



Клинико-биохимические особенности рассеянного склероза в Тюменской области: анализ 492 случаев с оценкой прогностических факторов и патогенетических механизмов

О.А. Кичерова, д.м.н., Л.И. Рейхерт, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Оксана Альбертовна Кичерова, ran1912@mail.ru

Для цитирования: Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Клинико-биохимические особенности рассеянного склероза в Тюменской области: анализ 492 случаев с оценкой прогностических факторов и патогенетических механизмов. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (43): 6–9.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-43-6-9

Цель – проанализировать у 492 пациентов с рассеянным склерозом (РС) клинико-демографические, неврологические и биохимические особенности при различных типах его течения – ремиттирующем (РРС), вторично-прогрессирующем (ВПРС), первично-прогрессирующем (ППРС).

Результаты. На основании данных комплексного исследования установлено, что разные типы течения РС характеризуются значительной гетерогенностью. Выявлены достоверные различия в возрасте дебюта РС (наиболее ранний при РРС – 23,1 года, наиболее поздний при ППРС – 33,4 года) и гендерном распределении (преобладание женщин в целом и относительное доминирование мужчин при ППРС). Неврологический дефицит, степень инвалидизации (по шкале EDSS) и частота когнитивных нарушений (54,3% в целом, с прогрессированием при ВПРС и ППРС) наиболее выражены при прогрессирующих формах. Биохимический анализ выявил активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) (повышение диеновых конъюгатов и Шиффовых оснований), снижение антиоксидантной защиты (активности супероксиддисмутазы (СОД), содержания альфа-токоферола) и модификацию липидного состава мембран эритроцитов. Обнаружены статистически значимые корреляции между биохимическими параметрами (активность фосфолипазы А2, уровень продуктов ПОЛ, активность СОД) и клиническими показателями (балл по EDSS, скорость прогрессирования).

Заключение. Результаты подтверждают важную роль окислительного стресса и мембранопатологических процессов в патогенезе РС, особенно при прогрессирующих формах, и открывают перспективы для разработки новых патогенетических методов терапии.

Ключевые слова: рассеянный склероз, клинический полиморфизм, окислительный стресс, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, мембраны эритроцитов

Введение

Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, занимающее ведущее место среди причин неврологической инвалидизации у лиц молодого возраста. Актуальность проблемы обусловлена не только медицинскими, но и значительными социально-экономическими аспектами, поскольку

заболевание чаще развивается в наиболее активном трудоспособном возрасте (20–45 лет) и приводит к стойкой утрате профессиональной и бытовой адаптации. Несмотря на значительные успехи в изучении патогенеза РС, достигнутые в последние десятилетия, многие вопросы, касающиеся прогноза заболевания и эффективности терапевтических вмешательств, остаются нерешенными [1–5].



Особый интерес представляет исследование клинического полиморфизма РС в зависимости от типа течения заболевания. Согласно современной классификации, выделяют три основных варианта течения: ремиттирующий (РРС), вторично-прогрессирующий (ВПРС) и первично-прогрессирующий (ППРС). Каждый из этих вариантов характеризуется определенной клинической картиной, темпами прогрессирования и ответом на терапию. Однако до сих пор не до конца изучены факторы, влияющие на переход РРС в ВПРС, а также механизмы, лежащие в основе ППРС [6–10].

Не менее важным аспектом является изучение биохимических изменений при РС, в частности процессов перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы защиты. Имеющиеся данные свидетельствуют о значительной роли окислительного стресса в патогенезе демиелинизации и нейродегенерации. Тем не менее систематических исследований, посвященных анализу взаимосвязи между активностью свободнорадикальных процессов и клиническими проявлениями заболевания, недостаточно [11–16].

Цель настоящего исследования – провести комплексный анализ клинико-демографических, неврологических и биохимических характеристик у большой выборки пациентов с различными вариантами течения РС. Особое внимание уделялось выявлению прогностических факторов прогрессирования заболевания, а также изучению роли мембранопатологических процессов в формировании неврологического дефицита.

Материал и методы

В исследование вошло 492 пациента в возрасте 18–65 лет с достоверным диагнозом РС, которые в течение семи лет находились под динамическим наблюдением. Диагноз верифицирован на основании пересмотренных критериев Макдональда (2017) [17]. Все участники исследования подписали информированное согласие. Критериями исключения были тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации и сопутствующие психические заболевания. Все пациенты прошли комплексное клинико-неврологическое обследование с оценкой по расширенной шкале инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale) и шкале оценки функциональных систем [18]. При анализе когнитивных функций использовали краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), батарею лобных тестов, тест рисования часов. Эмоциональные нарушения оценивали по шкале депрессии Гамильтона [19–22].

Нейровизуализационное исследование предусматривало проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и/или спинного мозга на аппарате 1,5 Тл с обязательным контрастным усилением. Определяли количество, локализацию и активность очагов демиелинизации.

Лабораторные исследования включали анализ активности фосфолипазы А2 (ФЛА2) и ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы), содержания продуктов перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты, Шиффовы основания) и альфа-токоферола в мембранах эритроцитов [23–28].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS 23.0. Применяли методы параметрической и непараметрической статистики, корреляционный анализ, анализ выживаемости методом Каплана – Мейера.

Результаты

Среди 492 обследованных было 297 (60,4%) женщин и 195 (39,6%) мужчин. Средний возраст на момент обследования составил $38,2 \pm 11,3$ года. Распределение по типам течения было следующим: РРС – 252 (51,2%) пациента, ВПРС – 189 (38,4%), ППРС – 51 (10,4%). При анализе анамнестических данных отмечались значимые различия в возрасте дебюта заболевания: при РРС первые симптомы возникали в среднем в $23,1 \pm 1,1$ года, при ВПРС – в $25,1 \pm 0,8$ года, при ППРС – в $33,4 \pm 0,7$ года ($p < 0,0001$). Гендерное распределение также различалось: в группе РРС женщины составляли 63,5%, в группе ВПРС – 59,8%, тогда как при ППРС имело место относительное преобладание мужчин (52,9%).

Клиническая характеристика обследуемых включала сбор жалоб и исследование неврологического статуса, которое выявило существенную вариабельность неврологической симптоматики в зависимости от типа течения РС. Для РРС наиболее характерными были зрительные нарушения (19,4%), шаткость походки (87,7%), умеренные пирамидные нарушения (42,1%) и чувствительные расстройства (30,2%). При ВПРС и ППРС доминировали выраженные двигательные нарушения (80,4 и 78,4% соответственно), грубая спастичность (88,9 и 84,3%), тазовые дисфункции (75,7 и 58,8%) и мозжечковая симптоматика (88,9 и 92,2%). Оценка инвалидизации по шкале EDSS показала значимые различия между группами. Так, в группе РРС 52,4% пациентов не имели признаков инвалидизации. При ВПРС вторая группа инвалидности установлена у 33,9% больных. В группе ППРС 49% пациентов имели первую группу инвалидности.

Наряду с оценкой неврологического статуса проводилась диагностика когнитивных и эмоциональных нарушений. Применение нейропсихологических тестов позволило выявить когнитивные нарушения по данным MMSE у 54,3% пациентов, при этом у 34,6% были диагностированы умеренные когнитивные нарушения, у 18,5% – деменция легкой степени и у 11,2% – деменция умеренной степени. Лобная дисфункция отмечалась у 74,1% больных. У 67,9% обследованных выявлены депрессивные расстройства.

Установлена четкая зависимость выраженности когнитивного дефицита от типа течения РС. Так, деменция легкой степени диагностирована при РРС у 9,0% пациентов, при ВПРС – у 31,1%, при ППРС – у 25%.

Депрессивные расстройства наиболее часто встречались при ВПРС (82,8%), реже при ППРС (62,5%) и РРС (59,1%). Средний балл по шкале Гамильтона составил $9,3 \pm 0,58$, продемонстрировав положительную корреляцию со степенью инвалидизации ($r = 0,42$; $p < 0,001$).

Анализ МРТ-картины выявил ряд закономерностей. Наиболее частой локализацией очагов были: перивентрикулярные зоны (34,6%), белое вещество полушарий (33,7%), мозжечок и ножки мозга (19,1%). Сливные очаги чаще встречались при ППРС (27,5%). Поражение спинного



мозга при ППРС составило 17,6%, при РРС – 10,7%, при ВПРС – 5,3%.

В целях изучения патогенетических аспектов заболевания выполнялись биохимические исследования. В качестве модели использовали эритроцит периферической крови. Анализ мембран эритроцитов показал значимые изменения: активацию перекисного окисления липидов (повышение диеновых конъюгатов в 2,2–3,5 раза по сравнению с нормой и увеличение Шиффовых оснований в 1,2–1,8 раза), снижение активности антиоксидантной системы (уменьшение активности СОД на 30–53%, снижение содержания альфа-токоферола на 35–44%) и изменение липидного состава мембран (снижение уровней сфингомиелина на 25–56%, фосфатидилэтаноламина – на 19–53%, повышение уровня лизофосфатидилхолина в 1,9–4,6 раза). Выявлена четкая корреляция между биохимическими показателями и клиническими параметрами. Так, активность ФЛА2 положительно коррелировала с баллом по EDSS ($r = +0,564$), содержание диеновых конъюгатов – со скоростью прогрессирования заболевания ($r = +0,742$). Активность СОД отрицательно коррелировала с тяжестью клинических проявлений ($r = -0,651$).

Обсуждение

Проведенное исследование позволило выявить ряд важных закономерностей в клиническом течении и патогенезе РС. Полученные данные подтверждают существующее представление о гетерогенности РС, которая проявляется не только различиями в клинической картине, но и особенностями патогенетических механизмов при разных типах течения заболевания.

Особого внимания заслуживает анализ демографических характеристик. Выявленное преобладание женщин в общей группе (60,4%) согласуется с мировыми эпидемиологическими данными. Однако обнаруженное относительно увеличение доли мужчин при ППРС (52,9%) подтверждает концепцию о менее благоприятном прогнозе РС у пациентов мужского пола. Различия в возрасте дебюта (в среднем 23,1 года при РРС и 33,4 года при ППРС) свидетельствуют о возможных различиях в патогенетических механизмах этих вариантов заболевания. Клинический анализ выявил четкую зависимость между типом течения РС и характером неврологического дефицита. Преобладание зрительных нарушений и умеренных пирамидных симптомов при РРС соответствует классическим представлениям о данной форме заболевания. В то же время выраженные двигательные нарушения, грубая

спастичность и тазовые расстройства при ВПРС и ППРС отражают более тяжелый характер поражения центральной нервной системы при этих вариантах течения.

Интересны данные о когнитивных нарушениях. Высокая частота когнитивного дефицита (54,3%) и его прогрессирование по мере трансформации РРС в ВПРС подтверждают концепцию о нейродегенеративной природе прогрессирующих форм РС. Обнаруженная лобная дисфункция у 74,1% пациентов может быть связана с преимущественным поражением лобно-подкорковых связей при РС.

Результаты биохимических исследований свидетельствуют о значительной роли окислительного стресса в патогенезе РС. Активация перекисного окисления липидов, особенно выраженная при прогрессирующих формах, соответствует современным представлениям о механизмах демиелинизации и нейродегенерации. Изменение липидного состава мембран (снижение уровней сфингомиелина и фосфатидилэтаноламина, повышение количества лизоформ) можно рассматривать в качестве одного из ключевых звеньев патогенеза мембранопатологических процессов при РС.

Заключение

Рассеянный склероз характеризуется значительной клинической гетерогенностью, проявляющейся различиями в возрасте дебюта, характере неврологической симптоматики и темпах прогрессирования в зависимости от типа течения заболевания.

Прогредентные формы РС (ВПРС и ППРС) ассоциированы с более выраженным неврологическим дефицитом, высокой степенью инвалидизации и значительными когнитивными нарушениями по сравнению с ремиттирующим течением. Выявленные биохимические изменения (активация перекисного окисления липидов, дефицит антиоксидантной защиты, модификация липидного состава мембран) свидетельствуют о важной роли окислительного стресса в патогенезе РС, особенно при прогрессирующих формах.

Установленные корреляции между биохимическими параметрами и клиническими показателями открывают новые перспективы для разработки патогенетической терапии, направленной на коррекцию мембранопатологических процессов.

Перспективы дальнейших исследований связаны с углубленным изучением молекулярных механизмов нейродегенерации при РС, разработкой методов раннего прогнозирования течения заболевания и созданием комплексных программ нейропротекции [5, 10, 11, 14].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Thompson A.J., Baranzini S.E., Geurts J., et al. Multiple sclerosis. Lancet. 2018; 391 (10130): 1622–1636.
2. Browne P., Chandraratna D., Angood C. Atlas of multiple sclerosis. A growing global problem with widespread inequity. Neurology. 2014; 83 (11): 1022–1024.
3. Reich D.S., Lucchinetti C.F., Calabresi P.A., et al. Multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 2018; 378 (2): 169–180.
4. Kobelt G., Thompson A., Berg J., et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. Mult. Scler. J. 2017; 23 (8): 1123–1136.
5. Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. Front. Immunol. 2019; 9: 3116.
6. Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A., et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014; 83 (3): 278–286.
7. Katz Sand I., Lublin F.D. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. Continuum (Minneapolis, Minn.). 2013; 19 (4 Multiple Sclerosis): 922–943.



8. Scalfari A., Neuhaus A., Daumer M., et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2014; 85 (1): 67–75.
9. Leray E., Yaouanq J., Le Page E., et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010; 133 (7): 1900–1913.
10. Ontaneda D., Thompson A.J., Fox R.J., Cohen J.A. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet*. 2017; 389 (10076): 1357–1366.
11. Haider L., Fischer M.T., Frischer J.M., et al. Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. *Brain*. 2011; 134 (7): 1914–1924.
12. Van Horssen J., Witte M.E., Schreibelt G., de Vries H.E. Radical changes in multiple sclerosis pathogenesis. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011; 1812 (2): 141–150.
13. Gilgun-Sherki Y., Melamed E., Offen D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: The need for effective antioxidant therapy. *J. Neurol.* 2004; 251 (3): 261–268.
14. Ljubicavljovic S. Oxidative stress and neurobiology of demyelination. *Mol. Neurobiol.* 2016; 53 (1): 744–758.
15. Adamczyk B., Adamczyk-Sowa M. New insights into the role of oxidative stress mechanisms in the pathophysiology and treatment of multiple sclerosis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016; 2016: 1973834.
16. Fischer M.T., Sharma R., Lim J.L., et al. NADPH oxidase expression in active multiple sclerosis lesions in relation to oxidative tissue damage and mitochondrial injury. *Brain*. 2012; 135 (3): 886–899.
17. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018; 17 (2): 162–173.
18. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33 (11): 1444–1452.
19. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975; 12 (3): 189–198.
20. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000; 55 (11): 1621–1626.
21. Benedict R.H.B., Amato M.P., DeLuca J., Geurts J.J.G. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol.* 2020; 19 (10): 860–871.
22. Ghaffar O., Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2007; 20 (3): 278–285.
23. Niki E. Biomarkers of lipid peroxidation in clinical material. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1840 (2): 809–817.
24. Fukui T., Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxid. Redox Signal.* 2011; 15 (6): 1583–1606.
25. Glorieux C., Calderon P.B. Catalase, a remarkable enzyme: targeting the oldest antioxidant enzyme to find a new cancer treatment approach. *Biol. Chem.* 2017; 398 (10): 1095–1108.
26. Stanton R.C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADPH, and cell survival. *IUBMB Life*. 2012; 64 (5): 362–269.
27. Traber M.G., Stevens J.F. Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic. Biol. Med.* 2011; 51 (5): 1000–1013.
28. Ljubicavljovic S., Stojanovic I., Cvetkovic T., et al. Erythrocytes' antioxidative capacity as a potential marker of oxidative stress intensity in neuroinflammation. *J. Neurol. Sci.* 2014; 337 (1–2): 8–13.

Clinical and Biochemical Characteristics of Multiple Sclerosis in the Tyumen Region: Analysis of 492 Cases with Assessment of Prognostic Factors and Pathogenetic Mechanisms

O.A. Kicherova, PhD, L.I. Reikherth, PhD, Prof.

Tyumen State Medical University

Contact person: Oksana A. Kicherova, pan1912@mail.ru

The aim is to analyze the clinical, demographic, neurological, and biochemical features of 492 patients with multiple sclerosis (MS) in various types of its course – remitting (RMS), secondary-progressive (SPMS), and primary-progressive (PPMS).

Results. It was found that different types of MS course are characterized by significant heterogeneity. Significant differences were found in the age of onset (the earliest in RMS is 23.1 years, the latest in PPMS is 33.4 years) and gender distribution (predominance of women overall and relative predominance of men in PPMS). Neurological deficit, the degree of disability (according to the EDSS), and the frequency of cognitive impairment (54.3% overall, with progression in SPMS and PPMS) were significant in progressive forms. Biochemical analysis revealed increased lipid peroxidation (increased diene conjugates and Schiff bases), decreased antioxidant defense (SOD activity, α -tocopherol content), and modification of the lipid composition of erythrocyte membranes. Statistically significant correlations were found between biochemical parameters (phospholipase A2 activity, lipid peroxidation product levels, and SOD activity) and clinical indicators (EDSS score, progression rate).

Conclusion. The results confirm the important role of oxidative stress and membrane pathological processes in the pathogenesis of MS, particularly in progressive forms, and open up prospects for the development of new pathogenetic therapies.

Keywords: multiple sclerosis, clinical polymorphism, oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant system, erythrocyte membranes