

УДК 616.832-004.2:612.018-037-08

DOI: 10.22141/2224-0713.4.98.2018.139421

Волошина Н.П., Негреба Т.В., Василовский В.В., Песоцкая К.О., Ткачева Т.Н., Черненко М.Е.  
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков, Украина

# Сравнительная эффективность гормональной пульс-терапии при рецидивирующем и вторично-прогредиентном типах течения рассеянного склероза с разным характером прогноза

## Сообщение I

### Эффективность гормональной пульс-терапии в дебютах и на рецидивирующем этапе при рецидивирующем и вторично-прогредиентном типах течения рассеянного склероза с разным характером прогноза

**Резюме.** Изучена эффективность пульс-терапии глюкокортикоидами (ГКТ) в дебютах и на рецидивирующем этапе (РЭ) у 98 больных с рассеянным склерозом (РС): 28 человек (24 женщины и 4 мужчины) с неопределенным прогнозом при рецидивирующем течении (РТ) — 1-я группа; 30 человек (21 женщина и 9 мужчин) с неопределенным прогнозом при вторично-прогредиентном течении (ВПТ) — 2-я группа; 40 человек (36 женщин и 4 мужчины) с неблагоприятным прогнозом при ВПТ — 3-я группа. Проводился учет следующих клинических показателей: возраст, длительность заболевания, возраст дебюта, тяжесть дебютов, длительность ремиссии после дебюта, длительность рецидивирующего этапа, тяжесть и число рецидивов на РЭ, средняя частота рецидивов и длительность ремиссий на РЭ, степень инвалидизации по шкале EDSS. Проведено 287 курсов ГКТ-терапии: при неопределенном прогнозе РТ — 98 (в дебютах — 9, на РЭ — 89); при неопределенном прогнозе ВПТ — 99 (в дебютах — 3, на РЭ — 96); при неблагоприятном прогнозе ВПТ — 90 (в дебютах — 8, на РЭ — 82). Клинико-диагностические критерии эффективности лечения во всех группах больных включали динамику регресса неврологической симптоматики под влиянием первого курса ГКТ-терапии на этапе дебютов; сравнительную оценку длительности ремиссии после дебюта при приеме и без приема ГКТ; среднюю частоту рецидивов на РЭ под влиянием повторных курсов ГКТ-терапии; длительность ремиссий после 1-го курса гормональной терапии; продолжительность РЭ в зависимости от длительности ремиссий после первого курса ГКТ-терапии. В группе больных с неопределенным прогнозом РТ дополнительно учитывались: длительность ремиссий перед последним курсом ГКТ; скорость прогрессирования на РЭ; динамика баллов по шкале инвалидизации EDSS после 1-го и перед последним курсами ГКТ-терапии. Проведенное исследование показало, что в процессе лечения клинические показатели, характеризующие течение дебютов и РЭ, претерпевают сложную системную реорганизацию в зависимости от типа течения и характера прогноза. Наиболее эффективной гормо-

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «Международный неврологический журнал» / «International Neurological Journal» («Mezhdunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для корреспонденции: Негреба Татьяна Валерьяновна, Государственное учреждение «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», ул. Академика Павлова, 46, г. Харьков, 61068, Украина; e-mail: Laramishina@i.ua

For correspondence: T.V. Negreba, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Academician Pavlov st., 46, Kharkiv, 61068, Ukraine; e-mail: Laramishina@i.ua

нальная терапия оказалась при неопределенном прогнозе РТ. Для этой группы больных было выделено две категории эффективности лечения: высокая (у 17 человек) и умеренная (у 11 человек). Критерием эффективности лечения служила положительная динамика большинства клинических показателей. Она проявлялась быстрым и полноценным регрессом неврологической симптоматики в дебютах, увеличением продолжительности ремиссии после дебюта, уменьшением частоты и тяжести рецидивов на РЭ, увеличением числа больных с величиной средней частоты рецидивов  $< 1,0$ , сохранением минимального неврологического дефицита, низкой скоростью прогрессирования, нерезкой отрицательной динамикой баллов по шкале инвалидизации EDSS. В результате указанной реорганизации увеличивалась длительность РЭ и предотвращалась непосредственная угроза трансформации РТ в ВПТ.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; тип течения; прогноз; глюкокортикоидная пульс-терапия; эффективность лечения

## Введение

Несмотря на прорыв в лечении рассеянного склероза (РС) с помощью препаратов стратегической направленности, таких как бета-интерфероны (бетаферон, ребиф, авонекс) и глатирамера ацетат (копаксон), препаратами первой линии для купирования экзacerbаций остаются глюкокортикоиды (ГКТ) — метипред, солу-медрол, преднизолон, дексаметазон [1–3]. ГКТ имеют широкий спектр терапевтического действия, оказывая влияние на иммунные реакции различными способами: путем лимфоцитолитиза; ускорения катаболизма иммуноглобулинов; уменьшения продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1, -6, -8 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ )); подавления транскрипции и усиления дегградации генов, контролирующих синтез интерлейкина-2, занимающего центральное место в развитии иммунного ответа; улучшения аксонального проведения; укрепления гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Механизм противовоспалительного и противоотечного эффектов ГКТ заключается в тормозящем влиянии на макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты (на их мобилизацию, миграцию в очаг воспаления, фагоцитоз), сужении сосудов и понижении их проницаемости за счет торможения синтеза простагландинов. Благодаря снижению проницаемости капиллярного эндотелия улучшается микроциркуляция и уменьшается экссудация лейкоцитов и тучных клеток, улучшается проводимость за счет повышения эффективности механизмов всасывания натрия в демиелинизированных волокнах. Гормональная терапия при РС важна не только как фактор, подавляющий аутоиммунный процесс, но и как вид заместительной терапии в связи с развитием при этом заболевании глюкокортикоидной недостаточности, которая изменяет иммунологическую реактивность в сторону усиления аллергических проявлений и способствует процессу демиелинизации. Наблюдаемая при РС гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы обусловлена снижением функциональной активности рецепторов к ГКТ и влечет за собой нарушение иммунореактивности организма [4–8].

Вместе с тем опыт применения ГКТ при РС, накопленный за многие десятилетия, так и не решил ряда проблем, связанных с их назначением. Нет единого мнения в отношении адекватных дозировок, схем, способов и продолжительности введения с уче-

том тяжести экзacerbаций, целесообразности назначения в дебюте, оценки эффективности ГКТ-терапии при изолированном применении и в комбинации с другими, альтернативными методами лечения. Как известно, первый курс гормональной терапии обычно приводит к клинической ремиссии, но последующие курсы оказываются менее эффективными. Несвоевременное и частое назначение неадекватных схем гормонов, особенно их ежедневный длительный прием, попытка повысить эффективность лечения при очередном обострении путем увеличения суточной дозы препарата способствует угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, формированию стероидной зависимости, которая приводит к стойким гормонозависимым формам и дальнейшему прогрессированию процесса [9–11].

Прорыв в этом направлении произошел в последние десятилетия благодаря внедрению высокоэффективного метода купирования рецидивов в виде так называемой пульс-терапии (внутривенно капельно вводятся высокие дозы — до 1000 мг метилпреднизолона (метипреда, солу-медрола) в течение 5–7 дней). За счет мощного противовоспалительного и противоотечного эффектов указанная схема сохраняет свою эффективность в течение 1,5 месяца после развития обострений в виде существенного уменьшения объема мозга, восстановления пораженных демиелинизирующим процессом функций центральной нервной системы, нормализации проницаемости ГЭБ [12–14].

**Целью** настоящего исследования, описанного в сообщениях I и II, явилась сравнительная оценка эффективности пульс-терапии глюкокортикоидами на разных временных этапах рецидивирующего (РТ) и вторично-прогредиентного типов (ВПТ) течения РС с разным характером прогноза.

## Материалы и методы

Оценка эффективности пульс-терапии ГКТ (метипред или солу-медрол) проводилась на протяжении всего течения заболевания в трех группах больных у 98 человек: 1-я группа — 28 человек (24 женщины и 4 мужчины) с неопределенным прогнозом при РТ; 2-я группа — 30 человек (21 женщина и 9 мужчин) с неопределенным прогнозом при ВПТ; 3-я группа — 40 человек (36 женщин и 4 мужчины) с неблагоприятным прогнозом при ВПТ.

Общее количество курсов ГКТ-терапии у 98 больных на протяжении всех этапов заболевания составило 536, в том числе при неопределенном прогнозе РТ — 98 (в дебютах — 9, на рецидивирующем этапе — 89); при неопределенном прогнозе ВПТ — 174 (в дебютах — 3, на рецидивирующем этапе — 96, на этапе вторичного прогрессирования — 75); при неблагоприятном прогнозе ВПТ — 264 (в дебютах — 8, на рецидивирующем этапе — 82, на этапе вторичного прогрессирования — 174).

Результаты исследования представлены в двух сообщениях. В сообщении I приведены результаты сравнительной эффективности гормональной пульс-терапии в дебютах и на РЭ при РТ и ВПТ у больных с разным характером прогноза.

Сообщение II будет посвящено изучению влияния гормональной пульс-терапии на этапе прогрессирования (ЭП) при неопределенном и неблагоприятном прогнозе ВПТ с последующей сравнительной оценкой эффективности лечения на всех этапах РТ и ВПТ РС с разным характером прогноза.

Характер прогноза оценивался в зависимости от клинической интерпретации всей картины болезни в целом и рассматривался как ожидаемый результат предшествующего течения заболевания, включая ретроспективный анализ этапов заболевания, последовательно сменяющих друг друга во временном аспекте.

Как известно, РТ, в отличие от прогредиентных типов течения (ПТТ), протекает более благоприятно. Однако в рамках этого типа течения также следует выделять совокупности клинических маркеров, которые с высокой вероятностью могут свидетельствовать о риске трансформации в ВПТ. В этих случаях текущий прогноз при РТ оценивается как неопределенный.

Клинико-диагностические критерии РТ с неопределенным прогнозом:

- постепенные (чаще) и быстрые (реже) темпы развития клинической симптоматики в дебютах;
- легкие (реже) и средней тяжести (чаще) дебюты умеренной продолжительности, протекающие с олигосиндромной (чаще) или моносиндромной (реже) симптоматикой;
- неполный регресс неврологической симптоматики при выходе из дебюта с преобладанием коротких (до 1 года) либо длительных (свыше 5 лет) нестойких клинических ремиссий;
- рецидивы разной степени тяжести и продолжительности с тенденцией к их постепенному утяжелению и удлинению в процессе РЭ;
- неполные клинические ремиссии между рецидивами различной продолжительности на РЭ;
- постепенное накопление умеренного неврологического дефицита (не более 4,0–4,5 балла по шкале EDSS) в периоды ремиссий между рецидивами на РЭ;
- частичная утрата трудоспособности;
- недостаточная эффективность патогенетической терапии, включая повторные курсы пульс-терапии ГКТ.

ВПТ, в отличие от РТ, у большинства больных приводит к неблагоприятному прогнозу за счет быстрых

темпов накопления выраженного неврологического дефицита и высокой степени инвалидизации.

Неблагоприятный прогноз при ВПТ имеет следующие клинико-диагностические критерии:

- замедленные (чаще) и молниеносные (реже) темпы формирования клинической симптоматики в дебюте;
- дебюты средней тяжести и тяжелые с олигосиндромной (чаще) и полисиндромной (реже) симптоматикой;
- длительные (чаще) и умеренной продолжительности (реже) дебюты;
- короткая ремиссия после дебюта;
- тенденция к утяжелению и удлинению рецидивов на начальных стадиях РЭ;
- чередование разных темпов развития клинической симптоматики рецидивов на РЭ;
- короткие и неполные клинические ремиссии между рецидивами на РЭ;
- формирование этапа вторичного прогрессирования (ЭВП) вслед за ремиссией после дебюта, минуя РЭ;
- неуклонный и рецидивирующий варианты прогрессирования;
- быстрое формирование выраженного и стойкого неврологического дефицита у большинства больных (от 6,0 до 7,5 балла по шкале EDSS);
- стойкая утрата трудоспособности и резистентность к патогенетической терапии.

Вместе с тем у части больных с ВПТ существует относительно доброкачественный вариант прогноза — неопределенный, имеющий свои характерные особенности течения:

- легкие (реже) и средней тяжести (чаще) дебюты различной продолжительности;
- олигосиндромные (чаще) и моносиндромные (реже) дебюты, преимущественно развивающиеся быстрыми темпами;
- полные (чаще) и неполные (чаще) клинические ремиссии после дебюта средней продолжительности или длительные;
- постепенные и замедленные темпы формирования клинической симптоматики в рецидивах на РЭ;
- рецидивы средней степени тяжести с тенденцией к их утяжелению и удлинению РЭ;
- формирование этапа вторичного прогрессирования после РЭ, наступившего вслед за дебютом;
- преобладание поступательного варианта прогрессирования;
- умеренный неврологический дефицит (до 6,0 балла по шкале EDSS), формирующийся медленными темпами;
- частичная утрата трудоспособности и недостаточная эффективность патогенетической терапии на этапе прогрессирования.

Анализ течения дебютов и РЭ при РТ и ВПТ проводился с учетом следующих клинических показателей: возраст, длительность заболевания, возраст дебюта, тяжесть дебютов, длительность ремиссии после дебюта, длительность РЭ, тяжесть и число рецидивов на РЭ,

средняя частота рецидивов (СЧР) на РЭ, степень инвалидизации по шкале EDSS.

Оценка эффективности лечения в дебютах и на РЭ проводилась с учетом следующих критериев:

— динамики регресса неврологической симптоматики под влиянием первого курса ГКТ-терапии на этапе дебютов у всех трех групп больных;

— сравнительной оценки длительности ремиссии после дебюта при приеме и без приема ГКТ у всех трех групп больных;

— средней частоты рецидивов разной степени тяжести на фоне повторных курсов ГКТ-терапии на РЭ у всех трех групп больных;

— продолжительности РЭ в зависимости от длительности ремиссий после первого курса ГКТ-терапии у всех трех групп больных;

— сравнительной оценки длительности ремиссий после первого и перед последним курсами ГКТ при неопределенном прогнозе РТ;

— динамики баллов по шкале инвалидизации EDSS после первого и перед последним курсами ГКТ при неопределенном прогнозе РТ;

— скорости прогрессирования после первого и перед последним курсами ГКТ при неопределенном прогнозе РТ.

Общее количество курсов ГКТ-терапии в дебютах и на РЭ у 98 больных составило 287, в том числе при РТ — 98 (в дебютах — 9, на РЭ — 89), неопределенном прогнозе ВПТ — 99 (в дебютах — 3, на РЭ — 96) и неблагоприятном прогнозе ВПТ — 90 (в дебютах — 8, на РЭ — 82).

## Результаты и обсуждение

На момент оценки эффективности лечения ГКТ больные с неопределенным прогнозом РТ характеризовались более молодым возрастом и менее продолжительным течением заболевания по сравнению с группами больных ВПТ ( $p < 0,05$ ). В свою очередь, при ВПТ возраст дебюта достоверно преобладал при

неблагоприятном прогнозе, а длительность заболевания — при неопределенном прогнозе (табл. 1).

Сравнительная оценка тяжести дебютов выявила достоверное преобладание легких дебютов при неопределенном прогнозе РТ и дебютов средней тяжести в группах больных с ВПТ независимо от характера прогноза. Тяжелые дебюты у всех больных встречались редко практически с одинаковой частотой (табл. 2).

Пульс-терапию ГКТ на этапе дебютов получили всего 12 (13,2 %) больных: при неопределенном прогнозе РТ — 9 (32,1 %), при неопределенном прогнозе ВПТ — 3 (10,0 %), при неблагоприятном прогнозе ВПТ — 8 (20,0 %). Опыт применения ГКТ в дебютах, несмотря на низкий процент больных, обусловленный несвоевременной постановкой диагноза РС, доказал высокую эффективность при неопределенном прогнозе РТ и ВПТ. На фоне первого курса ГКТ-терапии происходил быстрый и значительный регресс неврологической симптоматики с выходом в полноценную клиническую ремиссию. В группе с неблагоприятным прогнозом ВПТ выход из дебютов, несмотря на прием ГКТ, как правило, носил затяжной характер, сопровождался минимальным регрессом неврологического дефицита с исходом в неполную клиническую ремиссию.

Средняя продолжительность ремиссии после дебюта во всех группах, независимо от приема ГКТ, а также в группах больных, не принимавших ГКТ, не выявила достоверных различий (табл. 3). В группах больных с неопределенным прогнозом РТ и ВПТ после приема ГКТ ремиссия после дебюта характеризовалась большей продолжительностью по сравнению с группами больных, не принимавших ГКТ при этих типах течения ( $p > 0,05$ ). При неблагоприятном прогнозе ВПТ под влиянием ГКТ-терапии ремиссия после дебюта оказалась достоверно короче, чем у больных без приема ГКТ и в группах с неопределенным прогнозом РТ и ВПТ. Подобная парадоксальная реакция на введение гормонов, проявившаяся уже на начальном этапе заболева-

**Таблица 1. Возраст и длительность заболевания при РТ и ВПТ РС с разным характером прогноза (в годах),  $M \pm m$**

Показатель	Неопределенный прогноз при РТ (n = 28)	Неопределенный прогноз при ВПТ (n = 30)	Неблагоприятный прогноз при ВПТ (n = 40)
Средний возраст	39,2 ± 2,0 <sup>1,2</sup> (21–54)	46,5 ± 2,8 <sup>1</sup> (33–61)	45,3 ± 2,3 <sup>2</sup> (28–67)
Средняя длительность болезни	9,5 ± 1,2 <sup>3,4</sup> (3–21)	23,5 ± 2,5 <sup>3,5</sup> (11–34)	16,1 ± 2,1 <sup>4,5</sup> (3,5–30)
Средний возраст дебюта	29,5 ± 2,1 <sup>6</sup> (14–49)	23,0 ± 2,2 <sup>6,7</sup> (14–33)	29,2 ± 1,8 <sup>7</sup> (14–44)

**Примечания:**  $n$  — количество больных;  $M$  — среднее значение показателя;  $m$  — среднеквадратичное отклонение показателя; <sup>1</sup> —  $p < 0,05$  — средний возраст при неопределенном прогнозе при РТ и ВПТ; <sup>2</sup> —  $p < 0,05$  — средний возраст при неопределенном прогнозе при РТ и неблагоприятном прогнозе ВПТ; <sup>3</sup> —  $p < 0,05$  — средняя длительность болезни при неопределенном прогнозе РТ и ВПТ; <sup>4</sup> —  $p < 0,05$  — средняя длительность болезни при неопределенном прогнозе РТ и неблагоприятном прогнозе ВПТ; <sup>5</sup> —  $p < 0,05$  — средняя длительность болезни при неопределенном и неблагоприятном прогнозе ВПТ; <sup>6</sup> —  $p < 0,05$  — средний возраст дебюта при неопределенном прогнозе РТ и ВПТ; <sup>7</sup> —  $p < 0,05$  — средний возраст дебюта при неопределенном и неблагоприятном прогнозе ВПТ.

Таблица 2. Частота дебютов разной степени тяжести при РТ и ВПТ РС с разным характером прогноза (в процентах),  $M \pm m$ 

Показатель	Неопределенный прогноз при РТ (n = 28)	Неопределенный прогноз при ВПТ (n = 30)	Неблагоприятный прогноз при ВПТ (n = 40)
Легкие дебюты	57,2 ± 9,3 <sup>1,2,6,7</sup>	20,0 ± 7,3 <sup>1,3,9</sup>	35,0 ± 7,5 <sup>2,3,11,12</sup>
Средней тяжести дебюты	35,7 ± 9,0 <sup>4,5,6,8</sup>	70,0 ± 8,4 <sup>4,9,10</sup>	55,0 ± 7,9 <sup>5,11,13</sup>
Тяжелые дебюты	7,1 ± 4,8 <sup>7,8</sup>	10,0 ± 5,5 <sup>10</sup>	10,0 ± 4,7 <sup>12,13</sup>

**Примечания:**  $n$  — количество больных;  $M$  — среднее значение показателя;  $m$  — среднеквадратичное отклонение показателя; <sup>1</sup> —  $p < 0,05$  — при неопределенном прогнозе РТ и ВПТ; <sup>2</sup> —  $p < 0,05$  — при неопределенном прогнозе РТ и неблагоприятном прогнозе ВПТ; <sup>3</sup> —  $p < 0,05$  — при неопределенном и неблагоприятном прогнозе ВПТ; <sup>4</sup> —  $p < 0,05$  — при неопределенном прогнозе РТ и ВПТ; <sup>5</sup> —  $p < 0,05$  — при неопределенном прогнозе РТ и неблагоприятном прогнозе ВПТ; <sup>6</sup> —  $p < 0,05$  — между легкими и средней тяжести дебютами при неопределенном прогнозе РТ; <sup>7</sup> —  $p < 0,05$  — между легкими и тяжелыми дебютами при неопределенном прогнозе РТ; <sup>8</sup> —  $p < 0,05$  — между дебютами средней тяжести и тяжелыми при неопределенном прогнозе РТ; <sup>9</sup> —  $p < 0,05$  — между легкими и средней тяжести дебютами при неопределенном прогнозе ВПТ; <sup>10</sup> —  $p < 0,05$  — между средней тяжести и тяжелыми дебютами при неопределенном прогнозе ВПТ; <sup>11</sup> —  $p < 0,05$  — между легкими и средней тяжести дебютами при неблагоприятном прогнозе ВПТ; <sup>12</sup> —  $p < 0,05$  — между легкими и тяжелыми дебютами при неблагоприятном прогнозе ВПТ; <sup>13</sup> —  $p < 0,05$  — между средней тяжести и тяжелыми дебютами при неблагоприятном прогнозе ВПТ.

ния у этой группы больных, может свидетельствовать об исходной резистентности к ГКТ и служить в качестве клинического прогностического маркера дальнейшего неблагоприятного течения заболевания (табл. 3).

Клинические исследования свидетельствуют о том, что длительность и особенности течения РЭ играют ключевую роль в процессе трансформации РТ в ВПТ. Для запуска и реализации этого процесса необходима сложная избирательная структурная реорганизация клинических показателей на РЭ, ведущее значение среди которых принадлежит тяжести рецидивов. Учащение тяжелых рецидивов в процессе течения РЭ неизбежно создает риск ближайшей трансформации РТ в ВПТ [15, 16]. При этом необходимо учитывать, что процесс формирования вторичного прогрессирования происходит двумя путями. Первый путь встречается чаще, включает РЭ различной продолжительности, который начинается вслед за ремиссией после дебюта. Этот путь расценивается как более благоприятный, поскольку наличие РЭ временно препятствует формированию этапа вторичного прогрессирования. Второй путь возникает реже и следует непосредственно вслед за ремиссией после дебюта, минуя РЭ. Этот путь, как правило, приводит к дальнейшему неблагоприятному

течению заболевания с ускоренным формированием стойкого неврологического дефицита в связи с дальнейшим прогрессированием.

У всех больных с неопределенным прогнозом ВПТ (30 человек) наблюдался первый путь развития вторичного прогрессирования. У больных с неблагоприятным прогнозом ВПТ первый путь (с наличием РЭ) встречался в 28 случаях, а второй путь (без РЭ) — в 12 случаях.

РЭ по своей продолжительности подразделяется на короткий (от 2 до 5 лет), умеренный (от 5 до 8 лет) и длительный (более 8 лет). При неопределенном прогнозе РТ (6,8 ± 0,8 года) и неблагоприятном прогнозе ВПТ (7,8 ± 5,4 года) длительность РЭ не имела принципиальных различий и достоверно уступала аналогичному показателю при неопределенном прогнозе ВПТ (13,0 ± 2,4 года).

На момент оценки эффективности лечения при неопределенном прогнозе РТ РЭ был короче по сравнению с неопределенным прогнозом при ВПТ в связи с его незавершенным характером, а следовательно, отсутствием непосредственной угрозы трансформации во вторичное прогрессирование. При неблагоприятном прогнозе ВПТ укорочение продолжительности РЭ было обусловлено ускоренным формированием вторичного

Таблица 3. Длительность ремиссии после дебюта под влиянием первого курса ГКТ-терапии у больных с РТ и ВПТ РС с разным характером прогноза (в годах),  $M \pm m$ 

Показатель	Длительность ремиссии после дебюта		
	Неопределенный прогноз при РТ (n = 28)	Неопределенный прогноз при ВПТ (n = 30)	Неблагоприятный прогноз при ВПТ (n = 40)
Общая группа больных	2,9 ± 0,7	3,9 ± 0,6	2,6 ± 0,7
Группа больных после приема ГКТ	3,5 ± 1,3 <sup>1</sup>	5,3 ± 2,4 <sup>2</sup>	0,4 ± 0,1 <sup>1,2</sup>
Группа больных без приема ГКТ	2,6 ± 0,8	3,2 ± 0,6	3,1 ± 0,6

**Примечания:**  $n$  — количество больных;  $M$  — среднее значение показателя;  $m$  — среднеквадратичное отклонение показателя; <sup>1</sup> —  $p < 0,05$  — между неопределенным прогнозом РТ и неблагоприятным прогнозом ВПТ; <sup>2</sup> —  $p < 0,05$  — при разном прогнозе в группах больных ВПТ.

прогрессирования, в том числе за счет недостаточной эффективности лечения.

Неврологическая симптоматика в периоды экзацербаций на РЭ затрагивала ведущие функциональные системы с преобладанием пирамидного и мозжечкового синдромов. Как правило, рецидивы разной степени тяжести (легкие, средней тяжести и тяжелые) чередовались между собой у подавляющего большинства больных по мере течения РЭ. Легкие рецидивы характеризовались быстрыми темпами формирования клинической симптоматики, короткой продолжительностью (не более 3–4 недель), моно- или олигосиндромной симптоматикой с минимальными признаками быстро регрессирующего неврологического дефицита. При рецидивах средней тяжести преобладала олиго- или полисиндромная симптоматика, преимущественно развивающаяся постепенными темпами, формирование умеренного неврологического дефицита с замедленными темпами его регресса (до 2 и более месяцев) с выходом в неполную клиническую ремиссию. Для тяжелых рецидивов были характерны замедленные темпы формирования выраженной полисиндромной симптоматики с последующим частичным и дифференцированным для разных функциональных систем регрессом и замедленным выходом (в течение 3 и более месяцев) в короткие и неполные клинические ремиссии.

Общее количество рецидивов на РЭ для всех групп больных составило 503, в том числе у 28 больных при неопределенном прогнозе РТ — 139 (27,6 %), у 30 больных при неопределенном прогнозе ВПТ — 204 (40,2 %), у 28 больных при неблагоприятном прогнозе ВПТ — 162 (32,2 %).

Среднее число рецидивов, приходящихся на каждого больного, составило 4,9 при неопределенном прогнозе РТ, 6,7 — при неопределенном прогнозе ВПТ и 5,8 — при неблагоприятном прогнозе ВПТ. Преобладание рецидивов при неопределенном прогнозе ВПТ по сравнению с двумя другими группами больных было обусловлено большей продолжительностью РЭ при этом типе течения ( $p < 0,05$ ). Средняя частота рецидивов на РЭ (СЧР — отношение количества рецидивов к длительности РЭ) не имела достоверных различий между исследуемыми группами больных. При неопределенном прогнозе РТ СЧР составила  $0,9 \pm 0,1$ ; при неопределенном прогнозе ВПТ —  $0,8 \pm 0,2$ ; при неблагоприятном прогнозе ВПТ —  $1,1 \pm 0,2$ . Однако инфор-

мативность показателя СЧР оказалась недостаточной в связи со значительным диапазоном его колебаний для каждого больного (от 0,1 до 2,8).

Проведенный анализ показал, что у всех больных, независимо от типа течения и характера прогноза, уменьшение величины СЧР ( $< 1,0$ ) свидетельствовало о сокращении числа рецидивов и удлинении РЭ; возрастание величины СЧР ( $> 1,0$ ) происходило при частых рецидивах и короткой продолжительности РЭ. Наиболее выраженные различия между величинами СЧР были получены в группах больных с неопределенным и неблагоприятным прогнозом ВПТ ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Это положение подтверждается данными, полученными при анализе средней продолжительности РЭ в зависимости от величины СЧР. Во всех группах больных, независимо от характера прогноза, длительность РЭ при СЧР  $< 1,0$  была достоверно выше, чем при величине СЧР  $> 1,0$ .

Наиболее выраженные различия между длительностью РЭ при СЧР  $< 1,0$  и СЧР  $> 1,0$  были получены при неблагоприятном прогнозе ВПТ (табл. 5).

Следовательно, увеличение такого интегрального показателя, как СЧР, характеризующего взаимоотношения между количеством рецидивов и длительностью РЭ, является достоверным клинико-прогностическим маркером дальнейшего неблагоприятного течения заболевания.

Анализ частоты рецидивов разной степени тяжести показал достоверное преобладание рецидивов средней тяжести у всех групп больных по сравнению с тяжелыми ( $p < 0,05$ ) и тенденцию к преобладанию над легкими рецидивами ( $p > 0,05$ ). В свою очередь, частота легких рецидивов достоверно превышала частоту тяжелых ( $p < 0,05$ ) только в группах больных с неопределенным прогнозом РТ и ВПТ. При неблагоприятном прогнозе ВПТ преобладание рецидивов средней тяжести сопровождалось возрастанием числа тяжелых и сокращением легких рецидивов по сравнению с больными с неопределенным прогнозом при РТ и ВПТ (табл. 6).

Анализ зависимости тяжести рецидивов от величины СЧР в каждой группе больных показал, что уменьшение этого показателя ( $< 1,0$ ) при неопределенном прогнозе РТ сопровождается достоверным преобладанием легких и средней тяжести рецидивов, сопоставимых по частоте между собой, над

**Таблица 4. Характеристика средней частоты рецидивов на РЭ при РТ и ВПТ РС с разным характером прогноза на фоне повторных курсов ГКТ,  $M \pm m$**

Средний показатель СЧР	Неопределенный прогноз при РТ (n = 28)	Неопределенный прогноз при ВПТ (n = 30)	Неблагоприятный прогноз при ВПТ (n = 28)
$< 1,0$	$0,6 \pm 0,3$	$0,4 \pm 0,2^1$	$0,6 \pm 0,1^2$
$> 1,0$	$1,5 \pm 0,9$	$1,7 \pm 0,5^1$	$1,6 \pm 0,9^2$

**Примечания:**  $n$  — количество больных;  $M$  — среднее значение показателя;  $m$  — среднеквадратичное отклонение показателя; <sup>1</sup> —  $p < 0,05$  — различия при СЧР  $< 1,0$  и СЧР  $> 1,0$  при неопределенном прогнозе ВПТ; <sup>2</sup> —  $p < 0,05$  — различия при СЧР  $< 1,0$  и СЧР  $> 1,0$  при неблагоприятном прогнозе ВПТ.

Таблиця 5. Характеристика длительности РЭ с учетом средней частоты рецидивов (СЧР) при РТ и ВПТ РС с разным характером прогноза (в годах),  $M \pm t$ 

Показатель	Неопределенный прогноз при РТ (n = 28)	Неопределенный прогноз при ВПТ (n = 30)	Неблагоприятный прогноз при ВПТ (n = 28)
< 1,0	8,5 ± 1,4 <sup>1,4,5</sup>	16,2 ± 0,7 <sup>2,4</sup>	13,3 ± 3,5 <sup>3,5</sup>
> 1,0	4,2 ± 1,1 <sup>1</sup>	5,6 ± 1,4 <sup>2</sup>	2,3 ± 0,5 <sup>3</sup>

Примечания:  $n$  — количество больных;  $M$  — среднее значение показателя;  $t$  — среднеквадратичное отклонение показателя; <sup>1</sup> —  $p < 0,05$  — различия в длительности РЭ для СЧР < 1,0 и СЧР > 1,0 при неопределенном прогнозе РТ; <sup>2</sup> —  $p < 0,05$  — различия в длительности РЭ для СЧР < 1,0 и СЧР > 1,0 при неопределенном прогнозе ВПТ; <sup>3</sup> —  $p < 0,05$  — различия в длительности РЭ для СЧР < 1,0 и СЧР > 1,0 при неблагоприятном прогнозе ВПТ; <sup>4</sup> —  $p < 0,05$  — различия в длительности РЭ для СЧР < 1,0 в группах с неопределенным прогнозом РТ и ВПТ; <sup>5</sup> —  $p < 0,05$  — различия в длительности РЭ для СЧР < 1,0 в группах с неопределенным прогнозом РТ и неблагоприятным прогнозом ВПТ.

тяжелыми. В группе с неопределенным прогнозом ВПТ рецидивы средней тяжести встречались чаще легких ( $p < 0,05$ ), а тяжелые рецидивы — достоверно реже, чем средней тяжести и тяжелые. В группе с неблагоприятным прогнозом ВПТ частота легких и тяжелых рецидивов была сопоставима между собой ( $p > 0,05$ ) и достоверно уступала рецидивам средней степени тяжести. Сравнительная оценка частоты рецидивов разной степени тяжести между группами показала достоверное преобладание легких рецидивов при неопределенном прогнозе РТ по сравнению с больными ВПТ; отсутствие различий в частоте рецидивов средней тяжести во всех группах больных; достоверное преобладание тяжелых рецидивов при неблагоприятном прогнозе ВПТ по сравнению с неопределенным прогнозом РТ (табл. 7).

При СЧР > 1,0 в группах с неопределенным прогнозом РТ и ВПТ рецидивы средней тяжести преобладали над легкими ( $p < 0,05$ ), а легкие, в свою очередь, — над тяжелыми рецидивами ( $p < 0,05$ ). В группе с неблагоприятным прогнозом ВПТ на фоне резкого сокращения числа легких рецидивов наблюдалось достоверное преобладание рецидивов средней тяжести над тяжелыми. Сравнительный анализ частоты рецидивов разной степени тяжести между группами показал зна-

чительное сокращение легких и возрастание тяжелых рецидивов при неблагоприятном прогнозе ВПТ по сравнению с группами больных с неопределенным прогнозом РТ и ВПТ, а также отсутствие различий в частоте рецидивов средней тяжести во всех группах больных (табл. 7).

Таким образом, величина СЧР во всех исследуемых группах больных не влияла на возникновение рецидивов средней степени тяжести. При снижении СЧР < 1,0 число легких рецидивов возрастало при более благоприятном течении заболевания (неопределенный прогноз при РТ), тогда как при увеличении СЧР > 1,0 число легких рецидивов резко снижалось, а тяжелых — возрастало в группе с наиболее неблагоприятным течением заболевания (неблагоприятный прогноз ВПТ).

На РЭ первый курс ГКТ-терапии получили 19 из 28 больных с неопределенным прогнозом РТ, 27 из 30 больных с неопределенным прогнозом ВПТ и 20 из 28 больных с неблагоприятным прогнозом ВПТ. Остальные 12 из 40 больных этой группы в связи с отсутствием РЭ (2-й путь формирования вторичного прогрессирования) впервые получили пульс-терапию ГКТ на этапе вторичного прогрессирования.

Таблиця 6. Характеристика тяжести рецидивов на РЭ при РТ и ВПТ РС с разным характером прогноза на фоне повторных курсов ГКТ,  $M \pm t$ 

Тяжесть рецидивов на РЭ	Неопределенный прогноз при РТ (n = 28)		Неопределенный прогноз при ВПТ (n = 30)		Неблагоприятный прогноз при ВПТ (n = 28)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Легкие	50	35,9 ± 9,1 <sup>1</sup>	68	33,4 ± 8,6 <sup>2</sup>	34	20,9 ± 6,4 <sup>5</sup>
Средней тяжести	72	51,9 ± 9,4 <sup>3</sup>	106	51,9 ± 9,1 <sup>4</sup>	84	51,8 ± 7,9 <sup>5,6</sup>
Тяжелые	17	12,2 ± 6,2 <sup>1,3,7</sup>	30	14,7 ± 6,5 <sup>2,4</sup>	44	27,1 ± 7,0 <sup>6,7</sup>

Примечания:  $n$  — количество больных;  $M$  — среднее значение показателя;  $t$  — среднеквадратичное отклонение показателя; <sup>1</sup> —  $p < 0,05$  — между легкими и тяжелыми рецидивами при неопределенном прогнозе РТ; <sup>2</sup> —  $p < 0,05$  — между легкими и тяжелыми рецидивами при неопределенном прогнозе ВПТ; <sup>3</sup> —  $p < 0,05$  — между рецидивами средней тяжести и тяжелыми при неопределенном прогнозе РТ; <sup>4</sup> —  $p < 0,05$  — между рецидивами средней тяжести и тяжелыми при неопределенном прогнозе ВПТ; <sup>5</sup> —  $p < 0,05$  — между легкими и средней тяжести рецидивами при неблагоприятном прогнозе ВПТ; <sup>6</sup> —  $p < 0,05$  — между рецидивами средней тяжести и тяжелыми при неблагоприятном прогнозе ВПТ; <sup>7</sup> —  $p < 0,05$  — между тяжелыми рецидивами при неопределенном прогнозе РТ и неблагоприятном прогнозе ВПТ.

Во всех группах больных, перенесших 503 рецидива, было проведено 267 курсов ГКТ-терапии (53,1 % больных), в том числе:

— при неопределенном прогнозе РТ — у 64,0 % больных (89 курсов — 72 при рецидивах средней тяжести и 17 при тяжелых);

— при неопределенном прогнозе ВПТ — у 59,2 % больных (96 курсов — 66 при рецидивах средней тяжести и 30 при тяжелых);

— при неблагоприятном прогнозе ВПТ — у 40,6 % больных (82 курса — 38 при рецидивах средней тяжести и 44 при тяжелых).

Таким образом, во всех исследуемых группах ГКТ-терапии на РЭ не применялась при легких рецидивах, но охватывала всех больных с тяжелыми рецидивами, а при неопределенном прогнозе РТ — также больных с рецидивами средней степени тяжести. В отличие от РТ, при будущем ВПТ пульс-терапия ГКТ применялась при рецидивах средней степени тяжести лишь у части больных — 68,7 % при неопределенном и 46,3 % при неблагоприятном прогнозе (табл. 6).

Нарушение протокола, предусматривающего назначение гормональной терапии при всех рецидивах, независимо от их тяжести, способствовало учащению и утяжелению рецидивов, накоплению остаточного неврологического дефицита, сокращению продолжительности РЭ, повышению риска трансформации РЭ во вторичное прогрессирование. В первую очередь подобное развитие событий происходило у больных с

клинической симптоматикой, указывающей на неблагоприятное течение заболевания.

В исследуемых группах больных, под влиянием курсов ГКТ-терапии, анализ регресса неврологического дефицита в каждой функциональной системе выявил как общие закономерности, так и существенные индивидуальные различия, что позволило условно выделить «хорошо управляемые» и «плохо управляемые» симптомы. При пирамидном синдроме обратному развитию в первую очередь подвергались нарушения тонуса по спастическому типу, тогда как восстановление силы в ногах зависело от тяжести парезов. В рамках мозжечково-атактического синдрома к «хорошо управляемым» симптомам следует отнести уменьшение амплитуды горизонтального нистагма и шаткости при ходьбе, а также улучшение выполнения пальценосовой пробы. Значительно реже обратному развитию подвергались выполнение коленно-пяточной пробы и статическая атаксия в пробе Ромберга. Регресс чувствительных нарушений происходил дифференцированно и зависел от их характера. Наиболее «управляемыми симптомами» являлись нарушения болевой чувствительности и астереогноз, тогда как нормализация проприоцептивной и температурной чувствительности происходила медленно и, как правило, частично. При стволовых нарушениях существенному регрессу чаще подвергались вестибулярный синдром, вертикальный нистагм, нарушения функции лицевой мускулатуры как следствие поражения лицевого нерва;

**Таблица 7. Сравнительная частота рецидивов разной степени тяжести на РЭ в зависимости от величины СЧР при РТ и ВПТ РС с разным характером прогноза (в процентах),  $M \pm m$**

Тяжесть рецидивов	Неопределенный прогноз при РТ (n = 28)		Неопределенный прогноз при ВПТ (n = 30)		Неблагоприятный прогноз при ВПТ (n = 28)	
	СЧР < 1,0	СЧР > 1,0	СЧР < 1,0	СЧР > 1,0	СЧР < 1,0	СЧР > 1,0
Легкие	43,6 ± 5,9 <sup>1,7</sup>	27,9 ± 5,4 <sup>10,12,19</sup>	30,0 ± 4,2 <sup>3,7</sup>	38,1 ± 5,3 <sup>13,15</sup>	29,6 ± 4,4 <sup>5</sup>	3,7 ± 0,7 <sup>16,18,19</sup>
Средней тяжести	46,9 ± 5,9 <sup>2</sup>	56,0 ± 6,0 <sup>1,10,11</sup>	52,5 ± 4,6 <sup>3,4</sup>	51,2 ± 5,9 <sup>13,14</sup>	48,2 ± 4,8 <sup>5,6</sup>	59,3 ± 6,7 <sup>16,17</sup>
Тяжелые	9,5 ± 3,6 <sup>1,2,8,9</sup>	16,1 ± 4,4 <sup>11,12,20</sup>	17,5 ± 3,5 <sup>4,8</sup>	10,7 ± 3,4 <sup>14,15,21</sup>	22,2 ± 3,9 <sup>6,9</sup>	37,0 ± 6,6 <sup>17,18,20,21</sup>

**Примечания:** *n* — количество больных; *M* — среднее значение показателя; *m* — среднеквадратичное отклонение показателя;  $p < 0,05$  при СЧР < 1,0: <sup>1</sup> — между легкими и тяжелыми рецидивами при неопределенном прогнозе РТ; <sup>2</sup> — между средней тяжести и тяжелыми рецидивами при неопределенном прогнозе РТ; <sup>3</sup> — между легкими и средней тяжести рецидивами при неопределенном прогнозе ВПТ; <sup>4</sup> — между средней тяжести и тяжелыми рецидивами при неопределенном прогнозе ВПТ; <sup>5</sup> — между средней тяжести и тяжелыми рецидивами при неблагоприятном прогнозе ВПТ; <sup>6</sup> — между средней тяжести и тяжелыми рецидивами при неблагоприятном прогнозе ВПТ; <sup>7</sup> — между легкими рецидивами в группах с неопределенным прогнозом РТ и ВПТ; <sup>8</sup> — между тяжелыми рецидивами в группах с неопределенным прогнозом РТ и ВПТ; <sup>9</sup> — между тяжелыми рецидивами в группах с неопределенным прогнозом РТ и неблагоприятным прогнозом ВПТ;  $p < 0,05$  при СЧР > 1,0: <sup>10</sup> — между легкими и средней тяжести рецидивами при неопределенном прогнозе РТ; <sup>11</sup> — между рецидивами средней тяжести и тяжелыми при неопределенном прогнозе РТ; <sup>12</sup> — между легкими и тяжелыми рецидивами при неопределенном прогнозе РТ; <sup>13</sup> — между легкими и средней тяжести рецидивами при неопределенном прогнозе ВПТ; <sup>14</sup> — между рецидивами средней тяжести и тяжелыми при неопределенном прогнозе ВПТ; <sup>15</sup> — между легкими и тяжелыми рецидивами при неопределенном прогнозе ВПТ; <sup>16</sup> — между легкими и средней тяжести рецидивами при неблагоприятном прогнозе ВПТ; <sup>17</sup> — между рецидивами средней тяжести и тяжелыми при неблагоприятном прогнозе ВПТ; <sup>18</sup> — между легкими и тяжелыми рецидивами при неблагоприятном прогнозе ВПТ; <sup>19</sup> — между легкими рецидивами при неопределенном прогнозе РТ и неблагоприятном прогнозе ВПТ; <sup>20</sup> — между тяжелыми рецидивами при неопределенном прогнозе РТ и неблагоприятном прогнозе ВПТ; <sup>21</sup> — между тяжелыми рецидивами при неопределенном и неблагоприятном прогнозах ВПТ.

**Таблица 8. Зависимость средней длительности ремиссий после первого курса ГКТ-терапии от продолжительности РЭ при РТ и ВПТ РС с разным характером прогноза (в годах)**

Длительность РЭ	Средняя длительность ремиссий		
	Неопределенный прогноз при РТ (n = 19)	Неопределенный прогноз при ВПТ (n = 27)	Неблагоприятный прогноз при ВПТ (n = 20)
Короткий (от 2 до 5 лет)	0,9	–	0,5
Умеренный (от 5 до 8 лет)	1,7	0,5	1,0
Длительный (более 8 лет)	1,8	4,5	1,2

реже — разнообразные глазодвигательные нарушения. Сфинктерные нарушения в зависимости от степени их декомпенсации, как правило, подвергались частичному регрессу со значительными индивидуальными различиями.

Таким образом, анализ эффективности пульс-терапии ГКТ свидетельствует о том, что на РЭ при рецидивах разной степени тяжести формировался синдром диссоциаций с избирательным и дифференцированным регрессом клинической симптоматики в отдельных функциональных системах с выходом в ремиссии различной полноты и продолжительности в зависимости от дальнейшего прогноза [17].

Средняя длительность ремиссий (СДР) на РЭ после первого курса ГКТ-терапии была наиболее продолжительной при неопределенном прогнозе ВПТ ( $3,8 \pm 1,3$  года) ( $p < 0,05$ ) по сравнению с неопределенным прогнозом РТ ( $2,1 \pm 0,4$  года) и особенно с неблагоприятным прогнозом ВПТ ( $0,8 \pm 0,1$  года).

По своей продолжительности ремиссии после первого курса ГКТ-терапии на РЭ подразделялись на короткую (до 1 года), умеренную (от 1 до 2 лет) и длительную (более 2 лет). При неопределенном прогнозе РТ достоверно преобладали ремиссии умеренной продолжительности ( $52,6 \pm 11,4$  %) по сравнению с короткими ( $26,4 \pm 10,1$  %) и длительными ремиссиями ( $21,0 \pm 9,3$  %); при неопределенном прогнозе ВПТ достоверных различий в частоте возникновения ремиссий разной продолжительности выявлено не было (короткие —  $33,3 \pm 9,1$  %, умеренной продолжительности —  $37,1 \pm 9,3$  %, длительные —  $29,6 \pm 8,8$  %); при неблагоприятном прогнозе ВПТ длительные ремиссии отсутствовали, а ремиссии умеренной продолжительности ( $70,0 \pm 10,2$  %) достоверно преобладали над короткими ( $30,0 \pm 10,2$  %).

Таким образом, после первого курса ГКТ-терапии ремиссии умеренной продолжительности достоверно преобладали при неблагоприятном прогнозе ВПТ, тогда как короткие ремиссии во всех группах и длительные при неопределенном прогнозе у больных РТ и ВПТ по своей частоте не имели достоверных различий.

Неоднозначный характер взаимоотношений был отмечен при анализе продолжительности РЭ и СДР после первого курса ГКТ. При неопределенном прогнозе РТ короткая (при ее отсутствии в группе больных с неопределенным прогнозом ВПТ) и умеренная продолжительность РЭ характеризовалась увеличением

СДР, тогда как при неопределенном прогнозе ВПТ длительный РЭ сопровождался продолжительной СДР (табл. 8).

Оценка эффективности лечения на данном этапе исследования была проведена только в группе больных с неопределенным прогнозом РТ, для которых отсутствовала непосредственная угроза риска трансформации РЭ в этап вторичного прогрессирования.

Ведущим критерием эффективности лечения у больных с неопределенным прогнозом РТ явилась сравнительная оценка длительности ремиссий и динамика баллов по шкале инвалидизации EDSS после первого и перед последним курсами ГКТ.

Согласно полученным данным, средняя длительность ремиссии после первого курса ГКТ-терапии была достоверно продолжительнее, чем в конце исследования перед последним курсом (соответственно  $2,1 \pm 0,4$  года при диапазоне колебаний от 6 месяцев до 10 лет и  $1,5 \pm 0,1$  года при диапазоне колебаний от 4 месяцев до 3 лет). Это свидетельствует о том, что под влиянием повторных курсов гормональной терапии происходит постепенное угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с формированием стероидной зависимости, вследствие которой повышается риск трансформации РТ в ВПТ у части больных с неопределенным прогнозом РТ. В пользу указанного положения свидетельствует постепенное нарастание остаточного неврологического дефицита по мере течения РЭ. По данным шкалы инвалидизации EDSS, неврологический дефицит к концу исследования в среднем возрос с  $2,1 \pm 1,1$  балла после первого (диапазон колебаний от 1,0 до 3,0 балла) до  $3,5 \pm 0,7$  балла перед последним курсами ГКТ-терапии (диапазон колебаний от 2,0 до 4,5 балла).

Отрицательная динамика баллов по шкале EDSS частично отразилась и на таком интегральном показателе, как скорость прогрессирования (сумма разницы баллов по шкале инвалидизации EDSS между первым и перед последним курсами ГКТ для каждого больного по отношению к общему количеству больных), которая составила 1,1, несмотря на повторные курсы лечения.

Вместе с тем у большинства больных с неопределенным прогнозом РТ продолжение РЭ с чередованием рецидивов разной степени тяжести на фоне повторных курсов ГКТ-терапии свидетельствует о сохранности компенсаторных резервов в отличие от больных с ВПТ, у которых гормональная терапия на РЭ

не предотвратила трансформацию во вторичное прогрессирование.

Проведенный клинический анализ течения дебютов и РЭ у больных с неопределенным прогнозом РТ позволил выделить две категории эффективности лечения — высокую и умеренную.

Высокая эффективность была получена у 17 больных, для которых отсутствовала непосредственная угроза трансформации в ВПТ, а величина СЧР составила менее 1,0. Это проявлялось уменьшением частоты и тяжести рецидивов, более продолжительными клиническими ремиссиями между рецидивами с минимальным неврологическим дефицитом.

Умеренная эффективность была выявлена у 11 человек с СЧР > 1,0. К этой категории эффективности были отнесены больные, для которых также отсутствовала непосредственная угроза трансформации во вторичное прогрессирование. Однако структура тяжести рецидивов у этих больных, в отличие от больных с высокой эффективностью лечения, характеризовалась преобладанием рецидивов средней тяжести (чаще) и тяжелых (реже), а их купирование сопровождалось выходом в неполные клинические ремиссии с умеренным и стабильным остаточным неврологическим дефицитом.

Больные с неопределенным и неблагоприятным прогнозом ВПТ продолжали получать повторные курсы ГКТ-терапии после трансформации РЭ в ВПТ. Поэтому оценка эффективности лечения у этих групп больных будет проведена на следующем этапе исследования (сообщение II).

## Выводы

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о том, что под влиянием пульс-терапии ГКТ клинические показатели, характеризующие течение дебютов и РЭ, претерпевают сложную системную реорганизацию. Эффективность лечения на исследуемых временных этапах заболевания (в дебютах, в ремиссии после дебюта и на РЭ) определяется типом течения и характером прогноза.

Проведенный анализ течения указанных этапов заболевания свидетельствует о том, что наиболее эффективной гормональная терапия оказалась при неопределенном прогнозе РТ. Для этой группы больных было выделено две категории эффективности лечения: высокая (у 17 человек) и умеренная (у 11 человек).

Критериями эффективности лечения служила положительная динамика большинства клинических показателей. Она проявлялась быстрым и полноценным регрессом неврологической симптоматики в дебютах, увеличением продолжительности ремиссии после дебюта, уменьшением частоты и тяжести рецидивов на РЭ, увеличением числа больных с величиной СЧР < 1,0, сохранением минимального неврологического дефицита, низкой скоростью прогрессирования, нерезкой отрицательной динамикой баллов по шкале инвалидизации EDSS. В результате указанной реорганизации продлевалась длительность РЭ и предотвращалась непосредственная угроза трансформации РТ в ВПТ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## Список литературы

1. Завалишин И.А. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики [Текст] / И.А. Завалишин, В.И. Головкин. — М.: Детская книга, 2000. — 640 с.
2. Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы [Текст]: пер. с англ. / Под ред. А. Томпсона, К. Полмана, Р. Холфельда. — СПб.: Политехника, 2001. — 422 с.
3. Frohman E.M. Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis [Text] / E.M. Frohman, M.K. Racke, C.S. Raine // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — № 354(9). — P. 942-55.
4. Жученко Т.Д. Лечение рассеянного склероза: обзор [Текст] / Т.Д. Жученко, И.А. Завалишин // *Неврологический журнал.* — 1996. — № 1. — С. 37-43.
5. Гусев Е.И. Рассеянный склероз [Текст] / Е.И. Гусев, Т.Л. Демина, А.И. Бойко. — М.: Нефть-газ, 1997. — 464 с.
6. Левин О.С. Иммуноterapia рассеянного склероза [Текст] / О.С. Левин // *Российский медицинский журнал.* — 2001. — № 6. — С. 48-52.
7. Miller R.H. Regulation of oligodendrocyte development in the vertebrate CNS [Text] / R.H. Miller // *Prog. Neurobiol.* — 2002 Aug. — № 67(6). — P. 451-67.
8. Гусев Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания [Текст] / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. — М.: Миклош, 2004. — 540 с.
9. Гусев Е.И. Рассеянный склероз: от изучения иммунопато-генеза к новым методам лечения [Текст] / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко. — М.: Губернская медицина, 2001. — 128 с.
10. Lassman H. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy [Text] / H. Lassman, W. Bruc, C. Lucchinetti // *Trends. Mol. Med.* — 2001. — № 7. — P. 151-121.
11. Compston A.C. The pathogenesis and basis for treatment in multiple sclerosis [Text] / A.C. Compston // *Lin. Neurol. Neurosurg.* — 2004. — № 106. — 246.
12. Alam S.M. Newman Methylprednisolone in multiple sclerosis [Text] / S.M. Alam, T.M. Kyriakides, P.K. Lawdwn // *J. Neurol.* — 2008. — № 56. — P. 1219-1220.
13. Hughes R.A. Immunotherapy for multiple sclerosis [Text] / R.A. Hughes // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1994. — № 57(1). — P. 3-6.
14. Fowle C. Bladder dysfunction in multiple sclerosis: causes and treatment [Text] / C. Fowle // *MS Forum: the International MS Journal.* — 1995. — № 1(3). — P. 99-107.
15. Негреба Т.В. Сравнительная клиническая характеристика дебютов и этапов рецидивирования при рецидивирующем и вторично-прогредиентном течении рассеянного склероза [Текст] / Т.В. Негреба // *Український вісник психоневрології.* — 2004. — Т. 12, вып. 1(38). — С. 66-69.
16. Негреба Т.В. Течение и прогноз современных форм рассеянного склероза [Текст] / Т.В. Негреба // *Український вісник психоневрології.* — 2006. — Т. 14, вып. 1(46). — С. 44-46.
17. Марков Д.А. Рассеянный склероз [Текст] / Д.А. Марков, А.Л. Леонович. — М.: Медицина, 1976. — 296 с.

Получено 14.02.2018 ■

Волошина Н.П., Негреба Т.В., Василовський В.В., Пісоцька К.О., Ткачова Т.М., Черненко М.Є.  
 ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків, Україна

## Порівняльна ефективність гормональної пульс-терапії при рецидивуючому та вторинно-прогресивному типах перебігу розсіяного склерозу з різним характером прогнозу

### Повідомлення I

#### Ефективність гормональної пульс-терапії в дебюті та на рецидивуючому етапі при рецидивуючому та вторинно-прогресивному типах перебігу розсіяного склерозу з різним характером прогнозу

**Резюме.** Проведено дослідження ефективності пульс-терапії глюкокортикоїдами (ГКТ) в дебюті та на рецидивуючому етапі (РЕ) у 98 хворих з розсіяним склерозом (РС): 28 осіб (24 жінки і 4 чоловіки) з невизначеним прогнозом при рецидивуючому перебігу (РП) — 1-ша група; 30 осіб (21 жінка і 9 чоловіків) з невизначеним прогнозом при вторинно-прогресивному перебігу (ВПП) — 2-га група; 40 осіб (36 жінок і 4 чоловіки) з несприятливим прогнозом при ВПП — 3-тя група. Проводився облік наступних клінічних показників: вік, тривалість захворювання, вік дебюту, тяжкість дебютів, тривалість ремісії після дебюту, тривалість рецидивуючого етапу, тяжкість і число рецидивів на РЕ, середня частота рецидивів і тривалість ремісій на РЕ, ступінь інвалідації за шкалою EDSS. Проведено 287 курсів ГКТ-терапії: при невизначеному прогнозі РП — 98 (у дебютах — 9, на РЕ — 89); при невизначеному прогнозі ВПП — 99 (у дебютах — 3, на РЕ — 96); при несприятливому прогнозі ВПП — 90 (у дебютах — 8, на РЕ — 82). Клініко-діагностичні критерії ефективності лікування в усіх групах хворих включали динаміку регресу неврологічної симптоматики під впливом першого курсу ГКТ-терапії на етапі дебютів; порівняльну оцінку тривалості ремісії після дебюту при прийомі і без прийому ГКТ; середню частоту рецидивів на РЕ під впливом повторних курсів ГКТ-терапії; тривалість ремісій після 1-го курсу гормональної терапії; тривалість РЕ залежно від тривалості ремісій

після першого курсу ГКТ-терапії. У групі хворих з невизначеним прогнозом РП додатково враховувалися: тривалість ремісій перед останнім курсом ГКТ; швидкість прогресування на РЕ; динаміка балів за шкалою інвалідації EDSS після 1-го і перед останнім курсами ГКТ-терапії. Проведене дослідження показало, що в процесі лікування клінічні показники, що характеризують перебіг дебютів і РЕ, зазнають складної системної реорганізації залежно від типу перебігу та характеру прогнозу. Найбільш ефективною гормональна терапія виявилася при невизначеному прогнозі РП. Для цієї групи хворих було виділено дві категорії ефективності лікування: висока (у 17 осіб) і помірна (в 11 осіб). Критерієм ефективності лікування служила позитивна динаміка більшості клінічних показників. Вона проявлялася швидким і повноцінним регресом неврологічної симптоматики в дебютах, збільшенням тривалості ремісії після дебюту, зменшенням частоти і тяжкості рецидивів на РЕ, збільшенням числа хворих з величиною середньої частоти рецидивів < 1,0, збереженням мінімального неврологічного дефіциту, низькою швидкістю прогресування, нерізкою негативною динамікою балів за шкалою інвалідації EDSS. У результаті значеної реорганізації збільшувалась тривалість РЕ і відбувалося запобігання безпосередньої загрози трансформації РП у ВПП.

**Ключові слова:** розсіяний склероз; тип перебігу; прогноз; глюкокортикоїдна пульс-терапія; ефективність лікування

N.P. Voloshyna, T.V. Negreba, V.V. Vasylovsky, K.O. PISOtska, T.N. Tkacheva, M.Ye. Chernenko  
 State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",  
 Kharkiv, Ukraine

## Comparative efficacy of hormone pulse therapy in relapsing and secondary progressive multiple sclerosis with different prognosis

### Message 1

#### The efficacy of hormone pulse therapy during onset and at the relapse phase in relapsing and secondary progressive multiple sclerosis with different nature of prognosis

**Abstract.** We have studied the efficacy of pulse therapy with glucocorticoids (GCT) during onset and at the relapse phase in 98 patients with multiple sclerosis (MS): 28 of them (24 women and 4 men) with uncertain prognosis in relapsing course (RC) — group 1; 30 individuals (21 women and 9 men) with uncertain prognosis in secondary progressive course (SPC) — group 2, and 40 patients (36 women and 4 men) with unfavorable prognosis in SPC — group 3. We have recorded the following clinical indicators: the patient's age, the duration of disease, the age of onset, the severity of onsets, the duration of remission after onset, the duration of relapse phase, the severity and total number of relapses in relapse phase, the average incidence of relapses and duration of remissions in relapse phase, and the degree of disability according to the Expanded Disability Status Scale (EDSS). We have conducted 287 sessions of GCT: with uncertain prognosis for RC — 98 (onsets — 9, relapse phase — 89), with uncertain prognosis for SPC — 99 (onsets — 3, relapse phase — 96), with unfavorable prognosis for SPC — 90 (onsets — 8, relapse phase — 82). We have defined the clinical and diagnostic criteria to evaluate treatment effectiveness, they were as follows: the dynamics of regression of neurological symptoms under the influence of the first course of GCT at the stage of onset; the comparative evaluation of remission duration after the onset with and without administration of GCT; the mean incidence of relapses during the repeated courses of GCT at relapse phase; the duration of relapse phase

depending on the remission duration after the first course of GCT. In the group of patients with uncertain prognosis for RC, we have additionally taken into consideration the duration of remissions after the last course of GCT; the rate of progression at relapse phase and also the dynamics of disability score according to the EDSS after the first and before the last course of GCT. The study showed that during treatment, the clinical indicators characterizing the course of onsets and relapse phase undergo a complex systemic reorganization, depending on the type of course and the nature of the prognosis. Hormone therapy was most effective with uncertain prognosis in RC. There were identified two categories of treatment efficacy in this group: high (17 patients) and moderate (11 patients). We have determined the positive dynamics of most clinical indicators as the criteria for treatment effectiveness. They manifested by a rapid and complete regression of neurological symptoms in onsets, increase of remission duration after the onset, decrease in the incidence and severity of relapses in relapse phase, increase in the number of patients with average incidence of relapses < 1.0, persistent minimal neurological deficit, low rate of progression, inconsistent negative dynamics of scores on the EDSS scale. As a result of this reorganization, the duration of relapse phase was extended, and the immediate risk of RC transformation into SPC was prevented.

**Keywords:** multiple sclerosis; course of the disease; prognosis; pulse therapy with glucocorticoids; treatment efficacy