

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ У БОЛЬНЫХ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ НА ФОНЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Тулгаева М.В.¹, Бойнова И.В.¹, Токарева Н.Г.¹

¹ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: tokareva-1@mail.ru

Цель исследования: изучить влияние специфической терапии на динамику отдельных синдромов рассеянного склероза. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с достоверным диагнозом «рассеянный склероз», неврологический статус пациентов исследован по шкале повреждения функциональных систем по J.F. Kurtzke, проведена оценка функции черепных нервов, двигательной, координаторной, чувствительной сфер, функций тазовых органов и изменений интеллекта. В ходе исследования было показано значительное преимущество моноклональных антител перед препаратами интерферона-бета в снижении прогрессирования заболевания, что подтверждается отсутствием отрицательной динамики на фоне второй линии препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза в течение года наблюдения больных в сравнении с пациентами, находившимися на первой линии терапии на протяжении полутора лет. В данной статье представлены результаты изучения влияния терапии интерфероном-бета и окрелизумабом на отдельные неврологические синдромы и скорость их прогрессирования. В результате установлено, что специфическая терапия благоприятно влияет на течение рассеянного склероза независимо от его формы, а также замедляет инвалидизацию пациентов, уменьшает темп прогрессирования неврологической симптоматики и улучшает качество жизни больных.

Ключевые слова: рассеянный склероз, иммуномодулирующая терапия, интерферон-β, окрелизумаб, функциональная система.

DYNAMICS OF CLINICAL SYMPTOMATOLOGY IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS AGAINST THE BACKGROUND OF SPECIFIC THERAPY

Tultayeva M.V.¹ Boynova I.V.¹, Tokareva N.G.¹

¹FGBOU VO «Mordovian state University named after N. P. Ogarev», Saransk, e-mail: tokareva-1@mail.ru

Aim: to study the effect of specific therapy on the dynamics of individual multiple sclerosis syndromes. A retrospective analysis of medical records of patients with a definite diagnosis of multiple sclerosis was carried out; The neurological status of the patients was studied using the functional systems damage scale according to J. F. Kurtzke, the function of the cranial nerves, motor, coordination, sensory areas, functions of the pelvic organs and changes in intelligence were assessed. The study showed a significant advantage of monoclonal antibodies over interferon-beta drugs in reducing the progression of the disease, which is confirmed by the absence of negative dynamics against the background of the second line of drugs that change the course of multiple sclerosis during a year of observation of patients in comparison with patients who were on the first line therapy for one and a half years. This article presents the results of studying the effect of interferon-beta therapy and ocrelizumab therapy on selected neurological syndromes and their progression rate. Specific therapy has a beneficial effect on the course of multiple sclerosis, regardless of its form, and also slows down the disability of patients, reduces the rate of progression of neurological symptoms and improves the quality of life of patients.

Keyword: multiple sclerosis, immunomodulatory therapy, interferon-β, ocrelizumab, functional system.

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое демиелинизирующее заболевание с аутоиммунным механизмом развития, при котором происходят воспалительные и нейродегенеративные изменения в центральной нервной системе (ЦНС), в результате чего случается инвалидизация пациентов и значительное снижение качества жизни [1]. Данное заболевание является одной из наиболее значимых проблем современной неврологии ввиду того, что поражает преимущественно лиц трудоспособного возраста, ведущих активную

социальную деятельность. Особое внимание к этой патологии обусловлено наличием когнитивных нарушений, отражающихся на качестве жизни пациентов [2].

Клиника рассеянного склероза полиморфна, что связано с рассеянностью очагов во времени и пространстве. Наиболее типичны симптомы поражения пирамидного пути, мозжечка, черепных нервов, также для этого заболевания характерны ретробульбарный неврит и нарушения чувствительности. Реже встречаются нарушения функции тазовых органов и нейропсихологические симптомы. Патогномоничных только для РС симптомов не существует [3].

Многофакторный характер заболевания, гетерогенность патологического процесса, наличие различных паттернов демиелинизации и развитие необратимой нейродегенерации обуславливают сложность проблемы лечения рассеянного склероза. Основная цель патогенетической иммуномодулирующей терапии РС - это предотвращение обострений РС и стабилизации патологического процесса в ЦНС. Причиной процессов воспаления и последующей демиелинизации при этом заболевании является искажение иммунного ответа, дисбаланс Т-эффекторных и Т-регуляторных клеток, а также усиление активности В-клеточного иммунитета и микроглии.

На сегодняшний день действие всех существующих препаратов, способных изменять течение РС, направлено на деплецию Т- или В-клеток, или на изменение сигнальных путей, отвечающих за формирование иммунного ответа. В качестве препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), первой линии, как наиболее безопасных, в долгосрочной перспективе используются глатирамера ацетат (ГА) и интерферон-β (ИФН-β), эффективность которых была доказана в многочисленных клинических испытаниях. Степень их воздействия на течение РС варьирует у разных пациентов в широком диапазоне. ПИТРС второй линии (натализумаб, окрелизумаб и др.) используются в случае развития резистентности или стойкого субоптимального ответа на препараты первой линии у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС), а также при быстро прогрессирующем РРС в качестве средства первого выбора [4].

Несмотря на успехи в лечении РС за последние десятилетия, пока невозможно полностью остановить поражение ткани мозга, процесс аутоиммунного воспаления и нейродегенерации [5; 6]. Авторами изучено воздействие иммуномодулирующей терапии на темпы прогрессирования заболевания и степень выраженности неврологических симптомов.

Цель исследования: изучить влияние специфической терапии на динамику отдельных синдромов рассеянного склероза.

Материал и методы исследования. В данной работе проведен ретроспективный анализ историй болезни 42 пациентов (16 мужчин и 26 женщин), находившихся на стационарном

лечении в неврологических отделениях ГБУЗ РМ «РКБ № 4» и ГБУЗ РМ «МРЦКБ» с достоверным диагнозом «рассеянный склероз» с 10 октября 2015 года по 14 июня 2024 года. В рамках анализа изучалось влияние различных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на отдельные неврологические синдромы при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем типах течения заболевания. Для оценки типа и тяжести неврологического дефицита использовали «Шкалу повреждения функциональных систем» по J.F. Kurtzke. Анализ неврологического статуса пациентов производили по всем функциональным системам (ФС), входящим в эту шкалу, за исключением первой, отражающей поражение зрительного нерва, ввиду наличия данных осмотра офтальмолога не у всех пациентов. Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы Statistic 10. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро - Уилка. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Критерии включения в исследование:

- клинический диагноз «рассеянный склероз», подтвержденный методами нейровизуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография),
- прием специфической иммунотерапии,
- отсутствие выраженных когнитивных расстройств, препятствующих проведению исследования,
- отсутствие тяжелой сопутствующей патологии, оказывающей влияние на результаты исследования.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- прием глюкокортикостероидов в качестве постоянной терапии РС,
- наличие выраженных когнитивных нарушений, затрудняющих проведение исследования,
- наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии.

Согласно результатам проведенного исследования 19 (45,2%) пациентам иммуномодулирующая терапия была назначена впервые, 23 (54,8%) – находились на терапии 1-й линии ПИТРС в течение 5-7 лет. Динамика неврологической симптоматики у всех больных оценивалась на фоне лечения препаратами с действующим веществом интерферон- β в рамках двух госпитализаций, вторая из которых произошла через 1,5 года. 28 (66,7%) пациентам через 2-5 лет была проведена эскалация терапии на ПИТРС 2-й линии, в качестве которой использовали окрелизумаб. Названный препарат представляет собой моноклональное антитело против CD20-положительных В-клеток [7; 8]. Он зарегистрирован в России в 2018

году и активно используется для лечения РРС. Неврологический статус этих больных оценивали дважды: до приема нового препарата и по истечении года приема.

Средний возраст больных составил 40,5 года ($m=1,99$). Возраст дебюта болезни – 28,2 года ($m=2,05$). Ремиттирующее течение рассеянного склероза зафиксировано у 39 (92,8%) больных, вторично-прогрессирующее лишь у 3 (7,2%). У 11 (26,2%) пациентов в дебюте рассеянного склероза имела место пирамидная недостаточность, у 14 (33,3%) мозжечковый синдром, у 7 человек (16,7%) – снижение остроты зрения, также у 7 (16,7%) первыми жалобами послужили различные нарушения чувствительности, сочетание нескольких синдромов наблюдалось в начале заболевания у 3 (7,1%) пациентов. Из этого следует, что координаторная сфера вовлекается в патологический процесс одной из первых и изменения данного отдела ЦНС наблюдаются у большего числа пациентов.

На момент первой госпитализации из 42 человек (100%) нарушение функции ЧМН (2ФС по шкале J.F. Kurtzke) имели 19 (45,2%) больных. Оно проявлялось симптомами поражения глазодвигательной, жевательной и мимической мускулатуры и бульбарными расстройствами. Симптомы поражения пирамидного пути (3ФС) отмечались у 35 (83,3%) пациентов. Симптомы нарушения координаторной сферы (4ФС) зафиксированы у 39 (92,8%) обследованных. Предъявляли жалобы на нарушение чувствительности (5ФС) 12 (28,6%) пациентов. Нарушение функций тазовых органов (6ФС) было у 5 (11,9%) обследованных. Изменения интеллекта в виде астении, эмоциональной лабильности и минимального снижения когнитивных функций (7ФС) зарегистрированы у 10 (23,8%) больных.

Результаты исследования и их обсуждение. В процессе лечения препаратами интерферона-бета у 5 (11,9%) человек отмечалась положительная динамика в виде исчезновения или уменьшения выраженности симптомов пирамидной недостаточности (сила мышц конечностей 2 балла до начала терапии и 4-5 баллов при повторной оценке неврологического статуса) ($p=0,003$), у одного из них также снизилась степень координаторных расстройств (до начала лечения – 3 балла по шкале ФС, после – 1 балл) ($p=0,003$), ещё у одного больного нивелировались нарушения чувствительности: до приема интерферон-бета 1 балл по шкале ФС, после – 0 баллов ($p=0,003$). У 11 (26,2%) пациентов на фоне специфической терапии динамики не наблюдалось ($p=0,012$), что тоже может быть расценено как положительный результат лечения – отсутствие прогрессирования заболевания.

К сожалению, несмотря на проводимую терапию, у 26 (61,9%) человек сохранялась тенденция к утяжелению неврологического статуса ($p=0,001$): у 3 пациентов (7,1%) присоединились симптомы пирамидной недостаточности в виде снижения силы мышц конечностей до 4 баллов ($p=0,001$), у 14 (33,3%) человек – до 2 баллов ($p=0,001$). У 9 (21,4%) пациентов отмечено присоединение симптомов поражения ЧМН в виде нистагма, нарушения

функции тройничного и глазодвигательного нервов ($p=0,001$). Отрицательная динамика со стороны координаторной сферы зафиксирована у 10 (23,8%) ($p=0,001$) больных, она проявилась в виде нарастания баллов по шкале ФС от 0 до 4. У 5 (11,9%) пациентов до начала лечения не отмечались нарушения чувствительности, а при оценке их неврологического статуса на фоне приема терапии зафиксировано нарушение поверхностной и потеря вибрационной чувствительности, что соответствует 3 баллам по шкале ФС ($p=0,001$). Присоединение нарушения функций тазовых органов (с 0 баллов по шкале ФС до 3) и снижения интеллекта (с 0 баллов по шкале ФС до 1) было отмечено у 4 (9,5%) пациентов в каждом случае ($p=0,001$). Следовательно, при прогрессировании РС в наибольшей степени усугубляется пирамидная симптоматика, на втором месте – клиника поражения мозжечка, на третьем – черепных нервов. Таким образом, 16 (38,1%) пациентов добились отсутствия прогрессирования заболевания. У 26 (61,9%) больных положительного эффекта от лечения достичь не удалось.

При анализе средних показателей по каждой функциональной системе выявлено следующее: средний балл нарушения функции черепных нервов (функция глазодвигательной, жевательной и мимической мускулатуры лица, бульбарная группа нервов) возрос на 0,29 ($p=0,001$). Средний балл поражения пирамидного пути увеличился на 0,38 ($p=0,001$), нарушений координаторной сферы – на 0,35 ($p=0,001$), нарушений чувствительности на 0,23 ($p=0,001$), функций тазовых органов на 0,21 ($p=0,001$). Лишь на 0,11 балла выросли усредненные изменения интеллекта ($p=0,001$). Исходя из этого можно предположить, что на фоне применения иммуномодуляторов нарастание степени инвалидизации происходит медленно, так как возрастание среднего значения баллов по каждой подшкале ФС незначительно – менее 0,5 балла.

Из 28 пациентов, принимавших окрелизумаб, отмечена положительная динамика у 9 (32,1%) человек ($p=0,001$). Она проявилась улучшением двигательных функций у 4 (14,2%) пациентов ($p=0,001$): до приема препарата степень поражения их пирамидного пути характеризовалась снижением силы мышц конечностей до 2 баллов, в результате лечения симптомы поражения данной сферы исчезли у 2 пациентов, еще у 2 сила мышц конечностей возросла до 5 баллов. Координаторные расстройства у 4 (14,2%) обследованных оценивались в 4 балла по шкале ФС до перехода на терапию 2-й линии, спустя год их выраженность уменьшилась до 2 баллов ($p=0,001$). У 5 (17,8%) человек было зарегистрировано снижение баллов по подшкале 2ФС, характеризующей функции ЧМН с 2 до 0 баллов ($p=0,001$). Отсутствие динамики в процессе лечения зафиксировано у 16 (57,1%) больных ($p=0,001$).

Утяжеление неврологической симптоматики в виде усугубления двигательных нарушений зарегистрировано при повторном осмотре троих (10,8%) пациентов ($p=0,001$): сила

мышц конечностей до приема окрелизумаба – 5 баллов, спустя год приема – 4 балла. У одного из них (3,6%) также ухудшились результаты координаторных проб (с 2 баллов по шкале ФС до 3), присоединились симптомы нарушения функций тазовых органов (с 0 баллов по шкале ФС до 3) и снижение интеллекта (с 0 баллов по шкале ФС до 1) ($p=0,012$).

При оценке отдельных показателей неврологического статуса установлено снижение средних баллов по подшкале 2ФС, характеризующей поражение ЧМН, 3 ФС, отвечающей за пирамидные нарушения, и 4ФС (нарушения координаторной сферы) на 0,25 ($p=0,001$), 0,063 ($p=0,001$) и 0,125 ($p=0,003$) балла соответственно. Возрастание средних значений на 0,06 ($p=0,001$) балла выявлено по подшкалам, характеризующим чувствительные расстройства, нарушения функции тазовых органов и изменения интеллекта.

Также нами была произведена оценка исследуемых показателей шкалы J.F. Kurtzke на фоне лечения препаратами интерферон-бета и окрелизумаб с помощью компьютерной программы Statistic 10. Изменения всех показателей оказались статистически значимы (табл. 1).

Таблица 1

Изменение средних значений показателей повреждения ФС на фоне иммуномодулирующей терапии 1-й и 2-й линии

Функциональная система	μ (баллы)	Me	$Q_1 - Q_3$	min	max
До приема ПИТРС 1-й линии (n=42)					
2ФС	0,88	0,00	0,00 – 2,00	0,00	3,00
3ФС	1,75	1,50	1,00 – 3,00	0,00	4,00
4ФС	2,55	3,00	2,00 – 3,00	0,00	4,00
5ФС	0,67	0,00	0,00 – 1,25	0,00	3,00
6ФС	0,29	0,00	0,00 – 0,00	0,00	3,00
7ФС	0,29	0,00	0,00 – 0,25	0,00	2,00
Спустя 1,5 года приема ПИТРС 1-й линии (n=42)					
2ФС	1,17	1,00	0,00 – 2,00	0,00	3,00
3ФС	2,13	2,50	1,00 – 3,00	0,00	4,00
4ФС	2,9	3,00	2,75 – 3,25	0,00	4,00
5ФС	0,9	0,00	0,00 – 2,00	0,00	3,00
6ФС	0,5	0,00	0,00 – 0,00	0,00	3,00
7ФС	0,38	0,00	0,00 – 1,00	0,00	2,00
До приема ПИТРС 2-й линии (n=28)					
2ФС	1,063	1,00	0,00 – 2,00	0,00	2,00
3ФС	2,313	3,00	1,75 – 3,00	0,00	4,00
4ФС	3,125	3,00	3,00 – 4,00	0,00	4,00
5ФС	0,563	0,50	0,00 – 1,00	0,00	2,00

6ФС	0,25	0,00	0,00 – 0,25	0,00	1,00
7ФС	0,438	0,00	0,00 – 1,00	0,00	1,00
Спустя 1 год приема ПИТРС 2-й линии (n=28)					
2ФС	0,813	1,00	0,00 – 1,00	0,00	2,00
3ФС	2,25	3,00	1,00 – 3,00	0,00	4,00
4ФС	3,0	3,00	3,00 – 4,00	0,00	4,00
5ФС	0,625	1,00	0,00 – 1,00	0,00	2,00
6ФС	0,313	0,00	0,00 – 1,00	0,00	1,00
7ФС	0,5	0,50	0,00 – 1,00	0,00	1,00

Сравнительный анализ результатов лечения интерфероном-бета и окрелизумабом показал преимущество последнего. Об этом свидетельствует большее число пациентов, достигших улучшения или отсутствия прогрессирования неврологической симптоматики (табл. 2).

Таблица 2

Сравнение динамики неврологической симптоматики на фоне приема ПИТРС
первой и второй линии

Динамика неврологической симптоматики	Количество пациентов на фоне ИФН-β, %	Количество пациентов на фоне окрелизумаба, %
Положительная	11,9	32,1
Отсутствие динамики	26,2	57,1
Отрицательная	61,9	10,8

Заключение. Представленные данные наглядно демонстрируют, что специфическая терапия благоприятно влияет на течение рассеянного склероза независимо от его формы, а также замедляет инвалидизацию пациентов, о чем свидетельствует отсутствие прогрессирования заболевания в течение полутора лет у 38,1% пациентов, находившихся на 1-й линии терапии ПИТРС. Препараты 2-й линии показали себя более эффективными в сравнении с терапией 1-й линии, что подтверждено отсутствием отрицательной динамики на протяжении года у 89,2% больных, принимавших окрелизумаб.

Несмотря на частные случаи прогрессирования рассеянного склероза и утяжеления неврологического статуса у ряда пациентов с течением времени, применение иммуномодулирующей терапии в общей популяции больных с данным заболеванием оправданно, так как она снижает число обострений, уменьшает темп прогрессирования неврологической симптоматики и улучшает качество жизни больных с РС при достаточно хорошей переносимости. Рекомендуется в рамках данного исследования продолжить

динамическое наблюдение пациентов с рассеянным склерозом, принимающих иммуномодулирующую терапию, для оценки изменения их состояния в течение более длительного времени.

Список литературы

1. Лащ Н.Ю. Моноклональные антитела в терапии рассеянного склероза: от клинических исследований к практическому применению // Медицинский Совет. 2020. № 8. С. 88-94. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-8-88-94.
2. Забирова А.Х., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Захарова М.Н., Супонева Н.А. Когнитивные нарушения и методы их терапии у пациентов с рассеянным склерозом // Альманах клинической медицины. 2023. № 51 (2). С. 110-125. DOI: 10.18786/2072-0505-2023-51-009.
3. Хамидулла А.А. Современные аспекты диагностики и лечения рассеянного склероза // Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2016. № 1 (42). С. 24-30.
4. Бойко А.Н., Бойко О.В., Гусев Е.И. Выбор оптимального препарата для патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2014. № 10-2. С. 77-91.
5. Oh J., Vidal-Jordana A., Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects // Current opinion in neurology. 2018. Vol. 31. no. 6. P. 752-759. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000622.
6. Лащ Н.Ю. Актуальность применения препаратов первой линии терапии рассеянного склероза в современных условиях // Медицинский Совет. 2020. № 19. С. 62-68. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-19-62-68.
7. Gasperi C., Stüve O., Hemmer B. В cell-directed therapies in multiple sclerosis // Neurodegenerative disease management. 2016. Vol. 6. no. 1. P. 37-47. DOI: 10.2217 /nmt.15.67.
8. Клабукова Д.Л., Давыдовская М.В. Долгосрочные результаты терапии рассеянного склероза окрелизумабом: клиническая и МРТ-эффективность и профиль безопасности // Медицинский Совет. 2019. № 9. С. 64-71. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-9-64-71.