



К. А. ТАРЯНИК, А. Д. ШКОДИНА, Н. В. ЛИТВИНЕНКО, Д. І. БОЙКО

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

## Комбінована терапія загострень рецидивно-ремітивного розсіяного склерозу плазмаферезом та глюкокортикоїдами з урахуванням якості життя пацієнтів

**Мета** — оцінити ефективність використання плазмаферезу в поєднанні з глюкокортикоїдами у пацієнтів з рецидивно-ремітивним типом розсіяного склерозу щодо рівня спастичності та якості життя.

**Матеріали і методи.** У дослідження було залучено 38 пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком від 23 до 54 років (середній вік —  $(37,0 \pm 8,8)$  року) в стадії загострення, госпіталізованих у неврологічне відділення Полтавської обласної клінічної лікарні імені М.В. Скліфософського. Пацієнти були розподілені на групи залежно від терапевтичного методу: 1-ша ( $n=22$ ) — пульс-терапія метилпреднізолоном упродовж 5 днів, 2-га ( $n=16$ ) — мембранний плазмаферез у комбінації з глюкокортикоїдами щоденно 5 разів у першій половині дня. Діагноз установлювали згідно з критеріями Мак-Дональда (2011). Для оцінки ступеня інвалідизації використовували шкалу EDSS. Визначали рівень спастичності за модифікованою шкалою Тардье у м'язах-згиначах стегна та коліна і м'язах-розгиначах коліна та стопи з обох боків. Якість життя оцінювали за опитувальником SF-36 до лікування та через тиждень після його завершення.

**Результати.** Встановлено більш виражене підвищення оцінки якості життя при використанні плазмаферезу (за субшкалами інтенсивність болю, психічне здоров'я, рольове функціонування, зумовлене фізичним та емоційним станом, та обом компонентами — фізичним і психічним). Різниця за показниками фізичного та соціального функціонування до і після лікування була статистично не значущою в групі з використанням традиційної схеми лікування, що може бути пов'язане з обмеженням фізичної активності через проведення процедури та перебування пацієнта в стаціонарному відділенні. Застосування комбінованого лікування в цій когорті пацієнтів спряжене з вищою ймовірністю настання позитивного ефекту.

**Висновки.** Використання плазмаферезу в складі комбінованого лікування може ефективно впливати на спастичну гіпертонію в нижніх кінцівках, особливо у м'язах-розгиначах, у пацієнтів з рецидивно-ремітивним типом перебігу розсіяного склерозу. Застосування комбінованої терапії поліпшує не лише стан неврологічного статусу пацієнта, а і суб'єктивну оцінку його стану та, як наслідок, якість життя.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, плазмаферез, якість життя, спастичність.

Розсіяний склероз — це хронічне запальне захворювання центральної нервової системи, яке призводить до виникнення вогнищ демієлінізації в білій і сірій речовині, дифузного ураження і подальшої нейродегенерації всього мозку [9]. Етіологію розсіяного склерозу достеменно не визначено, тому це захворювання розглядають як мультифакторне. Однак вирішальну роль відіграють

генетичні та імунологічні чинники, вірусні інфекції та вплив екзогенних полутантів [6].

Найпоширенішим фенотипом захворювання є рецидивно-ремітивний тип перебігу, який характеризується періодами загострень та ремісій, котрі супроводжуються змінами активності вогнищ і потребують щорічного контролю. Тривалість ремісій та частота загострень є індивідуальними, хоча мають специфічні ознаки, залежно від клінічних особливостей пацієнта [10].

© К. А. Таряник, А. Д. Шкодіна, Н. В. Литвиненко, Д. І. Бойко, 2020

Клінічна картина розсіяного склерозу дуже різноманітна. Так, симптоми ураження пірамідного тракту в 90% випадків є однією з основних причин інвалідизації хворих. Залежно від локалізації вогнища виявляються гемі- та парапарези, рідше — монопарези. Частіше страждають нижні кінцівки, ніж верхні. Спастичність — підвищення м'язового тону, яка наростає при пасивному розтягненні м'яза, зазвичай переважає над вираженістю парезу. Причиною спастичності є зниження активності спінальних гальмівних механізмів та підвищення збудливості мотонейронів, задіяних у реалізації флексорних механізмів [1].

У розвитку спастичності виділяють три основні механізми, пов'язані з ураженням верхніх рухових нейронів: зміни аферентних імпульсів до мотонейронів хребта, зміни у рефлекторних дугах, які впливають на збудливість мотонейронів, зміни внутрішньої структури мотонейронів. У реалізації зазначених змін провідну роль відіграють імунні комплекси, котрі ініціюють ушкодження нервових волокон і розвиток загострення [4].

Лікування розсіяного склерозу проводять у трьох напрямках: лікування загострень, модифікація захворювання та симптоматична терапія. Стандартне лікування рецидивів розсіяного склерозу полягає у пульс-терапії високими дозами глюкокортикостероїдів, однак це лікування може виявитися неефективним у разі тяжких форм рецидивів. Можливим додатковим методом лікування є плазмаферез [8]. Мембранний плазмаферез вважають методом лікування другої лінії у пацієнтів зі стероїдрезистентними формами розсіяного склерозу, однак описано патофізіологічні механізми його комбінованого застосування з гормональною терапією при інших аутоімунних захворюваннях [3, 5, 7, 12], що створює передумови для вивчення можливостей одночасного застосування глюкокортикостероїдів та плазмаферезу у пацієнтів з рецидивно-ремітивним типом розсіяного склерозу.

Розсіяний склероз суттєво впливає на якість життя пацієнта, зокрема спричиняючи його непрацездатність і неспроможність виконувати повсякденні завдання. ВООЗ визначає якість життя як суб'єктивне сприйняття людиною себе в контексті системи культури цінностей та довкілля, в якому вона мешкає, а також її цілей, очікувань, стандартів і проблем. Більшість дослідників вважають, що слід враховувати як суб'єктивні, так і об'єктивні оцінки для встановлення істинного рівня та структури порушень. Тому більшість моделей передбачають багатокомпонентну оцінку різних аспектів здоров'я, наприклад, фізичного, психічного, соціального та функціонального. Окрім того, важливо враховувати дані щодо перебігу захворювання та методів лікування [11]. Тому одним з важливих питань терапії розсіяного склерозу є поліпшення не лише фізичного самопочуття, а і суб'єктивного

ставлення до хвороби і підвищення якості життя з урахуванням особливостей методів лікування.

Наукове дослідження є частиною науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою «Клініко-патогенетична оптимізація діагностики, прогнозування, лікування та профілактики ускладнених розладів центральної нервової системи, а також неврологічних порушень при соматичній патології» (держреєстрація № 0116U004190).

**Мета роботи** — оцінити ефективність використання плазмаферезу в поєднанні з глюкокортикостероїдами у пацієнтів з рецидивно-ремітивним типом розсіяного склерозу щодо рівня спастичності та якості життя.

### Матеріали і методи

У дослідження залучили 38 пацієнтів з рецидивно-ремітивним перебігом розсіяного склерозу чоловічої та жіночої статі віком від 23 до 54 років (середній вік —  $(37,0 \pm 8,8)$  року) в стадії загострення, госпіталізованих у неврологічне відділення Полтавської обласної клінічної лікарні імені М. В. Скліфосовського. Пацієнти були розподілені на групи залежно від терапевтичного методу: 1-ша ( $n = 22$ ) — пульс-терапія метилпреднізолоном упродовж 5 днів, 2-га ( $n = 16$ ) — мембранний плазмаферез у комбінації з глюкокортикостероїдами щоденно 5 разів у першій половині дня.

Діагноз установлювали згідно з критеріями Мак-Дональда (2011). Для оцінки ступеня інвалідизації використовували шкалу EDSS.

Визначали ступінь спастичності відповідно до модифікованої шкали Тардьє [2] з правого та лівого боку в м'язах-згиначах стегна (МЗСП та МЗСЛ) і коліна (МЗКП та МЗКЛ) і м'язах-розгиначах коліна (МРКП та МРКЛ) і стопи (МРСП та МРСЛ). За методикою для обстеження нижніх кінцівок у положенні лежачи на спині проводили вимірювання кута виникнення опору (Y) та якості реакції (X). Реакцію реєструють для кожної швидкості як співвідношення X/Y. Вимірювання здійснюють гоніометром для трьох швидкостей ( $V_1, V_2, V_3$ ):

$V_1$  — найповільніший рух, швидкість руху має бути меншою, ніж та, яка виникає під впливом сили земного тяжіння;

$V_2$  — швидкість руху сегмента кінцівки під впливом сили земного тяжіння;

$V_3$  — найшвидший рух (наскільки можливо), швидше, ніж природний рух сегмента кінцівки під впливом сили земного тяжіння.

Оцінювали безпосередньо якість реакції за такою шкалою:

0 балів — під час пасивного руху опір не відчувається;

1 бал — легкий опір під час пасивного руху без ознак чіткої зупинки під певним кутом;

2 бали — чітка зупинка руху під певним кутом, потім настає розслаблення;

3 бали — виникає клонус, схильний до затухання, до 10 рухів/с, який підтримується натискуванням і виникає під певним кутом при утримуванні тиску (опору);

4 бали — виникає клонус, несхильний до затухання, понад 10 рухів/с, який підтримується натисканням та виникає під певним кутом при утримуванні тиску (опору);

5 балів — нерухомий суглоб.

Якість життя оцінювали за опитувальником SF-36 до лікування та через тиждень після його завершення.

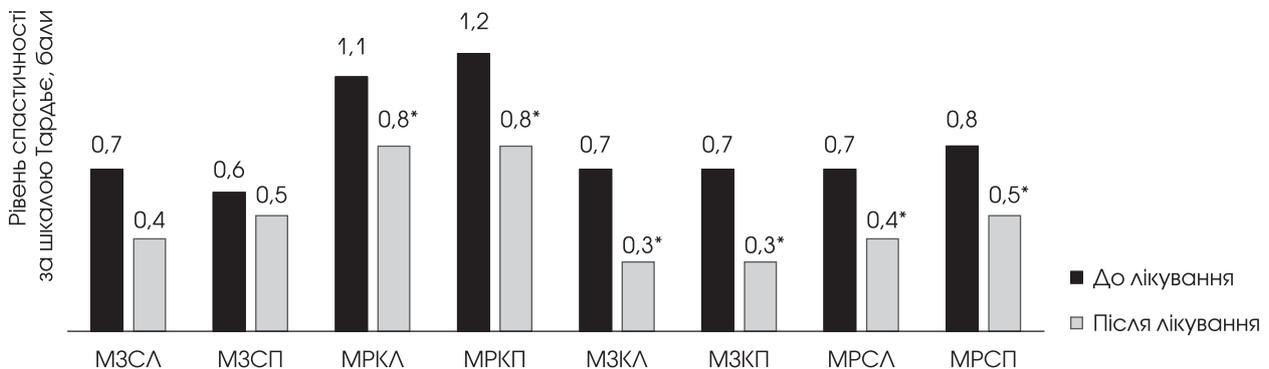
Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми IBM SPSS Statistics 23.0. Нормальність розподілу отриманих результатів перевіряли за допомогою критерію Шапіро—Уїлка. Кількісні значення, які не відповідали нормальному розподілу, представлені у вигляді медіани (Me) та міжквартильного розмаху (Q1—Q3). Порівняння даних до та після лікування проводили з використанням критерію Вілкоксона для зв'язаних груп. Ефективність лікування оцінювали за критерієм  $\chi^2$  Пірсона шляхом розрахунку ймовірності настання позитивного ефекту при використанні різних методів лікування. Результати вважали статистично значущими за умови  $p < 0,05$ .

## Результати та обговорення

Вихідна оцінка за шкалою EDSS у 1-й групі становила 3,4 (2,6—4,2) бала, в 2-й — 5,38 (4,68—6,08). У пацієнтів обох груп цей показник зменшився. Незважаючи на вищі значення показника у 2-й групі, не виявлено статистично значущої відмінності між групами за оцінкою за EDSS після лікування, що свідчить про кращу динаміку в 2-й групі.

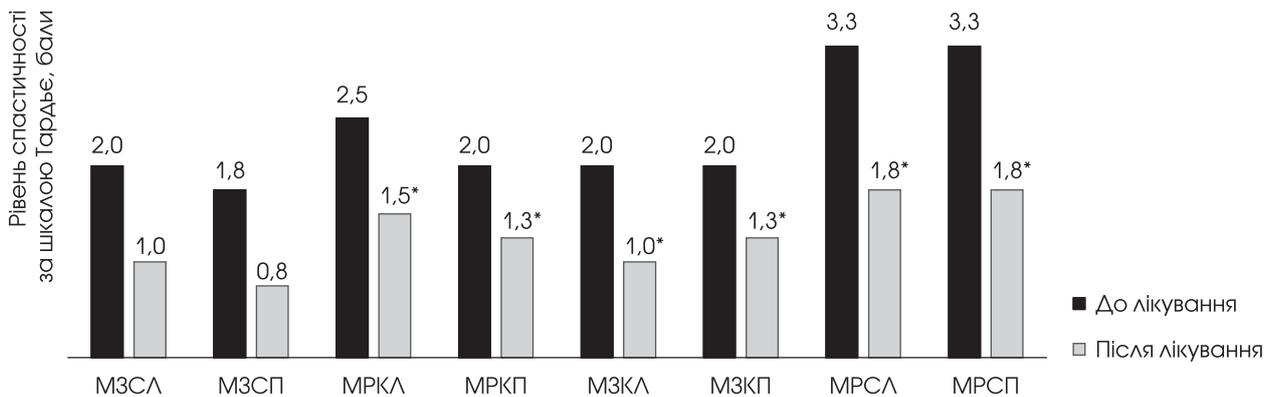
При вивченні вираженості спастичності у пацієнтів першої групи до лікування отримано такі результати: МЗСЛ — 0,7 (0,31—1,21), МЗСП — 0,6 (0,17—0,97), МРКЛ — 1,1 (0,75—1,94), МРКП — 1,2 (0,74—1,32), МЗКЛ — 0,7 (0,21—0,89), МЗКП — 0,7 (0,19—1,11), МРСЛ — 0,7 (0,32—1,21), МРСП — 0,8 (0,34—1,29). Після лікування пульс-терапією виявлено загальну тенденцію до зниження спастичності в м'язах нижніх кінцівок та статистично значущість динаміки показників усіх досліджуваних груп м'язів, окрім згиначів стегна (рис. 1).

Дослідження спастичності в м'язах нижніх кінцівок у пацієнтів 2-ї групи до лікування дало такі результати: МЗСЛ, МРКП, МЗКЛ та МЗКП — 2,00 (1,36—2,57), МЗСП — 1,75 (0,94—2,19), МРСЛ й МРСП — 3,25 (2,32—3,86). Виявлено статистично значущу різницю вираженості спастичності до та після застосування плазмаферезу (рис. 2).

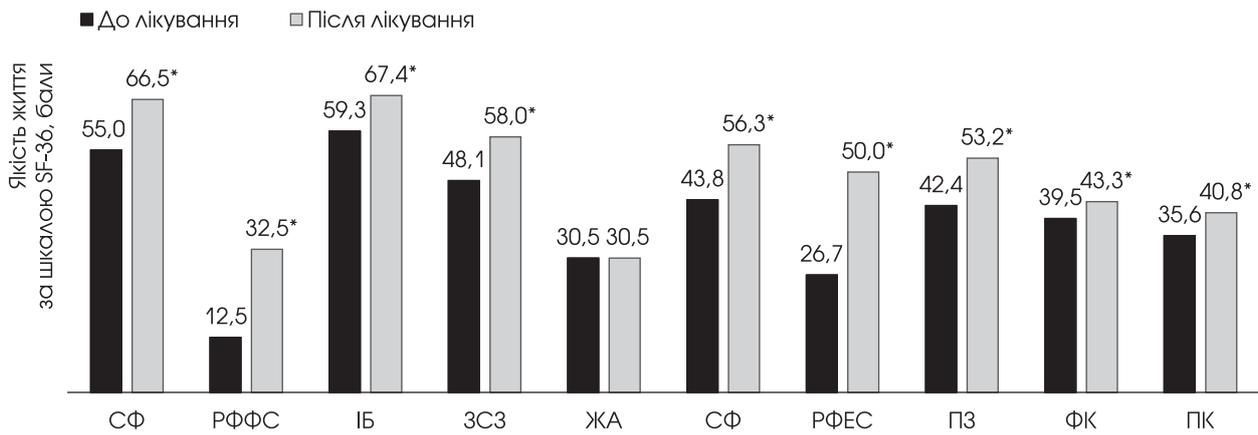


Тут і на рис. 2—4: \* Різниця щодо показників до лікування статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 1.** Динаміка спастичності в м'язах нижніх кінцівок у пацієнтів, які отримували пульс-терапію



**Рис. 2.** Динаміка спастичності в м'язах нижніх кінцівок у пацієнтів, яким проводили плазмаферез на тлі терапії глюкокортикоїдами



Тут і на рис. 4: ФФ — фізичне функціонування; РФФС — рольове функціонування, обумовлене фізичним станом; ІБ — інтенсивність болю; ЗСЗ — загальний стан здоров'я; ЖА — життєва активність; СФ — соціальне функціонування; РФЕС — рольове функціонування, обумовлене емоційним станом; ПЗ — психічне здоров'я; ФК — фізичний компонент; ПК — психічний компонент

Рис. 3. Динаміка показників якості життя за субшкалами SF-36 при використанні пульс-терапії

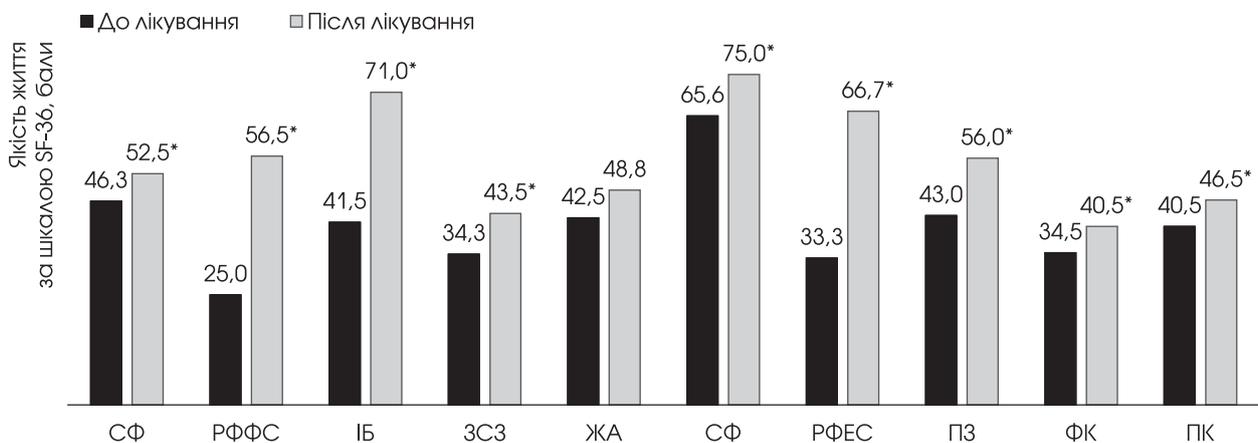


Рис. 3. Динаміка показників якості життя за субшкалами SF-36 при використанні пульс-терапії

У пацієнтів 1-ї групи динаміка показників якості життя на тлі лікування була значущою за всіма субшкалами, окрім життєвої активності (рис. 3).

У 2-й групі також виявлено статистично значущу динаміку відповідних показників якості життя (рис. 4).

Таким чином, встановлено значуще підвищення оцінки якості життя в обох групах за всіма субшкалами SF-36, окрім життєвої активності, що може бути пов'язане з її обмеженням через перебування пацієнта в стаціонарному відділенні.

Для порівняння ефективності методів лікування щодо рівня гіпертонусу в м'язах нижніх кінцівок побудовано таблиці спряженості (таблиця) та розраховано критерій  $\chi^2$  Пірсона ( $\chi^2 = 4,495$ ,  $p = 0,034$ ). Позитивним ефектом вважали зниження ступеня спастичності на  $\geq 2$  бали за шкалою Тардье та поліпшення фізичного компонента оцінки якості життя на  $\geq 10\%$ .

Виявлено статистично значущу різницю між групами, що свідчить про зв'язок між призначенням плазмаферезу в комбінації з глюкокортикоїдною терапією та позитивним ефектом лікування.

Таблиця

Таблиця спряженості ефектів та методів лікування

Метод лікування	Позитивний ефект	Недостатній ефект	Разом
Глюкокортикоїдна терапія з використанням плазмаферезу	12	4	16
Глюкокортикоїдна терапія без використання плазмаферезу	9	13	22
Разом	21	17	38

## Висновки

На підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що у пацієнтів з рецидивно-ремітивним типом перебігу розсіяного склерозу використання плазмаферезу в комбінації з глюкокортикоїдною терапією може ефективно

впливати на спастичну гіпертонію у нижніх кінцівках, переважно — у дистальних відділах. Застосування комбінованої терапії поліпшує не лише стан неврологічного статусу пацієнта, а і суб'єктивну оцінку власного стану та, як наслідок, якість життя.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — К. Т., Н. Л.; збір матеріалу — К. Т., А. Ш.; обробка матеріалу — Н. Л.; написання тексту — А. Ш.; редагування — Д. Б.

## Література

1. Таряник К. А. Динаміка лікування спастичності у пацієнті з рецидивуюче-ремітуючим розсіяним склерозом // Світ біології та медицини. — 2014. — № 44 (2). — С. 87—90.
2. Паснок А. В. Післяінсультна спастичність: патофізіологія та методи дослідження (огляд літератури) / А. В. Паснок, І. М. Цюмрак, С. Я. Кирилюк // Український неврологічний журнал. — 2014. — № 2. — С. 18—24.
3. Augusto J. F., Sayegh J., Delapierre L. et al. Addition of plasma exchange to glucocorticosteroids for the treatment of severe Henoch-Schönlein purpura in adults: a case series // American Journal of Kidney Diseases. — 2012. — Vol. 59 (5). — P. 663—669. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.12.015.
4. Doshi A., Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. Clinical medicine (London, England). 2016. — Vol. 16 (6). — P. 53—59. doi: 10.7861/clinmedicine.16-6-s53.
5. Ehler J., Blechinger S., Rommer P. S. Treatment of the first acute relapse following therapeutic plasma exchange in formerly glucocorticosteroid-unresponsive multiple sclerosis patients—a multicenter study to evaluate glucocorticosteroid responsiveness // International Journal of Molecular Sciences. — 2017. — Vol. 18 (8). — P. 1—12. doi: 10.3390/ijms18081749.
6. Filenko B. M., Roiko N. V., Proskurnia S. A. et al. Multiple sclerosis: some aspects on pathogenesis and morphology // Bulletin of Problems Biology & Medicine. — 2019. — Vol. 148 (1). — P. 65—70. doi: 10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-65-70.
7. Huang T. L., Lin K. H., Wang J. K. Treatment strategies for neuro-myelitis optica // Ci ji yi xue za zhi [Tzu-chi Medical Journal]. — 2018. — Vol. 30 (4). — P. 204—208.
8. Ikeda K. M., Lee D. H., Fraser J. A. Plasma exchange in a patient with tumefactive, corticosteroid-resistant multiple sclerosis // International Journal of MS Care. — 2015. — Vol. 17 (5). — P. 231—235.
9. Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis // Frontiers in Immunology. — 2019. — Vol. 9 (3116). — P. 1—14.
10. Lublin F. D. New multiple sclerosis phenotypic classification. European neurology. 2014. — Vol. 72 (1). — P. 1—5.
11. Ysraelit M. C., Fiol M. P., Gaitán M. I., Correale J. Quality of life assessment in multiple sclerosis: Different perception between patients and neurologists // Frontiers in Neurology. — 2018. — Vol. 8 (729). — P. 1—6. doi: 10.3389/fneur.2017.00729.
12. Yu Y. K., Yu F., Ye C. Retrospective analysis of plasma exchange combined with glucocorticosteroids for the treatment of systemic lupus erythematosus-related acute pancreatitis in central China // Journal of Huazhong University of Science and Technology. — 2016. — Vol. 36 (4). — P. 501—508.

Е. А. ТАРЯНИК, А. Д. ШКОДИНА, Н. В. ЛИТВИНЕНКО, Д. И. БОЙКО

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

## Комбинированная терапия обострений рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза плазмаферезом и глюкокортикоидами с учетом качества жизни пациентов

**Цель** — оценить эффективность использования плазмафереза в сочетании с глюкокортикоидами у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим типом рассеянного склероза по уровню спастичности и качества жизни.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 38 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 23 до 54 лет (средний возраст —  $(37,0 \pm 8,8)$  года) в стадии обострения, госпитализированных в неврологическое отделение Полтавской областной клинической больницы имени Н. В. Склифосовского. Пациенты были разделены на группы в зависимости от терапевтического метода: 1-я ( $n=22$ ) — пульс-терапия метилпреднизолоном в течение 5 дней, 2-я ( $n=16$ ) — мембранный плазмаферез в сочетании с глюкокортикоидами ежедневно 5 раз в первой половине дня. Диагноз устанавливали согласно критериям Мак-Дональда (2011). Для оценки степени инвалидизации использовали шкалу EDSS. Определяли уровень спастичности по модифицированной шкале Тардье в мышцах-сгибателях бедра и коленей и мышцах-разгибателях колена и стопы с обеих сторон. Качество жизни оценивали по опроснику SF-36 до лечения и через неделю после его завершения.

**Результаты.** Установлено более выраженное повышение оценки качества жизни при использовании плазмафереза (по субшкалам интенсивность боли, психическое здоровье, ролевое функционирование,

обусловленное физическим и эмоциональным состоянием, и обоим компонентам — физическим и психическим). Разница по показателям физического и социального функционирования до и после лечения была значимой в группе с использованием традиционной схемы лечения, что может быть связано с ограничением физической активности из-за проведения процедуры и пребывания пациента в стационарном отделении. Применение комбинированного лечения в этой когорте пациентов сопряжено с большей вероятностью наступления положительного эффекта.

**Выводы.** Использование плазмафереза в составе комбинированного лечения может эффективно влиять на спастическую гипертонию в нижних конечностях, особенно в мышцах-разгибателях, у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим типом течения рассеянного склероза. Применение комбинированной терапии улучшает не только состояние неврологического статуса пациента, но и субъективную оценку его состояния и, как следствие, качество жизни.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, плазмаферез, качество жизни, спастичность.

K. A. TARIANYK, A. D. SHKODINA, N. V. LYTVYENKO, D. I. BOIKO  
Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

## **Combination therapy for exacerbations relapsing-remitting multiple sclerosis with plasmapheresis and glucocorticosteroids taking into account the quality of life of patients**

**Objective** — to assess the effectiveness of plasmapheresis in combination with glucocorticoids in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in terms of spasticity and quality of life..

**Methods and subjects.** The study included 38 patients with a relapsing-remitting course of multiple sclerosis in the exacerbation stage, who were hospitalized to the neurological department Poltava Regional Clinical Hospital named after N. V. Sklifosovsky. Patients were distributed into groups in accordance with the chosen therapeutic method: 1 — pulse therapy with methylprednisolone for 5 days (22 patients), 2 — membrane plasmapheresis in combination with glucocorticoids 5 times daily in the morning (16 people). The diagnosis was made according to the criteria of McDonald (2011). An EDSS scale was used to assess the degree of disability. Patients of the first group received pulse therapy with methylprednisolone for 5 days, and patients of the second group undergoing drug treatment underwent membrane plasmapheresis in the first half of the day every day for 5 days. The level of spasticity in the lower extremities was determined using the modified Tardier scale in the muscles of the hip flexors, knees and extensors of the knees and feet on both sides. Quality of life indicators were evaluated using the SF-36 questionnaire followed by analysis of all subscales. The studied parameters were evaluated before treatment and a week after its completion.

**Results.** The study demonstrates a more pronounced increase in the level of quality of life assessment when using plasmapheresis in terms of pain intensity, mental health, role functioning, due to the physical and emotional state, and both physical and mental components. The difference before and after treatment according to the indicators of physical and social functioning was better determined in the group using the traditional treatment regimen, which may be due to the restriction of physical activity due to the procedure and the patient's stay in the inpatient department. The use of combined treatment in this cohort of patients is associated with a greater likelihood of a positive effect.

**Conclusions.** The use of plasmapheresis as part of a combination treatment can effectively affect spastic hypertension in the lower extremities, especially in the extensor muscles, in patients with a relapsing-remitting type of multiple sclerosis. The use of combination therapy improves not only the patient's neurological status, but also the subjective assessment of their condition and, as a result, the quality of life.

**Key words:** multiple sclerosis, plasmapheresis, quality of life, spasticity.