого вивчення на більших вибірках пацієнтів із БАС із поділом їх на підгрупи залежно від підтипу захворювання — за темпами прогресування, кількістю уражених зон, локалізацією дебюту, сімейним або спорадичним характером захворювання. До початку дослідження має бути період спостереження за пацієнтами впродовж трьох місяців для визначення темпів прогресування захворювання.

Література

1. Hardiman O., Al-Chalabi A., Chio A. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017. Vol. 3. P. 17085. doi: 10.1038/nrdp.2017.85.
2. Centers for Disease Control and Prevention — National Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Registry. Frequently Asked Questions — Questions About ALS. 2017 Apr 25. Retrieved from. URL: <https://www.cdc.gov/als/ALSFAQ.html>.
3. Marin B., Boumediene F., Logroscino G. et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2016. Vol. 00. P. 1–18.
4. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). 2019; Information Page. URL: <https://www.ninds.nih.gov/disorders/all-disorders/amyotrophic-lateral-sclerosis-als-information-page>.
5. Mitchell J.D., Borasio G.D. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2007. Vol. 369. P. 2031–41.
6. Aoki M., Ogasawara M., Matsubara Y. et al. Mild ALS in Japan associated with novel SOD mutation. *Nat Genet*. 1993. Vol. 5. P. 323–24.

Повний список літератури, який уміщує 36 джерел, знаходиться в редакції.

