

COVID-19 И РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ: ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ И ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Малько В.А., Бисага Г.Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: malko_va@almazovcentre.ru

Целью исследования был анализ течения коронавирусной инфекции и ее последствий у пациентов с рассеянным склерозом. С помощью функциональных, нейропсихологических тестов и магнитно-резонансной морфометрии обследовано три группы пациентов. Пациенты с рассеянным склерозом, перенесшие коронавирусную инфекцию, пациенты с рассеянным склерозом, не болевшие инфекцией, а также неврологически здоровые добровольцы, перенесших коронавирусную инфекцию. Повторно обследована группа пациентов с рассеянным склерозом в динамике после перенесенной инфекции. В результате получено, что пациенты с рассеянным склерозом чаще переносят инфекцию в легкой форме, а среди симптомов в остром периоде чаще наблюдаются нарушения вкуса, чем у неврологически здоровых добровольцев. Симптомы постковидного синдрома не отличаются от таковых у неврологически здоровых добровольцев, но, например, нарушения сна, тревога, депрессия и апатия беспокоят пациентов с рассеянным склерозом реже. Не удалось выявить значимых факторов среднетяжелого течения коронавирусной инфекции у пациентов с рассеянным склерозом в данной выборке. На среднетяжелое течение не влияли такие особенности рассеянного склероза, как балл инвалидизации, функциональный статус и прием терапии, изменяющей течение рассеянного склероза. Статистически значимой разницы активности заболевания и балла по расширенной шкале оценки степени инвалидизации у пациентов с рассеянным склерозом, болевших и не болевших инфекцией, не наблюдалось. Во второй точке исследования у пациентов с рассеянным склерозом после инфекции наблюдалось статистически значимое улучшение когнитивных функций и качества жизни. Таким образом, коронавирусная инфекция не оказала значимого влияния на течение рассеянного склероза в краткосрочной перспективе.

Ключевые слова: рассеянный склероз, коронавирусная инфекция, демиелинизирующие заболевания, обострение.

COVID-19 AND MULTIPLE SCLEROSIS: A STUDY OF DISEASE COURSE AND LONG COVID

Malko V.A., Bisaga G.N.

Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, e-mail: malko_va@almazovcentre.ru

The purpose of the work was to analysis the course of coronavirus infection and its consequences in patients diagnosed with multiple sclerosis. Three groups of patients were examined using functional, neuropsychological tests and brain morphometry. Multiple sclerosis patients with infection, multiple sclerosis patients without infection, and neurologically healthy volunteers who had been infected. The group of patients with multiple sclerosis was re-tested in dynamics after the infection. Patients affected by multiple sclerosis are more susceptible to the infection occurring in a mild form and among the symptoms in the acute period, taste disturbances were more frequently observed than in neurologically healthy volunteers. The symptoms of long-lasting coronavirus disease are similar to those of neurologically healthy volunteers. However, sleep disturbances, anxiety, depression and apathy are less common in patients with multiple sclerosis. No significant factors were identified that could explain the moderately severe course of coronavirus infection in patients with multiple sclerosis. Features of multiple sclerosis, including disability score, functional status, and receipt of therapy modifying the course of multiple sclerosis, did not influence the moderate course. The study observed no statistically significant variation in disease activity and score on the Expanded Disability Rating Scale between patients with and without multiple sclerosis. At the second endpoint of the study, patients with multiple sclerosis demonstrated significant improvement in cognitive function and quality of life after infection. Thus, coronavirus infection had no real impact on the course of multiple sclerosis in the short term.

Keywords: multiple sclerosis, coronavirus infection, demyelinating diseases, exacerbation.

Введение

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) значительно повлияла на лечение пациентов с рассеянным склерозом (РС), во многом за счет ограниченного доступа к медицинским учреждениям. Большое количество данных с начала пандемии указывает на то, что у пациентов с РС тяжесть течения COVID-19 в первую очередь определяется возрастом, сопутствующими заболеваниями и степенью инвалидизации, тогда как сам по себе РС не связан с повышенным риском тяжелого течения COVID-19 [1; 2]. Отмечается повышенный риск обострений РС в связи с инфекцией, вызванной коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV2) [3]. В то же время, по данным другого исследования, не было выявлено усиления тяжести симптомов РС и инвалидизации после COVID-19 [4].

Постковидным синдромом считаются последствия инфекции COVID-19, сохраняющиеся после выздоровления месяц и более. Однако у пациентов с РС не проводилось длительных исследований по изучению симптомов постковидного синдрома. По результатам одного из исследований, у 30% пациентов с РС симптомы сохраняются около месяца и у 12% около 3 месяцев и включают желудочно-кишечные симптомы, симптомы верхних и нижних дыхательных путей, изменения обоняния или вкуса, головную боль, боли в мышцах и усталость [5].

Постоянно растущее количество данных о COVID-19 у пациентов с РС приводит к противоречивым результатам, а данных о течении COVID-19 в российской популяции больных РС опубликовано недостаточно. В большинстве исследований наблюдается неоднородность используемых шкал оценки результатов, различные критерии и инструменты диагностики инфекции, так, одни исследователи учитывали только подтвержденные случаи инфекции, а другие предполагаемые. В основном используются данные, основанные на самоотчетах пациентов, что может исказить полученные результаты и выводы. Также существуют данные о том, что в период доминирования субварианта SARS-CoV-2 Omicron (с декабря 2021) у большинства пациентов с РС развивается легкое течение COVID-19 [6]. Поэтому данные о течении COVID-19, полученные в начале пандемии, могут быть неактуальными на текущий момент времени. Хотя количество еженедельно регистрируемых случаев COVID-19 и смертей достигло минимальных показателей с начала пандемии, миллионы людей продолжают повторно заражаться SARS-CoV-2 (ВОЗ, 2023).

Цель исследования – анализ течения COVID-19 и ее последствий у пациентов с рассеянным склерозом, в том числе по данным магнитно-резонансной морфометрии (МР-морфометрия).

Материалы и методы. Всего в исследовании приняли участие 143 человека. Участвовали 53 пациента с РС, которые перенесли инфекцию COVID-19 в период с января 2022 г. по ноябрь 2023 г., 25 пациентов с РС, не болевших COVID-19, а также 65 здоровых добровольцев без неврологических заболеваний, перенесших COVID-19. Средний возраст пациентов статистически значимо не отличался во всех исследуемых группах и составил $39,21 \pm 10,95$ года.

Диагноз COVID-19 во всех случаях подтверждался с помощью теста полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 или обнаружением не поствакцинальных антител в сыворотке крови. Обследование всех пациентов осуществлялось через $5,78 \pm 3,7$ месяца после перенесенной инфекции. В группу пациентов с РС, не болевших COVID-19, включались пациенты с отсутствием антител к вирусу. Через $11,96 \pm 2,4$ месяца после инфекции аналогичное обследование прошли 33 пациента из группы с РС.

Во всех группах проводился неврологический осмотр, собирались данные анамнеза и сведения о перенесенной инфекции COVID-19, тестирование с использованием нейропсихологических шкал и тестов оценки тревоги, депрессии, апатии, сонливости, усталости и качества жизни. В группах пациентов с РС оценивался статус инвалидизации пациента по расширенной шкале (EDSS), 25-футовый тест ходьбы, тест девяти колышков и отверстий и тест на сопоставление символов и цифр.

Пациентам с РС также выполнялась МР-морфометрия головного мозга (19 пациентам после инфекции и 15 без инфекции) на высокопольном аппарате Siemens Magnetom Trio A Tim с величиной магнитной индукции 3,0 Тесла. Помимо стандартных импульсных последовательностей T2-ВИ и FLAIR, использовались последовательности T2 blade, T2 tirm и MPRAGE. Обработка полученных данных проводилась в программе VolumeBrain. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (№ 2003-22 от 21.03.2022).

Проводилась статистическая обработка данных с использованием методов параметрического и непараметрического анализа с использованием программного обеспечения Graphpad Prism 9. Применялась описательная статистика, включающая критерии согласия, которые проверяли гипотезы о нормальном распределении генеральной совокупности, описание количественных показателей с расчетом выборочных средних, стандартных отклонений, медианы и квартилей, а также указание абсолютных значений и процентных долей для качественных показателей. Дополнительно были проверены гипотезы о равенстве средних значений выборок с помощью U-критерия и t-теста, а для сравнения номинальных данных - отношение шансов и критерий хи-квадрат. Статистически значимыми различия считались при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. У пациентов с РС, перенесших COVID-19, чаще всего наблюдалось ремиттирующее течение заболевания (32 чел., 60,4%), было 6 пациентов (11,3%) с первично прогрессирующим течением (ППРС), 3 пациента (5,7%) с вторично прогрессирующим течением (ВППРС) без обострений, 6 пациентов с ВППРС с обострениями (11,3%) и 6 пациентов с радиологически изолированным синдромом (РИС). В группе сравнения пациентов с РС, не болевших инфекцией, распределение типов течения РС статистически значимо не отличалось от основной группы ($p>0,05$), также превалировало ремиттирующее течение (15 чел., 60%), ППРС наблюдалось у 3 пациентов (12%), ВППРС без обострений у 3 (12%), ВППРС с обострениями у 3 (12%), РИС у 1 (4%).

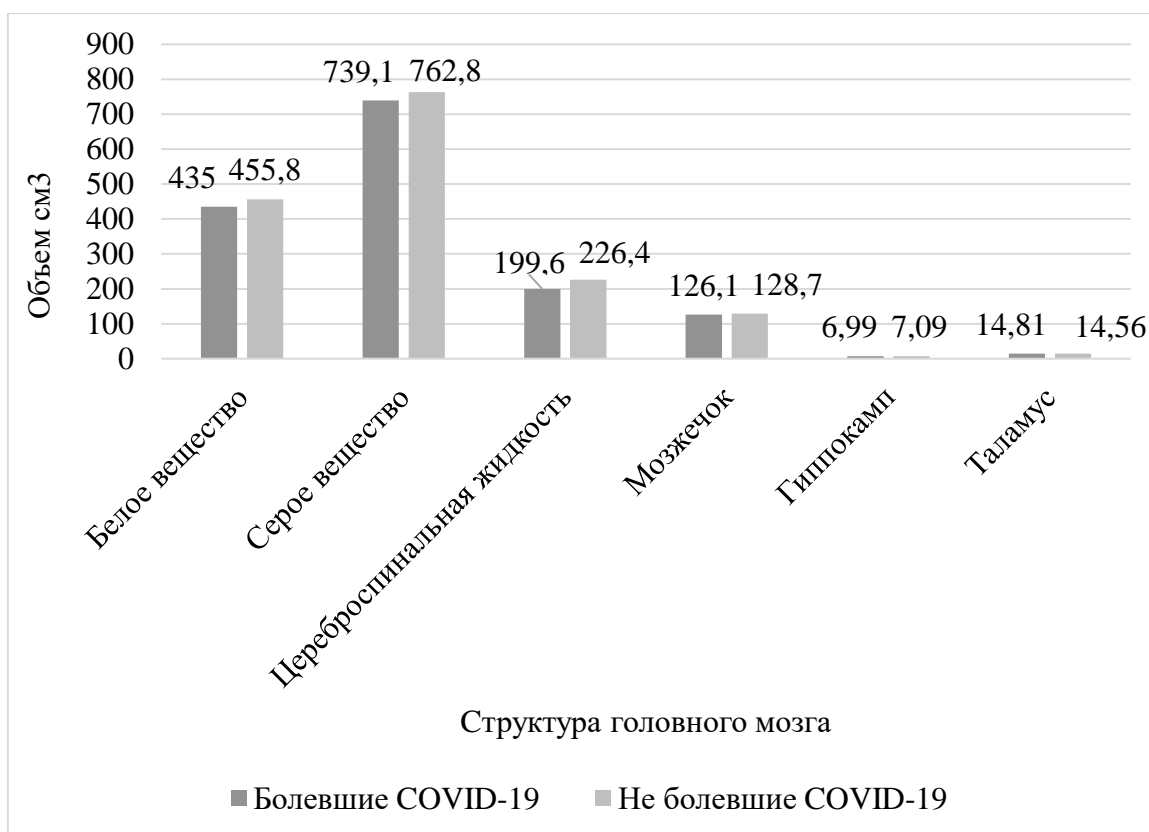
Медиана балла EDSS составила 2 [1,5;4,5] у пациентов с РС после COVID-19 и 3,5 [2;5,2] у пациентов с РС, не болевших инфекцией ($p=0,034$). То есть более низкий балл EDSS повышал вероятность заражения вирусом SARS-CoV-2. Возможно, что пациенты с низким баллом EDSS (≤ 3) более социально активны, что увеличивает их контакты с потенциальными носителями SARS-CoV-2 и риск заражения. По 25-футовому тесту ходьбы и тесту на сопоставление символов и цифр у пациентов с РС значимых различий не было выявлено ($p>0,568$), за исключением теста 9 колышков и отверстий правой рукой. Так у пациентов с РС, болевших COVID-19, время на выполнение теста с колышками правой рукой было $23,84\pm 5,44$ сек., у пациентов, не болевших инфекцией - $27,70\pm 9,17$ сек. ($p=0,023$).

COVID-19 пациенты с РС переносили в бессимптомной (5 чел., 9,4%), легкой (39 чел., 73,6%) и среднетяжелой (9 чел., 17%) формах. Здоровые добровольцы болели в бессимптомной (1 чел., 1,5%), легкой (56 чел., 86,2%), среднетяжелой (9 чел., 10,8%) и тяжелой (1 чел., 1,5%) формах. Среди симптомов в остром периоде инфекции у пациентов с РС реже встречались головные боли (37,7% против 63,1% у здоровых добровольцев, $p=0,009$), ухудшение памяти (18,9% против 36,9%, $p=0,041$), одышка (15,1% против 32,3%, $p=0,033$) и боли в грудной клетке (7,5% против 21,5%, $p=0,042$). Однако чаще в остром периоде инфекции пациентов РС беспокоили нарушения вкуса (агевзия и искажение вкусов), 30,2% жаловались на данный симптом, у здоровых добровольцев только 13,8% испытывали данные нарушения ($p=0,041$).

Пациенты с РС были разделены на 2 группы по степени тяжести инфекции – легкую ($n=39$) и среднетяжелую ($n=9$). Балл EDSS не влиял на тяжесть инфекции, различий между пациентами с легким течением 2,0 [1,5;3,5] и среднетяжелым течением 2,0 [0,75;5,5] не было выявлено ($p=0,984$). По продолжительности заболевания группы также не отличались: 5 [0,835;14] лет в группе с легким течением и 5 [1;12] лет в группе с тяжелым ($p=0,78$). Средний возраст в группе с легким течением составил $39,08\pm 10,91$ года, а в группе со среднетяжелым $37,78\pm 9,922$ года ($p=0,745$). Пациентов с прогрессирующим течением при легкой тяжести

было 8 чел. (20,5%), а при среднетяжелой 3 чел. (33,3%, $p=0,41$). Индекс массы тела при легкой степени тяжести составил $23,40 \pm 4,264$, а при среднетяжелой $25,71 \pm 5,159$ ($p=0,17$). Наличие сопутствующих заболеваний также показало значимых отличий между группами, при легком течении сопутствующие заболевания были диагностированы у $n=5$, 55,5%, при среднетяжелом течении у $n=13$, 33,3%, $p=0,215$. Препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС) принимали 12 чел. (30,8%) в группе легкого течения COVID-19 и 3 чел. (33,3%) в группе среднетяжелого течения ($p=0,882$). Таким образом, не удалось выявить значимых факторов среднетяжелого течения у пациентов с РС в данной выборке. Хотя, по данным более крупных исследований, факторами риска среднетяжелого течения могут быть ПИТРС, в частности окрелизумаб, а также общесоматические факторы. Окрелизумаб, который связывают с более тяжелым течением COVID-19, за 2 месяца до заболевания принимали 4 пациента (7,5%), однако этот препарат также применяли 3 пациента (12%) из группы, не болевшей инфекцией. Также анализировалась группа пациентов, перенесших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Из 10 пациентов 5 человек перенесли инфекцию COVID-19, но 5 человек инфекцией не болели. То есть перенесенная процедура не повышала риск инфицирования SARS-CoV-2. По результатам других исследователей, у 36% пациентов был COVID-19 легкой или средней степени после процедуры трансплантации [7].

Результаты МР-морфометрии показали, что разницы в объемных показателях различных областей головного мозга у пациентов с РС после инфекции и без инфекции не наблюдается (рис.).



Объемные показатели головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом ($p > 0,05$)

Для выявления симптомов постковидного синдрома использовались нейропсихологические шкалы и опросники у всех обследуемых пациентов (табл.).

Результаты нейропсихологического тестирования у пациентов с рассеянным склерозом и неврологически здоровых добровольцев спустя 6 месяцев после COVID-19

Симптомы	Пациенты РС, перенесшие инфекцию (n=53)	Пациенты РС, не болевшие инфекцией (n=25)	Здоровые добровольцы, перенесшие инфекцию (n=65)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Нарушения памяти	20 (37,7)	9 (36)	30 (46,2)	0,358
Головные боли	4 (7,5)	2 (9,52)	3 (9,09)	0,503
Нарушения сна	4 (7,5)	8 (32)	17 (26,2)	0,014
Потеря/искажение обоняния и вкуса	6 (11,32)	0 (0)	6 (9,23)	0,709
Тревога	11 (20,8)	9 (36)	30 (46,2)	0,006

Депрессия	7 (13,2)	20 (30,8)	2 (8)	0,028
Апатия	10 (18,9)	25 (38,5)	7 (33,3)	0,026
Усталость	25 (45,3)	40 (61,5)	15 (60)	0,006
Шкалы и опросники	M ± σ	M ± σ	M ± σ	p
HADS тревога	6,51±3,17	6,08±3,13	7,57±3,87	0,223
HADS депрессия	4,47±2,55	4,46±2,45	5,8±3,69	0,042
MoCA	27,57±2,53	27,57±2,531	25,71±4,939	0,176
FIS	36,98±21,78	47,28±33,46	56,06±31,32	0,002
EQ-5D	8,57±1,76	9,71±1,6	8,95±2,12	0,055
SAS	9,15±4,28	8,4±12,03	12,4±6,64	0,019
ESS	5,09±2,89	4,88±3,71	7,99±4,78	0,0002

Примечания: РС – рассеянный склероз, EQ-5D - опросник качества жизни, ESS - шкала дневной сонливости, FIS - шкала влияния усталости, HADS - госпитальная шкала тревоги и депрессии,

MoCA- Монреальская шкала оценки когнитивных функций, p - уровень статистической значимости, SAS - шкала апатии.

Нарушения сна, тревожность, депрессия, апатия и усталость чаще встречались у здоровых лиц после перенесенного COVID-19, чем у пациентов с РС. Это может объясняться тем, что симптомы постковидного синдрома пациенты связывают с проявлениями основного заболевания. Пациенты с РС могут адаптироваться к постоянному присутствию этих симптомов и больше беспокоятся об очевидных нарушениях ходьбы и координации движений. Такие же результаты были показаны в исследовании, проведенном ранее с меньшим количеством пациентов [8].

В течение шести месяцев после инфекции 4 пациента (7,5%) сообщили об обострениях РС, которые потребовали медикаментозного лечения. В течение трех месяцев после перенесенного COVID-19 у одного пациента (1,89%) при помощи нейровизуализации были выявлены новые очаги с накоплением контраста. Обострения наблюдались у 12 пациентов с РС (22,64%) после инфекции и у 9 пациентов с РС (36%), не болевших COVID-19 (p=0,215). Увеличение балла EDSS было зарегистрировано у 17 пациентов с РС (32,08%) после COVID-19 и у 8 пациентов (32%) группы пациентов с РС без COVID-19 (p= 0,995). Через 12 месяцев после перенесенной инфекции об обострениях сообщили 2 пациента (6,06%) с РС. Активность заболевания по данным магнитно-резонансной томографии наблюдалась у 3 пациентов (9,09%). У двух пациентов (3,8%) спустя 16 месяцев после перенесённого COVID-19 было зафиксировано изменение типа течения РС, у одного пациента переход из РИС в ремиттирующее течение и у другого пациента переход ремиттирующего течения в ВПРС с обострениями. Статистически значимого изменения балла EDSS не наблюдалось, медиана

спустя 6 месяцев после COVID-19 составила 2 [1,5;4,5] и через 13 месяцев - 2,5 [1,5;5,2], $p=0,54$.

Также пациенты с РС, перенесшие COVID-19, были повторно протестированы по нейропсихологическим шкалам и опросникам. Наблюдалось улучшение когнитивных функций по шкале MoCA ($p=0,003$) и качества жизни по опроснику EQ-5D ($p=0,046$) через 12 месяцев после инфекции, однако 7 пациентов (21%) отмечали не полный регресс симптомов постковидного синдрома.

Заключение

У большей части пациентов с РС течение инфекции COVID-19 с января 2022 года по ноябрь 2023 года было легким, а среди симптомов в остром периоде чаще наблюдались нарушения вкуса, чем у здоровых добровольцев без неврологических заболеваний. Частота проявлений постковидного синдрома была не выше, чем у здоровых лиц, а нарушения сна, тревога, депрессия и апатия встречались реже у пациентов с РС. Не выявлено значимых различий по количеству обострений и баллу инвалидизации, а также в объемных показателях головного мозга по данным МР-морфометрии у пациентов с РС, болевших и не болевших COVID-19. Таким образом, COVID-19 не оказал значимого влияния на течение РС в краткосрочной перспективе.

Список литературы

1. Sormani M. P., De Rossi N., Schiavetti I., Carmisciano L., Cordioli C., Moiola L., Radaelli M., Immovilli P., Capobianco M., Trojano M., Zaratin P., Tedeschi G., Comi G., Battaglia M.A., Patti F., Salvetti M., Musc-19 Study Group // Disease-Modifying Therapies and Coronavirus Disease 2019 Severity in Multiple Sclerosis. *Annals of neurology*. 2021. Vol. 89. Is. 4. P.780–789. DOI:10.1002/ana.26028.
2. Bsteh G., Assar H., Hegen H., Heschl B., Leutmezer F., Di Pauli, F., Gradl C., Traxler G., Zulehner G., Rommer P., Wipfler P., Guger M., Enzinger C., Berger T., AUT-MuSC investigators. // COVID-19 severity and mortality in multiple sclerosis are not associated with immunotherapy: insights from a nation-wide Austrian registry. *PLoS ONE*. 2021. Is.16. P. 0255316. DOI: 10.1371/journal.pone.0255316.
3. Garjani A., Middleton R.M., Hunter R., Tuite-Dalton K.A., Coles A., Dobson R., Duddy M., Hughes S., Pearson O.R., Rog D., Tallantyre E.C., das Nair R., Nicholas R., Evangelou N. // COVID-19 is associated with new symptoms of multiple sclerosis that are prevented by disease modifying therapies. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2021. Vol. 52. P. 102939. DOI:10.1016/j.msard.2021.102939.

4. Salter A., Lancia S., Cutter G.R., Fox R.J., Marrie R.A. Effects of COVID-19 Infection on Symptom Severity and Disability in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2025. Vol. 104. Is.2 P. 210149. DOI:10.1212/WNL.00000000000210149.
5. Garjani A., Middleton R.M., Nicholas R., Evangelou N. Recovery From COVID-19 in Multiple Sclerosis: A Prospective and Longitudinal Cohort Study of the United Kingdom Multiple Sclerosis Register. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2021. Vol. 9. Is. 1. P. 1118. DOI:10.1212/NXI.0000000000001118.
6. Paybast S., Habibi M.A., Naser Moghadasi A. Characteristics and management of multiple sclerosis patients during the Omicron era: is there a concern about the MS course in the face of the new variant of COVID-19? // *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2023. Vol. 44. Is. 2. P. 659-665. DOI: 10.1007/s10072-022-06447-4.
7. Mariottini A., Lotti A., Innocenti C., Repice A.M., Nozzoli C., Boncompagni R., Fainardi E., Saccardi R., Massacesi L // Effect of the COVID-19 pandemic on disease activity in multiple sclerosis patients treated with hematopoietic stem cell transplantation. *European journal of neurology*. 2023. Vol. 30. Is. 10. P. 3362-3366. DOI:10.1111/ene.15989.
8. Малько В.А., Бисага Г.Н., Топузова М.П., Власенко А.И., Щербакова О.А., Михеева А.Г., Михайлова А.А., Лагутина Д.И., Каронова Т.Л., Алексеева Т.М. Течение новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома у пациентов с рассеянным склерозом: пилотное исследование. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023. Т.38. №2. С. 198-208. DOI 10.29001/2073-8552-2023-38-2-198-208.