

УДК 615.322

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.38.74.009>

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТОВ, ИЗМЕНЯЮЩИХ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА ПЕРВОЙ ЛИНИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Н.С. Баранова, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ORCID: 0000-0003-1745-5354

baranova_ns@mail.ru

М.С. Грись, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ORCID: 0000-0002-6743-7368

Н.Н. Спирин, профессор ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ORCID: 0000-0001-9078-589X

Е.Г. Шипова, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ORCID: 0000-0003-2193-0816

Д.В. Киселев, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ORCID: 0000-0002-7007-2419

А.А. Баранов, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ORCID: 0000-0001-7847-1679 А.А. Маркарян, доктор фарм. наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Проведена оценка связи реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции (ПГВИ) с безопасностью терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС) первой линии, у больных рассеянным склерозом (РС). Обследовано 85 пациентов с РС, которые находились на терапии ПИТРС первой линии: 50 (58,8%) человек находились на терапии высокодозными интерферонами бета (ИНФ β), 35 – на терапии глатирамера ацетатом (ГА). У 37 (43,5%) пациентов зарегистрированы клинические признаки реактивации ПГВИ, у 21 (24,7%) она ассоциировалась с развитием обострения РС на момент осмотра или в анамнезе (ВАО). Выраженность нежелательных явлений (НЯ) в виде системной реакции на введение препарата была достоверно выше при применении ИНФ β , чем ГА ($p<0,01$). Системные НЯ достоверно чаще встречались при наличии ПГВИ (54,1%) и ВАО+ (57,1%), чем без них (соответственно 20,8%, $p<0,01$; 28,1%, $p<0,05$), независимо от применения конкретного ПИТРС. Выраженность системных НЯ также была достоверно выше в группе с ПГВИ ($p<0,01$). Обнаружена достоверная корреляция между ПГВИ, ВАО+ и системными НЯ (соответственно $r=0,35$, $p<0,001$; $r=0,26$, $p<0,01$). На фоне терапии ИНФ β системные НЯ достоверно чаще встречались при наличии ПГВИ (56,0%) и ВАО+ (66,7%),

чем без них (соответственно 28,0%, $p<0,01$; 34,1%, $p<0,05$). Выраженность данного синдрома была значительно выше в группе с ПГВИ, чем без нее ($p<0,05$). При терапии ГА системные и локальные НЯ достоверно чаще встречались у больных с ПГВИ, значительно больше была и выраженность этих синдромов ($p<0,05$). При длительном применении ИНФ β и ГА пациенты с РС имеют повышенный риск реактивации герпес-вирусных инфекций, которые потенциально связаны с развитием НЯ.

Ключевые слова: рассеянный склероз, ПИТРС, нежелательные явления, герпес

Рассеянный склероз (РС) – хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с аутоиммунно-воспалительным и нейродегенеративным механизмами развития [1]. Современные препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), первой и второй линий позволили существенно снизить, а иногда и практически полностью контролировать активность патологического процесса [2]. Длительный опыт применения интерферонов бета (ИНФ β) и глатирамера ацетата (ГА) при РС продемонстрировал их сходную эффективность, хорошую долгосрочную безопасность и переносимость [3–7].

Однако на их фоне нередко наблюдается развитие нежелательных явлений (НЯ) в месте введения препарата (боль, отек, припухлость, зуд и др.) или системных проявлений (повышение температуры, гриппоподобный синдром и др.) [3,8–10]. Возможна и активация герпес-вирусной инфекции [4,6,11,12], которая играет важную роль как в развитии РС [13,14], так и в прогрессировании патологического процесса [15,16]. Рецидивирующий герпес у больных РС рассматривается как один из неблагоприятных факторов, позволяющих с высокой достоверностью прогнозировать 6-месячный риск возникновения и сохранения гриппоподобного синдрома (ГПС) на фоне терапии ИНФВ [17]. Ранее нами было показано снижение эффективности ПИТРС первой линии на фоне реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции (ПГВИ) [18].

При этом остаются малоизученными вопросы переносимости терапии ПИТРС первой линии (ИНФВ и ГА) при наличии реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции, что и обусловило актуальность настоящей работы.

Цель исследования – оценка связи ПГВИ с безопасностью терапии ПИТРС первой линии у больных РС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе Научно-образовательного центра демиелинизирующих заболеваний (руководитель – профессор Н.Н. Спирин) ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России в соответствии с планом научно-исследовательских работ вуза. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 10 октября 2013 года). Все больные подписали добровольное информированное согласие. Набор пациентов проводился в период с ноября 2013 года по июнь 2018 года.

Обследовано 85 пациентов с РС, которые находились на терапии ПИТРС первой линии, из них 61 (71,8%) женщина и 24 (28,2%) мужчины (**табл. 1**). Возраст больных на момент исследования составил 38,00 (32,00; 46,00) лет (от 19 до 50 лет), а возраст дебюта РС – 28,00 (22,00; 35,00) лет. Длительность болезни варьировалась от 1-го до 31 года (медиана: 9,00 (3,00; 15,00) лет). Медиана уровня EDSS на момент исследования была 2,5 (2,00; 4,00) балла (от 1 до 6,5 балла).

На момент осмотра у большинства больных РС – 83,5% (71 человек) наблюдалось ремиттиру-

ющее течение заболевания (РРС); у 16,5% (14 человек) – вторично-прогрессирующее течение РС (ВПРС). У 75 (88,2%) была достигнута ремиссия заболевания, обострение имело место у 10 (11,8%) больных. За обострение принимали субъективные (сообщаемые пациентом) или объективные симптомы, характерные для острого воспалительного демиелинизирующего процесса в ЦНС (фокально-го или мультифокального), длительностью не менее 24 часов, при исключении других возможных причин, подтвержденные данными объективного исследования неврологического статуса, после того как неврологическое состояние больного было стабильным или улучшалось на протяжении не менее месяца [19]. Под ремиссией понимали существенное улучшение неврологических симптомов, которые длились не менее 1 месяца. При этом высокоактивный РС (по классификации Lublin F.) с 2-мя и более инвалидизирующими обострениями в течение года наблюдался у 5 (7%) из обследованной группы больных.

Длительность лечения ПИТРС колебалась от 2-х до 120 месяцев (медиана – 35,00 (15,00; 77,00) месяцев). 50 (58,8%) человек находились на терапии высокодозными ИНФВ длительностью от 2-х до 112 месяцев (медиана – 26,00 (12,00; 65,00) месяцев). ИНФВ-1а получали 27 (54,0%) пациентов (медиана – 28,00 (15,00; 60,00) месяцев), ИНФВ-1б – 23 (46,0%) больных (медиана – 22,00 (11,00; 77,00) месяца). На терапии ГА находились 35 человек (41,2%), длительность которой варьировалась от 12 до 120 месяцев (медиана – 68,00 (30,00; 83,00) месяцев).

Пациентам проводилось комплексное клиническое и неврологическое обследование, включавшее оценку неврологического статуса с использованием двойной оценочной системы J. Kurtzke: шкалы неврологического дефицита (FS) и расширенной шкалы инвалидизации (EDSS); анкетирование (наличие/отсутствие частых обострений лабиального и генитального герпеса, герпетического гингивостоматита, наличие хронического тонзиллита, субфебрилитета, вакцинаций, частых ОРВИ, осмотр на наличие герпетических проявлений).

Переносимость проводимой терапии ПИТРС оценивали на основании анкеты/опросника по выявлению нежелательных явлений [8]. Анализировались местные и общие побочные эффекты.

Наличие герпетической инфекции у больных РС диагностировали на основании типичных клинических признаков в момент осмотра или в анамнезе. Реактивацию ПГВИ регистрировали

Таблица 1

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЩЕЙ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ РС
НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ПИТРС (ИНФ И ГА) (МЕ, 25-й; 75-й ПЕРЦЕНТИЛИ)**

Признаки	Терапия ПИТРС (n=85)
Пол: мужчины, n (%)	24 (28,2)
женщины, n (%)	61 (71,8)
Возраст на момент осмотра (годы)	38,00 (32,00; 46,00)
Возраст дебюта (годы)	28,00 (22,00; 35,00)
Длительность заболевания (лет)	9,00 (4,00; 15,00)
EDSS на момент осмотра (баллы)	2,50 (2,00; 4,00)
Течение заболевания: РРС, n (%)	71 (83,5)
ВПРС, n (%)	14 (16,5)
Наличие обострений, n (%)	10 (11,8)
Число обострений	4,00 (3,00; 6,00)
Среднегодовая частота обострений	0,50 (0,32; 0,88)
Наличие активности (клинически + МРТ) (n=71), n (%)	36 (50,1)
Высокоактивный (n=71), n (%)	5 (7,0)
Появление новых очагов на МРТ, n (%)	26 (30,6)
Очаги на МРТ, накапливающие Gd+, n (%)	21 (24,7)
Скорость прогрессирования (балл/год)	0,33 (0,20; 0,50)
Продолжительность 1-й ремиссии (месяцы)	12,00 (6,00; 27,00)
Скорость нарастания неврологического дефицита (СННД), (баллы)	0,57 (0,33; 1,33)
Сроки достижения инвалидизации EDSS=3 (лет)	0,00 (0,00; 7,00)
FS Куртцке (сумма неврологического дефицита, СНД), (баллы)	6,00 (3,00; 8,00)
Длительность ПИТРС (месяцы)	35,00 (15,00; 77,00)
ПИТРС: ИНФβ, n (%), из них:	50 (58,8)
ИНФβ-1a, n (%)	27 (54,0)
ИНФβ-1b, n (%)	23 (46,0)
Длительность ПИТРС ИНФβ (месяцы)	26,00 (12,00; 65,00)
Длительность ПИТРС ИНФβ-1a (месяцы)	28,00 (15,00; 60,00)
Длительность ПИТРС ИНФβ-1b (месяцы)	22,00 (11,00; 77,00)
ПИТРС: ГА, n (%)	35 (41,2)
Длительность ПИТРС ГА (месяцы)	68,00 (30,00; 83,00)
Персистирующая герпес-вирусная инфекция, n (%)	37 (43,5)
Вирус-ассоциированное обострение (ВАО), n (%)	21 (24,7)

при наличии одновременно клинических (типичные везикулезные высыпания, субфебрилитет, лимфаденопатия, артраптиты, миалгии и т. п.) и серологических признаков; либо при наличии только частых (2 и более в год) рецидивов клинических признаков герпес-вирусной инфекции. В случае наличия связи реактивации ПГВИ с развитием обострения болезни на момент обследования или в анамнезе подобную ситуацию квалифицировали как вирус-ассоциированное обострение (BAO). В группу больных РС без признаков BAO были включены пациенты с редкими (менее 1 раза в год) клиническими проявлениями герпетической инфекции, не приводящими к обострению РС, и серологическими данными отсутствия реактивации герпетической инфекции.

У 37 (43,5%) пациентов зарегистрированы клинические признаки реактивации ПГВИ, а у 21 (24,7%) больных реактивация ПГВИ ассоциировалась с развитием обострения РС (BAO+). BAO диагностировали у 17 пациентов в анамнезе, у 4 – на момент осмотра, из них у всех были везикулярные высыпания в сочетании с высокими титрами IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2, у 3 – IgM к капсидному антигену ВЭБ.

Инструментальные методы исследования включали в себя МРТ головного и спинного мозга, проводившуюся при первичном осмотре и в динамике через 12 и 24 месяца. Для проведения МРТ использовался томограф Siemens Symphony с закрытым контуром и разрешающей способностью 1,5 Тесла в стандартных режимах T1, T2, FLAIR, с контрастным усилением препаратами гадолиния в дозе от 0,1 до 0,2 мл/кг массы тела и переносом намагниченности.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна – Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела – Уоллиса (для независимых групп). Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили], среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ – SD). Для сравнения выборок по качественному признаку и при оценке долей встречаемости признака использовался Хи-квадрат с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

1. Переносимость терапии ИНФВ и ГА

Практически все больные, получающие препараты высокодозных ИНФВ или ГА, в процессе лечения отмечали появление НЯ, в большинстве случаев носивших легкий или умеренный характер (**табл. 2**). Выраженность системной реакции на введение препарата была достоверно выше при применении ИНФВ, чем ГА ($p < 0,01$). Напротив, на фоне терапии ГА в сравнении с ИНФВ значимо преобладали частота и выраженность уплотнения кожи и липоатрофии ($p < 0,05$ и $p < 0,01$).

Встречаемость и выраженность таких локальных нежелательных реакций, как боль, болезненность, отечность, гиперемия, зуд, достоверно не различались в сравниваемых группах ($p > 0,05$). Некроз кожи развился только у одного больного, получавшего ИНФВ. При этом на фоне терапии ИНФВ несколько чаще встречалась реактивация ПГВИ, а частота встречаемости BAO была практически одинаковой.

2. Герпес-вирусная инфекция и переносимость терапии ИНФВ и ГА

В **табл. 3** представлена частота встречаемости и выраженность НЯ в общей группе больных на фоне терапии ПИТРС в зависимости от наличия или отсутствия ПГВИ и BAO.

Системные НЯ достоверно чаще встречались при наличии ПГВИ (54,1%) и BAO+ (57,1%), чем без них (соответственно: 20,8%, $p < 0,01$; 28,1%, $p < 0,05$). Их выраженность была достоверно выше в группе с ПГВИ ($p < 0,01$). Обнаружена достоверная корреляция между ПГВИ, BAO+ и системными НЯ (соответственно: $r = 0,35$, $p < 0,001$; $r = 0,26$, $p < 0,01$).

В группах ПГВИ и BAO+ пациенты имели более высокую длительность использования ИНФВ. Кроме того, при ПГВИ частота назначения препаратов ИНФВ была выше, чем без них. Частота встречаемости и выраженность локальных нежелательных реакций не различалась между сравниваемыми группами ($p > 0,05$ во всех случаях).

В **табл. 4** и **5** представлены данные анализа влияния герпес-вирусной инфекции на развитие НЯ отдельно на фоне терапии ИНФВ и ГА.

На фоне терапии ИНФВ системные НЯ достоверно чаще встречались при наличии ПГВИ (56,0%) и BAO+ (66,7%), чем без них (соответственно: 28,0%, $p < 0,01$; 34,1%, $p < 0,05$). Выраженность данного синдрома была значимо выше в группе с ПГВИ, чем без нее ($p < 0,05$). При наличии герпес-вирусной инфекции длительность применения ИНФВ была больше. По другим НЯ обе группы не различались.

Подобная закономерность имела место и на фоне терапии ИНФ β -1а. Так, системные реакции встречались у 53,3% больных с ПГВИ и 71,4% с ВАО+, и только в 16,7% и 25,0% в группах без герпес-вирусной инфекции ($p<0,05$ в обоих случаях). Выраженность ГПС была значимо выше в группе с ПГВИ, чем без него ($p<0,05$). В группе с ПГВИ длительность ПИТРС также была значимо больше, чем без нее (соответственно: 37,50 (17,00; 72,00) и 19,00 (15,00; 28,00) месяцев ($p<0,05$). При этом длительность терапии ИНФ β -1а была практически одинаковой у пациентов с ВАО+ и без него (28,00 (16,00; 65,00) и 26,00 (15,00;

50,00) месяцев соответственно, $p>0,05$). По другим НЯ сравниваемые группы не различались.

В отличие от ИНФ β -1а на фоне терапии ИНФ β -1б различия между группами больных с ПГВИ и ВАО+ по частоте встречаемости как системных реакций (соответственно: 60,0% и 38,5%; 60,0% и 44,4%, $p>0,05$), так и других НЯ не достигали статистической значимости. Как и при ИНФ β -1а, в группах с герпес-вирусной инфекцией больные получали ИНФ β -1б более длительное время, однако эти различия не достигали статистической значимости (ПГВИ: 50,50 (11,00; 80,00) и 13,00 (11,00; 40,00) месяцев; ВАО: 77,00

Таблица 2

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ МЕСТНЫХ И СИСТЕМНЫХ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ПИТРС

Признаки	Терапия ИНФ β (n=50)	Терапия ГА (n=35)
Нежелательные явления, n (%)	50 (100)	34 (97,6)
Системные реакции, n (%)	21 (42,0)	9 (25,7)
Выраженность системных реакций на ПИТРС (баллы), (Me, 25-й; 75-й перцентили)	7,00 (4,00; 12,00) **	2,00 (0,00; 9,00)
Местные, n (%)	50 (100)	34 (97,6)
Боль при введении, n (%)	38 (76,0)	29 (82,8)
Боль при введении, выраженность ($M\pm SD$)	3,68±3,29	2,89±2,23
Болезненность при пальпации, n (%)	28 (56,0)	25 (71,4)
Болезненность при пальпации, выраженность ($M\pm SD$)	2,62±3,08	2,54±2,48
Отечность в месте инъекции, n (%)	17 (34,0)	17 (48,6)
Отечность в месте инъекции, размер ($M\pm SD$)	0,52±0,84	0,69±0,87
Уплотнение, n (%)	22 (44,0)	25 (71,4) *
Уплотнение, размер ($M\pm SD$)	0,54±0,68	0,91±0,74*
Гиперемия, n (%)	34 (68,0)	25 (71,4)
Гиперемия, размер ($M\pm SD$)	1,06±0,91	1,11±0,90
Некроз, n (%)	1 (2,0)	0 (0,0)
Зуд, n (%)	18 (38,0)	17 (48,6)
Зуд, выраженность ($M\pm SD$)	0,52±0,76	0,74±0,95
Липоатрофии, n (%)	1 (2,0)	10 (28,6) **
Липоатрофии, выраженность ($M\pm SD$)	0,02±0,14	0,51±0,95*
ПГВИ, n (%)	25 (50,0)	12 (34,3)
ВАО, n (%)	12 (24,0)	9 (25,7)

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, между группами

(32,00; 80,00) и 12,00 (9,00; 63,00) месяцев, $p>0,05$ в обоих случаях).

На фоне терапии ГА системные реакции также чаще встречались у больных с герпес-вирусной инфекцией, но только для ПГВИ они были статистически значимыми ($p<0,05$, табл. 5).

Выраженность данного синдрома была выше в этих группах. Кроме того, у больных с ПГВИ достоверно чаще, чем без нее, встречались такие НЯ, как болезненность при пальпации, уплотнение и зуд в месте введения препарата ($p<0,05$). Значимо больше была и выраженность этих синдромов ($p<0,05$).

Таблица 3

**ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ, ВЫРАЖЕННОСТЬ СИСТЕМНЫХ
И МЕСТНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ
ИЛИ ОТСУТСТВИЯ ПГВИ И ВАО НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ПИТРС (n=85)**

Признаки	ПГВИ+, (n=37)	ПГВИ-, (n=48)	ВАО+, (n=21)	ВАО-, (n=64)
	1	2	3	4
Длительность ПИТРС	40,00 (20,00; 77,00)	31,00 (15,00; 72,00)	65,00 (29,00; 81,00)	34,50 (15,00; 70,50)
ПИТРС: ИНФβ, n (%)	25 (67,6)	25 (52,1)	12 (57,1)	38 (59,4)
ПИТРС: ГА, n (%)	12 (42,4)	23 (47,9)	19 (42,9)	26 (40,6)
Системные реакции, n (%)	20 (54,1) ^{**1-2}	10 (20,8)	12 (57,1) ^{*3-4}	18 (28,1)
Выраженность системных реакций на ПИТРС (баллы), (Ме, 25-й; 75-й перцентили)	9,00 (3,00; 13,00) ^{**1-2}	4,00 (0,00; 7,50)	9,00 (5,00; 13,00)	5,00 (1,00; 9,00)
Местные, n (%)	37 (100)	47 (97,9)	21 (100)	63 (98,4)
Боль при введении, n (%)	30 (81,1)	37 (77,1)	17 (80,9)	50 (78,1)
Боль при введении, выраженность (M±SD)	3,49±2,88	3,25±2,96	3,67±3,40	3,25±2,75
Болезненность при пальпации, n (%)	25 (67,6)	28 (58,3)	13 (61,9)	40 (62,5)
Болезненность при пальпации, выраженность (M±SD)	3,16±3,14	2,15±2,51	3,29±3,51	2,36±2,56
Отечность в месте инъекции, n (%)	16 (43,2)	18 (37,5)	10 (47,6)	24 (37,5)
Отечность в месте инъекции, размер (M±SD)	0,70±0,97	0,50±0,74	0,76±0,99	0,53±0,79
Уплотнение, n (%)	21 (56,8)	26 (54,2)	10 (47,6)	37 (57,8)
Уплотнение, размер (M±SD)	0,76±0,76	0,65±0,70	0,67±0,79	0,70±0,71
Гиперемия, n (%)	27 (72,9)	32 (66,7)	14 (66,7)	45 (70,3)
Гиперемия, размер (M±SD)	1,19±0,91	1,00±0,70	1,05±0,92	1,09±0,90
Некроз	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (5,6)
Зуд, n (%)	17 (45,9)	19 (39,6)	7 (33,3)	29 (45,3)
Зуд, выраженность (M±SD)	0,68±0,88	0,56±0,82	0,52±0,87	0,64±0,84
Липоатрофии, n (%)	4 (10,8)	7 (14,6)	2 (9,5)	9 (14,1)
Липоатрофии, выраженность (M±SD)	0,22±0,71	0,23±0,63	0,19±0,68	0,23±0,66

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, между группами

Подобные закономерности не были отмечены на фоне применения ИНФβ. Кроме того, в отличие от ИНФβ длительность терапии ГА была практически одинаковой во всех сравниваемых группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные метаанализов и реальной клинической практики свидетельствуют о том, что как

оригинальные высокодозные ИНФβ и ГА, так их биоаналоги и биосимилияры обладают сходной эффективностью в отношении снижения частоты развития рецидивов и прогрессирования РРС [4,9,20]. При этом именно безопасность во многом определяет индивидуальный выбор ПИТРС и длительность его применения [2].

Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, реальной клинической практики и метаанализов

Таблица 4

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ, ВЫРАЖЕННОСТЬ СИСТЕМНЫХ И МЕСТНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ ПГВИ И ВАО НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНФβ (n=50)

Признаки	ПГВИ+, (n=25)	ПГВИ-, (n=25)	ВАО+, (n=12)	ВАО-, (n=38)
	1	2	3	4
Длительность ПИТРС, (месяцы)	38,00 (16,00; 77,00) 0,06	16,00 (12,00; 32,00)	31,00 (16,50; 78,50)	22,00 (12,00; 60,00)
Системные реакции, n (%)	14 (56,0)*	7 (28,0)	8 (66,7)*	13 (34,1)
Выраженность системных реакций на ПИТРС (баллы), (Ме, 25-й; 75-й перцентили)	9,00 (6,00; 14,00)*	6,00 (4,00; 9,00)	9,50 (7,00; 13,50)	6,00 (3,00; 12,00)
Боль при введении, n (%)	19 (76,0)	19 (76,0)	10 (83,3)	28 (73,7)
Боль при введении, выраженность (M±SD)	3,76±3,24	3,60±3,39	4,42±3,75	3,45±3,14
Болезненность при пальпации, n (%)	14 (56,0)	14 (56,0)	6 (50,0)	22 (57,9)
Болезненность при пальпации, выраженность (M±SD)	2,88±3,29	2,36±2,89	3,25±3,81	2,42±2,83
Отечность в месте инъекции, n (%)	8 (32,0)	9 (36,0)	6 (50,0)	11 (29,0)
Отечность в месте инъекции, размер (M±SD)	0,52±0,87	0,52±0,82	0,83±1,02	0,42±0,76
Уплотнение, n (%)	10 (40,0)	12 (48,0)	5 (41,7)	17 (44,7)
Уплотнение, размер (M±SD)	0,52±0,71	0,56±0,65	0,58±0,79	0,52±0,65
Гиперемия, n (%)	17 (68,0)	17 (68,0)	8 (66,7)	26 (68,4)
Гиперемия, размер (M±SD)	1,08±0,95	1,04±0,88	1,08±0,99	1,05±0,89
Некроз, n (%)	0 (0,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (2,6)
Зуд, n (%)	8 (32,0)	11 (44,0)	3 (25,0)	16 (42,1)
Зуд, выраженность (M±SD)	0,48±0,82	0,56±0,71	0,42±0,90	0,55±0,72
Липоатрофии, n (%)	0 (0,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (2,6)
Липоатрофии, выраженность (M±SD)	0,00±0,00	0,04±0,20	0,00±0,00	0,03±0,16

* p<0,05, между группами

свидетельствуют о достаточно хорошей переносимости длительной терапии ИНФ β и ГА [3,5,8,20,22]. Однако по данным недавно опубликованного систематического обзора при применении ИНФ β и ГА, у пациентов с РРС наблюдался достаточно широкий спектр неблагоприятных побочных эффектов [22]. Наиболее частыми НЯ были кожные (32,75%), печеночные (13,54%), аллергические (8,3%) и неврологические (5,68%) побочные эффекты. При этом большинство из них было

вызвано либо гиперчувствительностью, либо аутоиммунными реакциями, которые могут быть связаны с воздействием ГА и ИНФ β -1а на иммунную систему. Ранее также отмечалось, что терапия ИНФ β может вызывать не только местные, но и системные (псориазоподобные) дерматологические НЯ [24].

По нашим данным, при применении целенаправленного (анкета/опросник) выявления побочных реакций в процессе терапии высокодозных

Таблица 5

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ВЫРАЖЕННОСТЬ СИСТЕМНЫХ И МЕСТНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ ПГВИ И ВАО НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ГА (n=35)

Признаки	PГВИ+, (n=12)	PГВИ-, (n=23)	ВАО+, (n=9)	ВАО-, (n=26)
	1	2	3	4
Длительность ПИТРС (месяцы)	63,00 (25,50; 77,50)	68,00 (30,00; 83,00)	77,00 (34,00; 83,00)	60,00 (27,00; 78,00)
Системные реакции, n (%)	6 (50,0) ^{*1-2}	3 (13,0)	4 (44,4)	5 (19,3)
Выраженность системных реакций на ПИТРС (баллы), (Me, 25-й; 75-й перцентили)	8,50 (0,00; 12,50)	1,00 (0,00; 5,00)	5,00 (0,00; 11,00)	1,50 (0,00; 6,00)
Боль при введении, n (%)	11 (91,7)	18 (78,3)	7 (77,8)	22 (84,6)
Боль при введении, выраженность (M±SD)	2,92±1,93	2,87±2,42	2,67±2,74	2,96±2,09
Болезненность при пальпации, n (%)	11 (91,7) ^{*1-2}	14 (60,9)	7 (77,8)	18 (69,2)
Болезненность при пальпации, выраженность (M±SD)	3,75±2,83 ^{*1-2}	1,91±2,07	3,33±3,28	2,27±2,15
Отечность в месте инъекции, n (%)	8 (66,7)	9 (39,1)	4 (44,4)	13 (50,0)
Отечность в месте инъекции, размер (M±SD)	1,08±1,08	0,48±0,67	0,67±1,00	0,69±0,84
Уплотнение, n (%)	11 (91,7) ^{*1-2}	14 (60,9)	5 (55,6)	20 (76,9)
Уплотнение, размер (M±SD)	1,25±0,62 ^{*1-2}	0,74±0,75	0,78±0,83	0,96±0,72
Гиперемия, n (%)	10 (83,3)	15 (65,2)	6 (66,7)	19 (73,1)
Гиперемия, размер (M±SD)	1,42±0,79	0,96±0,93	1,00±0,87	1,15±0,92
Некроз, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Зуд, n (%)	9 (75,0) ^{*1-2}	8 (34,8)	4 (44,4)	13 (50,0)
Зуд, выраженность (M±SD)	1,08±0,90 ^{*1-2}	0,57±0,95	0,67±0,87	0,77±0,99
Липоатрофии, n (%)	4 (33,3)	6 (26,1)	2 (22,2)	8 (30,8)
Липоатрофии, выраженность (M±SD)	0,67±1,15	0,43±0,84	0,44±1,01	0,54±0,95

* p<0,05 между группами

ИНФ β или ГА практически все пациенты отмечали появление НЯ, в основном за счет локальных, в месте введения препарата, реакций. В большинстве случаев они носили легкий или умеренный характер. Не выявлено значимой разницы в частоте встречаемости НЯ между двумя препаратами. Однако выраженность системных реакций (ГПС или системная вазомоторная реакция) была достоверно выше при применении ИНФ β , чем ГА. На фоне терапии ГА в сравнении с ИНФ β значительно преобладали частота и выраженность уплотнения кожи и липоатрофии, что отмечают и другие исследователи [8]. Некроз кожи развился только у одного больного, получавшего ИНФ β .

ГПС в виде повышения температуры тела, озноба и головной боли – наиболее распространенная системная реакция на введение препаратов ИНФ β [25]. Полагают, что он является и одной из самых частых причин прекращения терапии ПИТРС [26]. Частота ГПС варьирует от 25% до 72,3%, в большинстве (71,3%) случаев в легкой степени тяжести [7,10]. У 36,3% больных наблюдаются его повторные эпизоды. Крайне редко (1,6%) ГПС регистрируется постоянно в течение всего периода лечения [7]. По нашим данным, умеренный или выраженный ГПС встречался у 42,0% больных, получающих ИНФ β , как на фоне ИНФ β -1а (37,0%), так и ИНФ β -1б (47,8%).

Развитие системной реакции на фоне применения ГА отмечается почти у 16% пациентов [27]. Клинически она отличается от ГПС и обычно состоит из различных комбинаций следующих эффектов: стеснения в груди, одышки, приливов, сердцебиения, потоотделения и беспокойства, начинающихся сразу после инъекции ГА и разрешающихся спонтанно в течение нескольких минут без каких-либо последствий [27]. В нашем исследовании частота развития специфической генерализованной системной реакции на ГА составила 25,7%, что выше, чем регистрировалось ранее (6,0%) [8].

Патогенез ГПС на фоне ИНФ β связывают с временным повышением уровня интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α после введения препарата и их непосредственным пирогенным влиянием на гипоталамус [28,29]. При применении ГА рассматриваются другие механизмы развития системных и других НЯ. Известно, что ГА имитирует основной белок миелина, компонент миелиновой оболочки. Тем самым он отвлекает атаку иммунной системы от миелина, помогая уменьшить воспаление и частоту обострений [25]. При этом ГА модулирует фенотип Т-клетки в сторону

их дифференцировки в Th-2 клетки, которые вырабатывают цитокины, включая интерлейкин-4 и интерлейкин-6 [30]. Последний, как известно, принимает непосредственное участие в реализации различных воспалительных и сосудистых реакций. При этом, как правило, не учитывается влияние герпес-вирусной инфекции, при которой перечисленные и другие цитокины вовлечены в формирование врожденного и приобретенного иммунного ответа организма больных на реактивацию данной инфекции [31–33].

Рецидивирующий герпес у больных РС рассматривается как один из факторов, позволяющих с высокой достоверностью прогнозировать 6-месячный риск возникновения и сохранения ГПС на фоне терапии ИНФ β [17]. При этом наличие *Herpes labialis* в течение последних 2 месяцев перед применением ПИТРС включено в шкалу с коэффициентом информативности +2, использующуюся в алгоритме для определения 6-месячного риска развития ГПС у пациентов, получающих ПИТРС, как при исходном назначении, так и продолженном наблюдении [34].

По нашим данным, в общей группе системные НЯ (ГПС и генерализованная системная реакция), возникшие на фоне терапии ИНФ β или ГА, достоверно чаще встречаются при наличии у больных РС ПГВИ и ВАО+, чем без них. Кроме того, последние достоверно коррелируют с системными НЯ, а выраженность ГПС достоверно выше в группе с ПГВИ ($p<0,01$). Эти закономерности характерны и для ГА, а также для всей группы препаратов ИНФ β и, в частности, для ИНФ β -1а, но не ИНФ β -1б.

Кроме того, на фоне применения ГА у больных с ПГВИ достоверно чаще, чем без нее, встречаются такие НЯ, как болезненность при пальпации, уплотнение и зуд в месте введения препарата. Значимо больше была и выраженная эти синдромов. Подобные закономерности не были отмечены на фоне применения ИНФ β .

Полагают, что длительное применение ИФН-β или ГА не приводит к повышению риска развития инфекций (особенно оппортунистических) у больных РС [35–37]. По данным трехлетнего обсервационного когортного исследования из 149 человек, которые начали принимать ПИТРС, был только один из шести пациентов с реакцией ВПГ-1, подтвержденной обнаружением ДНК в плазме крови, получавший ИНФ β [38]. Вместе с тем наиболее частые инфекции у пациентов с РС, получающих ПИТРС, вызваны именно вирусами герпеса, такими как ВПГ-1 и ВПГ-2, ВВЗ [11]. Частота

тяжелых инфекций, включая кожно-слизистый герпес и грибковые инфекции, при РС на фоне лечения ИНФ β -1а составила 1% [39].

По нашим данным, в общей группе больных, получающих ИНФ β и ГА, при ПГВИ длительность ПИТРС была значимо больше, чем без нее. При этом взаимосвязь увеличения продолжительности применения ПИТРС и реактивации герпес-вирусной инфекции прослеживалась для всех больных, находящихся на терапии ИНФ β , включая ИНФ β -1а и ИНФ β -1б. В то же время для ГА подобной закономерности не обнаружено, что свидетельствует о разном влиянии ПИТРС первой линии на клиническую fazу этой инфекции.

Оценка влияния лекарственных препаратов на хроническую герпетическую инфекцию и связанные с этим безопасность терапии имеют важное значение при ведении больных с РС, быстрым купированием обострений заболевания, смене схемы лечения и назначении ПИТРС второй линии.

Известно, что пульс-терапия высокими дозами глюкокортикоидов является одним из ключевых методов лечения обострений РРС [2]. Полагают, что в отличие от их непрерывного применения повторная пульс-терапия в виде перорального приема высоких доз метилпреднизолона в течение 3 дней или его внутривенного введения не увеличивает склонность к развитию бактериальных или грибковых инфекций. Однако тяжелые вирусные инфекции, такие как ВВЗ или ВПГ, могут развиваться и на ее фоне [40]. По нашим данным, в 23% случаев на фоне проведения пульс-терапии по поводу обострений РС регистрировалась реактивация ВПГ-инфекции в виде типичных пузырьковых высыпаний, потребовавшая дополнительное назначение противовирусной терапии [18]. Таким образом, необходимо также регулярно проводить тестирование на эти инфекции во время лечения РС глюкокортикоидами [35].

ВЫВОДЫ

При длительном применении ПИТРС первой линии (высокодозных ИНФ β и ГА) пациенты имеют повышенный риск реактивации герпес-вирусных инфекций, которые потенциально связаны с развитием НЯ. Сложное взаимодействие между ПИТРС, микроорганизмами и латентными инфекциями подчеркивает необходимость всестороннего понимания как их терапевтических преимуществ, так и потенциальных иммунологических рисков [25]. Идеальный препарат для терапии РС

должен выборочно подавлять патологический ответ приобретенного иммунитета на неизвестные пока мишени, сохраняя врожденные защитные механизмы, а в ряде случаев нивелируя их чрезмерный аутовоспалительный эффект [35,41]. Однако ни один из существующих терапевтических подходов не обладает такой степенью избирательности в отношении РС в силу ограниченного понимания патофизиологии данного заболевания и не может полностью предотвратить персистирование инфекций на фоне применения ПИТРС как первой, так и второй линии [41].

При формировании траектории ведения больных РС подходы к лечению должны быть адаптированы в соответствии с индивидуальными факторами (агgressивность начала заболевания, риск принятия/непринятия пациентом терапии, соображения безопасности, предпочтительный путь введения препарата и коморбидность, инфекционный анамнез, вакцинация) и факторами риска, связанными с лечением (относительная эффективность и безопасность препарата, длительный комплайнс/приверженность) [41].

При этом инфекционные риски, а следовательно, и развитие на их фоне серьезных НЯ могут не распознаваться в ходе основных программ регистрации препаратов, учитывая короткую продолжительность наблюдения, набор определенных групп населения и небольшое количество пациентов, прошедших лечение [35]. Высокая частота встречаемости герпес-вирусных инфекций в популяции, ее нарастание в пожилом возрасте, у пациентов, перенесших COVID-19, а также при длительном применении ПИТРС диктует необходимость проведения дальнейших исследований в реальной клинической практике для оценки роли герпес-вирусов в развитии НЯ при иммуномодулирующей терапии РС в различных регионах РФ.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы не получали гонорар за статью. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бойко А.Н., Хачанова Н.В., Мельников М.В., Сиверцева С.А., Евдошенко Е.П., Спирин Н.Н. и др. Новые направления иммунокоррекции при рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120(2): 103–109. <https://doi.org/10.17116/jneuro2020120021103>

2. Бойко А.Н., Гусев Е.И. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017; 117(2-2): 92–106. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171172292-106>
3. Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Демина Т.Л., Лаш Н.Ю., Овчаров В.В., Попова Е.В. и др. Эффективность и переносимость глатирамера ацетата (копаксона) при длительном использовании: 10-летний опыт Московского городского центра рассеянного склероза // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2012; 112(2-2): 86–92.
4. La Mantia L., Di Pietrantonj C., Rovaris M., Rigon G., Frau S., Berardo F. et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2016; 11(11): CD009333. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009333.pub3>
5. Wynn D.R. Enduring clinical value of copaxone® (glatiramer acetate) in multiple sclerosis after 20 years of use // Mult. Scler. Int. 2019; 2019: 7151685. <https://doi.org/10.1155/2019/7151685>
6. Cohan S.L., Hardin B.A., Reder A.T., Smoot K., Avila R., Mendoza J.P. et al. Interferons and multiple sclerosis: lessons from 25 years of clinical and real-world experience with intramuscular interferon beta-1a (Avonex) // CNS Drugs. 2021; 35(7): 743–767. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00822-z>
7. Коробко Д.С., Барабанова М.А., Бахтиярова К.З., Малкова Н.А., Сиверцева С.А., Соколова А.А., Хачанова Н.В. Долгосрочная терапия рассеянного склероза интерфероном бета-1b. Результаты ретроспективного открытого наблюдательного исследования // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2022; 122(7-2): 96–103. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212207296>
8. Спирина Н.Н., Касаткин Д.С., Степанов И.О., Шипова Е.Г., Баранова Н.С. Побочные эффекты терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), по данным регистра рассеянного склероза Ярославской области // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112(8): 27–33.
9. Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В., Шакирзянова С.Р., Бабичева Н.Н., Кочергина О.С. и др. Результаты открытого сравнительного ретроспективного исследования особенностей рассеянного склероза на фоне терапии препа-
- ратом инфибета и другими биоаналогами интерферонов бета и глатирамера ацетатом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118(3): 18–26. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181183118-26>
10. Kukowski B., Rehberg-Weber K., Taipale K., Kowalik A., Oschmann P. Subcutaneous interferon beta therapy in multiple sclerosis patients – characterization of injection site reactions and flu-like symptoms in a daily practice setting – results from the non-interventional study PERFECT // Patient Prefer Adherence. 2021; 15: 1091–1100. <https://doi.org/10.2147/PPA.S307987>
11. Epstein D.J., Dunn J., Deresinski S. Infectious complications of multiple sclerosis therapies: implications for screening, prophylaxis, and management // Open Forum Infect. Dis. 2018; 5(8): ofy174. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy174>
12. Kapica-Topczewska K., Tarasiuk J., Collin F., Brobla W., Chorąży M., Czarnowska A., Kwaśniewski M., Bartosik-Psujeć H., Adamczyk-Sowa M., Kochanowicz J., Kułakowska A. The effectiveness of interferon beta versus glatiramer acetate and natalizumab versus fingolimod in a Polish real-world population // PLoS One. 2019; 14(10): e0223863. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223863>
13. Donati D. Viral infections and multiple sclerosis // Drug. Discov. Today Dis. Models. 2020; 32: 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2020.02.003>
14. Bjornevik K., Cortese M., Healy B.C., Kuhle J., Mina M.J., Leng Y. et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis // Science. 2022; 375(6578): 296–301. <https://doi.org/10.1126/science.abj8222>
15. Hernández-González O., Martínez-Palomo A., Sotelo J., Chávez-Munguía B., Ordoñez G., Talamás-Lara D. et al. Varicella-Zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis is infective in vitro // Arch. Med. Res. 2018; 49(5): 350–355. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2018.10.001>
16. Attfield K.E., Jensen L.T., Kaufmann M., Friese M.A., Fugger L. The immunology of multiple sclerosis // Nat. Rev. Immunol. 2022; 22: 734–750. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00718-z>
17. Касаткин Д.С., Спирина Н.Н. Прогнозирование безопасности терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2015; 115(8-2): 59–59.
18. Грись М.С., Баранова Н.С., Спирина Н.Н., Касаткин Д.С., Киселев Д.В., Шипова Е.Г. Рассеянный склероз у пациентов с герпес-вирусной ин-

- фекцией: особенности клинической картины и течения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13 (Прил. 1):21–26. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1S-21-26>
19. Бойко А.Н., Гусева М.Р., Хачанова Н.В., Гусев Е.И. Вопросы современной терминологии при рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018; 118(8-2): 121–127. <https://doi.org/10.17116/jneuro2018118082121>
 20. Melendez-Torres G.J., Armoiry X., Court R., Patterson J., Kan A., Auguste P. et al. Comparative effectiveness of beta-interferons and glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis of trials including recommended dosages // BMC Neurol. 2018; 18(1): 162. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1162-9>
 21. Бойко А.Н., Смирнова Н.Ф., Щукин И.А., Лаш Н.Ю. Лечение рассеянного склероза препаратами глатирамера ацетат – новый взгляд // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2021; 121(7-2): 56–61. <https://doi.org/10.17116/jneuro202112107256>
 22. Zettl U.K., Rommer P.S., Aktas O., Wagner T., Richter J., Oschmann P. et al. Interferon beta-1a sc at 25 years: A mainstay in the treatment of multiple sclerosis over the period of one generation // Expert. Rev. Clin. Immunol. 2023; 19(11): 1343–1359. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2248391>
 23. Rastkar M., Ghajarzadeh M., Sahraian M.A. Adverse side effects of glatiramer acetate and interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis: A systematic review of case reports // Curr.J. Neurol. 2023; 22(2): 115–136. <https://doi.org/10.18502/cjn.v22i2.13340>
 24. Kolb-Mäurer A., Goebeler M., Mäurer M. Cutaneous adverse events associated with interferon-β treatment of multiple sclerosis // Int.J. Mol. Sci. 2015; 16(7): 14951–60. <https://doi.org/10.3390/ijms160714951>
 25. Landry R.L., Embers M.E. The probable infectious origin of multiple sclerosis // NeuroSci. 2023; 4: 211–234. <https://doi.org/10.3390/neurosci4030019>
 26. Jakimovski D., Kolb C., Ramanathan M., Zivadinov R., Weinstock-Guttman B. Interferon β for multiple sclerosis // Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2018; 8(11): a032003. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a032003>
 27. Rommer P.S., Milo R., Han M.H., Satyanarayan S., Sellner J., Hauer L. et al. Immunological aspects of approved MS therapeutics // Front. Immunol. 2019; 11; 10: 1564. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01564>
 28. Dinarello C.A., Bernheim H.A., Duff G.W., Le H.V., Nagabhushan T.L., Hamilton N.C. et al. Mechanisms of fever induced by recombinant human interferon // J. Clin. Invest. 1984; 74(3): 906–13. <https://doi.org/10.1172/JCI111508>.
 29. Langer-Gould A., Moses H.H., Murray T.J. Strategies for managing the side effects of treatments for multiple sclerosis // Neurology. 2004; 63(11): S35–41. https://doi.org/10.1212/wnl.63.11_suppl_5.s35
 30. Miller A., Shapiro S., Gershstein R., Kinarty A., Rawashdeh H., Honigman S. et al. Treatment of multiple sclerosis with copolymer-1 (Copaxone): Implicating mechanisms of Th1 to Th2/Th3 immunedeviation // J. Neuroimmunol. 1998; 92(1-2): 113–21.
 31. Broberg E.K., Setala N., Eralinna J.P., Salmi A.A., Roytta M., Hukkanen V. Herpes simplex virus type 1 infection induces upregulation of interleukin-23 (p19) mRNA expression in trigeminal ganglia of BALB/c mice // J. Interferon Cytokine Res. 2004; 22: 641–651. <https://doi.org/10.1089/10799900260100123>
 32. Ellermann-Eriksen S. Macrophages and cytokines in the early defence against herpes simplex virus // Virology J. 2005; 2: 59. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-59>
 33. Aghbash P.S., Hemmat N., Nahand J.S., Shamekh A., Memar M.Y., Babaei A., Baghi H.B. The role of Th17 cells in viral infections // Int. Immunopharmacol. 2021; 91: 107331. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107331>
 34. Касаткин Д.С., Богомолов Ю.В., Спирин Н.Н. Шаги к персонифицированной терапии рассеянного склероза: прогнозирование безопасности терапии с использованием математического моделирования // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018; 118(8-2): 70–76. <https://doi.org/10.17116/jneuro201811808270>
 35. Winkelmann A., Loebermann M., Reisinger E.C., Hartung H.P., Zettl U.K. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis // Nat.Rev. Neurol. 2016; 12(4): 217–33. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.21>
 36. Rommer P.S., Zettl U.K. Managing the side effects of multiple sclerosis therapy: pharmacotherapy options for patients // Expert. Opin. Pharmacother. 2018; 19(5): 483–498. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1446944>

37. Luna G., Alping P., Burman J., Fink K., Fogdell-Hahn A., Gunnarsson M. et al. Infection risks among patients with multiple sclerosis treated with fingolimod, natalizumab, rituximab, and injectable therapies // *JAMA Neurol.* 2020; 77(2): 184–191. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3365>
38. Zingaropoli M.A., Pasculli P., Iannetta M., Perri V., Tartaglia M., Crisafulli S.G. et al. Infectious risk in multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies: A three-year observational cohort study // *Mult. Scler. J.Exp. Transl. Clin.* 2022; 4; 8(1): 20552173211065731. <https://doi.org/10.1177/20552173211065731>
39. Coles A.J., Twyman C.L., Arnold D.L., Cohen J.A., Confavreux C., Fox E.J. et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled Phase 3 trial // *Lancet.* 2012; 380(9856): 1829–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61768-1)
40. Le Page E., Veillard D., Laplaud D.A., Hamonic S., Wardi R., Lebrun C. et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): A randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial // *Lancet.* 2015; 386(9997): 974–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61137-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61137-0)
41. Klotz L., Havla J., Schwab N., Hohlfeld R., Barnett M., Reddel S., Wiendl H. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment // *Ther.Adv. Neurol. Disord.* 2019; 12: 1756286419836571. <https://doi.org/10.1177/1756286419836571>

TOLERABILITY OF FIRST-LINE MULTIPLE SCLEROSIS DISEASE-MODIFYING DRUGS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS AND PERSISTENT HERPES-VIRUS INFECTION

N.S. Baranova, M.S. Gris, N.N. Spirin, E.G. Shipova, D.V. Kiselev, A.A. Baranov

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

To evaluate the association of reactivation of persistent herpes-virus infection (PHVI) with the safety of therapy with first-line disease-modifying drugs in multiple sclerosis (DMDMS) in patients with multiple sclerosis (MS). 85 MS patients who were on first-line DMDMS therapy were examined. 50 (58.8%) were on high-dose interferon- β (INF- β) therapy, 35 were on glatiramer acetate (GA) therapy. 37 (43.5%) patients had clinical signs of PHVI reactivation, and in 21 (24.7%) it was associated with the development of MS exacerbation at the time of evaluation or history (VAE). The severity of adverse events (AEs) in the form of systemic reaction to drug administration was significantly higher with INF- β than with GA ($p<0.01$). Systemic AEs were significantly more frequent in the presence of PHVI (54.1%) and HA+ (57.1%) than without them (respectively: 20.8%, $p<0.01$; 28.1%, $p<0.05$), irrespective of the use of a specific DMDMS. The severity of systemic AEs was also significantly higher in the group with PHVI ($p<0.01$). Significant correlations were found between PHVI, VAE+ and systemic AEs (respectively: $r=0.35$, $p<0.001$; $r=0.26$, $p<0.01$). Against the background of INF- β therapy, systemic AEs were significantly more frequent in the presence of PHVI (56.0%) and VAE+ (66.7%) than without them (respectively: 28.0%, $p<0.01$; 34.1%, $p<0.05$). The severity of this syndrome was significantly higher in the group with PHVI than without it ($p<0.05$). In GA therapy, systemic and local AEs were significantly more frequent in patients with PHVI, and the severity of these syndromes was significantly higher ($p<0.05$). With prolonged use of INF- β and GA, MS patients have an increased risk of reactivation of herpes-virus infections, which are potentially associated with the development of AEs.

Keywords: multiple sclerosis, disease-modifying drugs in multiple sclerosis, tolerability, herpes