

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНЫХ С РЕМИТТИРУЮЩИМ И ВТОРИЧНО-ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ТИПАМИ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Синицына К.В.¹, Синицын В.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия», Иваново, e-mail: Xeniasinitsina@ya.ru

Отсутствие релевантного лечения рассеянного склероза препаратами первой линии (глатирамера ацетат и β -интерфероны) приводит к прогрессированию заболевания, усугублению необратимых неврологических нарушений и повышает расходы на лечение. Оценка активности рассеянного склероза, скорости его прогрессирования и эффективности иммуномодулирующей терапии на основе исследования мозга методом магнитно-резонансной томографии может оказаться недостаточной для подбора необходимого лечения. Изучена взаимосвязь особенностей микроциркуляции, нейропсихологических нарушений, депрессивных расстройств с активностью заболевания и отсутствием оптимального ответа на терапию препаратами первой линии с применением критериев NEDA-3. Нарушения микроциркуляции у больных с субоптимальным ответом на иммуномодулирующую терапию при ремиттирующем рассеянном склерозе соответствовали спастическому типу 1–2-й степени тяжести, а при вторично-прогрессирующем – застойному типу 2-й степени тяжести. При отсутствии ответа на терапию препаратами первой линии при ремиттирующем рассеянном склерозе нарушения микроциркуляции развивались по спастическому типу 2-й и 3-й степени тяжести и при вторично-прогрессирующем – по застойному типу 2-й и 3-й степени тяжести. Неэффективность иммуномодулирующей терапии отмечалась у больных с высоким уровнем личностной тревожности от 45 баллов и более по шкале Спилбергера–Ханина, с депрессивными расстройствами – $17,5 \pm 2,5$ балла по шкале Бека. Анализ у больных рассеянным склерозом особенностей микроциркуляции, нейропсихологических нарушений, депрессивных расстройств может оказаться полезным для выработки терапевтической стратегии для каждого больного.

Ключевые слова: рассеянный склероз, прогрессирование заболевания, эффективность иммуномодулирующей терапии, депрессивное расстройство, тревожность.

EVALUATION OF THE FIRST-LINE IMMUNOMODULATING THERAPY EFFICACY IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING AND SECONDARY-PROGRESSIVE TYPES OF MULTIPLE SCLEROSIS

Sinitsyna K.V.¹, Sinitsyn V.V.¹

¹State Educational Institution of Higher Professional Education «Ivanovo State Medical Academy of the Federal Agency for Public Health and Welfare», Ivanovo, e-mail: Xeniasinitsina@ya.ru

The lack of relevant first-line treatment of multiple sclerosis (glatiramer acetate and beta interferon 1b) leads to disease progression, exacerbation of irreversible neurological disorders and increasement of treatment costs. Evaluation of multiple sclerosis activity, its progression rate, efficacy of immunomodulating therapy based on magnetic resonance imaging may not be enough to select the appropriate treatment. The interrelation between microcirculation features, neuropsychological disorders, depressive disorders and disease activity, lack of an optimal response to the first-line therapy was studied. Microcirculation disorders in patients with suboptimal response to immunomodulating therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis corresponded to the spastic type (1 and 2 degree of severity), and in secondary-progressive patients it corresponded to the stagnant type (2 degree of severity). In the lack of a response to the first-line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis, microcirculation disorders developed in the spastic type (2 and 3 degree of severity), and in the secondary-progressive type it developed in the stagnant type (2 and 3 degree of severity). The inefficiency of immunomodulating therapy was observed in patients with a high level of personal anxiety (45 points or more on the Spielberger scale), and depressive disorders (17.5 ± 2.5 points on Beck scale). Analysis of the features of microcirculation, neuropsychological and depressive disorders in multiple sclerosis patients may be useful for developing a therapeutic strategy for each patient.

Keywords: multiple sclerosis, disease progression, efficacy of immunomodulating therapy, depressive disorder, anxiety.

Рассеянный склероз (РС) является хроническим, прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, развивающимся преимущественно у лиц молодого возраста и характеризующимся высокой степенью инвалидизации и снижением качества жизни. Применение препаратов иммуномодулирующей терапии (ИМТ) или препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), первой линии: глатирамера ацетата и β -интерферонов – в течение последних лет позволило достичь существенных успехов в лечении РС. Многочисленными исследованиями доказано их влияние на снижение частоты обострений и сокращение темпов инвалидизации. Однако некоторые авторы отмечают, что на фоне проведения ИМТ в 30–45% заболевание прогрессирует, активность РС сохраняется [1, 2].

Отсутствие релевантного лечения ПИТРС первой линии, с которых в большинстве случаев начинается терапия РС, приводит к прогрессированию заболевания, быстрому усугублению необратимых функциональных и органических изменений, развитию дезадаптации в социуме и повышает расходы на лечение. Изложенное выше показывает необходимость совершенствования персонализированного подхода к назначению оптимальной патогенетической терапии, базирующегося на прогнозировании неэффективности ПИТРС первой линии. В настоящее время активность РС оценивают по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением. Однако по имеющимся литературным данным частота накопления контраста при МРТ-исследовании головного мозга с каждым десятилетием жизни снижается на 36%. Таким образом, этот критерий может оказаться недостаточным для оценки активности РС и эффективности ИМТ, так как у ряда больных после отмены ПИТРС после длительной ремиссии и при отсутствии отрицательной динамики при МРТ-исследовании происходит рецидив заболевания [3, 4]. Досрочное прекращение ИМТ может повлечь за собой неуклонное прогрессирование РС с нарастанием инвалидизации. Роль сосудистого компонента в патогенезе РС признается многими исследователями [5], однако не изучена взаимосвязь сосудистых процессов с прогрессированием РС. В настоящее время в клинической практике не предложено оптимальных методов для подтверждения активности течения РС с целью прогнозирования неадекватного ответа на ИМТ ПИТРС первой линии.

Цель исследования: оценить эффективность иммуномодулирующей терапии препаратами первой линии у больных с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза.

Материал и методы исследования. Обследованы 100 пациентов с достоверным диагнозом РС по критериям McDonald 2010 г., 75 больных с ремиттирующим типом РС (РРС) (50 женщин, 25 мужчин), 25 больных с вторично-прогрессирующим типом РС (ВПРС) (15 женщин, 10 мужчин). Средний возраст дебюта заболевания составил $30 \pm 5,5$ года,

длительность течения РС $5 \pm 2,5$ года. У 21 пациента с РС в анамнезе диагностирован клинически изолированный синдром (КИС) – оптический неврит. 30 здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту, составили группу контроля. Всем больным с РС проводилось стандартное МРТ-исследование спинного и головного мозга с контрастным усилением (гадолиний) в режимах T1, T2, FLAIR с использованием высокопольного томографа Siemens с мощностью магнитного поля 1,5 Тл. Исследовались очаги до и после введения контрастного вещества. Накопление очагами контраста расценивалось как признак активности. Скорость прогрессирования (СП) заболевания рассчитывалась как отношение значений степени инвалидизации по шкале EDSS в баллах к длительности болезни в годах. Выделяли три варианта прогрессирования: медленный темп прогрессирования – СП менее 0,3 балла в год, умеренный – СП от 0,3 до 0,7 балла в год и быстрый – СП более 0,7 балла в год (Малкова Н. А., 1988). Средний балл по шкале EDSS 3,0. Для исследования особенностей микроциркуляции (МЦ) у больных РС осуществлялась лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) с применением лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-04» (НПО «Лазма», Россия) по стандартной методике. Изучались колебания кровотока, которые отражались в частотно-амплитудном спектре ЛДФ-граммы. Оценивались показатели фоновой гемодинамики и их изменения при функциональной окклюзионной пробе, рассчитывался индекс флаксомоций (ИФМ) – отношение амплитуд активных модуляций к пассивным, рассчитывался параметр микроциркуляции (ПМ) в относительных перфузионных единицах (пф. ед.). Уровень тревожности определялся по шкале Спилбергера–Ханина, выраженность депрессии оценивалась с использованием шкалы Бека, всем пациентам проводилось клиничко-неврологическое обследование.

Все пациенты РС применяли ПИТРС первой линии:

- 1) глатирамера ацетат (ГА) 20 мг подкожно ежедневно – 30 пациентов с РС;
- 2) β -интерфероны (ИНФ) – 70 больных; из них:
 - ИНФ-бета-1а 30 мг внутримышечно 1 раз в неделю – 25 пациентов с РС;
 - ИНФ-бета-1а 44 ед. подкожно 3 раза в неделю – 25 (10 – с РС и 15 – с ВПРС);
 - ИНФ-бета-1в 9,6 млн подкожно через день – 20 (5 – с РС, 15 – с ВПРС).

Лечение проводилось согласно стандартам (Приказ Минздрава России № 1542Н от 24 декабря 2012 г. «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при рассеянном склерозе»). Эффективность ИМТ определялась с применением критериев NEDA-3 (критерии отсутствия активности РС) с последующим анализом данных средней частоты обострений (СЧО) в год, нарастания инвалидизации по шкале EDSS и появления новых очагов или очагов, накапливающих контраст при МРТ-исследовании с контрастным усилением гадолинием в T2 (двух и более) или очагах, накапливающих контраст в T1

режиме. Один новый очаг, накапливающий контраст в спинном мозге, приравнивался к двум очагам: полушарному, накапливающему контраст, и субтенториальному. ИМТ ПИТРС первой линии считалась эффективной, если у пациента не было обострений РС (или значительно снижалась СЧО), нарастания инвалидизации по EDSS и новых контрастных очагов на МРТ-изображениях (соответствие критериям NEDA-3). До назначения ИМТ исходный уровень СЧО у пациентов с РРС составил $1,25 \pm 0,75$ в год (от 0 до 2), при ВПРС исходный уровень СЧО был $2,54 \pm 1,45$ (от 2 до 3). Эффективность ИМТ оценивалась через 12 и 24 месяца наблюдения. Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Excel, Statistica 6,0 на персональном компьютере. Использовались методы определения статистической значимости различий средних величин. В случаях с нормальным распределением признаков применялся t-критерий Стьюдента, результат обозначался как $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка. В остальных случаях корреляционный анализ осуществлялся по методу Спирмена. Результаты заносились в специально составленные формализованные таблицы.

Результаты исследования и их обсуждение. Исследования, проведенные с использованием опросника Спилбергера–Ханина, выявили достоверно более высокие показатели личностной тревожности (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ) у больных РС в сравнении с представителями контрольной группой (табл. 1).

Таблица 1

Результаты тестирования больных рассеянным склерозом и лиц контрольной группы по шкале Спилбергера–Ханина, $M \pm m$, баллы

Тревожность	Больные рассеянным склерозом (n=100)		Контрольная группа (n=30)
	Пациенты с ремиттирующим типом (n=75)	Пациенты с вторично-прогрессирующим типом (n=25)	
Реактивная	$45 \pm 0,38$	$48,7 \pm 0,67^+$	$37 \pm 0,56^{+, *}$
Личностная	$47,6 \pm 0,88$	$49,5 \pm 0,59^+$	$39,5 \pm 0,16^{+, *}$

Примечание. Статистическая значимость различий в сравнении с показателями пациентов с РРС: $^+ p < 0,001$; в сравнении с показателями пациентов с ВПРС: $^* - p < 0,001$.

При РРС наблюдались медленный и умеренный, а при ВПРС – быстрый и умеренный типы прогрессирования заболевания. Темпы прогрессирования заболевания были выше у больных ВПРС с более высоким уровнем ЛТ. У 23% больных РС были выявлены

депрессивные расстройства легкой (от 10 до 15 баллов) и у 16% – умеренной (от 16 до 19 баллов) степени тяжести. Усугубление выраженности расстройств по шкале EDSS протекало с нарастанием тяжести депрессивных расстройств и СЧО (табл. 2).

Таблица 2

Взаимосвязь степени тяжести функциональных нарушений со стороны нервной системы (по шкале EDSS, баллы) и частоты и тяжести депрессивных расстройств

Показатели	Значение показателей по шкале EDSS (баллы)		
	0,0–1,0	1,5–3	3,5–5,5*
Показатели депрессии по шкале Бека	13±1,5	14±1,5	17,5±2,5
Средняя частота обострений в год	1	2–3	3–4*

Примечание. Тяжесть нарушений по шкале EDSS выше 3,5 баллов коррелировала с частотой обострения до 3–4 в год ($p<0,05$)*.

После проведения мониторинга МЦ и оценки состояния сосудистого русла были установлены частота и типы нарушения МЦ при РС. У больных с РРС нарушения МЦ встречались в 80,00% случаев. Спастический тип расстройства регистрировался в 37,33% случаев, гиперемический – в 22,67%, спастико-атонический – в 29,33%, застойный – в 10,67%. У больных РС с ВПРС нарушения МЦ отмечались в 100% случаев. Чаще встречался застойный тип, он был в 56,00% случаев, спастико-атонический тип – в 24,00%, спастический – в 12,00%, гиперемический – в 12,00%. При спастическом типе нарушения МЦ отмечались явления спазма в артериальной части русла. В общей мощности спектра (ОМС) снижался вклад колебаний низкой частоты. Одновременно повышался вклад высокочастотных колебаний (до 10% против 4%, $p<0,001$) и пульсовых волн (до 2% против 1%, $p<0,001$). ИФМ был ниже нормы. Спастический тип нарушения МЦ являлся одним из ранних признаков изменения капиллярного кровотока при РРС. При спастико-атоническом типе одновременно со спазмом артерий выявлялись патологические изменения в венах с явлениями застоя в тканях. Показатели ИФМ снижались до 0,8 против 2,4 усл. ед. в группе контроля ($p<0,001$), что подтверждало снижение эффективности регуляции активных модуляций тканевого кровотока и соответствовало более выраженным расстройствам МЦ. При гиперемическом типе нарушения МЦ отмечалось увеличение объема артериальной крови в микрососудистом русле, которое сопровождалось снижением амплитуды вазомоций. Амплитуды высокочастотных колебаний и пульсовых ритмов возрастали в 2–3 раза в сравнении с группой контроля ($p<0,001$), что вело к снижению ИФМ и уменьшению притока

крови в микрососуды. Гиперемический тип нарушения МЦ также чаще встречался при РРС. Застойный тип нарушения МЦ сопровождался замедлением скорости кровотока в микрососудах, развивался при нарастании застойных явлений в тканях. На ЛДФ-граммах регистрировалось снижение показателей ИФМ до $1,20$ пф. ед. ($p < 0,001$). В частотно-амплитудном спектре ЛДФ-граммы определялось снижение амплитуды колебаний низкой и сверхнизкой частоты с одновременным нарастанием амплитуды высокочастотных колебаний и пульсовой волны, что свидетельствовало о выраженном уменьшении активных механизмов регуляции функции МЦ и деятельности вазомоторов. Данный тип нарушения МЦ встречался чаще при ВПРС. Была установлена положительная слабая корреляционная связь между степенью нарастания расстройств МЦ с повышением ПМ до $10,3 \pm 0,46$ пф. ед. и СП РС $0,74$ балла в год ($r = 0,302$; $p < 0,05$).

Изучение результатов ИМТ в течение двух лет применения ПИТРС первой линии позволило установить следующие результаты. Через 12 месяцев после назначения патогенетического лечения ПИТРС у пациентов с РРС в 65%, а у больных с ВПРС в 32% случаев регистрировался более низкий показатель СЧО в сравнении с исходным ($p < 0,05$; $r = -1,47$). Обострений не было в 33% случаев у больных с РРС, в 22% у больных с ВПРС. Нарастания инвалидизации по шкале EDSS не наступило, изменений при МРТ-исследовании не было, что расценивалось как оптимальный ответ на ИМТ. В 20% случаев у больных с РРС и в 12% случаев у больных с ВПРС эффективность лечения ПИТРС первой линии оказалась ниже, оптимальный ответ на ИМТ не отмечался. У больных с РРС СЧО составила $1,45 \pm 0,65$ в год (от 0 до 2), средний балл по шкале EDSS имел тенденцию к повышению – $1,85 \pm 0,65$ (от 1,5 до 3,5). При МРТ-обследовании у всех больных определялись новые очаги на T2, при обострениях РС среди уже имевшихся ранее очагов выявлялись очаги, накапливающие контраст в T1. Полученные данные свидетельствовали о сохраняющейся активности РС, хотя ее уровень был ниже исходного (что было расценено как субоптимальный ответ на ИМТ). В 15% случаев отмечались повышение СЧО ($1,65 \pm 0,54$ от 2 до 4 раз в год), рост инвалидизации с EDSS до $2,75 \pm 1,75$ (от 2 до 4,5), появление новых гиперинтенсивных очагов на T2, что было расценено как отсутствие оптимального ответа на ИМТ.

Через 24 месяца ИМТ ПИТРС первой линии у больных РРС оптимальный ответ был получен в 70% случаев по критериям NEDA-3, при ВПРС сохранялся на прежнем уровне. Субоптимальный ответ при РРС имелся в 15% случаев (СЧО составила $2,35 \pm 0,35$ в год (от 1 до 2,5), средний балл по шкале EDSS – $3,85 \pm 0,65$ (от 2,5 до 4,5), у всех больных наблюдались признаки увеличения T2 гиперинтенсивных очагов по МРТ. Полученные данные свидетельствовали о сохраняющейся активности РС. У больных ВПРС субоптимального ответа на ИМТ не зарегистрировано. Отсутствие оптимального ответа на ИМТ сохранялось

на прежнем уровне – у 15% больных РРС и в 30% случаев при ВПРС. При отсутствии ответа на патогенетическую терапию регистрировались высокая СЧО – $2,85 \pm 0,65$ (от 2 до 3,4 раза в год) и степень инвалидизации – средний балл по шкале EDSS – $4,5 \pm 1,5$ (от 2 до 5,5), при МРТ-исследовании отмечалось появление новых Т2 ВИ гиперинтенсивных очагов, что характеризовало нарастание активности РС и отсутствие эффективности лечения. У больных с отсутствием оптимального ответа длительность первой ремиссии была менее одного года, выявлялись множественные очаги демиелинизации головного мозга, гипоинтенсивные очаги на Т1-ВИ – «черные дыры», признаки атрофии мозгового вещества при МРТ. В 40% случаев регистрировалось наличие одновременно двигательных, вестибулярных и тазовых нарушений ЦНС. Согласно полученным данным отсутствие оптимального ответа на ИМТ чаще развивалось у больных с КИС (оптический неврит) в анамнезе, высокими показателями ЛТ – от 45 баллов и более по шкале Спилбергера–Ханина – и депрессивными расстройствами $17,5 \pm 2,5$ балла по шкале Бека. Нарушения МЦ у больных с субоптимальным ответом на ИМТ соответствовали спастическому типу 1-й и 2-й степени тяжести при РРС и застойному типу МЦ 2-й степени тяжести при ВПРС. При отсутствии ответа на ИМТ ПИТРС первой линии при РРС нарушения МЦ развивались по спастическому типу 2-й и 3-й степени тяжести и при ВПРС – по застойному типу 2-й и 3-й степени тяжести. Выявлена статистически значимая прямая высокая положительная корреляционная связь между показателями капиллярного кровотока при ПМ $10,3 \pm 0,46^*$ пф. ед. и уровнем личностной тревожности $49,5 \pm 0,59$ у больных ВПРС (25 человек) $r=0,701$; $p<0,05$. Установлена статистически значимая умеренная положительная корреляция между показателями капиллярного кровотока при ПМ $10,3 \pm 0,46^*$ пф. ед. и тяжестью депрессии по шкале Бека 17,5 балла в группе больных РС с EDSS 3,5 балла (39 человек), $r=0,610$; $p<0,05$. В результате исследования установлено, что показатели МЦ у больных РС с РРС и ВПРС типами течения, принимающих различные ПИТРС, не имели достоверных отличий.

Заключение. У больных с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим типами течения РС установлены нарушения, выявляющиеся при неэффективности применения препаратов первой линии (глатирамера ацетат и β -интерфероны). Исследование состояния МЦ, степени выраженности функциональных неврологических нарушений, уровня тревожности, депрессивных расстройств доступно в амбулаторно-поликлинических условиях, имеет большое значение для определения неблагоприятного прогноза терапии РС, выявления субоптимального ответа и отсутствия ответа на ИМТ до нарастания степени инвалидизации и развития необратимых тяжелых неврологических последствий. Исследование причин неэффективности применения ПИТРС является одним из наиболее перспективных направлений оптимизации оказания медицинской помощи больным РС, что

позволит осуществлять персонифицированный подход к назначению оптимальной патогенетической терапии.

Список литературы

1. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 271 с.
2. Compston A., Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008. vol. 372. P. 1502–1517.
3. Metz I., Weigand S.D., Popescu B.F., Frischer J.M., Parisi J.E., Guo Y., Lassmann H., Brück W., Lucchinetti C.F. Pathologic heterogeneity persists in early active multiple sclerosis lesions. *Annals of Neurology*. 2014. vol. 75. no. 5. P. 728–738.
4. Kister I. Disease-modifying therapies can be safely discontinued in an individual with stable relapsing-remitting MS – YES. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017. vol. 23(9). P. 1188–1090.
5. Mancini M., Morra V.B., Di Donato O., Maglio V., Lanzillo R., Liuzzi R., Salvatore E., Brunetti A., Iaccarino V., Salvatore M. Multiple Sclerosis: cerebral circulation time. *Radiology*. 2012. vol. 262(3). P. 947–955.