Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2019, т. 119, №10, вып. 2, с. 120-127
https://doi.org/10.17116/jnevro2019119102120

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no10, issue 2, pp. 120-127
https://doi.org/10.17116/jnevro2019119102120

Изменения качества жизни пациентов с рассеянным склерозом на фоне курса лечения окрелизумабом

© О.В. БОЙКО[1—3], И.И. ХОРОШИЛОВА[2], С.В. ПЕТРОВ[2], М.В. МЕЛЬНИКОВ[1, 3], А.Н. БОЙКО[1—3]

[1]ФГБОУ ВО «Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ООО «Нейро-Клиника» (Юсуповская больница), Москва, Россия;
[3]ФГБНУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение качества жизни (КЖ) и уровня депрессии у пациентов с рассеянным склерозом (РС), получающих окрелизумаб на протяжении не менее чем 12 мес.

Материал и методы. Обследованы 38 больных РС, среди которых 13 имели первично-прогрессирующее течение РС (ППРС), 15 — высокоактивное ремиттирующее течение РС (ВАРС) и 10 — вторично-прогрессирующее течение с обострениями (ВПРС). Оценку КЖ проводили с помощью опросников SF-36 (неспецифический опросник) и MusiQoL (опросник, специфический для РС). Одновременно оценивали выраженность депрессии по шкале Бека и выраженность синдрома хронической усталости по опроснику MFIS.

Результаты и обсуждение. Базовые изменения показателей КЖ были близки к полученным ранее в других исследованиях при этих вариантах течения РС. Через 6 и 12 мес было отмечено улучшение показателей КЖ по многим шкалам SF-36 и MusiQoL, что указывает на существенное улучшение физического состояния пациентов. Отчетливое и быстрое уменьшение выраженности депрессии уже через 6 мес приема окрелизумаба может быть одной из причин быстрого улучшения показателей жизнедеятельности, общего благополучия, отношений с социумом и общего индекса КЖ.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, В-клетки, окрелизумаб, качество жизни, депрессия.*

Информация об авторах:
Бойко О.В. — https://orcid.org/0000-0001-715305617
Хорошилова И.И. — https://orcid.org/0000-0001-6006-4952
Петров С.В. — https://orcid.org/0000-0002-3114-749X
Мельников М.В. — https://orcid.org/0000-0001-6880-3668
Бойко А.Н. — https://orcid.org/0000-0002-2975-4151

Как цитировать:
Бойко О.В., Хорошилова И.И., Петров С.В., Мельников М.В., Бойко А.Н. Изменения качества жизни пациентов с рассеянным склерозом на фоне курса лечения окрелизумабом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10, вып. 2):120-127. https://doi.org/10.17116/jnevro2019119102120

Changes in the quality of life in patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab

© O.V. BOYKO[1—3], I.I. CHOROSHILOVA[2], S.V. PETROV[2], M.V. MELNIKOV[1, 3], A.N. BOYKO[1—3]

[1]Pirogov's Russian Science Research Medical University, Moscow, Russia;
[2]Yusupov Hospital, «Neuro-Clinica», Moscow, Russia;
[3]Federal Center of Cerebrovascular Pathology and Stoke, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To study the quality of life (QoL) in patients with multiple sclerosis (MS) treated with ocrelizumab for at least 12 months.

Material and methods. Thirty-eight patients were observed, including 13 with primary progressive MS (PPMS), 15 with highly active relapsing-remitting MS (HAMS) and 10 with secondary progressive MS (SPMS) with relapses. QoL was studied using unspecific SF-36 and MS-specific MusiQoL questionnaires. Depression and fatigue were assessed with the Beck Depression Scale (BDS) and the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS).

Results and conclusion. Basic characteristics of QoL indexes of the patients were similar to those previously reported for these MS variants. After 6 and 12 months, a significant increase in the indexes of the majority of SF-36 and MusiQoL scales was identified that shows a significant improvement in both physical and psychological domains of QoL. The significant and rapid decrease in depression severity after 6-month treatment with ocrelizumab may at least in part be associated with improvement of indexes of vitality, general health, social relations and the total QoL score.

Keywords: *multiple sclerosis, B-cells, ocrelizumab, quality of life, depression.*

Автор, ответственный за переписку: Бойко Алексей Николаевич — e-mail: boykoan13@gmail.com

Corresponding author: Boyko O.V. — e-mail: boykoan13@gmail.com

Information about the authors:
Boyko O.V. — https://orcid.org/0000-0001-715305617
Choroshilova I.I. — https://orcid.org/0000-0001-6006-4952
Petrov S.V. — https://orcid.org/0000-0002-3114-749X
Melnikov M.V. — https://orcid.org/0000-0001-6880-3668
Boyko A.N. — https://orcid.org/0000-0002-2975-4151

To cite this article:
Boyko OV, Choroshilova II, Petrov SV, Melnikov MV, Boyko AN. Changes in the quality of life in patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(10, vyp. 2):120-127. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2019119102120

Рассеянный склероз (РС) остается актуальной проблемой современной неврологии, несмотря на существенное повышение возможностей патогенетической терапии этого заболевания. В настоящее время зарегистрировано 15 препаратов для лечения ремиттирующего течения РС (РРС), однако возможности лечения прогрессирующих форм РС (первично- и вторично-прогрессирующего РС — ППРС и ВПРС соответственно) пока не столько широки [1]. Окрелизумаб является одним из препаратов широко спектра, эффективность которого показана в клинических исследованиях и при течении РС с обострениями, и при ППРС [2, 3], что явилось основанием для включения препарата в соответствующие Европейские клинические рекомендации [4].

Окрелизумаб — моноклональное антитело (МАТ) против CD-20 поверхностного маркера В-клеток (торговое название — Окревус, производство «Ф. Хоффманн-Ля Рош», Швейцария). В марте 2017 г. окрелизумаб был зарегистрирован в Северной Америке, в конце 2017 г. — в странах Европейского Союза и многих других. В октябре 2017 г. окрелизумаб был одобрен к применению в Российской Федерации для лечения взрослых пациентов с различными формами РС и активно используется как один из наиболее эффективных среди препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС).

Одним из необходимых методов анализа эффективности лечения РС являются результаты, сообщаемые пациентами (РСП)[1]. РСП определяются как «любые сообщения о состоянии здоровья пациентов, которые получены непосредственно от пациентов, без интерпретации ответа пациентов клиницистами или другими лицами» [5]. РСП включают исследования качества жизни (КЖ) пациентов, связанного со здоровьем, а также оценку выраженности различных симптомов, удовлетворенности лечением, работоспособности, самочувствия, приверженности к лечению, а также в существенной степени — оценку уровня депрессии, хронической усталости и когнитивных функций и т.д. [6, 7]. Изучение РСП считается абсолютно необходимым для оценки результатов лечения любого неврологического заболевания, включая РС, что определяет перспективы его внедрения [7, 8]. С другой стороны, при оценке РСП должны учитываться многие неспецифические и коморбидные состояния, которые влияют на психометрическую оценку результатов опроса [9].

Исследования КЖ как наиболее информативного варианта РСП у пациентов с РС проводятся уже десятки лет. РС влияет и на трудовую деятельность, и на социальную активность пациентов и затрагивает членов их семей, что обусловливает комплекс проблем, связанных с КЖ при РС [10]. Для изучения КЖ при РС используют неспецифические и специфические опросники. Неспецифические (общие) опросники позволяют оценить, как заболевание в целом влияет на здоровье больного, независимо от специфики нарушений или типа получаемого лечения. Наиболее распространенным и информативным неспецифическим опросником для оценки КЖ является опросник Short Form-36 (SF-36). Была создана и валидизирована форма этого опросника и на русском языке [11, 12]. В 2008 г. международной группой исследователей при участии кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова был создан и валидизирован на многих языках, включая русский, специфический опросник MusiQoL [13, 14]. Для сбора наиболее полной информации возможно использование одновременно и неспецифического, и специфического опросников (SF-36 и MusiQoL).

Цель исследования — изучение КЖ и уровня депрессии у пациентов с РС, получающих окрелизумаб на протяжении не менее чем 12 мес.

Материал и методы

Обследовали 38 больных РС (диагноз был установлен согласно критериям МакДональда в модификации 2017 г. [15]), которые наблюдались в 2017—2019 гг. в нескольких московских неврологических клиниках, являющихся клиническими базами кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в **табл. 1**. Степень тяжести РС определяли по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale — EDSS [16]). Исходно средний показатель по EDSS у пациентов с РС был 3,79 (2—5,5) балла, что соответствует средней степени тяжести. Длительность РС составила от 6 мес до 14 лет (в среднем 4,7 года). Тип течения РС (РРС, ВПРС или ППРС) определяли по Европейским рекомендациям [15]. Высокоактивным РС (ВАРС) считали тип течения РС, при котором имелись 2 или более обострений в течение 1 года, а также 1 или более контрастируемый очаг или увеличение количества очагов на Т2-ВИ по данным МРТ головного и/или спинного мозга в сравнении с предшествующим исследованием вне зависимости от динамики по шкале EDSS.

[1]Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. December 2009. http://www.fdagov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm193282pdf

***Таблица 1.* Клинико-демографические показатели больных РС до начала курса лечения окрелизумабом в зависимости от типа течения РС**

***Table 1.* Clinical and demographic indicators of MS patients at the beginning of the course of ocrelizumab depending on the type of course of MS**

Показатель	Все РС	РС по типу течения		
		ППРС	ВАРС	ВПРС с обострениями
Число больных, *n*	38	13	15	10
Женщины, *n* (%)	23 (60,5)	6 (46,2)	10 (66,7)	7 (70,0)
Возраст, годы	37,6 (19—58)	46,4 (29—58)	29,4 (19—48)	38,5 (27—58)
Длительность РС, годы	4,7 (0,5—14)	6,3 (3—10)	2,2 (0,5—3,0)	6,9 (5—14)
Обострения (без ППРС)	4,5 (2—10)	0	3,7 (2—6)	5,6 (3—10)
EDSS, баллы	3,8 (2,0—5,5)	3,6 (2,5—5,5)	3,5 (2,0—5,0)	4,5 (3,5—5,5)

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных значений и процентов, а также средних значений и верхней и нижней границы.

Note. The data is presented as absolute values and percentages, as well as averages and upper and lower bounds.

***Таблица 2.* Средние показатели КЖ по MusiQoL у больных ППРС, включенных в настоящее исследование, в сравнении с результатами мультицентрового исследования ППРС [18]**

***Table 2.* Mean values of QOL according to the MusiQoL questionnaire in patients with PPMS included in this study and data from the multicenter study of PPMS [18]**

MusiQoL, баллы	Пациенты с ППРС	
	настоящее исследование (*n*=13)	мультицентровое исследование ППРС [18] (*n*=437)
ДА	35,3	34,4
ПС	50,9	49,4
КС	55,2	57,5
ОСД	53,2	50,8
ОСС	69,9	71,7
ЛСЖ	47,6	45,0
Коп	48,2	46,3
ОС	52,7	51,3
ОСЗ	63,3	60,0
ОИ	44,4	42,7

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: КС — клинические симптомы; ОСД — отношения с друзьями; ОСС — отношения с семьей.

Note. Here and in table 4, 5: CS — clinical symptoms; RF — relations with friends; RFam — relations with family.

Всем пациентам был назначен прием окрелизумаба (курс не менее 1 года).

Окрелизумаб (Окревус, «Рош», Швейцария) вводили внутривенно капельно по схеме: 2 ведения по 300 мг 1 раз в 14 сут, далее — по 600 мг 1 раз в 6 мес. Оценку КЖ проводили с помощью опросников SF-36 и MusiQoL.

Одновременно определяли выраженность депрессии по шкале Бека (ШБ) и выраженность синдрома хронической усталости по ранее валидизированной модифицированной шкале утомляемости (Modified Fatigue Impact Scale — MFIS) [17]. ШБ является одним из наиболее распространенных нейропсихологических тестов для выявления и оценки тяжести депрессии, в том числе у больных с РС. ШБ охватывает 21 симптом депрессии: пониженное настроение, пессимизм, чувство недовольства собой, неудовлетворенности, вины, самообвинение, влечение к смерти, раздражительность, неспособность к работе, нарушение сна и т.д. Применительно к каждому вопросу возможны четыре утверждения, отражающие различные степени самооценки. Опросник выдавался пациентам без названия подшкал. Набранные баллы суммировались: 0—9 баллов — отсутствие депрессивных симптомов, 10—15 — легкая депрессия (субдепрессия), 16—19 — умеренная депрессия, 20—29 — выраженная депрессия (средней тяжести), 30—63 — тяжелая депрессия.

MFIS основана на вопросах, которые наиболее часто возникают при разговоре с пациентами о влиянии хронической усталости (утомляемости) на их жизнь. MFIS оценивает влияние утомляемости с точки зрения физического, когнитивного и психосоциального функционирования пациента. Шкала содержит 21 вопрос, ответы на которые подразумевают выбор: никогда, редко, иногда, часто, почти всегда. За каждый ответ начисляется 0, 1, 2, 3 или 4 балла соответственно. Баллы, начисленные за каждый вопрос, суммировались. Вопросник заполнялся пациентами полностью под контролем врача, который объяснял неясные моменты. Результат от 0 до 12 оценивался как минимальная утомляемость, от 13 до 36 — как умеренная утомляемость, от 37 до 84 — как выраженная утомляемость.

Статистическое сравнение результатов проводили с использованием непараметрического *U*-критерия Манна—Уитни, который применяется для оценки различий между двумя малыми выборками по уровню количественно измеряемого признака.

Результаты и обсуждение

Данные первичного исследования КЖ у больных с разными типами течения РС

В исследование включены данные наблюдения за больными РС на протяжении не менее чем 12 мес с тремя типами течения заболевания. Пациенты с ППРС имели изменения КЖ, которые были близки к ранее полученным в результа-

Таблица 3. **Средние показатели КЖ по SF-36 у пациентов с ВПРС, включенных в настоящее исследование, в сравнении с результатами предшествующего исследования ВПРС [19]**

Table 3. **Mean values of QOL according to the SF-36 questionnaire in patients with HPV included in this study and data from the previous HPV study [19]**

SF-36, баллы	Пациенты с ВПРС	
	настоящее исследование (n=10)	исследование ВПРС [19] (n=95)
ФФ	33,5	27,7
РФФ	29,9*	15,3
ТБ	65,0	64,2
ОБ	37,3	35,2
ЖЗН	39,7	38,6
СФ	56,6	51,3
РЭФ	26,9*	16,7
ПЗ	53,5	50,0

Примечание. * — достоверное отличие от показателя в предшествующем исследовании по *U*-критерию Манна—Уитни (p<0,05). Здесь и в табл. 4, 5: ТБ — телесная боль; СФ — социальное функционирование; ОБ — общее благополучие; ЖЗН — жизнеспособность; ПЗ — психическое здоровье.

Note. * — difference from the indicator in the previous study on the Mann—Whitney *U*-criterion with p<0.05

те мультицентрового исследования ППРС (437 пациентов) в России с использованием опросника MusiQoL [18] **(табл. 2)**. При ППРС были особенно снижены показатели по шкалам «дневная активность» (ДА), «психологическое самочувствие» (ПС), «личная и сексуальная жизнь» (ЛСЖ), «копинг» (Коп), «отношения с социумом» (ОС), «отношение к системе здравоохранения» (ОСЗ) и объединяющий общий индекс (ОИ), что согласуется с ранее полученными данными [18].

Кроме того, базовые характеристики КЖ больных с ВПРС настоящего исследования сравнивали в результатами исследований [19, 20], проведенных Москве и Новосибирске с участием 95 пациентов с ВПРС, в которых использовали неспецифический опросник SF-36 **(табл. 3)**. Более высокие показатели по всем шкалам в группе больных ВПРС настоящего исследования, вероятно, связаны с тем, что все пациенты имели ВПРС с обострениями, хотя ни в одном из случаев отличие не достигало статистически достоверного уровня из-за меньшего числа больных (10 против 95). Сохранялось характерное для ВПРС существенное снижение показателей физического функционирования (ФФ), ролевого физического (РФФ) и ролевого эмоционального функционирования (РЭФ) [19, 20]. Показатели РФФ и РЭФ в настоящем исследовании оказались достоверно выше, чем в предшествующем. Возможно, это связано и с общим увеличением показателей РФФ и РЭФ в последнее время, связанным с повышением возможностей терапии РС и лучшими перспективами для пациентов [21].

Наиболее информативно сравнение базовых показателей КЖ у пациентов с ВАРС с базовыми данными 39 пациентов с активным РРС из московских клиник, опрошенных с использованием SF-36 и MusiQoL [22]. Критерии назначения и клинические характеристики этих пациентов, которые затем получали лечение натализумабом, близки к критериям ВАРС настоящего исследования. Характерно снижение многих показателей, характеризующих не только физическое и психическое состояние пациентов, но и их отношение к социуму и системе здравоохранения, которое связано с активным течением РС с частыми обострениями, несмотря на проводимое лечение **(табл. 4)**. При этом показатели по SF-36 в группе пациентов с ВАРС были существенно выше, чем при ВПРС, поскольку у пациентов с ВПРС были меньше тяжесть остаточной неврологической симптоматики по EDSS и длительность заболевания (3,5 и 4,5 балла и 2,2 и 6,9 года соответственно).

Таким образом, исследование базовых показателей КЖ больных РС до лечения не выявили существенных отличий от ранее полученных результатов.

При базовом исследовании средний показатель по шкале Бека (ШБ) составил 9,6 балла: у большинства больных — у 20 (86,8%) — меньше 9 баллов, только у 5 (13,2%) больных этот показатель был выше 19 баллов, что указывает на наличие депрессии. Средний показатель по MFIS был 14,5 балла, отчетливая хроническая усталость с показателем больше 36 была выявлена у 16 (42,1%) больных.

Динамика показателей КЖ у больных РС на фоне терапии окрелизумабом

На фоне терапии окрелизумабом у 38 пациентов с РС за 12 мес не было отмечено нарастания показателя по шкале EDSS ни в одном случаев. Средний показатель по EDSS несколько снизился (с 3,8 до 2,5 балла), в первую очередь за счет пациентов с ВАРС. У больных с ППРС снижение по EDSS на 0,5 балла наблюдалось в 6 (46,2%) случаях из 13, а при ВПРС — в 6 (60%) случаях из 10, что является очень позитивным изменением для такого типа течения РС. Только у 1 пациента между первым и вторым введением окрелизумаба было зарегистрировано обострение при ВАРС, в дальнейшем за 12 мес наблюдения ни у пациентов с ВАРС, ни при ВПРС обострений не было.

На фоне курса окрелизумаба через 12 мес выявлялось достоверное повышение показателей КЖ по многим доменам как SF-36 (ФФ, РФФ, ОБ, ФЗН, РЭФ, ПЗ), так и MusiQoL (ДА, ПС, Коп, ЩС, ОС, ОИ) **(табл. 5)**, что свидетельствует о существенном улучшении физического и психологического состояния пациентов, физической составляющей КЖ на фоне отсутствия обострений и прогрессирования инвалидности. Увеличение показателей, характеризующих физическое состояние пациентов, является вполне ожидаемым и было показано ранее [22—25] при использовании высокоэффективных ПИТРС.

Однако при применении натализумаба не наблюдалось достоверного изменения показателей по доменам ПЗ и РЭФ (шкала SF-36) и по некоторым социальным шкалам опросника MusiQoL, что указывает на сохраняющееся напряжение в психическом плане. Это может

Таблица 4. **Средние показатели КЖ по данным SF-36 и MusiQoL у больных ВАРС, включенных в настоящее исследование, в сравнении с результатами исследования активного РРС [22]**

Table 4. **Mean values of QOL according to two questionnaires in VARS patients included in this study and data from the previous study of active RRS [22]**

SF-36 и MusiQoL, баллы	Пациенты с ВАРС (настоящее исследование) (*n*=15)	Исследование активного РРС [22] (*n*=39)
ФФ	59,9	59,4
РФФ	49,2	49,8
ТБ	68,8	70,2
ОБ	50,7	52,6
ЖЗН	52,1	54,5
СФ	67,8	68,2
РЭФ	65,6	66,3
ПЗ	64,1	63,4
ДА	55,0	53,1
ПС	60,1	62,1
КС	67,8	66,9
ОСД	63,5	62,4
ОСС	68,7	69,3
ЛСЖ	57,2	56,3
Коп	61,6	62,2
ОС	65,4	65,7
ОСЗ	68,2	70,0
ОИ	57,3	58,7

Таблица 5. **Динамика средних показателей КЖ, выраженности депрессии (ШБ) и синдрома хронической усталости у 38 пациентов на фоне лечения окрелизумабом**

Table 5. **Dynamics of mean values of QOL, depression and chronic fatigue syndrome in 38 patients treated with ocrelizumab**

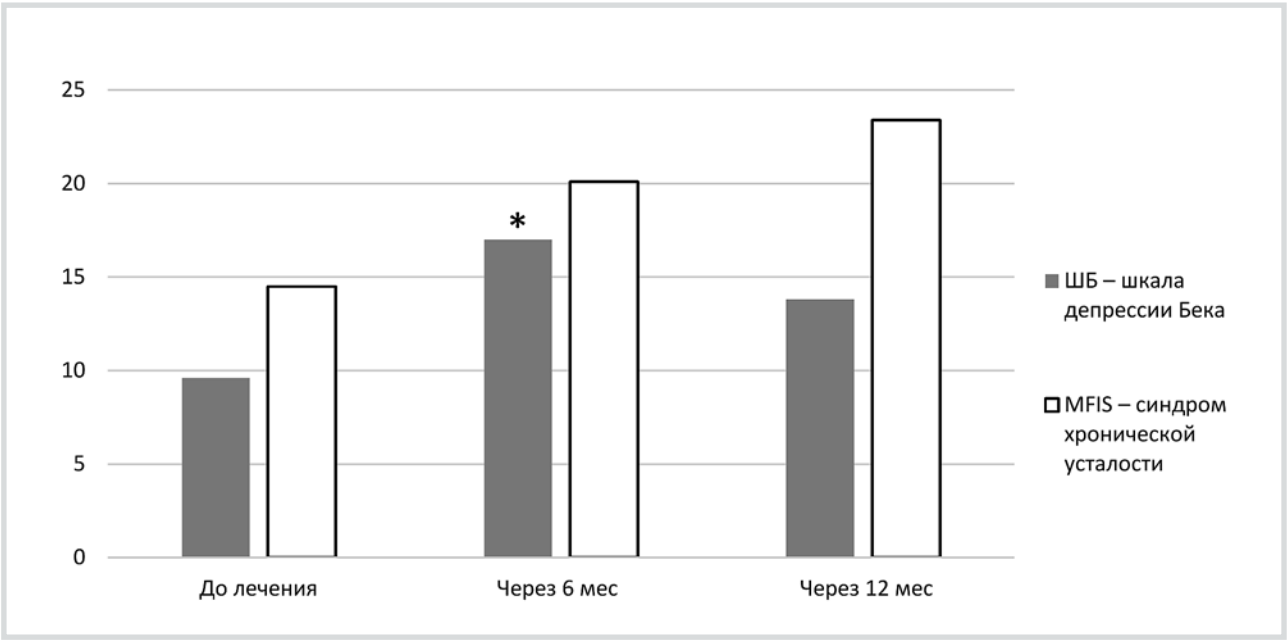
SF-36 и MusiQoL	До лечения	Через 6 мес	Через 12 мес
ФФ	50,1	57,4	64,3*
РФФ	42,8	55,1*	57,4*
ТБ	66,2	66,1	62,1
ОБ	45,9	59,0*	58,2*
ЖЗН	47,0	54,8*	59,9*
СФ	64,5	65,9	68,5
РЭФ	40,9	53,9*	56,8*
ПЗ	55,4	62,0*	68,1*
ДА	44,7	49,8	58,5*
ПС	53,9	66,2*	69,0*
КС	56,2	59,5	61,4
ОСД	55,7	57,2	59,0
ОСС	68,9	68,0	70,1
ЛСЖ	53,2	55,7	57,7
Коп	48,0	60,2	62,5*
ОС	55,8	58,9	67,8*
ОСЗ	65,1	69,0	69,3
ОИ	52,0	60,2	65,7*

Примечание. * — достоверное отличие от показателя до лечения по *U*-критерию Манна—Уитни ($p<0,05$).

Note. * — difference from pre-treatment index by Mann—Whitney U-criterion with $p<0.05$.

быть связано с нерешенными вопросами длительности курса у пациентов с повышенным риском развития нежелательных явлений, в первую очередь — прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). При высоком титре антител к JC-вирусу не рекомендуется использовать натализумаб длительное время (более 2 лет) из-за резкого повышения риска развития ПМЛ, в связи с чем пациенты, как правило, высказывают беспокойство по поводу более продолжительного лечения. При применении окрелизумаба таких нежелательных явлений не возникало.

Позитивная динамика показателей, характеризующих психическое состояние пациентов и ролевые функции, ОБ и ЖЗН, при терапии окрелизумабом наблюдается уже через 6 мес, т.е. на ранних сроках терапии, тогда как повышение показателей клинического состояния и физического функционирования — только к 12-му месяцу **(см. табл. 5)**. Так, достоверное уменьшение показателей депрессии по ШБ



Динамика средних показателей по шкалам ШБ и MSIF у 38 пациентов с РС, получавших окрелизумаб.
* — отличие от показателя до лечения по *U*-критерию Манна—Уитни ($p<0,05$).

Dynamics of mean indicators on the Beck depression scale (SDB) and chronic fatigue index MSIF in 38 MS patients on the background of a course of ocrelizumab.
* — difference from pre-treatment index by Mann—Whitney *U*-criterion with ($p<0.05$).

было отмечено через 6 мес, т.е. после введения первой дозы препарата (300 и 300 мг с интервалом в 14 сут) **(см. рисунок)**. Следует подчеркнуть, что существенное улучшение настроения отметили более $^1/_2$ пациентов сразу после первого введения препарата. У всех 5 больных РС, у которых показатель по ШБ был выше 19 баллов, проявления депрессии существенно уменьшились. В дальнейшем было зарегистрировано некоторое снижение показателя ШБ к 12-му месяцу, т.е. после второго курса введения препарата. Кроме того, была выявлена положительная динамика показателей хронической усталости по MIFS через 6 и 12 мес, однако она не достигла достоверного отличия от базовых значений.

Таким образом, на фоне курса окрелизумаба через 12 мес наблюдалось улучшение показателей клинического состояния пациентов с ВАРС, ППРС и ВПРС и обострениями и, как следствие, повышение КЖ пациентов. Это может быть связано как с высокой эффективностью, так и с хорошей переносимостью и удобным применением препарата (введение препарата 1 раз в 6 мес). Кроме того, было выявлено достоверное повышение показателей КЖ, ФФ и ПЗ, существенное и быстрое уменьшение выраженности депрессии. Это привело к улучшению показателей жизнедеятельности, общего благополучия, отношений с социумом и общего индекса КЖ.

Существенное улучшение показателей КЖ больных РС было выявлено ранее на фоне лечения высокоэффективными ПИТРС независимо от активности РС, длительности заболевания или возраста пациентов [23, 24]. Исследование в российской популяции подтвердило позитивные изменения КЖ на фоне курса натализумаба [22, 26].

В настоящем исследовании было выявлено быстрое улучшение показателей КЖ, оцененных как по специфическому для РС, так и по неспецифическому опроснику, что на ранних сроках, по крайней мере частично, совпадало с уменьшением выраженности депрессии.

РСП, в том числе оценка КЖ, в настоящее время являются важным компонентом оценки эффективности и переносимости терапии хронических заболеваний. Они позволяют определить, являются ли лечебные воздействия эффективными с точки зрения пациента, выбрать наиболее адекватные методы терапии [8]. Именно изменения в КЖ отражают отношение самого пациента к своему состоянию. Окрелизумаб сейчас является одним из наиболее перспективных препаратов, активно используемых при различных формах РС [27]. Результаты настоящего исследования показали улучшение показателей КЖ у больных РС на фоне 12-месячного курса окрелизумаба, причем улучшение показателей психического состояния пациентов опережало динамику показателей физического функционирования. Обращает на себя внимание быстрая положительная динамика показателей по ШБ, что сложно связать только с иммуномодуляцией. Особенности действия препарата будут уточняться в следующих исследованиях.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622-1636. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1
2. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221-234. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277
3. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209-220. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468
4. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96-120. https://doi.org/10.1177/1352458517751049
5. Apolone G, De Carli G, Brunetti M, Garattini S. Health-related quality of life (HR-QOL) and regulatory issues: an assessment of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) recommendations on the use of HR-QOL measures in drug approval. *Pharmaco Economics*. 2001;19:187-195.
6. Бойко О.В. Исследование качества жизни больных рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. 2014;114(10):105-113. Boyko OV. Studies of the quality of life of multiple sclerosis patients. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(10):105-113. (In Russ.).
7. Tur C, Moccia M, Barkhof F, Chataway J, Sastre-Garriga J, Thompson AJ, Ciccarelli O. Assessing treatment outcomes in multiple sclerosis trials and in the clinical setting. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(2):75-93. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.171
8. Lee MG, Rasmussen PV. The impact of quality of life on treatment preferences in multiple sclerosis patients. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1789-1796. https://doi.org/10.2147/PPA.S142373
9. Fiest KM, Greenfield J, Metz LM, Patten SB, Jetté N, Marrie RA. Discriminative ability of quality of life measures in multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):246-249. https://doi.org/10.1186/s12955-017-0828-0
10. Warren S, Turpin KV, Warren KG. Health-related quality of life in MS: issues and interventions. *Can J Neurol Sci*. 2009;36(5):540-541. https://doi.org/10.1017/S0317167100008003
11. Ионова Т.И., Новик А.А., Сухонос И.А. Качество жизни онкологических больных. *Вопросы онкологии*. 1998;44(6):749-752. Ionova TI, Novik AA, Zuchonos IA. Quality of life of patients with cancer. *Vopsosy Oncologii*. 1998;44(6):749-752. (In Russ.).
12. Татаринова М.Ю., Фокин И.В., Бойко А.Н. Качество жизни больных рассеянным склерозом и некоторые подходы к фармакоэкономическим исследованиям. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2002;102(2-2):76-80. Tatarinova MYu, Fokin IV, Boyko AN. Quality of life in multiple sclerosis and pharmaco-economic studies. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2002;102(2-2):76-80. (In Russ.).
13. Simeoni M, Auquier P, Fernandez O, Flachenecker P, Stecchi S, Constantinescu C, Idiman E, Boyko A, Beiske A, Vollmer T, Triantafyllou N, O'Connor P, Barak Y, Biermann L, Cristiano E, Atweh S, Patrick D, Robitail S, Ammoury N, Beresniak A, Pelletier J; MusiQol study group. Validation of the multiple sclerosis international quality of life questionnaire. *Multiple Sclerosis*. 2008;14:219-230.
14. Fernández O, Baumstarck-Barrau K, Simeoni MC, Auquier P; MusiQoL study group. Patient characteristics and determinants of quality of life in an international population with multiple sclerosis: assessment using the MusiQoL and SF-36 questionnaires. *Mult Scler*. 2011;17(10):1238-1249. https://doi.org/10.1177/1352458511407951
15. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2
16. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444-1452.
17. Лебедева А.В., Щукин И.А., Солдатов М.А., Бойко О.В., Петров С.В., Хозова А.А., Исмаилов А.М., Шихкеримов Р.К., Бойко А.Н. Астения, хроническая усталость, эмоциональные расстройства и качество жизни у пациентов с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(10-2):99-104. Lebedeva AV, Shchukin IA, Soldatov MA, Boyko OV, Petrov SV, Khozova AA, Ismailov AM, Shikhkerimov RK, Boyko AN. Asthenia, emotional disorders and quality of life of patients with multiple sclerosis. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(10-2):99-104. (In Russ.).
18. Власов Я.В., Чураков М.В., Курапов М.А., Громова Т.Н., Попова Е.В., Бойко О.В., Спирин Н.Н., Сиверцева С.А., Бельская Г.Н., Малкова Н.А., Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Котов С.В., Грешнова И.В., Ивашиненкова Э.И., Бакалова М.А., Бойко А.Н. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз в России: медико-социологическое исследование с участием пациентов и неврологов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118(8-2):40-46. Vlasov YaV, Churakov MV, Kurapov MA, Gromova TN, Popova EV, Boyko OV, Spirin NN, Sivertseva SA, Belskaya GN, Malkova NA, Habirov FA, Haybullin TI, Kotov SV, Greshnova IV, Ivashinenkova EI, Bakalova MA, Boyko AN. Primary-progressive multiple sclerosis in Russia: a medical-sociological study involving patients and neurologists. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(8-2):40-46. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201811808240
19. Малкова Н.А., Рябухина О.В., Ионова Т.И., Киштович А.В. Исследование качества жизни больных рассеянным склерозом в Новосибирске. *Неврологический журнал*. 2005;10(4):17-20. Malkova NA, Rjabukhina OV, Ionova TI, Kishtovich AV. Study of the quality of life of multiple sclerosis patients in Novosibirsk. *Nevrologicheskyi Zurnal*. 2005;10(4):17-20. (In Russ.).
20. Малкова Н.А., Рябухина О.В., Бабенко Л.А. Связанное со здоровьем качество жизни у больных рассеянным склерозом. *Журнал Неврология и психиатрия им. С. С. Корсакова*. 2005; 105: 12: 31-37. Malkova NA, Ryabukhina OV, Babenko LA. Health depended quality of life of patients with multiple sclerosis. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2005, 105, 12: 31-37. (In Russ).
21. Бойко О.В., Татаринова М.Ю., Попова Е.В., Гусева М.Р., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Улучшение показателей качества жизни больных рассеянным склерозом за 15-летний период. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(8-2):23-28. Boyko OV, Tatarinova MYu, Popova EV, Guseva MR, Boyko AN, Gusev EI. The improvement of quality of life of patients with multiple sclerosis over 15-year period. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(8-2):23-28. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201811808223
22. Бойко О.В., Бойко А.Н., Гусева М.Р. Изменения качества жизни больных рассеянным склерозом, получающих натализумаб. *Неврологический журнал*. 2018;1:42-46. Boyko OV, Boyko AN, Guseva MR. Changes in quality of life in multiple sclerosis patients, receiving natalizumab. *Nevrologicheskyi Zurnal*. 2018;1:42-46. (In Russ.). https://doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-1
23. Planche V, Moisset X, Morello R, Dumont E, Gibelin M, Charré-Morin J, Saubusse A, Mondou A, Reuter F, Defer G, Pelletier J, Brochet B, Clavelou P. Improvement of quality of life and its relationship with neuropsychiatric outcomes in patients with multiple sclerosis starting treatment with natalizumab: A 3-year follow-up multicentric study. *J Neurol Sci*. 2017;382:148-154. https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.10.008
24. Foley JF, Nair KV, Vollmer T, Stephenson JJ, Niecko T, Agarwal SS, Watson C. Long-term natalizumab treatment is associated with sustained improvements in quality of life in patients with multiple sclerosis. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1035-1048. https://doi.org/10.2147/PPA.S134865

25. Boster A, Arroyo R, Boyko AN, Eichau S, Graves D, Hillstrand MM, Ionete C, Limmroth V, Navas C, Pozzilli C, Ravenscroft J, Sousa1 L, Tintorè M, Chung L, Daizadeh N, Rodriguez CE, Morawski J, Rog D. Improvements in multiple domains of quality of life with alemtuzumab as assessed by the functional assessment of multiple sclerosis questionnaire over 6 years regardless of presence of thyroid adverse events. *Multiple Sclerosis.* 2018;24(suppl 2):503-511. https://doi.org/10.1177/1352458518798579

26. Бойко А.Н., Евдошенко Е.П, Воробьева О.В, You X, Pukaite V. Проспективное, открытое, нерандомизированное клиническое исследование безопасности и эффективности терапии натализумабом (тизабри) в течение одного года у российской популяции пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(8-2):25-35. Boyko AN, Evdoshenko EP, Vorob'eva OV, You X, Pukaite V. A prospective, open, non-randomized study on the safety and efficacy of natalizumab (tisabri) in the Russian population of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(8-2):25-35. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20151158225-35

27. Ancau M, Berthele A, Hemmer B. CD20 monoclonal antibodies for the treatment of multiple sclerosis: up-to-date. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;24:1-15. https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1611778

Поступила 28.08.19
Received 28.08.19
Принята к печати 10.09.19
Accepted 10.09.19