

МАЛЬКО
ВАЛЕРИЯ АЛЕКСЕЕВНА

ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ
РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Бисага Геннадий Николаевич

Официальные оппоненты: Тотолян Наталья Агафоновна
доктор медицинских наук, профессор, профессор
кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-
Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России

Спирин Николай Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой нервных болезней с медицинской
генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО
«Ярославский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита состоится «___»_____ 2025 г. в ____ час на заседании
диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-
Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л.
Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат диссертации разослан «___»_____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Актуальность исследования, посвящённого взаимосвязи рассеянного склероза (РС) и новой коронавирусной инфекции (COVID-19), обусловлена существенным влиянием данных заболеваний на иммунную и нервную системы. РС является хроническим демиелинизирующим и аутоиммунным заболеванием с прогрессирующим течением, приводящим к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы. В свою очередь, COVID-19, являясь острой респираторной инфекцией, вызывает цитокиновый шторм и ряд исследований указывают на то, что COVID-19 может увеличить риск обострений РС и ухудшить его клинические проявления (Louapre C. et al., 2020; Barzegar M. et al., 2021; Rahmani M. et al., 2023).

Необходимы дополнительные исследования в разных странах с большим объемом выборки, контролем приверженности к терапии РС и вакцинации для получения точной информации о потенциальном влиянии COVID-19 на прогрессирование РС, так как это может повлиять на терапевтические стратегии (Seyedmirzaei H. et al., 2024). В настоящее время ведется изучение магнитно-резонансной морфометрии (МР-морфометрии), оптической когерентной томографии сетчатки (ОКТ) и лабораторных биомаркеров повреждения нервной ткани, с помощью которых возможно оценить активность, прогрессирование РС и злокачественность его течения (Brummer T. et al., 2022; Viladés E. et al., 2023; Ananthavarathan P. et al., 2024). Среди биомаркеров в сыворотке крови рассматриваются: глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), фосфорилированные тяжелые цепи нейрофиламентов (pNFH), легкие цепи нейрофиламентов (NFL), нейронспецифическая енолаза (NSE, Guzzi G. et al., 2015; Shehab A.A. et al., 2019; Niiranen M. et al., 2021, Freedman M.S. et al., 2024).

Кроме того, исследование влияния COVID-19 на РС важно для разработки мероприятий по улучшению качества жизни пациентов с хроническими заболеваниями в условиях глобальных эпидемий. Точно не установлено, как

терапия препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), вакцинация, соматические и демографические факторы влияют на течение COVID-19 у пациентов с РС.

Степень разработанности темы

На данный момент недостаточно длительных сравнительных исследований, которые бы подробно описывали риски перенесенного COVID-19 у пациентов с РС, а также влияние на время до последующих обострений и прогрессирования заболевания. Согласно одному крупному эпидемиологическому исследованию обострения РС и прогрессирование инвалидизации после COVID-19 наблюдаются у пациентов с той же частотой, что и у лиц, не переносивших инфекцию (Bsteh G. et al., 2022). Известно, что уровень заболеваемости COVID-19 у пациентов с РС не превышает уровня заболеваемости в общей популяции (Sormani M.P. et al., 2021; Longinetti E. et al., 2022), но повышенный риск заражения связан с более высоким баллом по расширенной шкале статуса инвалидизации (EDSS) и наличием сопутствующих заболеваний (Salter A. et al., 2021). Однако опубликовано только одно исследование по изучению заболеваемости COVID-19 у российской группы больных РС (Архипов И.Е. и соавт., 2024).

В некоторых исследованиях не выявлено влияния ПИТРС на течение COVID-19 (Louapre C. et al., 2020; Parrotta E. et al., 2020), в то время как в других утверждается, что прием ПИТРС может повышать риск тяжелого течения заболевания (Barzegar M. et al., 2021; Krett J.D. et al., 2024). Вакцинация считается достаточно безопасной для пациентов с РС, однако у тех, кто получает анти-CD20-терапию может наблюдаться низкая выработка антител после вакцинации (Disanto G. et al., 2021; Kornek B. et al., 2022). Информация о безопасности вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с РС отсутствует.

Только несколько исследований освещают постковидный синдром у пациентов с РС, основываясь на субъективных жалобах пациентов без использования объективных нейропсихологических тестов (Garjani A. et al., 2021; Czarnowska A. et al., 2021; Bsteh G. et al., 2022; Seyedmirzaei H. et al., 2024).

Данные об инструментальных и лабораторных биомаркерах активности и воспаления, прогрессирования и нейродегенерации, таких как МР-морфометрия, ОКТ, GFAP, pNFH, NFL, NSE, после перенесенной инфекции COVID-19 у пациентов с РС, не публиковались в литературе.

Несмотря на наличие исследований по взаимосвязи РС и COVID-19, все они имеют ограничения и короткий временной промежуток наблюдения.

Цель исследования

Разработка стратегии ведения пациентов с рассеянным склерозом, наблюдающихся в амбулаторных условиях, и COVID-19 с учётом возможного влияния инфекции на течение болезни и развитие нейродегенеративных процессов.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности течения COVID-19 и постковидного синдрома у пациентов с рассеянным склерозом, наблюдавшихся в амбулаторных условиях.
2. Оценить влияние COVID-19 на клинические показатели активности и прогрессирования рассеянного склероза, в том числе, на случаи клинической манифестации рассеянного склероза после перенесенной инфекции.
3. Исследовать влияние COVID-19 на прогрессирование рассеянного склероза с учетом анализа инструментальных и лабораторных маркеров нейродегенерации у пациентов с рассеянным склерозом.
4. Разработать алгоритм тактики ведения пациентов с рассеянным склерозом и COVID-19, наблюдающихся в амбулаторных условиях.

Научная новизна исследования

Выявлено, что частота прогрессирования РС после инфекции COVID-19 сопоставима с частотой прогрессирования в однородной группе сравнения пациентов с РС, не болевших COVID-19 (1,4%), и составляет 1,54% ($p=0,514$). Частота обострений у пациентов с РС, перенесших инфекцию, составляет 6,15%, что также не выше частоты обострений у больных, не переносивших COVID-19 ($p=0,859$). Показано, что частота клинической манифестации РС после COVID-19 является низкой и встречается в 2,86% случаев.

Установлено, что толщина различных слоев сетчатки меньше у пациентов с РС после инфекции (в среднем на 5,2 мкм по сравнению с не болевшими COVID-19, $p < 0,047$) по данным ОКТ, что может свидетельствовать о нейродегенеративных изменениях и потенциальном риске прогрессирования инвалидизации.

У пациентов с РС, наблюдавшихся в амбулаторных условиях, COVID-19 протекает в легкой форме в 74,29% случаев, что не подтверждает мнение о повышенных инфекционных рисках у пациентов с РС. Доказано, что основные факторы, влияющие на тяжесть течения COVID-19, связаны с сопутствующими соматическими заболеваниями, увеличивающими вероятность среднетяжелого течения в 5,7 раз ($p = 0,013$), а не с особенностями РС.

Постковидный синдром встречается реже у пациентов с РС по сравнению со здоровыми добровольцами, болевшими COVID-19, и наблюдается в 74,29% случаев ($p = 0,025$). Симптомы постковидного синдрома по шкалам оценки апатии, когнитивных функций, дневной сонливости и усталости наблюдаются значительно реже у пациентов с РС, болевших COVID-19, чем у здоровых добровольцев после инфекции ($p < 0,017$). Без лечения симптомы постковидного синдрома регрессируют на 71,15% в течение года у пациентов с РС.

Оценено использование вакцин (в большей степени Гам-КОВИД-ВАК) против коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) у пациентов с РС и выявлено, что вакцинация не вызывает серьезных побочных эффектов и снижает риск заражения SARS-CoV-2 в 5,6 раз ($p = 0,0008$).

Разработан алгоритм ведения пациентов с РС в условиях пандемии с оценкой симптомов постковидного синдрома и использованием модели оценки рисков среднетяжелого течения COVID-19, позволяющий принимать обоснованные решения об использовании диагностических и терапевтических методов.

Теоретическая и практическая значимость

У пациентов с РС, наблюдавшихся в амбулаторных условиях и перенесших COVID-19, проведен всесторонний анализ факторов влияния COVID-19 на течение и прогрессирование РС. Создана модель, которая позволяет определять

вероятность среднетяжелого течения инфекции у пациентов с РС, на основе ряда параметров, включающих возраст, индекс массы тела (ИМТ) и сопутствующие заболевания. Данный инструмент может помочь в практическом здравоохранении врачам для быстрой клинической оценки пациента и выбора оптимального подхода к его ведению. Также пациент самостоятельно может оценить риск течения инфекции и быть более внимательным к соблюдению профилактических и лечебных мер.

Установлено, что частота симптомов постковидного синдрома у пациентов с РС значительно ниже, чем у здоровых добровольцев ($p=0,025$), а наиболее частыми из симптомов у пациентов с РС являются усталость (40%), тревога и депрессия (22,86%), нарушения когнитивных функций (14,29%), обоняния и вкуса (8,57%).

Не получено статистически достоверных доказательств воздействия COVID-19 на течение РС по клиническим данным, результатам МР-морфометрии головного мозга и лабораторных маркеров у пациентов, ранее не анализировавшихся в контексте COVID-19 у пациентов с РС.

Методология и методы исследования

Проведено сравнительное проспективное когортное и ретроспективное исследование случай-контроль. Первый этап включал сбор и анализ информации по теме исследования, второй, практический этап - обследование пациентов. В общей сложности обследовано 174 пациента: 70 пациентов с РС, болевших COVID-19 в бессимптомной, легкой и среднетяжелой формах, 71 неврологически здоровый доброволец, болевший COVID-19 в легкой, среднетяжелой и тяжелой формах и 33 пациента с РС не болевших COVID-19. Все обследуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам с РС и здоровым добровольцам в 1-й точке включения ($6,24 \pm 3,61$ месяцев после инфекции) выполнялся неврологический осмотр, анкетирование по опроснику для больных COVID-19, тестирование по клиническим шкалам для оценки РС, нейропсихологическим шкалам и тестам оценки усталости, депрессии, апатии, тревоги, сонливости, качества жизни. Через 6 месяцев от 1-й точки включения ($13,18 \pm 3,67$ месяцев после инфекции)

аналогичную оценку прошли 65 пациентов с РС, болевших COVID-19, и 28 пациентов с РС, не болевших COVID-19.

Однократно в 1-й точке выполнена МР-морфометрия (54-м пациентам с РС, болевшим COVID-19 и 18-ти, не болевшим инфекцией) и количественный анализ содержания в сыворотке крови GFAP, NFL, pNFH, NSE с помощью наборов для иммуноферментного анализа (ИФА) у 50% пациентов. Данные ОКТ после COVID-19 были у 37-ми пациентов с РС, болевших COVID-19 и 13-ти не болевших инфекцией.

На третьем этапе все данные обрабатывались с помощью статистических методов обработки информации, создавалась модель на основе регрессионного анализа, формулировались выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Течение и тяжесть COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом, наблюдавшихся в амбулаторных условиях, не отличаются от показателей контрольной группы здоровых добровольцев: факторами риска среднетяжелого течения COVID-19 являются общесоматические факторы риска (индекс массы тела, сопутствующие заболевания), а не особенности течения рассеянного склероза.

2. Симптомы постковидного синдрома у пациентов с рассеянным склерозом (нарушение толерантности к физической нагрузке, когнитивные нарушения, апатия, нарушения сна) встречаются реже, чем у здоровых добровольцев, но при этом сохраняются в течение года после инфекции, что требует их адекватной оценки и лечения.

3. Инфекция COVID-19 может быть ассоциирована с манифестацией рассеянного склероза, но при этом не утяжеляет течение заболевания (активность и прогрессирование), в том числе по данным лабораторных биомаркеров и МР-морфометрии, а оптическая когерентная томография демонстрирует меньшую толщину некоторых слоев сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом, перенесших COVID-19, что может указывать как на нейродегенерацию, так и на особенности патогенеза инфекции.

4. Разработанный алгоритм выбора тактики лечения и статистическая модель прогнозирования эскалации тяжести течения инфекции позволяет формировать индивидуальный подход к медицинскому сопровождению пациентов с рассеянным склерозом на фоне COVID-19.

Степень достоверности и апробация диссертационной работы

Достоверность результатов подтверждается наличием достаточного количества пациентов в выборке для достижения целей и задач исследования, длительным периодом наблюдения пациентов, корректной статистической обработкой данных с уровнем значимости $p < 0,05$, применением современных методов нейровизуализации и лабораторных тестов в соответствии с рекомендациями производителей.

Результаты диссертационного исследования были обсуждены на: V Инновационном Петербургском медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2022), Конгрессе неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ с международным участием (Санкт-Петербург, 2022), VI Инновационном Петербургском медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2023), 9th Congress of the European Academy of Neurology (2023, Budapest), V Конгрессе Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием (Уфа, 2023), Всероссийской научно-практической конференции «Перспективные направления диагностики и терапии демиелинизирующих заболеваний» (Ярославль, 2023), Заседании Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области (Санкт-Петербург, 2024), Петербургском международном конгрессе по нейронаукам (Санкт-Петербург, 2024).

Внедрение результатов работы

Результаты диссертационного исследования, имеющие теоретическое, научное и практическое значение, используются: на отделении медицинской реабилитации пациентов с нарушением функции центральной нервной системы ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, отделении неврологии ФГУЗ Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, отделении неврологии ФГУЗ «Клиническая больница №122 имени Л.Г.Соколова

Федерального медико-биологического агентства РФ». Материалы диссертации также используются в учебном процессе кафедры неврологии с клиникой института медицинского образования и в научной деятельности научно-исследовательской лаборатории неврологии и нейрореабилитации РНХИ имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором лично проведено клиническое обследование 103 пациентов с РС и 71 здорового добровольца с использованием тестов и опросников, биобанкированием сыворотки крови. Повторно обследовано 92 пациента с РС. Самостоятельно проанализированы полученные данные МР-морфометрии, ОКТ и лабораторных маркеров.

Автором разработана электронная база данных, осуществлен статистический анализ, создана специализированная модель и алгоритм ведения пациентов с РС на фоне COVID-19. Проанализированы литературные источники, сформулированы результаты, выводы и практические рекомендации, подготовлен текст диссертации и автореферата. Личное участие автора подтверждено актом проверки первичного материала и актами внедрения.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 15 научных работ, из них 6 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ. Зарегистрирована база данных №2023623627 от 15.09.2023 г. «Течение новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома у пациентов с рассеянным склерозом».

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена на 163 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы результатов и их обсуждения, заключение, выводы,

практические рекомендации и приложения. Список литературы состоит из 213 источников (15 отечественных и 198 зарубежных). Работа содержит 13 таблиц и 23 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика обследованных пациентов

В основную группу включено 70 пациентов с РС, болевших COVID-19 (в возрасте $38,99 \pm 10,48$ лет). В контрольную группу включен 71 неврологически здоровый доброволец, болевший COVID-19 (в возрасте $38,96 \pm 11,09$ лет). В качестве группы сравнения обследовано 33 пациента с РС, не болевших COVID-19 (в возрасте $36,94 \pm 11,26$ лет). Все пациенты наблюдались в амбулаторных условиях.

Критерии включения в основную группу:

- возраст 18-65 лет;
- подтвержденный диагноз «Рассеянный склероз» с баллом EDSS 1-7;
- перенесенная инфекция COVID-19, с положительным тестом полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 или наличием антител в крови, не связанных с вакцинацией;
- пациенты, способные прочесть, понять и подписать информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу (неврологически здоровые добровольцы):

- неврологически здоровые добровольцы сопоставимые по полу и возрасту с пациентами основной группы;
- перенесенная инфекция COVID-19 с положительным результатом полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 или наличием антител в крови, не связанных с вакцинацией;
- пациенты, способные прочесть, понять и подписать информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу сравнения (пациенты с РС):

- возраст 18-65 лет;
- подтвержденный диагноз “Рассеянный склероз” с баллом EDSS 1-7;
- пациенты, не болевшие инфекцией COVID-19, при наличии теста на отсутствие антител к SARS-CoV-2, исключая поствакцинальные;
- пациенты, способные прочесть, понять и подписать информированное согласие на участие в исследовании.

Течение COVID-19 и факторы риска у пациентов с РС

У 48 пациентов с РС, болевших инфекцией COVID-19, был ремиттирующий РС (РРС, 68,57%), у 7 (10%) – первично-прогрессирующий РС (ППРС), у 10 – вторично-прогрессирующий РС (ВППРС) с обострениями и без (14,29%) и у 5 (7,14%) – радиологически изолированный синдром (РИС), что не отличалось от распределения типов РС в группе сравнения ($p=0,908$). 24 пациента (34,29% из группы болевших COVID-19) принимали ПИТРС в острый период инфекции, 7 пациентов (22,21%) принимали ПИТРС в группе не болевших COVID-19. Общий балл EDSS, MSFC, возраст дебюта, соответствие критериям отсутствия доказательств активности заболевания (NEDA-3), прием ПИТРС, высокоактивное течение и сопутствующие заболевания (заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, печени и желчных путей, мочевыводящих путей, эндокринной системы, аутоиммунные заболевания и онкопатология) были сопоставимы у болевших и не болевших COVID-19 пациентов с РС.

Заболеваемость COVID-19 среди пациентов с РС имела волнообразный характер, пик заболеваемости в исследуемой когорте приходился на февраль 2022 года ($p=0,041$). Пациенты с РС переносили COVID-19 в бессимптомной форме - 5 чел. (7,14%), легкой - 52 чел. (74,29%), среднетяжелой - 13 чел. (18,57%), в тяжелой - не было случаев. У здоровых пациентов также преобладало легкое течение - 63 чел. (88,73%), среднетяжелое - 7 чел. (9,86%), тяжелое - 1 чел. (1,41%),

бессимптомного течения не было. Госпитализированы 13 пациентов с РС (18,57%) и 7 здоровых добровольцев (9,86%, $p=0,139$). Летальных случаев не наблюдалось. На вероятность среднетяжелого течения COVID-19 влияли общесоматические факторы риска, а не особенности РС (Таблица 1).

Таблица 1 – Факторы риска среднетяжелого и легкого течения COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом

Факторы риска	Среднетяжелое течение (13 чел.)	Легкое течение (57 чел.)	Значение p
Индекс массы тела	Me [Q1;Q3] 26,04 [22,8;28,96]	Me [Q1;Q3] 22,21[20,6;24,02]	0,02
Одно и более сопутствующее заболевание	10 (76,92%)	21 (36,8%)	0,013
Сердечно-сосудистые заболевания	6 (46,15%)	8 (14,04%)	0,017
Прием ПИТРС	4 (30,77%)	20 (35,09%)	0,768
Прием метилпреднизолона	1 (7,69%)	5 (8,77%)	>0,999
Продолжительность РС (года)	Me [Q1;Q3] 4 [0,83;12,5]	Me [Q1;Q3] 5 [1;10,00]	0,837
Балл по шкале EDSS	Me [Q1;Q3] 2 [1,5;3,75]	Me [Q1;Q3] 2 [1,5;4,25]	0,801

Особенности вакцинации и постковидного синдрома у пациентов с РС

Вакцинированы против SARS-CoV-2 были 34 пациента с РС (33,01%): 28 чел. (82,35%) двухкомпонентной вакциной Гам-КОВИД-БАК, 4 чел. (11,77%) - однокомпонентной Гам-КОВИД-БАК, 1 чел. (2,94%) – Кови-Вак, 1 чел. (2,94%) – ЭпиВакКорона. В группе пациентов с РС, болевших COVID-19, вакцинированных от COVID-19 было меньше (9 чел., 12,86%), чем в группе не болевших COVID-19 (15 чел., 45,45%). Риск у невакцинированных пациентов с РС заболеть COVID-19 в 5,6 раз выше, чем у вакцинированных ($ОШ=5,65$, $95\%ДИ=2,17-14,64$, $p=0,0008$). Серьезных нежелательных побочных реакций на фоне вакцинации и обострений РС не зафиксировано.

Постковидный синдром наблюдался значительно реже у пациентов с РС (52 чел., 74,29%), чем у здоровых добровольцев (64 чел., 90,14%, $p=0,025$). Среди симптомов постковидного синдрома у пациентов с РС наблюдались: нарушение толерантности к физической нагрузке (28 чел., 40%), нарушения сна (бессонница, частые просыпания, ранние пробуждения, 5 чел., 7,14%), когнитивных функций и памяти (10 чел., 14,29%), апатия (9 чел., 12,86%), депрессия (7 чел., 10%), тревога (13 чел., 18,57%), головные боли (6 чел., 8,57%), нарушения обоняния (4 чел., 5,71%) и вкуса (2 чел., 2,86%). Нарушения толерантности к физической нагрузке, сна, когнитивные нарушения, апатия, значительно чаще выявлялись у здоровых добровольцев, чем у пациентов с РС и по нейропсихологическим шкалам. Однако, у пациентов с РС, не болевших COVID-19, встречаются симптомы, совпадающие с симптомами постковидного синдрома. Только нарушения обоняния и вкуса были специфичны для постковидного синдрома. Через 13 месяцев симптомы после инфекции отмечали 15 (23,08%) пациентов.

Течение РС после COVID-19

В период наблюдения пациентов с РС было зафиксировано 4 обострения (5,71%) в течение 14 дней после COVID-19, у 2-х пациентов (2,86%) появление новых очагов по данным МРТ головного мозга и накопление контраста очагами через 2 месяцев после COVID-19. Изменение типа течения зарегистрировано у 3-х пациентов (4,29%): в течение 6 и 7 месяцев после инфекции переход из РИС в РРС, через 9 месяцев - переход из РРС в ВПРС. Но у 1 пациента (3%) с РС, не болевшего COVID-19, также наблюдался переход из РРС в ВПРС. У 2-х пациентов (2,86%) диагностирован РС в течение 2 месяцев после COVID-19 в легкой форме. Первое обострение у 1-ого пациента было в виде слабости в левой руке, утомляемости в левой ноге, легкой шаткости при ходьбе, у 2-ого - в виде чувствительных нарушений. У 1-ого пациента по данным МРТ головного мозга были обнаружены гиперинтенсивные очаги на T2-ВИ, не накапливающие контраст, с диссеминацией в пространстве, в том числе 1 очаг локализовался в спинном мозге. У 2-ого пациента были выявлены гиперинтенсивные очаги на T2-ВИ с диссеминацией в пространстве, 1 очаг в спинном мозге в динамике накапливал контраст.

Через 6 месяцев после 1-ого обследования у пациентов с РС, критерии NEDA-3 соблюдались у большинства болевших (50 чел., 76,92%) и не болевших COVID-19 (21 чел., 75%, $p=0,948$). Изменений динамики активности РС не наблюдалось. У 4 (6,15%) пациентов с РС, болевших COVID-19, наблюдались обострения и у 2 (7,14%), не болевших ($p=0,859$). Новые очаги на МРТ или накопление очагами контраста зафиксировано у 9 пациентов (13,85%), болевших COVID-19 и у 1 пациента (3,57%), не болевшего инфекцией ($p=0,271$). Увеличение балла EDSS наблюдалось также часто у болевших COVID-19 (8 чел., 12,31%), как и у не болевших (4 чел. 14,29%, $p=0,795$). Пациенты с PPC (45 чел. в основной и 21 чел. в группе сравнения) опрашивались по MSProDiscuss. У 8 (18%) пациентов с РС, болевших COVID-19, и 2 (9,52%) пациентов с РС, не болевших COVID-19, была высока вероятность прогрессирования, но значимой разницы между группами не было ($p=0,483$). Балл EDSS и MSFC, были сопоставимы у пациентов с РС, болевших и не болевших COVID-19 ($p>0,4$).

Также пациенты с РС с дебютом во время пандемии (41 чел.) не отличались по возрасту начала РС, количеству обострений от пациентов с дебютом до пандемии (62 чел.), а пациенты с PPC не отличались по баллу EDSS, MSFC и нейропсихологическим шкалам.

Показатели инструментальных и лабораторных маркеров у пациентов с РС после COVID-19

У пациентов с РС, болевших COVID-19, медиана уровня GFAP в сыворотке крови ($6,7\pm 3,88$ месяцев после COVID-19) составила 0,00 [0;0] нг/мл, во всех группах ($p=0,66$). При этом, у некоторых здоровых добровольцев уровень GFAP был выше, чем у пациентов с РС (3,33 нг/мл против 1,47 нг/мл). У пациентов с РС, болевших COVID-19, медиана уровня pNFH в сыворотке крови (через $5,66\pm 3,28$ месяцев после COVID-19) составила 0,04 [0,01;0,07] нг/мл, у не болевших 0,05 [0,02;0,09] нг/мл ($p=0,492$). У здоровых добровольцев, болевших COVID-19, медиана уровня pNFH была значимо ниже 0,02 [0,01;0,05] нг/мл, чем у пациентов с РС 0,04 [0,02;0,07] нг/мл ($p=0,0203$). Но референсное значение pNFH 1,04 нг/мл достигает 66,67% чувствительности при специфичности 57,14%. Медиана уровня

NFL в сыворотке крови (через $6,16 \pm 3,67$ месяцев после COVID-19) у пациентов с РС, болевших COVID-19, составила $1,32 [1,08; 2,16]$ пг/мл, у не болевших - $1,080 [0,93; 1,39]$ пг/мл ($p=0,09$). Не получено значимых различий в уровне NSE в сыворотке крови (через $5,42 \pm 3,22$ месяцев после COVID-19) у пациентов с РС, болевших COVID-19 - $6,99 [2,53; 10,48]$ нг/мл и не болевших COVID-19 - $8 [4,59; 12,01]$ нг/мл, $p=0,636$.

Не было выявлено значительных различий морфометрических показателей между пациентами, болевшими и не болевшими COVID-19. Это относится как к общему объему серого и белого вещества, так и объему таких структур, как мозжечок, бледные шары, таламусы и гиппокампы (Таблица 2).

Таблица 2 – Основные показатели МР-морфометрии у пациентов с рассеянным склерозом

Объемы головного мозга, % (к объему полости черепа)	Болевшие COVID-19 (54 чел.)		Не болевшие COVID-19 (18 чел.)		Значение p
	M \pm SD	Me [Q1;Q3]	M \pm SD	Me [Q1;Q3]	
Белое вещество	-	31,24 [30,58;32,58]	-	31,67 [30,98;32,6]	0,362
Серое вещество	53,13 \pm 1,7	-	52,82 \pm 1,7	-	0,503
Мозжечок	9,12 \pm 0,76	-	9,08 \pm 0,69	-	0,848
Гиппокампы	-	0,51 [0,47;0,55]	-	0,51 [0,47;0,54]	0,872
Бледные шары	-	0,21 [0,19;0,23]	-	0,22 [0,19;0,24]	0,549
Таламусы	-	1,07 [0,98;1,15]	-	1,07 [0,92;1,13]	0,286

По данным ОКТ оценивали толщину слоя нервных волокон сетчатки (RNFL), ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя (GCL+), толщину комплекса ганглиозных клеток и плексиформного слоя в фовеолярной зоне

(GCL++). Выявлено, что толщина слоя RNFL на правом и левом глазу, слоя GCL на правом глазу, слоя GCL++ на правом глазу меньше у пациентов, перенесших COVID-19 (рисунок 1).

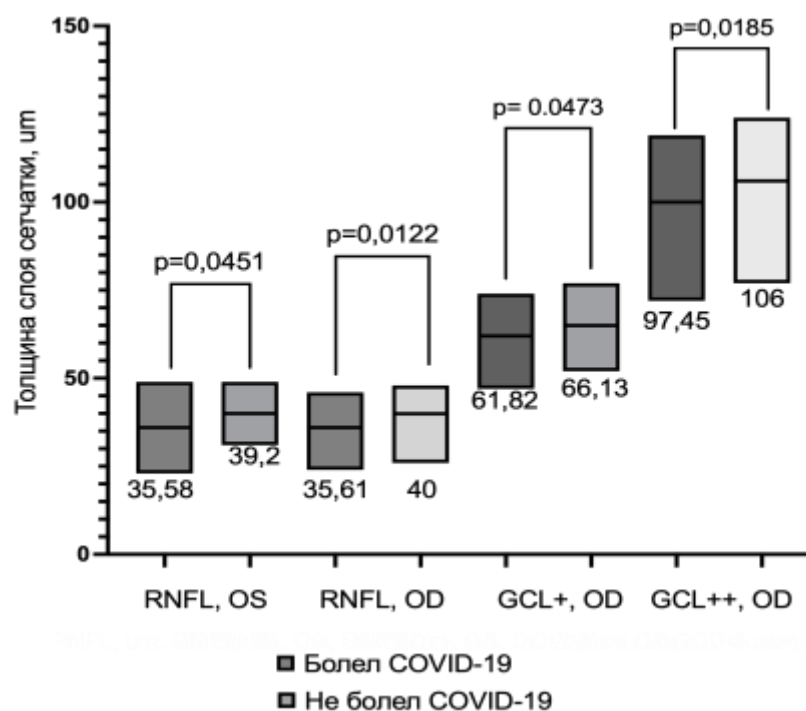


Рисунок 1 – Сравнение показателей толщины слоев сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом, болевших и не болевших COVID-19

При этом исключались пациенты с невритом зрительного нерва, у пациентов не было различий данных офтальмологического осмотра, возрасту, баллу EDSS и продолжительности РС. У пациентов, болевших COVID-19, продолжительность заболевания составила $5,18 \pm 5,53$ лет, у не болевших - $2,5 \pm 4,42$ года ($p=0,098$).

Модель оценки тяжести COVID-19 у пациентов с РС и алгоритм ведения пациента с РС на фоне COVID-19

Модель вероятности среднетяжелого течения COVID-19 построена с помощью бинарной логистической регрессии. Точность модели составила 90,5%. Статистически значимыми параметрами были: ИМТ, возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и одышки. Было невозможно рассчитать вероятность для каждого препарата ПИТРС в отдельности из-за малой выборки. Однако по результатам крупных исследований (Simpson-Yar S. et al., 2022, Ponzano M. et al., 2022) окрелизумаб и ритуксимаб увеличивают

тяжесть COVID-19 и риск госпитализации. Поэтому в модель добавлен риск среднетяжелого течения инфекции, который увеличивается при использовании препаратов анти-CD20. Пример работы модели показан на рисунке 2.

Параметры	Характеристика пациента	Значение параметра в логистической модели
Возраст	34	-3,74374
Сопутствующие заболевания (органов дыхания, пищеварения, печени и желчных путей, мочевыводящих путей, эндокринной системы, аутоиммунные заболевания и онкопатология)	Нет	0
Сердечно-сосудистые заболевания	Нет	0
ИМТ	20	3,5262
Лечение ПИТРС	Другой ПИТРС	
Вероятность среднетяжелого течения COVID-19	Риски среднетяжелого течения при приеме ПИТРС	A
5,474079263	не меняются	
Для того чтобы воспользоваться калькулятором, введите в поле "Характеристика пациента" параметры или выберите из "выпадающего" списка. В результате Вы получите вероятность среднетяжелого течения COVID-19 в процентах. Если Вы выберете соответствующее лечение ПИТРС, то получите результат, увеличивает препарат риск или нет.		

Параметры	Характеристика пациента	Значение параметра в логистической модели
Возраст	34	-3,74374
Сопутствующие заболевания (органов дыхания, пищеварения, печени и желчных путей, мочевыводящих путей, эндокринной системы, аутоиммунные заболевания и онкопатология)	Да	1,12227
Сердечно-сосудистые заболевания	Да	1,43764
ИМТ	28	4,93668
Лечение ПИТРС	Anti CD 20	
Вероятность среднетяжелого течения COVID-19	Риски среднетяжелого течения при приеме ПИТРС	B
75,42742589	увеличиваются	

Рисунок 2 – Пример оценки пациента с низким (A) и высоким (B) риском среднетяжелого течения COVID-19

С учетом информации в литературе и полученных результатов исследования был создан алгоритм ведения пациента с РС на фоне COVID-19. Учитывая легкое течение COVID-19 у пациентов с РС и защитный эффект вакцинации, все ПИТРС можно применять так же, как и до пандемии, особое внимание обращая на препараты анти-CD20, информируя пациента о возможном более тяжелом течении COVID-19 на фоне терапии и решая вопрос применения препаратов индивидуально с учетом режима дозирования (Prosperini L. et al., 2024, Елисеева Д.Д. и соавт., 2021). Также согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 (от 26.10.2023), при наличии факторов риска у пациента, методом выбора является компьютерная томография легких, в случае отсутствия эффекта от проводимой терапии или при ухудшении состояния, следует оценить необходимость госпитализации (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Алгоритм ведения пациента с рассеянным склерозом на фоне COVID-19

Алгоритм позволяет оптимизировать терапию, диагностику и тактику ведения пациента с РС с учетом оценки по модели риска среднетяжелого течения инфекции, а также дает возможность более точно оценить состояние пациента на всех этапах его ведения и помогает объективизировать клиническую оценку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с РС, наблюдающиеся в амбулаторных условиях, в целом, не имеют повышенного риска более тяжелого течения COVID-19. Вероятно из-за

того, что терапия ПИТРС, как правило, оказывает иммуносупрессивное действие, что проявляется и в отсутствии значимого влияния инфекции на прогрессирование или активность РС. По нарастанию балла EDSS в исследованном диапазоне, MSFC, NEDA-3, количеству обострений, очагам на МРТ и накоплению ими контраста, не выявлено значимых различий у болевших и не болевших COVID-19 ($p>0,05$). Лишь у двух пациентов (2,86%) зафиксирована манифестация РС после инфекции.

По показателям лабораторных маркеров (NFL, pNFH, NSE, GFAP) и МР-морфометрии не выявлено значимых различий у пациентов с РС, болевших и не болевших COVID-19. Однако, по результатам ОКТ выявлена значимая разница в толщине слоев GCL и RNFL у пациентов с РС, перенесших COVID-19, по сравнению с не болевшими ($p<0,047$), что может указывать на воздействие вируса на зрительный анализатор и прогрессирование РС.

Созданная статистическая модель, используемая в алгоритме ведения пациента, может прогнозировать тяжесть течения COVID-19 и позволяет принимать обоснованные решения о тактике ведения пациента.

Полученные данные являются новыми для российской выборки пациентов, наблюдающихся в амбулаторных условиях, содержат уникальные результаты ОКТ, МР-морфометрии, лабораторных маркеров, могут использоваться при распространении новых инфекций и изучении нейродегенеративных заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. Инфекция COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом, наблюдающихся в амбулаторных условиях, протекает чаще в легкой форме (74,29% случаев), факторами риска среднетяжелого течения инфекции являются больший индекс массы тела ($p=0,002$) и сопутствующие хронические заболевания ($p=0,013$). Симптомы постковидного синдрома встречаются при рассеянном склерозе реже, чем у здоровых лиц, перенесших COVID-19 (74,29% и 90,14% соответственно, $p=0,025$), и регрессируют в течение года у 71,15% пациентов.

2. COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом, наблюдающихся в амбулаторных условиях, в большинстве случаев не влияет на клинические

характеристики рассеянного склероза, включая активность и инвалидизацию, за период 3-х лет наблюдения у 2,86% диагностирована клиническая манифестация рассеянного склероза в период до 2 месяцев после инфекции COVID-19.

3. По данным оптической когерентной томографии в группе пациентов с рассеянным склерозом, перенесших COVID-19, толщина слоев сетчатки, истончающихся при нейродегенерации, меньше по сравнению с группой пациентов, не болевших инфекцией ($p < 0,047$).

4. Магнитно-резонансная морфометрия и лабораторные маркеры (GFAP, pNFH, NFL, NSE) через 5-8 месяцев после COVID-19 у пациентов, переболевших и не болевших инфекцией, не выявили изменений, указывающих на активность и прогрессирование рассеянного склероза.

5. Созданный алгоритм ведения пациентов с рассеянным склерозом и инфекцией COVID-19 в амбулаторных условиях, на основе полученных данных о течении инфекции, вакцинации, терапии рассеянного склероза и постковидном синдроме, помогает объективизировать клиническую оценку пациента с рассеянным склерозом и COVID-19, а статистическая модель позволяет оценивать вероятность среднетяжелого течения инфекции с точностью 90,5%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентов с РС необходимо своевременно и подробно информировать о преобладании легкого течения COVID-19 (при отсутствии общесоматических факторов риска), низкой вероятности обострений и прогрессирования заболевания после перенесенной инфекции, а также об отсутствии необходимости в отмене или отсрочке приема большинства ПИТРС во время острого течения инфекции, что важно для поддержания приверженности терапии ПИТРС и ее эффективности.

2. Следует своевременно диагностировать усталость, нарушения сна, нарушения когнитивных функций, апатию, депрессию и тревогу у пациентов с рассеянным склерозом, независимо от перенесенной инфекции COVID-19, путем использования на амбулаторном приеме специфических кратких тестов с целью последующей коррекции.

3. Целесообразно дополнять стандартное офтальмологическое обследование методом ОКТ, которая, при использовании в динамике, может оперативно выявлять ранние нейродегенеративные изменения сетчатки глаза после COVID-19.

4. Использование разработанной статистической модели оценки течения COVID-19 у пациентов с РС целесообразно для быстрой индивидуальной оценки рисков среднетяжелого течения инфекции на амбулаторном приеме.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Последующее развитие темы диссертационного исследования может быть ориентировано на увеличение выборки и проведение многоцентрового исследования для выявления устойчивых взаимосвязей. Целесообразно исследование влияния ПИТРС на большем числе пациентов с РС. Возможны долгосрочные наблюдения течения РС у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 и других респираторных инфекций, так как полученные данные помогут в полной мере оценить риски прогрессирования и активности заболевания. В зависимости от дебюта заболевания, можно продолжить сравнительное исследование по оценке влияния пандемии на течение РС. Модель, оценивающую вероятность среднетяжелого течения COVID-19, можно сделать более универсальной и точной с помощью многоцентрового сбора данных.

В том числе, актуально изучение влияния перенесенной инфекции путем динамического наблюдения с помощью инструментальных методов оценки, таких как МР-морфометрии и ОКТ. Изучение GFAP у здоровых добровольцев возможно для исследования механизмов нейротропного действия SARS-CoV-2.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Малько, В.А. Взаимосвязь между вирусом SARS-COV-2 и аутоиммунными неврологическими заболеваниями / А.И. Власенко, О.А. Портник, Г.Н. Бисага и соавт. // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 2. – С. 65-72.

2. Малько, В.А. Течение новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома у пациентов с рассеянным склерозом: пилотное исследование / В. А. Малько, Г. Н. Бисага, М. П. Топузова и соавт. // **Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.** – 2023. – Т. 38, № 2. – С. 198-208.
3. Малько, В.А. Особенности COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом: основные подходы к ведению пациентов, лечению и вакцинации / В. А. Малько, Г. Н. Бисага, М. П. Топузова и соавт. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2023. – Т. 17, № 2. – С. 51-60.
4. Малько, В.А. Рассеянный склероз: механизмы нейродегенерации и инструментально выявляемые маркеры нейродегенерации (обзор литературы) / Е.А. Садовничук, М.П. Топузова, В.А. Малько и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова.** – 2023. – Т.15, №3. – С. 158–163.
5. Малько, В.А. Аффективные нарушения у пациентов, перенёсших COVID-19 / А.Г. Михеева, М.П. Топузова, В.А. Малько и соавт. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 17-27.
6. Малько, В.А. Возможности оптической когерентной томографии сетчатки в клинико-визуализационной оценке нейродегенерации при рассеянном склерозе / Т.В. Щукина, Г.Н. Бисага, В.А. Малько и соавт. // **Сибирское медицинское обозрение.** – 2024. – Т. 149, № 5. – С. 39-45.
7. Малько, В.А. Возможности магнитно-резонансной морфометрии и лабораторных биомаркеров в изучении прогрессирования рассеянного склероза / В.А. Малько, Е.А. Садовничук, А.С. Лепехина и соавт. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.** – 2024. – Т. 124, 7-2. – С. 66-71.
8. Малько, В.А. COVID-19 и рассеянный склероз: исследование течения болезни и постковидного синдрома [Электронный ресурс] / В.А. Малько, Г.Н. Бисага // **Современные проблемы науки и образования.** – 2025. – № 1. – Режим доступа: <https://science-education.ru/article/view?id=33905>.

9. Малько, В.А. Течение новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома у пациентов с рассеянным склерозом. Свидетельство о регистрации базы данных № 2023623627; опубл. 25.10.2023 / В.А. Малько, Т. М. Алексеева, М.П. Топузова и соавт. // **Бюл. «Изобретения. Полезные модели».** – 2023. – № 11. – С. 1.

10. Малько, В.А. Особенности течения рассеянного склероза в период пандемии новой коронавирусной инфекции / В.А. Малько, Г.Н. Бисага, М.П. Топузова и соавт. // Материалы XXIV конгресса с международным участием «Давиденковские чтения». – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2022 – С.187.

11. Малько, В.А. Исследование течения новой коронавирусной инфекции и посткоронавирусного синдрома у пациентов с рассеянным склерозом / В.А. Малько, Г.Н. Бисага, М.П. Топузова и соавт. - Болезни мозга: инновационные подходы к диагностике и лечению / Под редакцией: Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. – М.: ООО «Сам Полиграфист», 2022 – С. 407-408.

12. Malko, V. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: intermediate results / V. Malko, G. Bisaga, M. Topuzova et al. // *European Journal of Neurology*. – 2022. – Vol. 29, Suppl. 1. – P. 641.

13. Малько, В.А. Неврологические проявления постковидного синдрома / А.Г. Михеева, В.А. Малько, М.П. Топузова и соавт. // Материалы VI Инновационного Петербургского медицинского форума «Медицина 2023 – наука, инновации и практика». – 2023 года. – Приложение 2. - С. 162.

14. Малько, В.А. Нарушение когнитивных функций и эмоциональные расстройства у пациентов, перенесших COVID-19 / А.Г. Михеева, В.А. Малько, М.П. Топузова и соавт. // Материалы XXV Юбилейного конгресса с международным участием «Давиденковские чтения» / Под редакцией проф. Ключевой Е.Г., проф. Голдобина В.В. – 2023. – С. 217.

15. Малько, В.А. Показатели МР-морфометрии и тяжелых цепей нейрофиламентов при рассеянном склерозе / Малько В.А., Топузова М.П., Ефимцев А.Ю. и соавт. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2023. – Т. 123, № 7, Вып. 2. – С. 160.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ВИ – взвешенное изображение
ВППС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз
МР-морфометрия – магнитно-резонансная морфометрия
ОКТ – оптическая когерентная томография
ОШ – отношение шансов
ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз
РС – рассеянный склероз
РИС – радиологически изолированный синдром
РРС – ремиттирующий рассеянный склероз
COVID-19 – новая коронавирусная инфекция
EDSS – расширенная шкала степени инвалидизации
GCL – слой ганглиозных клеток сетчатки
GCL+ – слой ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя сетчатки
GCL++ – толщина ганглиозных клеток и плексиформного слоя в фовеолярной зоне
GFAP – глиальный фибриллярный кислый протеин
IPL – внутренний плексиформный слой
MSFC – комплексная функциональная шкала оценки рассеянного склероза
NEDA-3 – нет доказательств активности заболевания
NFL – легкие цепи нейрофиламентов
NSE – нейронспецифическая енолаза
RNFL – слой нервных волокон сетчатки
SARS-CoV-2 – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2
pNFH – фосфорилированные тяжелые цепи нейрофиламентов