

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Н.В. Комиссарова<sup>1, 2</sup>, М.А. Урбан<sup>1, 2</sup>, Д.М. Гайсина<sup>1</sup>, А.Р. Гимаздинова<sup>1</sup>, Я.М. Перевозчикова<sup>1</sup><sup>1</sup>Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия<sup>2</sup>Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, Ижевск, Россия

**Резюме.** *Актуальность.* Рассеянный склероз сопровождается быстрыми темпами прогрессирования заболевания, развитием ранней инвалидизации и нарушением качества жизни больного. За последние годы достижения в понимании этиологии и патогенеза данного заболевания привели к расширению терапевтических подходов, появилась возможность влиять на течение заболевания. *Цель* – выявить эффективность применения препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, у пациентов, состоящих на учёте в Центре рассеянного склероза Удмуртской Республики. *Материалы и методы.* Статистическому анализу подверглись 45 пациентов неврологического отделения «Первой республиканской клинической больницы» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики с диагностированным рассеянным склерозом, применяющие иммуномодулирующую или иммуносупрессивную терапию. *Результаты.* На момент начала исследования в группу пациентов, применяющих иммуномодулирующую терапию, вошёл 31 (68,89 %) пациент, в группу, принимающих иммуносупрессоры, – 14 (31,11 %) пациентов. Среднее время от момента дебюта заболевания до начала терапии составило  $1,64 \pm 5,71$  месяца. 42 (93,33 %) пациента из 45, включённых в исследование, начали терапию с иммуномодулятора. Среднее время от начала терапии до включения в исследование составило в группе иммуномодулирующей терапии  $113,00 \pm 47,52$  месяца. 11 (78,57 %) пациентов из 14, применяющих иммуносупрессивную терапию на момент начала исследования, перешли на неё после предшествующей иммуномодулирующей терапии. 3 (6,67 %) пациента из 45, включённых в исследование, начали лечение с иммуносупрессивной терапии. В группе иммуносупрессивной терапии продолжительность лечения составила  $62,57 \pm 74,52$  месяца. Прогрессирование заболевания от момента начала терапии до включения в исследование наблюдалось у 19 (42,22 %) пациентов. Нарастание показателя EDSS регистрировалось в среднем на  $1,82 \pm 0,31$  балла. Улучшение клинического состояния наблюдалось у 6 (13,33 %) пациентов. Снижение показателя EDSS регистрировалось в среднем на  $0,91 \pm 0,22$  балла. Разница показателя EDSS в группах иммуномодуляторов и иммуносупрессоров незначительна. Не было выявлено зависимости клинического состояния пациента от количества и активности очагов демиелинизации. *Выводы.* Объективное клиническое состояние пациентов не имеет существенной разницы в группах иммуномодулирующей и иммуносупрессивной терапии, что говорит о том, что важен правильный подбор того или иного препарата лечащим врачом и его постоянное применение пациентом с целью снижения рисков осложнений, замедления темпов прогрессирования заболевания и сохранения качества жизни.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, патогенетическое лечение, иммуносупрессоры, иммуномодуляторы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

**Соответствие нормам этики.** Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

**Для цитирования:** Комиссарова Н.В., Урбан М.А., Гайсина Д.М., Гимаздинова А.Р., Перевозчикова Я.М. Патогенетическое лечение рассеянного склероза. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(4):76–82. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.4.CLIN.9>

## PATHOGENETIC THERAPY OF MULTIPLE SCLEROSIS

N.V. Komissarova<sup>1, 2</sup>, M.A. Urban<sup>1, 2</sup>, D.M. Gaysina<sup>1</sup>, A.R. Gimazdinova<sup>1</sup>, Ya.M. Perevozchikova<sup>1</sup><sup>1</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia<sup>2</sup>The First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia

**Abstract. Relevance.** Multiple sclerosis is accompanied by rapid progression of the disease, the development of early disability and a violation of the patient's quality of life. In recent years, advances in understanding the etiology and pathogenesis of this disease have led to the expansion of therapeutic approaches, it has become possible to influence the course of the disease. **Objective** – to study the effectiveness of the use of drugs that change the course of multiple sclerosis in patients registered at the center of multiple sclerosis of the Udmurt Republic. **Materials and methods.** The statistical analysis was performed on 45 patients of the neurological department of the "First Republican Clinical Hospital" of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, diagnosed with multiple sclerosis, using immunomodulatory or immunosuppressive therapy. **Results.** At the beginning of the study, the group of patients using immunomodulatory therapy included 31 patients (68.89 %), the group of immunosuppressors – 14 patients (31.11 %). The average time from the onset of the disease to the start of therapy was  $1.64 \pm 5.71$  months. 42 patients (93.33 %) out of 45 included in the study started therapy with an immunomodulator. The average time from the start of therapy to inclusion in the study was  $113.00 \pm 47.52$  months in the immunomodulatory therapy group. 11 patients (78.57 %) out of 14 taking immunosuppressive therapy at the start of the study switched to it after previous immunomodulatory therapy. 3 patients (6.67 %) out of 45 included in the study started treatment with immunosuppressive therapy. In the immunosuppressive therapy group, the duration of treatment was  $62.57 \pm 74.52$  months. Progression of the disease from the moment of initiation of therapy to inclusion in the study was observed in 19 patients – 42.22 %. An increase in the EDSS index was recorded by an average of  $1.82 \pm 0.31$  points. Improvement of clinical condition was observed in 6 patients – 13.33 %. A decrease in the EDSS index was recorded by an average of  $0.91 \pm 0.22$  points. The difference in the EDSS index in the groups of immunomodulators and immunosuppressors is insignificant. There was no dependence of the patient's clinical condition on the number and activity of foci of demyelination. **Conclusions.** The objective clinical condition of the patient has no significant difference in the groups of immunomodulatory and immunosuppressive therapy, which suggests that the correct selection of a particular drug by the attending physician and its constant use by the patient is important in order to reduce the risks of complications, slow down the progression of the disease and preserve the quality of life of the patient.

**Key words:** multiple sclerosis, pathogenetic therapy, immunosuppressors, immunomodulators.

**Competing interests.** The authors declare no competing interests.

**Funding.** This research received no external funding.

**Compliance with ethical principles.** The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

**Cite as:** Komissarova N.V., Urban M.A., Gaysina D.M., Gimazdinova A.R., Perevozchikova Ya.M. Pathogenetic therapy of multiple sclerosis. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(4):76–82. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.4.CLIN.9>

## Введение

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое мультифакторное заболевание, характеризующееся образованием очагов демиелинизации в головном и спинном мозге, в основе которого лежит комплекс аутоиммунных воспалительных и нейродегенеративных процессов, которое приводит к многоочаговому и диффузному поражению центральной нервной системы (ЦНС). Клинической и социальной значимостью этого заболевания является то, что оно сопровождается ранней инвалидизацией пациента и нарушением качества жизни. Заболеваемость РС постоянно растёт, и эта тенденция требует повышенного внимания медицинских работников к лечению пациентов с данной патологией.

Возможности современной науки и медицины позволили достичь немалых успехов в терапии РС как по всему миру, так и в России. Расширились знания о этиологии и патогенезе данного заболевания, что позволило расширить базу терапевтических препаратов при РС. На данный момент основу терапии составляют препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС). Главное преимущество такой терапии в том, что использование данных лекарственных средств, посредством подавления реактивности иммунной системы, позволяет замедлить прогрессирование РС, снизить риски ранней инвалидизации, сохранить качество жизни пациента. Существует два основных терапевтических подхода при РС – иммуномодуляция (ПИТРС 1 линии)

и иммуносупрессия (ПИТРС 2 линии). Обе линии предполагают приём препаратов на постоянной основе. При этом в разные временные промежутки дозы препаратов могут оставаться прежними или увеличиваться, однако изменять функции иммунной системы они способны только в фазу активного лечения [1].

Иммуномодулирующие средства составляют первую линию терапии при РС. Они включают интерфероны-бета (ИНФ-β): Бетаферон (ИНФ-β-1б), Ребиф (ИНФ-β-1а) для п/к введения и Авонекс (ИНФ-β-1а) для в/м введения, а также глатирамера ацетат (Копаксон). Все три препарата на основе ИНФ-β получают генноинженерными методами с использованием рекомбинантной ДНК [2].

К иммуносупрессивным средствам для патогенетического лечения РС можно отнести следующие препараты: инъекционные ПИТРС на основе моноклональных антител: натализумаб, алемтузумаб и окрелизумаб, пероральные – терифлуноид, диметилфумарат, финголимод, кладрибин.

Натализумаб (гуманизированное моноклональное антитело к молекуле α4-интегрина) уменьшает активность адгезии клеток, блокируя соответствующую молекулу адгезии на иммунocyte, резко снижая способность клеток проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), подавляя миграцию клеток иммунной системы в ткани мозга, сниженная активность воспаления в мозге [3]. Одним из серьёзных побочных эффектов лечения натализумабом яв-

ляется прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). К основным факторам риска развития ПМЛ относятся проведение иммуносупрессивной терапии в анамнезе, наличие антител к JCV (John Cunningham virus), длительность терапии натализумабом более 2 лет (> 24 инфузий препарата).

Окрелизумаб, гуманизированное моноклональное антитело против молекулы CD20 на поверхности зрелых В-клеток, широко используется с момента его утверждения в 2017 году [4]. Окрелизумаб высокоэффективен в борьбе с рецидивами и тихим прогрессированием у пациентов с ремиттирующим РС и имеет значительные преимущества в остановке развития новых поражений белого вещества, обнаруженных с помощью МРТ. Окрелизумаб избирательно истощает CD20-экспрессирующие В-клетки, сохраняя ранее существовавший гуморальный иммунитет и способность к восстановлению В-клеток. Истощение В-клеток связано с сильным прерыванием транспортировки В-клеток с периферии в ЦНС, снижением презентации антигена В-клетками Т-клеткам, модуляцией секреции провоспалительных цитокинов В-клетками и снижением активации и дифференцировки в плазмабласты, секретирующие иммуноглобулин [5, 6].

Мишенью алемтузумаба является молекула CD52, клинический эффект достигается путём делеции и репопуляции Т- и В-лимфоцитов [7]. Эффективность алемтузумаба объясняется уменьшением количества CD4<sup>+</sup>-Т-клеток, относительным недостатком Treg и вторичным В-клеточным аутоиммунитетом из-за гомеостатической пролиферации Т-клеток и отсутствия репопуляции тимуса [8].

Финголимод (структурный аналог внутриклеточного сфингозина) подавляет функцию S1P1-рецепторов в лимфоцитах, замедляя выход последних из лимфатических узлов. В исследованиях было выявлено снижение циркуляции Т-клеток в ЦНС, включая аутоагрессивные TH17-клетки, ограничение воспаления и, соответственно, степени повреждения нервной ткани [9].

Иммуномодулирующий эффект терифлуномида базируется на ингибировании дигидрооротатдегидрогеназы, потребность в которой возрастает в быстро делящихся В- и Т-лимфоцитах. Это приводит к замедлению их клонального роста и уменьшению выраженности аутоиммунной воспалительной реакции [3]. Сохранение иммунологического надзора происходит благодаря отсутствию снижения количества «покоящихся» лимфоцитов. Поэтому действие препарата часто определяют как иммуномодулирующее, селективно подавляющее клональную экспансию аутосенсibilизированных клеток, хотя механизм действия терифлуномида при РС ещё должен быть уточнён [10].

Кладрибин является аналогом аденозина, устойчивым к действию фермента аденозиндезаминазы, что увеличивает время его нахождения в клетке и способствует терапевтическому эффекту – апоптозу клеток. Кладрибин – пролекарство, которое активируется в клетках с постоянным высоким уровнем дезоксицитидинкиназы и относительно низким уровнем 5'-нуклеотидазы [11]. Такими клетками преимущественно являются лимфоциты. Оказывая прямое и косвенное влияние на синтез ДНК и функцию ми-

тохондрий, кладрибин вызывает апоптоз клетки. В делящихся клетках кладрибин препятствует синтезу ДНК путём ингибирования рибонуклеотидредуктазы и избирательной конкуренции с дезоксиаденозинтрифосфатом за включение в ДНК посредством ДНК-полимераз. В покоящихся клетках под действием кладрибина происходят односторонние разрывы ДНК, быстрое потребление никотинамидадениндинуклеотида, истощение АТФ и гибель клеток. Механизм, с помощью которого реализуются терапевтические эффекты кладрибина при РС, полностью не выяснен, однако считается, что его преимущественное влияние на Т- и В-лимфоциты прерывает каскад событий в иммунной системе, имеющих центральное значение для развития РС, клетки системы врожденного иммунного ответа и негемопозитические клетки в меньшей степени подвержены воздействию кладрибина.

Существует множество различных стратегий по поводу лечения РС, включая иммуномодулирующую и иммуносупрессивную терапию. Несмотря на то, что имеются определённые доказательные базы, в силу того, что эти методы лечения снижают частоту осложнений, их польза в отношении отсрочки рецидивов, снижения уровня инвалидизации или прогрессирования течения РС требует дальнейших клинических исследований.

**Цель исследования** – выявить эффективность применения препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, у пациентов, состоящих на учёте в Центре рассеянного склероза Удмуртской Республики.

#### **Задачи:**

1. Анализ источников литературы по теме исследования.
2. Подбор пациентов, соответствующих требованиям.
3. Изучение субъективного мнения (опрос пациентов) об эффективности применяемой терапии.
4. Изучение объективного мнения (мнение врача) об эффективности применяемой терапии.
5. Статистический анализ и интерпретация данных.

#### **Материалы и методы**

В клиническом исследовании приняли участие 45 пациентов с диагностированным РС из Удмуртской Республики (УР) Российской Федерации (РФ). Исследование проводилось на базе БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР» г. Ижевск УР РФ. Все пациенты, принявшие участие в исследовании, предоставили добровольное письменное информированное согласие на участие.

Статистическому анализу подверглись пациенты в возрасте 16–69 лет. Критериями для включения пациента в исследование стали: подтверждённый РС ремиттирующего РС (РРС) или вторично-прогрессирующего течения (ВРРС); балл EDSS не выше 6,5; применение иммуномодулятора или иммуносупрессора на момент начала исследования.

Объективная оценка клинического статуса пациентов осуществлялась по данным расширенной шкалы оценки инвалидности (EDSS – Expand Disability Status Scale) Дж. Куртке. Регистрирование балла EDSS проводилось

при исходном визите, затем каждые 6 месяцев. Нарастание показателя EDSS на 1,0 от исходного 1,0–4,5 балла и на 0,5 от исходного 5,0–6,5 балла считалось критерием прогрессирования заболевания. Снижение бала EDSS на 0,5 от исходного считалось критерием улучшения клинического состояния. С целью объективной оценки регистрация балла EDSS проводилась вне любого обострения.

Пациенты регулярно, каждые 4 недели, посещали исследовательскую базу с целью проведения осмотра в соответствии с клиническим протоколом, а также для получения ежемесячной терапевтической дозы лекарственного препарата.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга осуществлялась при исходном визите и затем каждые 12 месяцев. Данные МРТ соответствуют критериям McDonald у всех пациентов.

Статистический анализ был проведён для всех пациентов, принявших участие в исследовании. Количественные данные были оценены непараметрическим методом критерия Манна – Уитни (U). Продолжительность терапии представлена как среднее и стандартное отклонение  $M \pm \sigma$ . Категориальные значения представлены как числа/процентные отношения.

Для определения зависимости эффективности применяемой терапии от длительности терапии, а также зависимости клинического состояния пациентов от количества очагов демиелинизации был применён корреляционный анализ методом ранговой корреляции Спирмена.

Данные обрабатывались посредством описательной статистики на базе пакета анализа MS Excel.

## Результаты и обсуждение

На момент начала лечения в группу иммуномодулирующей терапии вошли 42 (93,33 %) пациента, в группу иммуносупрессоров – 3 (6,66 %) пациента.

В группу пациентов, применяющих иммуномодулирующую терапию на момент начала исследования, вошёл 31 (68,89 %) пациент, в группу, принимающих иммуносупрессоры, – 14 (31,11 %) пациентов.

Пациенты были сопоставимы по возрастному и половому признаку. Более подробно демографические данные по исследуемой популяции представлены в таблицах 1 и 2.

Возрастная и половая структуры были оценены непараметрическим критерием Манна – Уитни. Так как  $U_{кр} < U_{эмп}$ , различия демографических показателей в группах иммуномодуляторов и иммуносупрессоров несущественны.

42 (93,33 %) пациента из 45, включённых в исследование, начали терапию с иммуномодулятора. Все пациенты были оценены по продолжительности терапии в месяцах. Среднее время от момента дебюта заболевания до начала терапии составило  $1,64 \pm 5,71$  месяца.

Среднее время от начала терапии до включения в исследование составило в группе иммуномодулирующей терапии  $113,00 \pm 47,52$  месяца. При этом 12 (28,57 %) пациентов из 42 применяли два и более вида иммуномодулятора, причиной смены одного иммуномодулятора на другой у 9 (75,00 %) пациентов стала неэффективность, у 1 (8,33 %) пациента – непереносимость, и 2 (16,67 %) пациента сменили препарат на аналогичный ему, т.к. поставка препарата, который они принимали изначально, была ограничена на территории РФ.

**Таблица 1.** Демографические показатели исследуемой популяции на момент начала лечения

**Table 1.** Demographic indicators of the study population at the time of initiation of treatment

Параметр	Группа	
	Пациенты, применяющие иммуномодуляторы на момент начала лечения (n = 42)	Пациенты, применяющие иммуносупрессоры на момент начала лечения (n = 3)
Возрастные группы, n (%)		
16–25 лет	15 (35,71)	1 (33,33)
26–35 лет	14 (33,33)	2 (66,67)
36–45 лет	4 (9,52)	–
46–55 лет	9 (21,43)	–
Половая структура, n (%)		
Женщины	27 (64,29)	3 (100,0)
Мужчина	15 (35,71)	–

**Таблица 2.** Демографические показатели исследуемой популяции на момент начала исследования

**Table 2.** Demographic indicators of the studied population at the beginning of the study

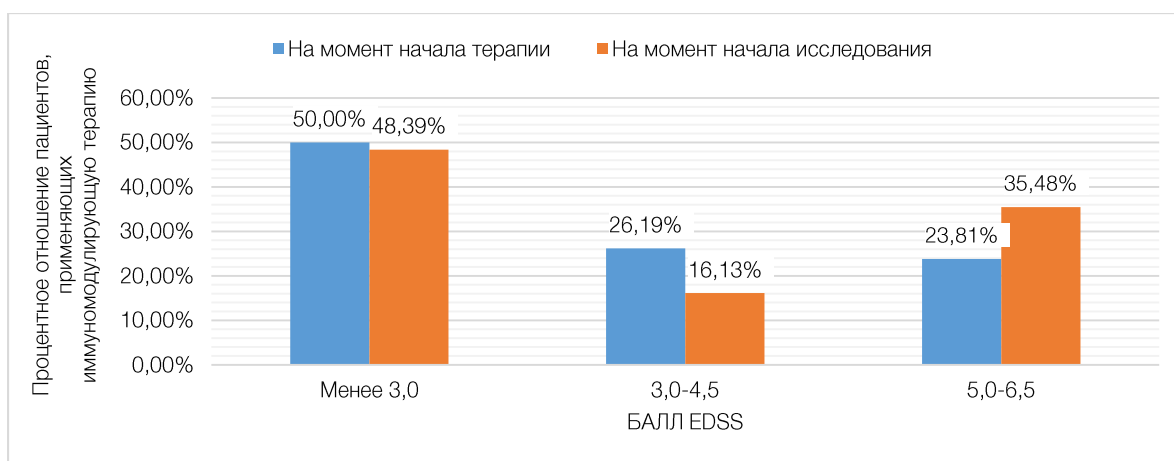
Параметр	Группа	
	Пациенты, применяющие иммуномодуляторы на момент начала исследования (n = 31)	Пациенты, применяющие иммуносупрессоры на момент начала исследования (n = 14)
Возрастные группы, n (%)		
22–35 лет	11 (35,48)	6 (42,86)
36–45 лет	8 (25,81)	6 (42,86)
46–55 лет	4 (12,90)	1 (7,14)
55 и более	8 (25,81)	1 (7,14)
Половая структура, n (%)		
Женщины	20 (64,52)	10 (71,43)
Мужчина	11 (35,48)	4 (28,57)

В группе иммуносупрессивной терапии продолжительность лечения составила  $62,57 \pm 74,52$  месяца, 11 (78,57 %) пациентов из 14, принимающих иммуносупрессивную терапию на момент начала исследования, перешли на неё после предшествующей иммуномодулирующей терапии. Причиной смены иммуномодулятора на иммуносупрессор у всех 11 (100,00 %) пациентов стала неэффективность. 3 (21,43 %) пациента лечение РС начали сразу с иммуносупрессивной терапии, при этом все 3 пациента использовали два и более иммуносупрессора, причиной смены одного иммуносупрессора на другой у 2 (66,67 %) пациентов стала неэффективность, у 1 (3,33 %) пациента – непереносимость.

Все пациенты были распределены по баллу EDSS в числовом и процентном соотношении в соответствующие коридоры.

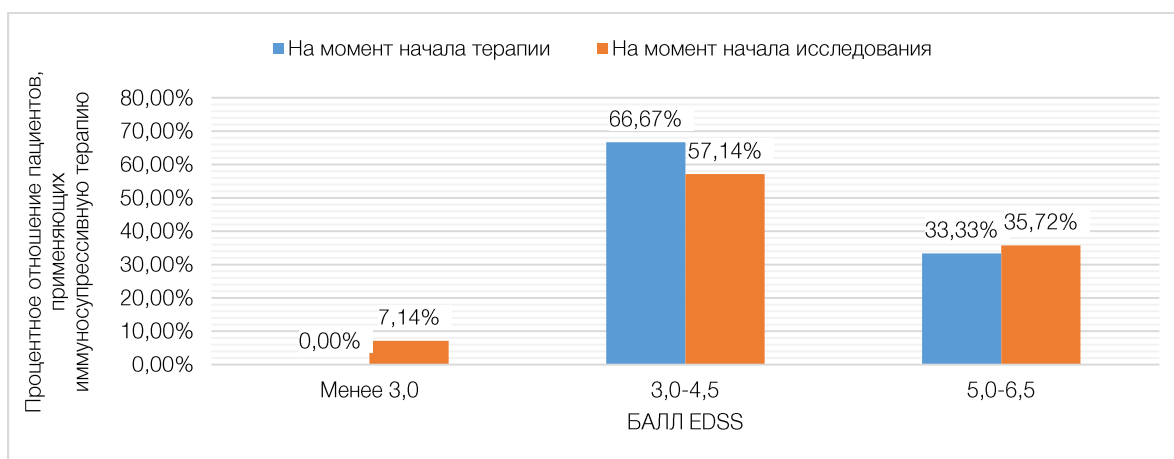
На момент начала лечения в группе иммуномодулирующей терапии среди 42 пациентов у 21 (50,00 %) балл EDSS был менее 3,0; у 11 (26,19 %) пациентов – 3,0–4,5 и 10 (23,81 %) пациентов были зарегистрированы в числовом коридоре 5,0–6,5 балла. На момент начала исследования из 31 пациента, применяющего иммуномодулирующую терапию, у 15 (48,39 %) балл EDSS был менее 3,0, у 5 (16,13 %) пациентов – 3,0–4,5, у 11 (35,48 %) – 5,0–6,5. Данное распределение наглядно представлено на рисунке 1.

На момент начала лечения иммуносупрессивную терапию принимали 3 пациента: у 2 (66,67 %) пациентов балл EDSS регистрировался в пределах 3,0–4,5, у 1 (3,33 %) пациента в коридоре 5,0–6,5. На момент начала исследования иммуносупрессивную терапию принимало 14 пациентов, из них у 1 (7,14 %) пациента балл EDSS был менее 3,0, у 8 (57,14 %) пациентов – 3,0–4,5, у 5 (35,72 %) – 5,0–6,5. Данное распределение наглядно представлено на рисунке 2.



**Рисунок 1.** Процентное соотношение балла EDSS в группе иммуномодулирующей терапии на момент начала лечения и на момент начала исследования

**Figure 1.** The percentage of the EDSS score in the immunomodulatory therapy group at the time of initiation of treatment and at the beginning of the study



**Рисунок 2.** Процентное соотношение балла EDSS в группе иммуносупрессивной терапии на момент начала лечения и на момент начала исследования

**Figure 2.** The percentage of the EDSS score in the immunosuppressive therapy group at the time of initiation of treatment and at the beginning of the study

Прогрессирование (критерий прогрессирования заболевания: нарастание показателя EDSS на 1,0 от исходного 1,0–4,5 балла и на 0,5 от исходного 5,0–6,5 балла) заболевания от момента начала терапии до включения в исследование наблюдалось у 19 (42,22 %) пациентов, включенных в исследование. При этом нарастание показателя EDSS регистрировалось в среднем на  $1,82 \pm 0,31$  балла. Улучшение клинического состояния (критерием улучшения стало снижение балла EDSS на 0,5 и более от исходного балла) наблюдалось у 6 (13,33 %) пациентов. Снижение показателя EDSS регистрировалось в среднем на  $0,91 \pm 0,22$  балла. Наиболее подробно распределение пациентов по группам в зависимости от характера состояния представлено в таблице 3.

Из 19 пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания, только 7 (36,84 %) перешли на иммуносупрессивную терапию. У 12 (63,16 %) пациентов наблюдалось нарастание показателя EDSS на 1,0 балл от 1,0–4,5 исходного балла, что служило критерием прогрессирования, но при этом у этих пациентов балл EDSS остался зарегистрированным в числовом диапазоне менее 3,0, что не являлось критерием для перевода их на иммуносупрессивную терапию.

Была проведена оценка показателя EDSS, отражающая клиническое течение, непараметрическим методом критерия Манна – Уитни.  $U_{кр} < U_{эмп}$ , следовательно разница показателя EDSS в группах иммуномодуляторов и иммуносупрессоров незначительна.

Проводился также анализ количества и активности очагов демиелинизации по данным МРТ. Подробное распределение пациентов по данным МРТ представлено в таблице 4.

Оценка количества очагов демиелинизации в группах иммуномодуляторов и иммуносупрессоров была проведена непараметрическим критерием Манна – Уитни. Так как  $U_{кр} < U_{эмп}$ , то разница незначительна.

При этом количество пациентов с наличием очагов, копящих контраст, составило 7 (22,58 %) и 2 (14,29 %) в группах иммуномодуляторов и иммуносупрессоров соответственно. Анализ данных МРТ в динамике показал, что в группе иммуномодуляторов у 5 (16,13 %) пациентов выявлена тенденция к появлению новых очагов, в группе иммуносупрессоров – у 2 (14,29 %) пациентов.

Не было выявлено зависимости клинического состояния пациента (по баллу EDSS) от количества и активности очагов демиелинизации (по данным МРТ). Коэффициент корреляции Спирмена ( $\rho_{xy}$ ) составил  $0,178 \pm 0,15$  ( $p < 0,05$ ), связь незначительна и требует дополнительных клинических исследований.

Взаимосвязь между эффективностью и длительностью применяемой терапии была рассчитана методом ранговой корреляции Спирмена. Данный коэффициент ( $\rho_{xy}$ ) составил  $0,335 \pm 0,11$  ( $p < 0,05$ ) – связь существенна.

**Таблица 3.** Отношение групп иммуномодуляторов и иммуносупрессоров по характеру прогрессирования/улучшения течения заболевания  
**Table 3.** The ratio of groups of immunomodulators and immunosuppressors by the nature of progression /improvement of the course of the disease

Течение заболевания	Пациенты, применяющие иммуномодуляторы, n (%)	Пациенты, применяющие иммуносупрессоры, n (%)
Состояние не менялось	15 (48,38)	5 (35,71)
Прогрессирование заболевания	12 (38,71)	7 (50,0)
Улучшение состояния	4 (12,91)	2 (14,29)

**Таблица 4.** Процентное отношение групп иммуномодуляторов и иммуносупрессоров по баллу по количеству очагов на МРТ.  
**Table 4.** Percentage ratio of groups of immunomodulators and immunosuppressors by the number of foci on MRI.

Количество очагов	Пациенты, применяющие иммуномодуляторы, n (%)	Пациенты, применяющие иммуносупрессоры, n (%)
Менее 10	1 (3,23)	2 (14,29)
10–20	8 (25,81)	5 (35,71)
21–30	2 (6,45)	2 (14,29)
31–40	3 (9,68)	3 (21,43)
Более 40	17 (54,84)	2 (14,29)

## Выводы

1. Большая часть пациентов (93,33 %) в проведенном исследовании начали лечение РС с иммуномодулирующей терапией.

2. Причиной перевода пациента с иммуномодулирующей терапии на иммуносупрессивную, в большинстве случаев (75,0 %), являлась неэффективность проводимого лечения.

3. Прогрессирование заболевания наблюдалось у 19 (42,22 %) из 45 пациентов, включенных в исследование.

4. Объективное клиническое состояние пациента (по баллу EDSS) не имеет существенной разницы в группах иммуномодулирующей и иммуносупрессивной терапии, что говорит о том, что важен правильный подбор того или иного препарата лечащим врачом и его постоянное применение пациентом с целью снижения рисков осложнений, замедления темпов прогрессирования заболевания и сохранения качества жизни.

5. Не выявлена зависимость клинического состояния пациента от количества очагов демиелинизации, что требует дополнительных клинических исследований.

## Литература [References]

- 1 Бойко А.Н., Хачанова Н.В., Мельников М.В., Сиверцева С.А., Евдощенко Е.П., Спирин Н.Н. и др. Новые направления иммунокоррекции при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(2):103–109. [Boyko A.N., Khachanova N.V., Melnikov M.V., Sivertseva S.A., Evdoshenko E.P., Spirin N.N., etc. New directions of immunocorrection in multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2020;120(2):103–109. (In Russ)].
- 2 Завалишин И.А., Елисеева Д.Д. Лечение рассеянного склероза. *Доктор.Ру*. 2009;4:25–29. [Zavalishin I.A., Eliseeva D.D. Treatment of multiple sclerosis. *Doktor.Ru*. 2009;4:25–29. (In Russ)].
- 3 Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д. Рассеянный склероз. Справочник терминов. 2-е изд., доп. и изм. М.: Здоровье человека. 2015:436. [Gusev E.I., Boyko A.N., Stolyarov I.D. Multiple sclerosis. Reference book of terms. 2nd ed., add. and izm. M.: Human health. 2015:436. (In Russ)].
- 4 Соренсен П.С., Блинкенберг М. Потенциальная роль окрелизумаба в лечении рассеянного склероза: текущие данные и перспективы на будущее. *Терапевтические достижения в области неврологических расстройств*. 2016;9(1):44–52. [Sorensen P.S., Blinkenberg M. The potential role of ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current data and prospects for the future. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2016;9(1):44–52. (In Russ)].
- 5 Ли Р., Паттерсон К.Р., Бар-Ор А. Переоценка вклада В-клеток при рассеянном склерозе. *Природная иммунология*. 2018;19(7):696–707. [Lee R., Patterson K.R., Bar-Or A. Reassessment of the contribution of B cells in multiple sclerosis. *Natural immunology*. 2018;19(7):696–707. (In Russ)].
- 6 Сабатини Дж. Дж. Младший, Пробстел А.К., Замвил С.С. В-клетки при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях центральной нервной системы. *Обзоры Nature Neuroscience*. 2019;20(12):728–745. [Sabatino J. J. Jr., Forgave A.K., Declared S.S. B cells in autoimmune and neurodegenerative diseases of the central nervous system. *Nature Neuroscience reviews*. 2019;20(12):728–745. (In Russ)].
- 7 Hu Y, Turner MJ, Shields J, Gale MS, Hutto E, Roberts BL, Siders WM, Kaplan JM. Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology*. 2009;128(2):260–270.
- 8 Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, Zalewski L, Albor C, Schmierer K. Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2017;4(4):360.
- 9 Столяров И.Д., Петров А.М., Вотинцева М.В., Ивашкова Е.В. Гилена: новые возможности в лечении рассеянного склероза. *Медицинский совет* 2011;9-10:108–111. [Stolyarov I.D., Petrov A.M., Votintseva M.V., Ivashkova E.V. Gilenia: new opportunities in the treatment of multiple sclerosis. *The Medical Council* 2011;9-10:108–111. (In Russ)].
- 10 Каппос Л., Бойко А.Н. Применение таблетированных препаратов для лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(2-2):63–71. [Koppas L., Boyko A.N. The use of tablet preparations for the treatment of multiple sclerosis: the current state of the problem. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2014;114(2-2):63–71. (In Russ)].
- 11 Kawasaki H, Carrera CJ, Piro LD, et al. Relationship of deoxycytidine kinase and cytoplasmic 5'-nucleotidase to the chemotherapeutic efficacy of 2-chlorodeoxyadenosine. *Blood*. 1993 Feb 1;81(3):597–601.

## Авторская справка

## Комиссарова Наталья Валерьевна

Канд. мед. наук, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Ижевская государственная медицинская академия, ул. Коммунаров, д. 281, Ижевск, Россия, 426056.

Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, Воткинское шоссе, д. 57, Ижевск, Россия, 426039.

ORCID 0000-0002-1319-9616; nvkomis@gmail.com

Вклад автора: руководство исследовательской работой, ответственность за все разделы работы, создание концепции исследования, разработка методологии, утверждение окончательного варианта рукописи.

## Урбан Мария Анатольевна

Аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Ижевская государственная медицинская академия, ул. Коммунаров, д. 281, Ижевск, Россия, 426056.

Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, Воткинское шоссе, д. 57, Ижевск, Россия, 426039.

ORCID 0000-0001-8317-7060; mashaurban89@mail.ru

Вклад автора: подготовка и анализ данных.

## Гайсина Диана Мансуровна

Студентка 4 курса, лечебного факультета, Ижевская государственная медицинская академия, ул. Коммунаров, д. 281, Ижевск, Россия, 426056.

ORCID 0009-0005-0847-992X; gaisdsi@mail.ru

Вклад автора: подготовка и анализ данных.

## Гимаздинова Алия Рамилевна

Студентка 4 курса, лечебного факультета, Ижевская государственная медицинская академия, ул. Коммунаров, д. 281, Ижевск, Россия, 426056.

ORCID 0009-0006-3642-6099; Yagamilaidd@mail.ru

Вклад автора: подготовка и анализ данных.

## Перевозчикова Яна Михайловна

Студентка 4 курса, лечебного факультета, Ижевская государственная медицинская академия, ул. Коммунаров, д. 281, Ижевск, Россия, 426056.

ORCID 0009-0009-6271-0845; yana.perevozchikova.01@mail.ru

Вклад автора: подготовка и анализ данных.

## Author's reference

## Natalia V. Komissarova

Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov str., Izhevsk, 426056, Russia.

The First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, 57 Votkinskoe highway, Izhevsk, 426039, Russia.

ORCID 0000-0002-1319-9616; nvkomis@gmail.com

Author's contribution: leadership of the research work, responsibility for all aspects of the work, creation of the research concept, development of methodology, approval of the final version of the manuscript.

## Mariya A. Urban

Postgraduate student of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov str., Izhevsk, 426056, Russia.

The First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Votkinskoe Highway, 57, Izhevsk, Russia, 426039.

ORCID 0000-0001-8317-7060; mashaurban89@mail.ru

Author's contribution: data preparation and analysis.

## Diana M. Gaysina

4th year student, Faculty of Medicine, Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov str., Izhevsk, 426056, Russia.

ORCID 0009-0005-0847-992X; gaisdsi@mail.ru

Author's contribution: data preparation and analysis.

## Aliya R. Gimazdinova

4th year student, Faculty of Medicine, Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov str., Izhevsk, 426056, Russia.

ORCID 0009-0006-3642-6099; Yagamilaidd@mail.ru

Author's contribution: data preparation and analysis.

## Yana M. Perevozchikova

4th year student, Faculty of Medicine, Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov str., Izhevsk, 426056, Russia.

ORCID 0009-0009-6271-0845; yana.perevozchikova.01@mail.ru

Author's contribution: data preparation and analysis.

Статья поступила 24.04.2023

Одобрена после рецензирования 14.06.2023

Принята в печать 25.06.2023

Received April, 24<sup>th</sup> 2023

Approved after reviewing June, 14<sup>th</sup> 2023

Accepted for publication June, 25<sup>th</sup> 2023