

УДК 616.832-004.:615.37

ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (НА ПРИМЕРЕ ГЛАТИРАМЕРА АЦЕТАТ)

Гончарова З.А., Руденко О.Ю.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, e-mail:olyt@rambler.ru

Проведен анализ влияния иммуномодулирующей терапии (на примере глатирамера ацетат) на течение рассеянного склероза. Пациенты разделены на группы в зависимости от получаемого лечения (копаксон – 123 пациента или только симптоматическая терапия – 291 пациент). Исследовано естественное течение заболевания и изменение его на фоне лечения ПИТРС, произведена оценка нейропсихологического статуса и качества жизни пациентов в обеих группах. В результате проведенного исследования выявлено, что на фоне применения иммуномодулирующей терапии у пациентов уменьшились скорость прогрессирования заболевания, выраженность неврологической симптоматики и частота обострений, наметилась тенденция к улучшению показателей качества жизни.

Ключевые слова: рассеянный склероз, глатирамера ацетат, качество жизни, иммуномодулирующая терапия.

THE INFLUENCE OF IMMUNOMODULATING THERAPY OF THE COURSE OF MULTIPLE SCLEROSIS ON THE MODEL OF GLATIRAMER ACETAT

Goncharova Z. A., Rudenko O. Yu.

The Department of nerveous diseases and neurosurgery State Educational Establishment of Higher Professional Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health Service of the Russian Federation. Adress: Nahichevansky Street, 29, Rostov-on-Don, Russia, 344022, e-mail: centrms@mail.ru.

The analysis of the influence of immunomodulating therapy of the course of multiple sclerosis on the model of glatirameracetat has been carried. The patients are divided into two groups depending on the treatment they are getting (copacson – 123 patients or symptomatic therapy only – 291 patients). Natural course of the disease and its modification on the basis of treatment with the medicines changing the course of multiple sclerosis has been studied. The estimation of neuropsychological status and the quality of patients' life in both groups has been made. In the result of the carried research it was detected that on the basis of immunomodulating therapy patients experienced less advance of the disease, less evidence of neurologic symptomatology and the rote of aggravations the tendency of the improvement of the quality of life's index has been outlined.

Key words: multiple sclerosis, glatirameracetat, of the quality of life.

Введение. Рассеянный склероз (РС) – наиболее распространенное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся значительной вариабельностью распространенности и клинической картины в различных регионах. Социальная значимость проблемы определяется в первую очередь неуклонным ростом числа больных, а также поражением лиц молодого трудоспособного возраста, высоким уровнем связанных с ним медицинских и немедицинских расходов (Бойко А. Н. с соавт., 2011). В настоящее время в мире насчитывается около 3 миллионов пациентов с данным заболеванием (Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н., 2010). В Ростовской области также отмечается увеличение числа больных с РС (усредненный показатель распространенности составляет 25,1:100 000 населения)

(Гончарова З. А., Балязин В. А., 2009). Кроме того, отмечается утяжеление его течения в последние годы (Карнаух В. Н., 2011).

Этиология РС остается неустановленной, в связи с чем, для лечения пациентов используется патогенетическая и симптоматическая терапия. До недавнего времени возможности медикаментозного лечения РС были ограничены использованием глюкокортикостероидных гормонов и цитостатиков для лечения обострений заболевания и использования симптоматической терапии. В середине 90-х годов прошлого столетия произошел качественный прорыв в лечении РС, обусловленный широким внедрением в клиническую практику патогенетической иммуномодулирующей терапии. К группе относятся препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС) – глатирамера ацетата (ГА, копаксон) и рекомбинантные производные интерферона-β. Применение этих препаратов, подробно охарактеризованное в рамках крупных многоцентровых рандомизированных, плацебо контролируемых клинико-фармакологических исследований, оказало серьезное положительное влияние на контроль патологического процесса при РС, является эффективным, приводит к более мягкому течению заболевания (Завалишин И. А., Шварц Г. Я., 2007).

Цель исследования – оценить эффективность препарата глатирамера ацетат (Копаксон) у пациентов с рецидивирующим течением рассеянного склероза.

Материал и методы: Под наблюдением, в рамках научной программы «Международный регистр пациентов с рассеянным склерозом» (проект DISCLER-1), находится 123 пациента с рецидивирующе-ремиттирующим течением РС, получающих препарат копаксон по 20 мг подкожно ежедневно. Критерии включения пациентов в исследование: достоверный диагноз РС согласно критериям Позера (1983 г.) и МакДональда (2000 г., 2005 г.), прием препарата копаксон в течение не менее 6 месяцев, доступные ретроспективные данные за 6 месяцев до начала проекта. Критерии исключения: наличие психических или системных заболеваний, которые могли бы повлиять на результат исследования. Неврологический статус по расширенной шкале EDSS Куртцке оценивался до начала терапии, каждые 3 месяца на фоне лечения. Для исследования качества жизни (КЖ) использован специализированный опросник качества жизни при РС MS Quality of Life-54 (Vickrey et al., 1997). Нейропсихологический статус оценивался с помощью госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии HADS (A. S. Zigmond и R. P. Snaith, 1983), шкалы астенического состояния (Л. Д. Малкова, Т. Г. Чертова), когнитивные функции – с помощью теста MMSE – минимальной оценки психического статуса (M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. Hung, 1975).

В исследуемой группе 72 % составили женщины, средний возраст пациентов – 37,3±9,2 года (от 20 до 59 лет). У пациентов исследуемой группы за время наблюдения не отмечалось какой-либо клинически значимой соматической патологии, средний индекс массы тела

составил $23,8 \pm 4,3$ кг/м². Длительность заболевания в среднем составила $6,7 \pm 5,6$ лет (от 7 мес. до 30 лет). Средний возраст дебюта РС – $25,4 \pm 2,1$ лет (от 10 до 50 лет). Средняя частота обострений в год за последние 2 года до начала приема копаксона – $0,9 \pm 0,3$. Средний балл неврологического дефицита по шкале EDSS – $2,9 \pm 1,5$ (от 1,0 до 6,0), количество пораженных систем ЦНС по шкале Куртцке – $2,7 \pm 0,4$. Средняя скорость прогрессирования болезни до начала приема копаксона – $0,3 \pm 0,05$ балла в год. 80 пациентов (65,6 %) за 6 месяцев до начала исследования могли передвигаться самостоятельно без посторонней помощи в течение всего дня, 31 (25,4%) – ограниченное количество времени, 10 (8,2 %) – могли ходить только с периодической или односторонней постоянной поддержкой, 1 (0,8 %) – мог ходить только с постоянной двусторонней поддержкой.

Всем больным, включенным в исследование, проведена МРТ головного, а при наличии показаний – и спинного мозга на аппаратах “Tomikon S50 Avance” (“Bruker”, Германия), “SignaHDx” (“GE Healthcare”, США) и Achieva с индукцией постоянного поля 0,5 Тл, 1,5 Тл и 3,0 Тл соответственно. Для исследования КЖ использовался специализированный опросник качества жизни при РС MS Quality of Life-54 (Vickrey B.G. et al, 1995), сочетающий общие вопросы и вопросы, ориентированные конкретно на больных РС, содержащий 16 специализированных пунктов. Показатели оценки качества жизни сопоставлялись с данными контрольной группы. Контрольную группу (КГ) составили 44 пациента с достоверным диагнозом РС, не получающие ПИТРС. В эту группу включены пациенты, отказавшиеся от приема данной группы препаратов, либо состоящие в «листе ожидания ПИТРС».

Результаты исследования и обсуждение

Для оценки влияния иммуномодулирующей терапии на естественное течение РС мы проанализировали особенности течения у заболевших в период с 1965 по 1990 г. (n=103, I группа) и заболевших в 1991–2010 гг. (выделена группа с естественным течением заболевания, не получавших когда-либо ПИТРС (II группа, n=291), и группа больных, получавших терапию копаксоном (III группа, n=123).

Выявлено, что в группе с дебютом РС в период с 1965 по 1990 г. средний возраст на момент обследования равнялся $52,8 \pm 0,9$ л., что обусловлено большей длительностью заболевания. Соотношение мужчины: женщины во всех анализируемых группах было примерно одинаковым (1:2,3 – 1:2,6). Из таблицы видно, что средний возраст дебюта заболевания увеличился за анализируемый период более чем на 3 года (с $25 \pm 0,7$ лет до $28,5 \pm 0,6$ лет).

Клиническая картина заболевания существенно не изменилась, однако отмечается увеличение числа случаев с первыми симптомами заболевания в виде стволовых и чувствительных нарушений. Отмечается достоверное увеличение числа больных с ПП РС (9 %

по сравнению с 4 % в первой группе). Однако, в целом, следует отметить, что данная прогностически неблагоприятная форма РС в Ростовской области встречается намного реже, чем в некоторых других регионах. Средний балл по шкале EDSS у больных 1-й группы составил $5,7 \pm 0,2$, у 54 человек (52 %) средний балл превысил 6,0 баллов ($7,4 \pm 0,2$ б.), что объясняется длительностью заболевания. Естественно количество пациентов, достигших EDSS 3,0, 4,0 и 6,0 баллов, в группе с дебютом РС в период с 1965 по 1990 г. значительно больше, чем среди заболевших в период с 1991 по 2010 г. В последние годы значительно увеличилась СП заболевания ($0,2 \pm 0,01$ б/год в первой группе до $0,6 \pm 0,05$ б/год во второй), уменьшилось время достижения умеренной и тяжелой инвалидизации (EDSS 3,0, 4,0 и 6,0 баллов, время достижения вторично-прогрессирующей стадии заболевания). Таким образом, анализ патоморфоза естественного течения РС выявляет его более злокачественное течение в последние годы.

Длительность лечения препаратом в среднем составляет $4,2 \pm 0,6$ лет (от 4 мес. до 10 лет). Из них меньше 1 года – у 3,5 % больных, от 1 до 5 лет – у 77 %, от 6 до 10 лет – у 19,5 %. Среднее число обострений до начала лечения ГА в среднем составляет $1,7 \pm 0,3$ в год. На фоне лечения – $0,9 \pm 0,3$ в год. У 27,3 % больных не было за время лечения ни одного обострения. Хотя до лечения средняя частота обострений в год у них составляла $1,1 \pm 0,8$. У 39,3 % больных не отмечено ни одного обострения за последние 2 года приема копаксона. Что характеризует общую положительную тенденцию на фоне лечения препаратом. Оценена степень тяжести течения заболевания до лечения и на фоне лечения препаратом: за 6 месяцев до начала сбора данных 8 (6,6 %) пациентов имели обострения РС легкой степени, 21 (17,2 %) – обострения средней степени тяжести и 21 (17,2 %) – тяжелые обострения рассеянного склероза. К моменту начала исследования число обострений РС было значительно меньше, чем за 6 месяцев до начала исследования. Так, 118 (96,7 %) пациентов имели обострения легкой степени, 3 (2,5 %) – обострения средней степени тяжести и 1 (0,8%) пациентов имели тяжелое обострение РС. За 6 месяцев до начала исследования 24 (19,7 %) пациентов были госпитализированы в связи с обострениями РС, за 3 месяца до начала исследования таких пациентов было 1 (0,8 %) и на момент начала исследования только 3 (2,5 %) имели случаи госпитализации в связи с РС. Таким образом, почти у 90 % больных отмечено положительное влияние препарата на выраженность неврологической симптоматики в момент обострения. У части больных проанализирован балл по шкале EDSS до начала приема ГА – в среднем $4,3 \pm 0,5$ (от 2 до 6) балла. До начала исследования и на момент начала исследования средний балл шкалы инвалидности составлял $2,9 \pm 1,5$ балла, через 6 месяцев от начала исследования – $2,5 \pm 1,1$ балла, что соответствует «умеренным признакам инвалидизации 3 степени в одной функциональной системе (ФС), либо легким признакам инвалидизации 2 степени в трех или четырех ФС. Способен ходить». До

начала исследования и на момент исходного уровня абсолютное большинство пациентов были амбулаторными – 177 человек (95,9 %). За время исследования эта цифра существенно не изменилась. Так, на момент последнего доступного наблюдения все 122 пациентов были амбулаторными (n=122). Способность к самостоятельному передвижению за 6 месяцев исследования существенно не изменилась: подавляющее большинство пациентов (62,3 %) могли передвигаться без посторонней помощи в течение всего дня. В группе пациентов, получающих копаксон уже 10 лет, средний балл по шкале EDSS до начала лечения составлял $4,1 \pm 0,6$ (от 2 до 6), а через 10 лет лечения – $3,1 \pm 1$ (от 1 до 6,5). В целом, у 18,2 % больных на фоне лечения не прогрессировала инвалидизация (стабилизировалось состояние), у 54,5 % – отмечался регресс неврологической симптоматики, у 27,3 % больных продолжал накапливаться неврологический дефицит. Таким образом, у 72,7 % больных препарат оказался эффективен в плане влияния на выраженность неврологической симптоматики.

У пациентов, получавших копаксон, выявлено изменение естественного течения РС: на фоне приема копаксона отмечается уменьшение скорости прогрессирования (с $0,6 \pm 0,05$ б/год до $0,35 \pm 0,03$ б/год). Использование ГА меняет течение заболевания, делает его благоприятнее.

В течение всего времени наблюдения прием копаксона побочные эффекты отмечались у 1 (0,8 %) пациента: зарегистрированы клинически незначимые побочные реакции в месте инъекций препарата – гиперемия, болезненность, зуд, не потребовавшие назначения каких-либо медикаментозных средств либо отмены лечения.

В целом за 6 месяцев наблюдения, МРТ-картина (количество и размер очагов) существенно не изменилась. За 6 месяцев до начала исследования у 121 (99,2 %) пациента накапливающие гадолиний очаги не были обнаружены. На момент последнего доступного наблюдения не обнаружено очагов, накапливающих гадолиний, у 113 (92,6 %) пациентов, один очаг – у 3 (2,5 %) пациентов, два очага – у 2 (1,6%), четыре очага – у 1 (0,8 %), пять и более очагов – у 3 (2,5 %) пациентов.

РС является заболеванием, развитие и прогрессирование которого сопровождается значительным ухудшением качества жизни больных (Шучалин О. Г., 2003; Рябухина О. В. и соавт., 2005; Vernay D. et al., 2000).

Для оценки влияния ПИТРС на качество жизни больных РС мы сравнили показатели, характеризующие КЖ у пациентов получающих и не получающих копаксон (таблица 1). Выявлено, что использование ПИТРС, несмотря на необходимость ежедневных, подчас болезненных инъекций, оказывает положительное влияние на КЖ: несмотря на то, что показатели не достигали достоверных отличий, выявлена тенденция к лучшим показателям по всем анализируемым опросникам. Возможно, отсутствие достоверности обусловлено значительно большей продолжительностью РС у пациентов, получающих препарат ($11 \pm 1,7$ г.)

по сравнению с больными II группы ($5,6 \pm 1,9$ г.). В группе больных, получающих ГА, значительно выше балл по шкале «динамика самочувствия» (что указывает на благоприятное течение заболевания, т.е. стабилизацию или регресс неврологической симптоматики на фоне лечения). Также, у этой группы больных отмечается достоверно более высокий балл по шкале «истощение состоянием своего здоровья», что указывает на лучшую адаптацию пациентов к состоянию своего здоровья на фоне лечения. В то же время в контрольной группе отмечается более высокий балл по шкале «восприятие своей жизни», что характеризует субъективно более легкое отношение к изменениям в своем здоровье и лучшие показатели когнитивных функций. Учитывая, что в опроснике по КЖ, пациенты сами оценивали свои когнитивные функции, мы параллельно проводили объективное исследование когнитивных функций у всех больных с помощью шкалы MMSE. Согласно полученным нами данным – субъективная оценка когнитивных функций больными была недостаточно точной, т.к. не подтвердилась при объективном обследовании.

Таблица 1. Результаты исследования КЖ у больных РС, получающих ГА, и пациентов контрольной группы

Показатель	I группа (n=113)	II группа (n=44)
ВЖ	$42,1 \pm 3,4$	$52,2 \pm 2^*$
СоцФ	$78,1 \pm 4$	$72,6 \pm 2,9$
КФ	$63,7 \pm 4,4$	$77,8 \pm 2,5^*$
ИЗ	$61,6 \pm 3,2$	$50,4 \pm 2,9^*$
СФ	$80,3 \pm 6,4$	$75 \pm 5,4$
ДС	$50 \pm 3,8$	$31 \pm 3,2^*$
УСФ	$64,5 \pm 5,8$	$64,3 \pm 5,3$
ОКЖ	$58,7 \pm 2,9$	$61,7 \pm 2,5$
ФФ	$74 \pm 4,6$	$65,1 \pm 4,5$
ОФИ	$52,6 \pm 10,3$	$48,8 \pm 6,1$
ОЭИ	$64,9 \pm 8,6$	$70,6 \pm 5,4$
Боль	$76,4 \pm 3,6$	$74,7 \pm 4,1$
ЭБ	$59,4 \pm 3,9$	$56 \pm 2,7$
Активность	$53,1 \pm 2,6$	$52,4 \pm 2,9$
ФЗ	$62,9 \pm 3$	$60,3 \pm 2,2$
ПЗ	$59 \pm 3,1$	$56,9 \pm 2,3$

Примечание: * – достоверные различия показателя у больных РС, получающих копаксон, с лицами КГ, $p \leq 0,05$.

Заключение

Таким образом, РС значительно снижает КЖ больных по всем показателям, как физического, так и психического благополучия. Максимальные различия в оценке КЖ больных с РС выявлены по шкалам ИЗ, ФФ, ОФИ, характеризующим физическую активность. Выявлена обратная зависимость между выраженностью неврологической симптоматики и уровнем КЖ, однако, даже у пациентов с незначительным неврологическим дефицитом КЖ снижено по сравнению с лицами контрольной группы, что подтверждают данные литературы (Малкова Н. А., Рябухина О. В. и соавт., 2005; Попова Е. В., 2008). У пациентов, получающих ГА, выявлены лучшие показатели КЖ, особенно характеризующих его физическую составляющую.

Таким образом, копаксон является эффективным препаратом, изменяющим естественное течение рассеянного склероза, делаящим его более благоприятным.

Список литературы

1. Гончарова З. А., Балязин В. А. Факторы риска развития рассеянного склероза в популяции Ростовской области // Журнал неврологии и психиатрии им.С. С. Корсакова. – 2009. – №7. – Т. 109. – С.10–15.
2. Копаксон в лечении рассеянного склероза (сборник статей) / под ред. И. А. Завалишина, Г. Я. Шварца. – М.: Миклош, 2007., – 310 с.: ил., табл.
3. Карнаух В. Н. Рассеянный склероз в Амурской области – 35-летнее проспективное исследование (эпидемиология, клиническое течение, исходы): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. Н. Карнаух. – Иркутск, 2011. – 40 с.
4. Исследование качества жизни больных рассеянным склерозом в г. Новосибирске / О. В. Рябухина [и др.] // Неврологический журн. – 2005. – Т. X. – № 4. – С. 17–20.
5. Попова Е. В. Факторы, определяющие качество жизни больных ремитирующей формы рассеянного склероза / Е. В. Попова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – № 4. – С. 77–80.
6. Шмидт Т. Е. Рассеянный склероз: рук-во для врачей / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно. – 2-е изд. – М.: МЕДпрессинформ, 2010. — С. 14.
7. Шучалин О. Г. Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза в республике Коми: автореф. дис. ... канд. мед.наук / О. Г. Шучалин. – Н. Новгород, 2003. – 20 с.
8. Эпидемиология и этиология рассеянного склероза / А. Н. Бойко [и др.] // Рассеянный склероз: клиническое рук-во / под ред. Е. И. Гусева, И. А. Завалишина, А. Н. Бойко. – М.: Реал Тайм, 2011. – С. 7–42.
9. Quality of life and multiple sclerosis: Validation of the French version of the self-questionnaire (SEP-59) / D. Vernay [et al.] // Rev. Neurol. – 2000. – Vol. 3 – P. 247–263.

Рецензенты:

Мартиросян В. В., д-р. мед. наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Ростов-на-Дону.

Ефремов В. В., д-р. мед. наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Ростов-на-Дону.