

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (10-ЛЕТНЕЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Кравцов Ю. И.<sup>1</sup>, Кичерова О. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия (614000, Пермь, ул. Попова, 18);

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, Тюмень, Россия (625000, Тюмень, ул. Щорса, 9а, e-mail: [pan1912@mail.ru](mailto:pan1912@mail.ru))

Нами обследовано 492 больных с достоверным диагнозом рассеянного склероза. Диагностика осуществлялась в соответствии с диагностическими критериями McDonald. В соответствии с общепринятой классификацией, нами выделены: ремиттирующий, вторично-прогрессирующий и первично-прогрессирующий типы течения рассеянного склероза. На основании проведенного корреляционного математического анализа мы установили, что продолжительность первой ремиссии и частота обострений являются предикторами прогноза заболевания. Установлена положительная корреляция выраженности пирамидных и тазовых нарушений со скоростью прогрессирования заболевания и тяжестью инвалидизации по шкале EDSS, а также мозжечковых нарушений с тяжестью заболевания. По данным нейропсихологического исследования мы установили, что с нарастанием тяжести состояния нарастает общая нейрокогнитивная дисфункция. Мы установили, что выраженность депрессивных нарушений нарастает по мере прогрессирования заболевания. Из общего количества больных ремиттирующим рассеянным склерозом 66 больных в течение двух лет получали в комплексе лечебных мероприятий глатирамера ацетат, на фоне которого мы отмечали уменьшение частоты обострений и нарастания тяжести инвалидизации.

Ключевые слова: рассеянный склероз, предикторы прогноза, глатирамера ацетат.

## TRENDS OF CLINICAL MULTIPLE SCLEROSIS (10-YEAR PROSPECTIVE STUDY)

Kravtsov Y. I.<sup>1</sup>, Kicherova O. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Perm State Medical Academy named after acad. EA Wagner's, Perm, Russia (614000, Perm, ul. Popov, 18),

<sup>2</sup>Tyumen State Medical Academy, Tyumen, Russia (625000, Tyumen, Shchorsa, 9a, e-mail: [pan1912@mail.ru](mailto:pan1912@mail.ru))

We examined 492 patients with a documented diagnosis of multiple sclerosis. The diagnosis is performed in accordance with the diagnostic criteria of Mc Donald. According to the conventional classification, we identified: remitting, secondary-a progressive and primary progressive types of MS disease. Based on the correlation of mathematical analysis, we found that the duration of first remission and exacerbations are predictive of prognosis. The positive correlation between the severity of the pyramid, and pelvic disorders at a rate of disease progression and severity of disability scale EDSS, and cerebellar disorders with disease severity. According to the neuropsychological examination, we found that with the increase of the severity of the growing total Neurocognitive dysfunction. We found that the severity of depressive disorders increases as the disease progresses. Of the total number of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis 66 patients over two years received a combined treatment of glatiramer acetate, against which we marked decrease in the frequency of exacerbations and increasing severity of disability.

Keywords: Multiple sclerosis, predictors of prognosis, glatiramer acetate

**Введение.** Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание, поражающее преимущественно лиц трудоспособного возраста. Несмотря на то, что клинические проявления заболевания изучены достаточно хорошо, до сих пор имеется много противоречий, касающихся роли различных факторов в прогнозе заболевания. В то же время активное внедрение в практику препаратов из группы ПИТРС перевело рассеянный склероз из разряда неизлечимых заболеваний в категорию труднокурабельных [1]. Эффективность большинства из этих препаратов подтверждена

результатами длительного постмаркетингового наблюдения [2]. В понимании патогенеза РС в последние 10 лет также произошли значительные изменения. Так, если ранее РС считался исключительно воспалительным, то в настоящее время не остается сомнений, что определенный вклад в прогрессирование заболевания вносит и нейродегенеративный компонент [3,4,7]. В то же время и эффективность препаратов группы ПИТРС может быть связана не только с воздействием на иммунные механизмы заболевания, но и с возможной мембранопротекцией, однако эти аспекты требуют дальнейшего изучения [5, 6, 7, 8, 9].

**Цель исследования:** изучить у больных рассеянным склерозом клинические предикторы неблагоприятного течения заболевания, оценить клинические проявления нейродегенерации при РС и на основании двухлетнего наблюдения в режиме мониторинга доказать клиническую эффективность глатирамера ацетата при рассеянном склерозе.

**Материал и методы исследования:** проведено проспективное исследование 492 больных РС: 195 мужчин и 297 женщин с достоверным диагнозом РС согласно критериям Мак Дональда (2005). Пациенты находились на стационарном лечении в Областной клинической больнице восстановительного лечения г. Тюмени, Областной клинической больнице № 1 г. Тюмени, Окружной клинической больнице г. Ханты-Мансийска, а также наблюдались амбулаторно на кафедре неврологии с курсом РТ ФПК и ППС ГБОУ ВПО ТюмГМАОМинздравсоцразвития и кафедре неврологии Ханты-Мансийского мединститута с 2001 по 2009 гг. Средний возраст составил  $41,1 \pm 0,43$  (медиана 41 год, Q1–Q3 интервал 19,00 – 52,00 лет). Все пациенты были разделены на 3 группы: 1) больные ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС), характеризующимся наличием периодов обострений и ремиссий (252 пациента, 51,2 %); 2) больные вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ВПРС), при котором симптомы неврологической дисфункции нарастают (189 пациентов, 38,4 %); 3) больные первично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ППРС), отличительной чертой которого является нарастание симптомов без явных обострений и ремиссий на этом фоне с самого начала болезни (51 пациент, 10,4 %). С учетом длительности болезни у больного рассчитывался показатель скорости прогрессирования (балл EDSS/длительность болезни), который выявил преобладание больных с медленным темпом прогрессирования ( $СП \leq 0,3$ ) – 48,4 %. Всем больным проведена оценка неврологического статуса с определением тяжести инвалидизации по шкале Куртцке, 81 больной протестирован с использованием нейропсихологических методик для оценки наличия и степени выраженности когнитивных нарушений. Нейропсихологическое исследование проведено с помощью методов, позволяющих объективизировать состояние когнитивных функций, уровень депрессии: шкалы депрессии Гамильтона, скрининг-теста MMSE, батареи тестов для оценки лобной дисфункции, теста пяти слов и теста рисования часов.

116 больных РРС разделены на две группы: 50 пациентов наблюдались в период 2001–2003 гг. и не получали глатирамера ацетат в комплексе лечебных мероприятий, 66 – в период с 2001 по 2009 гг. и наблюдались на фоне применения глатирамера ацетата. Группы рандомизированы.

Для проведения статистической обработки фактического материала использовали статистический пакет SAS 8,0 (SAS Inc., США).

### Результаты исследования:

На основе проведенного нами клинического анализа установлены демографические закономерности (таблица 1).

Таблица 1

Демографические и клинические показатели больных РС в зависимости от варианта течения  $M \pm m$ ,  $Me(Q1-Q3)$

Показатель	РРС	ВПРС	ППРС
	n-252	n-189	N=51
Возраст дебюта	23,1±1.1 Me 23,00 (18,00-51,00)	25,09±0,8 Me 25,00 (18,00-54,00)	33,4±0,7* ** Me 33,00 (28,00-57,00)
Длительности заболевания, лет	4,95±0,1 5,00 (2,00-9,00)	11,4±0,3* 11,00 (7,00-19,00)	3,98±0,09 ** 4,00 (2,00-9,00)
Длительность первой ремиссии (лет)	1,5±0,2 2,00 (1,00-3,00)	1,3 ±0,1 1,0 (1,00-5,00)	-
Количество обострений за время болезни	4,2±0,3 4,00 (4,00-5,00)	4,4±0,2 4,00 (3,00-6,00)	-
Среднегодовая частота обострений	0,87±0,04 0,86 (0,50-1,50)	0,37±0,02* 0,38 (0,22-6,00)	-
Среднегодовая скорость прогрессирования	0,35±0,01 0,34 (0,26-0,68)	0,54±0,02* 0,58 (0,25-0,74)	0,79±0,009* ** 0,78 (0,56-1,76)

Примечание: Me – медиана; (Q1-Q3) – квартили 1 и 3; \* - статистически значимые различия с РРС; \*\* - статистически значимые различия ВПРС с ППРС.

Нами выяснено, что у пациентов с более короткой первой ремиссией в дальнейшем прослеживалась более высокая частота обострений ( $2,97 \pm 0,32$  против  $1,1 \pm 0,2$ ,  $p < 0,0001$ ) и более высокая скорость прогрессирования ( $1,64 \pm 0,13$  и  $0,49 \pm 0,02$  соответственно,  $p < 0,0001$ ). Скорость прогрессирования была наибольшей в группе больных ППРС, а наименьшей в группе РРС (различия между группами статистически достоверны,  $p = 0,003$ ). Установленная закономерность дает возможность констатировать, что первично прогрессирующий тип течения заболевания является более неблагоприятным в прогностическом отношении, чем РРС и ВПРС. Нами установлено, что средняя продолжительность времени до наступления

фазы вторичного прогрессирования в наших наблюдениях составила  $9,98 \pm 1,23$  лет (медиана 8,00; Q1-Q3 интервал 4,00–13,00 лет). На основании проведенного корреляционного математического анализа связи между длительностью первой ремиссии у больных ВПРС и временем, когда была установлена фаза вторичного прогрессирования, установлена статистически значимая корреляционная связь ( $r = -0,49$ ;  $p < 0,005$ ), т.е. чем продолжительнее первая ремиссия, тем позднее наступает стадия вторичного прогрессирования заболевания. Проведенный нами анализ достижения событий по методу Каплана – Майера и расчет критерия Кокса дал возможность установить достоверную ассоциацию между частотой обострений и временем перехода заболевания во вторично-прогредиентный вариант течения ( $F = 1,52$ ;  $p = 0,03$ ), т.е., чем больше частота обострений, тем раньше наступает вторично-прогредиентный вариант течения заболевания.

Наличие неврологических нарушений и тяжесть их проявления у каждого больного оценивалась по двойной оценочной системе Куртцке. Нами установлено, что в группе больных РРС преобладают больные с легкой степенью тяжести (до 3 баллов) – 57,14 %, в группе ВПРС – со средней степенью тяжести (до 5 баллов) – 55,56 %, а среди больных ППРС большая часть имеет тяжелую степень инвалидизации (более 5 баллов) – 49,2 % по шкале Куртцке. Выявляется тесная корреляционная математическая связь выраженности пирамидных нарушений и дисфункции тазовых органов со скоростью прогрессирования рассеянного склероза ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,02$ / $r = 0,58$ ;  $p = 0,004$ ).

Кроме того, на основании проведенного анализа достижения событий Каплана – Майера и расчета критерия Кокса нами установлена статистически достоверная ассоциация между тяжестью пирамидных нарушений и временем перехода заболевания во вторично-прогредиентный вариант течения ( $F = 1,24$ ;  $p = 0,03$ ). Установленная закономерность дает возможность утверждать, что пирамидные нарушения и их усугубление в наибольшей степени (по сравнению с другой очаговой неврологической симптоматикой) ассоциированы с трансформацией ремиттирующего варианта течения рассеянного склероза во вторично-прогредиентный.

В ходе проведенного нейропсихологического исследования мы выявили, что когнитивные дисфункции у больных РС встречаются достоверно чаще по сравнению с группой здоровых людей (таблица 2).

Таблица 2

Состояние когнитивных функций при различных вариантах течения РС (MMSE) в сравнении с контрольной группой

Степень когнитивной дисфункции	РРС n=44	ВПРС n=29	ППРС n=8	Итого n=81	Контрольная группа n=20
--------------------------------	-------------	--------------	-------------	---------------	----------------------------

	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Норма	27	61,4*,**	7	24,1*,**	3	37,5*	37	45,7*	20	100*
Умеренная	13	29,6	13	44,8	2	25	28	34,6	0	0
Деменция легкой степени	4	9,0**	9	31,1**	2	25	15	18,5	0	0
Деменция умеренной степени	0	0	0	0	1	12,5	1	1,2	0	0

Примечание: \* – достоверность статистических различий между показателями в каждой из клинических групп больных рассеянным склерозом и контрольной группой  $p \leq 0,05$ ; \*\* – достоверность статистических различий между РРС и ВПРС  $p \leq 0,05$ .

При этом процент пациентов без когнитивных нарушений по данным скрининг-теста MMSE закономерно уменьшается от 64,1 % при РРС, до 37,5 % и 24,1 % при ППРС и ВПРС. Деменция умеренной степени имела лишь в группе больных ППРС. Выявленная статистически достоверная разница по результатам оценочной шкалы MMSE между больными РС и контрольной группой подтверждает наличие клинически значимого дефекта когнитивных функций у больных РС и обоснованность применения данного скрининг-теста для диагностики нарушения когнитивных дисфункций у больных РС. Достоверность статистических различий в общем балле по результатам оценочной шкалы MMSE между больными ВПРС и РРС  $p \leq 0,05$  ( $p = 0,001$ ) дает возможность утверждать, что прогрессирование заболевания сопровождается нарастанием выраженности когнитивных расстройств. В процессе корреляционного математического анализа определена отрицательная корреляционная связь между показателями общего балла по шкале MMSE и балла инвалидизации по шкале EDSS. Отсюда можно сделать вывод о том, что тяжесть когнитивных нарушений усугубляется при прогрессировании заболевания и достижении более высокого балла инвалидизации по шкале Куртцке.

Депрессивные нарушения выявлялись у 67,9 % обследованных, чаще у больных ВПРС (82,8 %). При ППРС и РРС частота депрессивных нарушений представлена реже и не имеет статистически достоверных различий (62,5 % и 59,1 % соответственно). В структуре депрессивных расстройств у больных вторично-прогредиентным РС преобладала легкая депрессия (69,0 %). У больных ремиттирующей формой РС и больных первично-прогредиентным РС легкая степень депрессии диагностировалась с одинаковой частотой (52,5 % и 50 % соответственно). Нами также установлена положительная корреляционная зависимость между степенью депрессии и степенью инвалидизации по шкале EDSS. Отмеченные результаты свидетельствуют о том, что выраженность депрессивных симптомов усугубляется при активном течении РС.

Поскольку одной из задач настоящей работы являлось исследование клинической эффективности глатирамера ацетата, больные РС, получавшие глатирамера ацетат в

комплексе лечебных мероприятий, выделены в отдельную группу (группа наблюдения). Группа сравнения рандомизирована с основной группой наблюдения по основным клиническим параметрам (пол, возраст, стадия заболевания, степень инвалидизации по шкале EDSS и др.). Так, среднее число обострений на одного пациента составило  $3,04 \pm 0,32$  (от 2 до 5, медиана 2,8 лет) в основной группе и  $3,17 \pm 0,28$  (от 2 до 6, медиана 2,5 лет) в группе сравнения. Среднее значение степени инвалидизации по шкале инвалидизации Куртцке составило на момент первичного обследования в основной группе –  $3,17 \pm 0,11$  в группе сравнения  $3,15 \pm 0,2$  (статистически достоверной разницы по обоим показателям не установлено).

Базовое лечение больных основной группы и группы сравнения также не имело принципиальных различий. При этом в основной группе наряду с базовой терапией больные получали глатирамера ацетат, а в комплексе лечебных мероприятий в группе сравнения глатирамера ацетат отсутствовал.

Мы установили, что в группе больных РРС, получавших глатирамера ацетат в комплексе лечебных мероприятий, у 30,3 % пациентов эксацербаций РС не зафиксировано (в группе сравнения таких больных нет), у 60,6 % зафиксировано по одной эксацербации (в группе сравнения таких больных нет), у 9,1 % больных зарегистрировано 2 эксацербации заболевания в течение 2 лет (в группе сравнения – 14,0 %). В группе сравнения у 8 % больных отмечалось 4 эксацербации за 2-х-летний период наблюдения, в основной группе таких больных не было. В группе больных, получавших глатирамера ацетат, не наблюдалось перехода РРС во вторично-прогредиентную форму (в группе сравнения трансформация во ВПРС – в 4 наблюдениях, что составляет 8,0 %). При этом среднегодовая частота обострений уменьшилась в основной группе с  $1,07 \pm 0,03$  до  $0,39 \pm 0,01$  ( $p \leq 0,05$ ), в то время как в группе сравнения данный показатель увеличился с  $1,1 \pm 0,02$  до  $1,46 \pm 0,03$  (n.s.).

Наибольшая частота обострений за время лечения наблюдалась в первые 6 месяцев терапии глатирамера ацетатом, в последующем количество обострений значительно уменьшалось. При этом всего за двухлетний период наблюдения в группе больных РРС, получавших глатирамера ацетат в комплексе лечебных мероприятий, было зарегистрировано 52 обострения, из которых 33 произошло в первые 6 месяцев лечения. В последующие 6 месяцев лечения отмечалось еще 5 обострений, а в течение второго года наблюдения на всех больных в данной группе пришлось всего 14 обострений.

В связи с тем, что уменьшение частоты обострений может быть не только свидетельством эффективности препарата, но и отражением естественного течения заболевания, мы изучили влияние глатирамера ацетата на выраженность неврологического дефицита и замедление прогрессирования патологического процесса.

Среди наблюдаемых нами больных, получавших глатирамера ацетат, мы не выявили перехода РРС во вторично-прогредиентную форму (в группе сравнения трансформация во ВПРС – в 4 наблюдениях, что составляет 8,0 %).

Кроме того, мы проанализировали динамику балла инвалидизации по шкале EDSS в группе наблюдения и группе сравнения. Степень инвалидизации у всех пациентов РРС в группе наблюдения после двухлетнего лечения глатирамера ацетатом составила  $3,29 \pm 0,08$  балла, то есть статистически достоверной разницы по сравнению со степенью инвалидизации по Куртцке до лечения ( $3,17 \pm 0,11$ ) не установлено. В группе сравнения показатель степени инвалидизации по шкале Куртцке за двухлетний период наблюдения увеличился с  $3,15 \pm 0,2$  до  $5,1 \pm 0,01$  ( $p \leq 0,05$ ).

Кроме того, у 11 больных (16,7 %), получавших глатирамера ацетат в комплексе лечебных мероприятий, имело место уменьшение инвалидизации, у 38 (57,6 %) – степень инвалидизации не изменилась, у 17 (25,8 %) больных степень инвалидизации возросла. В группе сравнения нарастание инвалидизации за двухлетний период наблюдения отмечалось у 33 (66,0 %) больных, что в 2 раза больше, чем в группе больных, получавших глатирамера ацетат на протяжении всего периода наблюдения.

Таким образом, у подавляющего числа больных, получавших глатирамера ацетат в комплексе лечения (74,3 %), нарастания инвалидизации за двухлетний период наблюдения не произошло, что является наиболее значимым свидетельством клинической эффективности препарата.

Среди побочных эффектов, зарегистрированных у больных на фоне лечения глатирамера ацетатом, чаще всего (60,6 %) выявлялись местные кожные реакции в виде гиперемии и уплотнения в месте инъекции, которые, как правило, регрессировали самостоятельно.

### **Выводы**

1. Клиническими предикторами неблагоприятного течения рассеянного склероза и его раннего перехода в стадию вторичного прогрессирования являются: короткая первая ремиссия ( $F=1,15$ ;  $p=0,04$ ), большая частота обострений ( $F=1,52$ ;  $p=0,03$ ); при этом, чем короче первая ремиссия, тем большая частота обострения ( $p < 0,0001$ ), тем выше скорость прогрессирования ( $p < 0,0001$ ).
2. Степень инвалидизации и скорость прогрессирования в наибольшей степени определяются поражением пирамидных путей ( $F=1,24$ ;  $p=0,03$ ), и нарушением функции тазовых органов ( $p < 0,05$ ), в то же время выраженность мозжечковой симптоматики ассоциирована с тяжестью инвалидизации по шкале EDSS, но не ассоциирована со скоростью прогрессирования ( $p$ -n.s.). Усугубление выраженности депрессивных проявлений сопряжено с нарастанием инвалидизации по шкале EDSS ( $p < 0,001$ ) и переходом заболевания в стадию вторичного

прогрессирования ( $p < 0,008$ ). Тяжесть когнитивных нарушений также нарастает по мере утяжеления степени инвалидизации по шкале EDSS ( $p < 0,001$ ).

3. На фоне применения глатирамера ацетата отмечается достоверное снижение частоты обострений и степени инвалидизации, что является свидетельством клинической эффективности препарата и делает целесообразным применение глатирамера ацетата в комплексе лечебных мероприятий у больных ремиттирующей формой рассеянного склероза.

#### Список литературы

1. Технология лечения рассеянного склероза с использованием иммуномодулирующих препаратов длительного применения (ПИТРС) – бета-интерферонов и глатирамера ацетата. // Вып. 2. «Рассеянный склероз». – Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – 111. – 2. – С. 86-93.
2. Хабилов Ф. А. Опыт применения биоаналога интерферона бета-1 $\beta$  для лечения рассеянного склероза / Ф. А. Хабилов с соавт. // Вып. 2. «Рассеянный склероз». – Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 9. – С. 113-122.
3. Шмидт Т. Е. Когнитивные нарушения и попытки их коррекции при рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии. – 2005. – 3. – С. 34-41.
4. Шмидт Т. Е. Нейродегенерация при рассеянном склерозе и нейропротективное действие глатирамера ацетата (обзор литературы) // Вып. 2. «Рассеянный склероз». – Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 9. – С. 123-128.
5. Шмидт Т. Е. Рассеянный склероз / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 267 с.
6. Arnon R., Aharoni R. Neuroprotection and neurodegeneration in MS and its animal model EAE effected by glatiramer acetate // J NeurolTransm. – 2009. – 116. – P. 1443-1449.
7. Belokopytov M., Ben-Shlomo G., Rosner M. Et al. Functional efficacy of glatiramer acetate for laser-induced retinal damages in rats // Laser Surg Med. – 2008. – 40. – P. 196-201.
8. Ford C. Sustained efficacy and tolerability of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients over 10 years / C. Ford, K. Johnson, B. Brooks et al // Proceeding of 19 th Annual Meeting of theECTRIMS. – 2003. – 485 p.
9. Rovaris M. Monitoring MS pathology using magnetic resonance imaging. Therapeutic strategies in MS: from neuroprotection to long term efficacy. – 2004. – P. 11-16.

#### Рецензенты:

Левитина Е. В, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с курсами детской неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», Минздравсоцразвития России, г. Тюмень.

Рейхерт Л. И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии с курсом РТ ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», Минздравсоцразвития России, г. Тюмень.