

Анализ эффективности и безопасности препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, 1-й и 2-й линии в лечении педиатрического рассеянного склероза

Е.О. Овчинникова¹, А.С. Котов¹, М.В. Пантелеева¹, А.А. Зубаненко²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

²ООО «Imaging Medical Vision»; Россия, 191119 Санкт-Петербург, Транспортный переулок, 1А

Контакты: Евгения Олеговна Овчинникова ovjane@yandex.ru

Введение. Для лечения рассеянного склероза (РС) с дебютом в детском возрасте рекомендована умеренно эффективная терапия (УЭТ), кроме тех случаев, когда течение высокоактивное или первично-прогрессирующее, тогда применяется высокоэффективная терапия (ВЭТ). Результаты рандомизированных контролируемых исследований, а также когортных обсервационных исследований у детей показали преимущества ВЭТ по сравнению с УЭТ.

Цель исследования – оценка эффективности препаратов, изменяющих течение РС, 1-й линии у детей и сравнение ее с эффективностью препаратов, изменяющих течение РС, 2-й линии.

Материалы и методы. На базе детского отделения неврологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского проведено исследование, в которое методом когортного отбора было включено 50 пациентов с дебютом РС в детском возрасте, получающих препараты, изменяющие течение РС, в течение более 1 лечебного года – 87 курсов терапии. Из них было назначено 67 курсов УЭТ (препараты группы интерферонов, глатирамера ацетат, терифлуномид) и 20 курсов ВЭТ (до 18 лет – финголимод, окрелизумаб, ритуксимаб; после 18 лет – натализумаб, окрелизумаб и алемтузумаб).

Результаты. Эффективность УЭТ составила 16 % (11 случаев из 67), ВЭТ – 80 % (16 случаев из 20). При неэффективных курсах УЭТ переключение на ВЭТ имело место в 30 % случаев. На фоне назначенной УЭТ выраженные нежелательные явления возникли в 19 % случаев, на фоне ВЭТ – в 5 %. Частота отмены препаратов УЭТ составила 49 %, ВЭТ – 15 %.

Выводы. В нашем исследовании эффективность УЭТ при РС с дебютом в детском возрасте была в 5 раз ниже, чем ВЭТ. На фоне УЭТ нежелательные явления возникали почти в 4 раза чаще, чем на фоне ВЭТ. Частота прекращения УЭТ была более чем в 3 раза выше по сравнению с ВЭТ. Результаты показали лучшую переносимость и приверженность лечению ВЭТ. Также сделан акцент на том, что ВЭТ у детей в настоящее время применяется все еще недостаточно часто, и на целесообразности более широкого применения ВЭТ при дебюте РС у детей.

Ключевые слова: рассеянный склероз с дебютом в детском возрасте, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, болезнь-модифицирующая терапия, высокоэффективная терапия, умеренно эффективная терапия, рандомизированное контролируемое исследование

Для цитирования: Овчинникова Е.О., Котов А.С., Пантелеева М.В., Зубаненко А.А. Анализ эффективности и безопасности препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, 1-й и 2-й линии в лечении педиатрического рассеянного склероза. Русский журнал детской неврологии 2025;20(2):12–22.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-2-12-22>

Analysis of the efficacy and safety of first- and second-line disease-modifying drugs for multiple sclerosis in treatment of pediatric multiple sclerosis

E.O. Ovchinnikova¹, A.S. Kotov¹, M.V. Panteleeva¹, A.A. Zubanenko²

¹M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

²Imaging Medical Vision LLC; 1A Transportnyy Pereulok, Saint Petersburg 191119, Russia

Contacts: Evgeniya Olegovna Ovchinnikova ovjane@yandex.ru

Background. Moderately effective therapy (MET) is recommended for the treatment of multiple sclerosis (MS) with childhood onset, except when the course is highly active or primary progressive, then highly effective therapy (HET) is used. The results of randomized controlled trials as well as cohort observational studies have shown advantages of HET over MET.

Aim. To evaluate the efficacy of first-line disease-modifying drugs in MS in children and compare it with the efficacy of second-line disease-modifying drugs in MS.

Materials and methods. On the basis of the paediatric neurology department of the M.F. Vladimirskiy Moscow State Medical Institute a cohort study was conducted that included 50 patients with MS who had experienced their first symptoms during childhood. These patients were receiving disease-modifying therapy for a period of more than one year, and had undergone a total of 87 attempts at therapy. A total of 67 courses of MET (interferon, glatiramer acetate, teriflunomide) and 20 courses of HET (fingolimod, ocrelizumab, rituximab before 18 years of age; natalizumab, ocrelizumab and alemtuzumab after 18 years of age) were administered.

Results. The efficacy of MET was 16 % (11 cases out of 67) and of HET was 80 % (16 cases out of 20). In 30 % of cases, the decision to switch from the MET course to the HET course was taken. Significant adverse events occurred in 19 % of cases in the MET group, and in 5 % of cases in the HET group. The frequency of MET drug cancellation was 49 %, while the frequency of HET cancellation was 15 %.

Conclusion. In the present study, the efficacy of MET in MS with a childhood onset was found to be 5 times lower than that of HET. Adverse events were observed to occur with a frequency four times higher in the context of MET than in the context of HET. The frequency of treatment discontinuation was found to be more than three times higher in cases of MET than in cases of HET. The results demonstrated that HET was associated with enhanced tolerability and adherence to treatment. Furthermore, emphasis was placed on the underutilisation of HET in children, with the recommendation that its utilisation be expanded at the pediatric onset MS.

Keywords: pediatric onset multiple sclerosis, disease modifying therapy, highly effective therapy, moderately effective therapy, randomized controlled trial

For citation: Ovchinnikova E.O., Kotov A.S., Panteleeva M.V., Zubanenko A.A. Analysis of the efficacy and safety of first- and second-line disease-modifying drugs for multiple sclerosis in treatment of pediatric multiple sclerosis. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(2):12–22. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-2-12-22>

Введение

В настоящее время для лечения педиатрического рассеянного склероза (ПРС) у детей в качестве 1-й линии терапии официально рекомендована умеренно эффективная терапия (УЭТ) или препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), 1-й линии: препараты группы интерферона (ИНФ), глатирамера ацетат (ГА) и др., на основании рекомендаций Международной группы по изучению ПРС 2012 г. [16]. Высокоэффективная терапия (ВЭТ) — финголимод, натализумаб, окрелизумаб и др. — назначается детям при вторично прогрессирующем течении либо при высокоактивном рассеянном склерозе (РС), либо при неэффективности УЭТ. Так, в российских клинических рекомендациях 2022 г. в детском возрасте рекомендованы следующие ПИТРС: при умеренном РС — ИНФ-бета-1a

внутримышечно, ИНФ-бета-1a подкожно и ГА внутримышечно; при агрессивном течении РС — финголимод, другие же иммуносупрессоры и иммуномодуляторы (окрелизумаб, ритуксимаб, натализумаб) используются off-label [3, 4]. В то же время накапливается благоприятный опыт раннего применения ВЭТ при ПРС, появляется все больше исследований, посвященных успешному применению ВЭТ, что может изменить подход к лечению детей и подростков [21]. Основаниями для смены традиционной тактики лечения ПРС являются особенности течения РС у детей (активное, с большим числом обострений), более ранний возраст наступления когнитивных нарушений и инвалидности, недостаточная эффективность УЭТ, безопасность и хорошая переносимость ВЭТ [1, 2, 22, 34, 37]. К рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ), проведенным

у детей за последние годы, относятся PARADIGMS (Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis — безопасность и эффективность финголимода у педиатрических пациентов с РС), показавшее большую эффективность финголимода по сравнению с ИНФ-бета-1а и значительное снижение риска прогрессирования подтвержденной инвалидности по EDSS (Expanded Disability Status Scale — расширенная шкала статуса инвалидности), снижение активности заболевания по данным магнитно-резонансной томографии (магнитно-резонансной активности) и годовой скорости атрофии мозга (annual rate of brain atrophy, ARBA) на фоне его приема [6, 12, 17], но более высокую частоту серьезных нежелательных явлений (НЯ). РКИ III фазы TERIKIDS (Safety and efficacy of teriflunomide in pediatric multiple sclerosis — безопасность и эффективность терифлуномида при РС у детей) показало эффективность и безопасность терифлуномида по сравнению с плацебо [15], что подтвердилось в открытом расширенном исследовании TERIKIDS с непрерывным лечением терифлуномидом [14]. После исследования TERIKIDS терифлуномид был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) как ПИТРС 1-й линии у детей с рецидивирующе-ремиттирующим РС. При этом Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) по-прежнему одобрило только финголигод для детей с рецидивирующе-ремиттирующим РС в возрасте с 10 до 18 лет. РКИ CONNECT показало большую эффективность и лучшую переносимость диметилфумарата по сравнению с ИНФ-бета-1а [36]. РКИ OPERETTA I подтвердило высокую эффективность и безопасность окрелизумаба при ПРС [24], а исследование LEMKIDS, несмотря на преждевременное окончание, показало эффективность и хорошую переносимость алемтузумаба по сравнению с более ранней терапией [13]. В настоящее время проводится 2 активных РКИ III фазы: NEOS 3 (исследование, сравнивающее эффективность офатумумаба и сипонимода по сравнению с финголимомом у педиатрических пациентов с РС [27]) и OPERETTA II, оценивающее безопасность и эффективность окрелизумаба по сравнению с финголимомом [29]. Также за последние 10 лет выполнено много когортных обсервационных исследований, оценивающих эффективность и безопасность как отдельных ПИТРС 1-й линии (ИНФ, ГА, терифлуномид) и 2-й линии (финголигод, натализумаб, окрелизумаб), диметилфумарат [21, 32, 33], так и в целом УЭТ и ВЭТ [9]. Данные исследования показывают, что у ВЭТ есть следующие преимущества: лучшая приверженность лечению (реже имеют место отказы от лечения), меньшая частота побочных эффектов, более высокая эффективность, которая про-

является меньшим числом обострений и более низкой активностью на томограмме, стабилизацией или уменьшением балла по шкале EDSS. В то же время ПИТРС 2-й линии имеют некоторые отрицательные стороны. Так, при применении натализумаба есть риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, что является наиболее частой причиной его отмены [10], а после отмены натализумаба и финголимода довольно высока частота реактивации заболевания, клинических обострений и ребаунд-феномена (синдрома отмены), что показано в исследованиях как взрослых, так и педиатрических когорт [8].

Цель исследования — оценка эффективности ПИТРС 1-й линии у детей и сравнение ее с эффективностью ПИТРС 2-й линии.

Материалы и методы

На базе детского отделения Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского было проведено наблюдательное ретроспективно-проспективное исследование эффективности ПИТРС 1-й линии у детей и сравнение ее с эффективностью ПИТРС 2-й линии. Методом когортного отбора в исследование было включено 50 пациентов с дебютом РС в детском возрасте, которые принимали ПИТРС не менее 1 года (87 курсов терапии на декабрь 2024 г.). Средний возраст дебюта составил 13,7 (8–17) года, средний возраст на момент исследования — 18,4 (11–25) года, соотношение мальчиков и девочек — 1:2,6.

Результаты анализа приведены в табл. 1.

В нашем исследовании для обозначения приема назначенных ПИТРС длительностью >1 года мы использовали понятие «курс терапии» или «назначение»; в зарубежной литературе в данном случае также применяются термины «попытка терапии» (attempts at therapy) и «попытка болезнь-модифицирующей терапии» (disease-modifying therapy trials).

Из 87 курсов терапии 67 (77 %) курсов — ПИТРС 1-й линии (ИНФ — 57, ГА — 9 и терифлуномид — 1), а 20 (23 %) — ПИТРС 2-й линии (финголигод — 6, окрелизумаб — 5, ритуксимаб — 1, натализумаб — 6, алемтузумаб — 1).

Из 67 курсов терапии ПИТРС 1-й линии эффективными были в 11 (16 %), неэффективны — в 51 (76 %), а в 5 (8 %) курсах определить эффективность ПИТРС 1-й линии не удалось из-за отмены до начала терапевтического действия. Среди ПИТРС 1-й линии назначались: ИНФ — 57 курсов терапии (9 — эффективно, 45 — неэффективно, 3 — эффективность не определена), ГА — 9 курсов терапии (1 — эффективно, 6 — неэффективно, 2 — эффективность не определена), терифлуномид — 1 курс терапии (эффективен).

Таблица 1. Анализ эффективности и безопасности препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, 1-й и 2-й линии, n = 50
Table 1. Analysis of the efficacy and safety of 1st and 2nd line disease-modifying drugs in multiple sclerosis, n = 50

Показатель Parameter	n	Доля, % Percentage, %
Количество курсов терапии: Number of therapy courses:	87	100
ПИТРС 1-й линии first-line DMDMS	67	77
ПИТРС 2-й линии second-line DMDMS	20	23
Группа интерферонов: Interferon group:	57	85
интерферон 44 бета-1a interferon 44 beta-1a	44	
интерферон 22 бета-1a interferon 22 beta-1a	4	
пегинтерферон бета-1a peginterferon beta-1a	8	
интерферон бета-1b interferon beta-1b	1	
эффективна группа интерферонов group of interferons is effective	9	
неэффективна группа интерферонов group of interferons isn't effective	45	
эффективность не оценена из-за непереносимости efficacy not assessed due to intolerance	3	
Глатирамера ацетат: Glatiramer acetate:	9	14
эффективен is effective	1	
неэффективен isn't effective	6	
эффективность не оценена из-за непереносимости efficacy is not assessed due to intolerance	2	
Терифлуномид Teriflunomide	1	1
Нежелательные явления ПИТРС 1-й линии: Adverse events of first-line DMDMS:	13	19
интерферонов interferons	11	
глатирамера ацетата glatiramer acetate	2	
ПИТРС 1-й линии, доказан низкий комплаенс First-line DMDMS, low compliance is proven	4	5
ПИТРС 1-й линии эффективен (количество курсов терапии) First-line DMDMS is effective (number of therapy courses)	11	16
ПИТРС 1-й линии отменен до начала терапевтического действия из-за нежелательных явлений First-line DMDMS therapy is discontinued before the onset of therapeutic effect due to adverse events	5	8
ПИТРС 1-й линии неэффективен (количество курсов терапии): First-line DMDMS isn't effective (number of therapy courses):	51	76
ПИТРС 1-й линии, «большие» критерии неэффективности first-line DMDMS, "large" criteria of inefficiency	36	
из них назначены ПИТРС 2-й линии of which second-line DMDMS were prescribed	16	
ПИТРС 1-й линии, несколько «малых» критериев неэффективности first-line DMDMS, several "minor" criteria of inefficiency	15	
из них назначены ПИТРС 2-й линии of which second-line DMDMS were prescribed	1	

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	n	Доля, % Percentage, %
ПИТРС 2-й линии (количество курсов терапии): Second-line DMDMS (number of therapy courses):	20	100
назначены ПИТРС 2-й линии сразу: высокоактивный рассеянный склероз и первично прогрессирующий рассеянный склероз second-line DMDMS are prescribed immediately: highly active multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis	3	
ПИТРС 2-й линии после ПИТРС 1-й линии, всего second-line DMDMS after first-line DMDMS, total	17	
ПИТРС 2-й линии эффективен (количество курсов терапии) Second-line DMDMS is effective (number of therapy courses)	16	80
ПИТРС 2-й линии неэффективен (количество курсов терапии) Second-line DMDMS isn't effective (number of therapy courses)	4	20
Финголимод (количество курсов терапии) Fingolimod (number of courses of therapy)	6	100
Эффективен финголимод Fingolimod is effective	2	23,3
Финголимод, нежелательные явления Fingolimod, adverse events	1	16,7
Окрелизумаб Ocrelizumab	5	—
Эффективен окрелизумаб Ocrelizumab is effective	5	100
Ритуксимаб Rituximab	2	—
Эффективен ритуксимаб Rituximab is effective	2	100
Натализумаб Natalizumab	6	—
Эффективен натализумаб Natalizumab is effective	6	100
Отмена натализумаба планово (рост титра антител к вирусу John Cunningham) Discontinuation of natalizumab as planned (increase of titer of antibodies to John Cunningham virus)	1	—
Алемтузумаб Alemtuzumab	1	—
Эффективен алемтузумаб Alemtuzumab is effective	1	100

Примечание. ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза.
Note. DMDMS — disease-modifying drugs for multiple sclerosis.

Для оценки эффективности ПИТРС мы использовали критерии NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity — нет данных, указывающих на активность заболевания), которые предполагают 3 компонента: отсутствие клинических обострений, отсутствие новых очагов на томограмме, отсутствие подтвержденного прогрессирования инвалидизации, а также рекомендации Канадской рабочей группы по РС [20], где указаны признаки субоптимального ответа при терапии РС («большие» и «малые» критерии). Оценка обостре-

ний и магнитно-резонансной активности на фоне лечения проводилась только после того, как препарат достигал полного клинического эффекта. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выполнялась не реже 1 раза в год, а также при обострениях, МРТ спинного мозга — не реже 1 раза в 2 года. Клинические осмотры проводились 1 раз в 6–12 мес и чаще в зависимости от частоты обострений.

Пациенты, у которых ПИТРС 1-й линии оказались неэффективны (51 попытка терапии), не соответство-

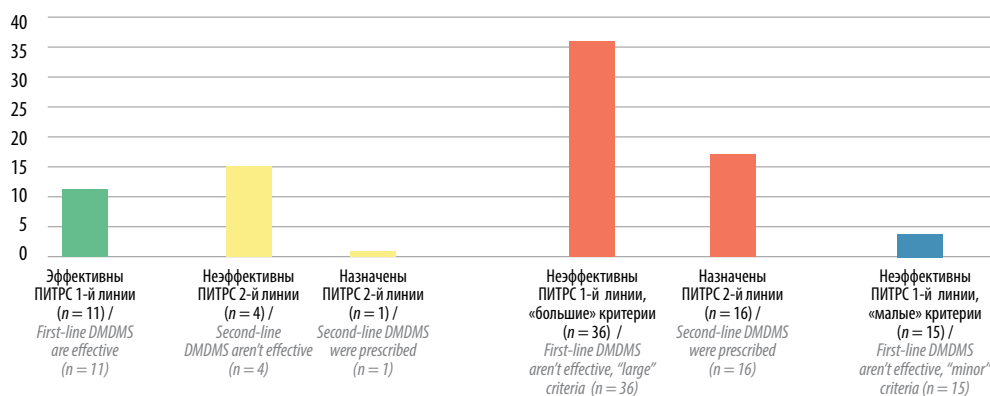


Рис. 1. Распределение попыток терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), 1-й линии в зависимости от эффективности

Fig. 1. Distribution of first-line disease-modifying drug for multiple sclerosis (DMDMS) therapy attempts by efficacy

вали тому или иному критерию NEDA-3. Неэффективные попытки терапии ПИТРС 1-й линии, основываясь на рекомендациях [20], мы для наглядности разделили на 2 группы: «красные» и «желтые» (рис. 1). К «красным» были отнесены попытки терапии ПИТРС 1-й линии, на фоне которых были выявлены «большие» критерии неэффективности: 2 и более обострения за первый год лечения, рецидивы от умеренной до тяжелой степени, с признаками нарушения моторики, поражения мозжечка, ствола мозга, сфинктеров, восстановление неполное, с функциональными нарушениями, изменением EDSS >1 балла через 6 мес и >1,5 балла, если базовый уровень 0, а также 3 и более новых очага в головном мозге и >1 очага в спинном мозге во время лечения. Ко второй группе («желтые») мы отнесли курсы терапии ПИТРС 1-й линии с «малыми» критериями неэффективности: 1 рецидив в первые 2 года лечения, обострения легкой степени, с отсутствием функциональных нарушений (учеба, работа, повседневная деятельность и т.д.), полное восстановление через 6 мес, изменение EDSS на 1 и менее баллов через 6 мес после обострения. Было показано, что пациентам группы «желтых» ПИТРС 2-й линии назначался 1 раз, группы «красных» — 16 раз (46 %). Эффективные курсы терапии ПИТРС 1-й линии мы обозначили как «зеленые» (см. рис. 1), неэффективные ПИТРС 2-й линии — «синие».

Результаты

Среди ПИТРС 2-й линии в нашем исследовании финголимод оказался эффективным у 2 (33,3 %) из 6 пациентов. У 4 пациентов, принимавших финголимод, обострения развивались, но были реже, чем на фоне препаратов группы ИНФ, активность на томограмме ниже, но новые очаги возникали и на момент исследования, препарат в данных 4 назначениях показывал «большие» критерии неэффективности. У пациентов, которым назначались окрелизумаб ($n = 5$), ритуксимаб ($n = 2$), ната-

лизумаб ($n = 6$) и алемтузумаб ($n = 1$), не возникло обострений и значительно уменьшался объем очагов на томограмме. Балл EDSS уменьшался или не увеличивался, т.е. препараты были эффективны.

Высокоэффективная терапия в 3 случаях была назначена в качестве 1-й линии: при высокоактивном РС (1 — финголимод, 1 — ритуксимаб) и при первично-прогрессирующем течении РС (окрелизумаб, у 1 пациента). В этих 3 случаях ПИТРС 2-й линии назначены до 18 лет и на момент исследования показали свою эффективность. В остальных 17 случаях терапии ПИТРС 2-й линии были назначены в результате переключения с ПИТРС 1-й линии пациентам с рецидивирующе-ремиттирующим РС. Таким образом, до 18 лет ПИТРС 2-й линии назначались 11 раз: финголимод (6 курсов терапии, из которых 4 неэффективны), окрелизумаб (3 курса терапии, показавшие эффективность) и ритуксимаб (2 курса терапии, эффективны). После 18 лет ПИТРС 2-й линии назначались 9 раз: натализумаб (6 курсов терапии, эффективны), окрелизумаб (2 курса терапии, эффективны), алемтузумаб (1 курс терапии, эффективен).

Эффективность ПИТРС 2-й линии у пациентов с РС с дебютом в детском возрасте составила 80 % (16 из 20 курсов терапии), а в группе до 18 лет — 64 % (7 из 11 курсов терапии).

Из 67 назначенных ПИТРС 1-й линии выраженные НЯ возникли в 19 % случаев (у 11 пациентов, получающих ИНФ, и 2 пациентов, получающих ГА). Среди НЯ отмечались токсический гепатит, аллергические реакции, выраженные местные реакции, тревожное расстройство, депрессия. У 4 пациентов был доказан низкий комплаенс. Дети пропускали инъекции ИНФ от нескольких дней до нескольких месяцев, что могло стать причиной неэффективности ПИТРС 1-й линии.

Из 11 назначенных ПИТРС 2-й линии до 18 лет возникло 1 (9 %) НЯ на фоне приема финголимоды —

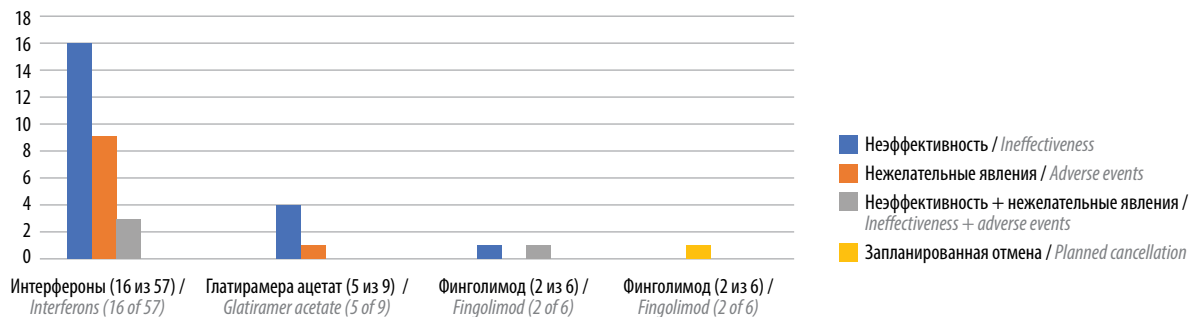


Рис. 2. Частота и причины отмены препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), 1-й и 2-й линии
Fig. 2. Frequency and reasons for discontinuation of first- and second-line disease-modifying drugs for multiple sclerosis (DMDMS) therapy

генерализованные тонико-клонические приступы, но в общем количестве ПИТРС 2-й линии — 5 % (учитывая назначенные после 18 лет натализумаб, окрелизумаб, алемтузумаб и др.), что в 3 раза ниже, чем на фоне ПИТРС 1-й линии.

При анализе частоты отмен ПИТРС (рис. 2) оказалось, что среди 67 курсов УЭТ препараты группы ИНФ были отменены в 28 случаях (16 — неэффективность, 9 — НЯ, 3 — сочетание неэффективности и НЯ), ГА — в 5 случаях (4 — неэффективность, 1 — НЯ), терифлуномид, назначенный в 1 случае, не отменялся. Среди ПИТРС 2-й линии финголимод был отменен в 2 случаях из 6 (1 — неэффективность, 1 — неэффективность в сочетании с НЯ), натализумаб в 1 случае из 6 был отменен в плановом порядке, вследствие повышения титра антител к вирусу John Cunningham, с переходом на алемтузумаб; окрелизумаб, ритуксимаб, алемтузумаб отменены не были.

Клинические случаи

Пациентка М., 17 лет. Дебют РС в 15 лет с острого рассеянного энцефаломиелита, за период с февраля 2023 по октябрь 2023 г. без ПИТРС, перенесла 4 обострения, динамика EDSS +3,5 балла, по данным МРТ головного мозга нарастание количества очагов от 38 до 54, объема очагов от 18 256 до 26 841 мм³. ПИТРС 2-й линии финголимод получила спустя 8 мес с октября 2023 г., эффективен (за период с ноября 2023 г. по декабрь 2024 г.), обострений нет, EDSS 2,5 балла, по данным МРТ сокращение количества очагов с 56 до 48, объема очагов с 21 703 до 9070 мм³, очагов, накапливающих контрастный препарат, нет, объем мозга увеличился от 98 6876 до 1 012 809 мм³ (рис. 3); соответствует критериям NEDA-3.

Пациентка Ж., 17 лет. Дебют РС в 13 лет. Получала препараты группы ИНФ-бета-1а с июля 2020 г., без эффекта (за период 07.2020—03.2024 перенесла 6 обострений, динамика EDSS 3,5 балла, по данным МРТ нарастание количества очагов от 19 до 63, объема очагов от 8126 до 37 926 мм³). ПИТРС 2-й линии окрелизумаб

получила спустя 3 года 7 мес заболевания с марта 2024 г., эффективен (за период 03.2024—12.2024 обострений нет, EDSS 2,5 балла, по данным МРТ отмечено значительное сокращение объема очагов с 37 926 до 11 554 мм³, очаги не накапливают контрастный препарат, объем мозга увеличился от 1 072 932 до 1 104 117 мм³ (см. рис. 3)); соответствует критериям NEDA-3.

Пациентка К., 15 лет. Дебют РС в 11 лет. Получала ИНФ-бета-1а 44 мг, с развитием НЯ в виде токсического гепатита, переход на ГА — без эффекта, через 9 мес приема ГА обострение, на томограмме головного мозга +13 новых очагов, 5 из которых накапливают контрастный препарат, динамика EDSS 2,5 балла. ПИТРС 2-й линии ритуксимаб назначен спустя 24 мес болезни, эффективен (нет рецидивов, EDSS 1,5 балла, по данным МРТ отмечено сокращение объема очагов с 26 804 до 14645 мм³, очаги не накапливают контрастный препарат, объем мозга увеличился с 1 050 287 до 10 669 87 мм³ (см. рис. 3)); соответствует критериям NEDA-3.

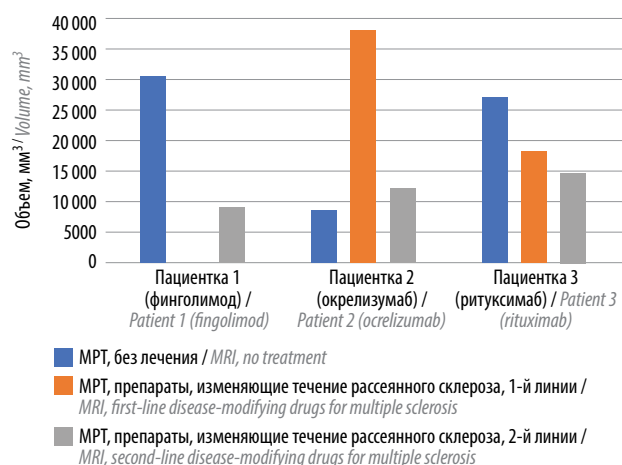


Рис. 3. Динамика объема очагов головного мозга в зависимости от терапии. МРТ — магнитно-резонансная томография
Fig. 3. Dynamics of the volume of brain lesions depending on therapy. MRI — magnetic resonance imaging

В данных клинических случаях для оценки динамики показателей МРТ головного мозга применялась программа с использованием искусственного интеллекта, Imaging Medical Vision, модули IMV Subcortical (объем головного мозга) и IMV MS (объем и количество очагов демиелинизации).

Таким образом, в нашей выборке эффективность ПИТРС 1-й линии составила 16 % (11 из 67 курсов терапии), эффективность ПИТРС 2-й линии – 80 % (16 из 20 курсов терапии), а в группе до 18 лет – 64 % (7 из 11 курсов терапии).

Из 67 назначенных ПИТРС 1-й линии выраженные НЯ возникли в 19 % случаев. Минимум при 4 попытках терапии ПИТРС 1-й линии были отмечены низкий комплаенс и нарушение режима приема препаратов. Из 20 попыток ВЭТ возникло 1 (5 %) НЯ на фоне приема финголимода – генерализованные тонико-клонические приступы. Частота отмен ПИТРС 1-й линии составила 49 %, тогда как ПИТРС 2-й линии отменялись в 15 % случаев.

Обсуждение

Средний возраст начала заболевания при РС составляет 14,5 года [26], при этом дебют, как правило, приходится на подростковый возраст, а <1 % всех пациентов с РС младше 10 лет [30]. Средний возраст дебюта РС в нашей группе составил 13,7 (8–17) года, что согласуется с данными литературы. Наиболее распространенной формой является РС (рецидивирующе-ремиттирующий), составляя до 98–99 % у пациентов с дебютом в детском и подростковом возрасте и около 85 % у взрослых пациентов, а первично-прогрессирующий РС – <2 % у пациентов с ПРС [7]. В нашей когорте у 1 пациента из 50 с ПРС диагностирован первично-прогрессирующий РС. По сравнению с взрослыми, у пациентов с педиатрическим дебютом РС имеет место более агрессивное начало, чаще полифокальное, наблюдаются поражения головного мозга, усиленные гадолинием, и более высокая частота ранних рецидивов по сравнению с пациентами с началом заболевания во взрослом возрасте [25]. Более высокая частота обострений при РС с дебютом в детском возрасте приводит к более частым госпитализациям для проведения пульс-терапии высокодозными глюкокортикостероидами с целью подавления острого воспаления [5]. Несмотря на большую тяжесть заболевания, дети с РС демонстрируют более высокую способность компенсировать повреждения мозга, о чем свидетельствуют клинические данные (более длительное время до достижения легкой или тяжелой инвалидности, лучшее восстановление после рецидивов) [11], а также способность компенсировать когнитивные нарушения в долгосрочной перспективе, после первоначального снижения когнитивных возможностей [28].

В то же время развитие процесса демиелинизации при ПРС происходит в критические фазы созревания центральной нервной системы, поэтому у молодых пациентов РС вызывает более тяжелое поражение мозга, приводящее к большей скорости его атрофии и снижению его роста [38], что, по мнению ряда авторов, не компенсируется в достаточной степени возможным исчезновением Т2-поражений при последующей нейровизуализации и относительно низким количеством и скоростью развития гипоинтенсивных поражений. Это приводит к формированию более ранних когнитивных нарушений и более низкому возрасту наступления инвалидности. У пациентов в нашей когорте увеличение объема головного мозга замедлялось на фоне частых обострений и неэффективного лечения.

В крупном когортном исследовании OFSEP (Observatoire Français de la Sclérose en Plaques – Французский регистр рассеянного склероза) пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим РС 108 детей получали в качестве первого ПИТРС ВЭТ и 422 – УЭТ. Обе стратегии лечения снижали риск первого рецидива в первые 2 года, но эффект был выше при использовании ВЭТ по сравнению с УЭТ (8 % против 20 %), что подтвердилось через 5 лет наблюдения (41,3 % против 73,1 %). Более позитивный клинический исход у пациентов, получавших ВЭТ, был подтвержден по показателям магнитно-резонансной активности и ассоциировался с меньшей частотой смены лечения и лучшей переносимостью. Основными причинами прекращения лечения были отсутствие эффективности и непереносимость [37]. В нашей когорте частота прекращения лечения была более чем в 3 раза выше при лечении ПИТРС 1-й линии по сравнению с ПИТРС 2-й линии. В исследовании во Франции, включившем 78 детей с ПРС, при сравнении эффективности препаратов ИНФ-бета-1а и других ПИТРС (финголимод, терифлуномид, диметилфумарат, натализумаб, ритуксимаб, окрелизумаб и алемтузумаб) последние показали более высокую эффективность, чем ИНФ-бета-1а, в отношении среднегодовой частоты рецидивов (annual relapse rate, ARR), риска развития новых Т2-поражений на томограмме при хорошем профиле безопасности. Натализумаб оказался наиболее эффективным препаратом, снижая лучше всего ARR, частоту развития новых Т2-поражений и новых контрастположительных очагов [31]. Пациентам, получавшим в качестве ПИТРС 1-й линии ИНФ, в 77 % случаев понадобилась смена терапии, а пациентам, сразу получавшим более эффективные препараты, замена терапии потребовалась только в 15 % случаев. Польза от применения ПИТРС снижалась по мере увеличения инвалидизации на момент начала лечения, что подтверждает необходимость более ранней терапии детей с РС, чтобы предотвратить и отсрочить развитие инвалидности. Исследование

[19] показало эффективность и хорошую переносимость таких высокоэффективных ПИТРС, как ритуксимаб, окрелизумаб и натализумаб. Крайне важно описываемое протективное воздействие ВЭТ, в частности натализумаба [24], на когнитивные функции детей [23]. Немногочисленные исследования показывают, что как в когорте ПРС, так и у взрослых больных РС с началом в детском возрасте натализумаб и финголимод являются более эффективными противовоспалительными средствами, что оценивается по снижению частоты рецидивов у пациентов, которая минимальна у получающих натализумаб, и максимальна у получающих инъекционные формы ПИТРС 1-й линии [32]. А сравнительное исследование финголимода и окрелизумаба [33] демонстрирует более высокую эффективность последнего, что проявляется отсутствием обострений и лучшей переносимостью окрелизумаба. В нашем исследовании у пациентов до 18 лет окрелизумаб и ритуксимаб во всех случаях были эффективны, финголимод был эффективен в 2 случаях из 6.

Для решения вопроса о выборе ПИТРС важно учитывать благоприятные и неблагоприятные предикторы исхода, влияющие на течение РС в каждом конкретном случае. Так, среди неблагоприятных факторов выделяются тяжелое первое обострение, с более высоким баллом EDSS при 1-й оценке и неполным восстановлением после пульс-терапии, короткая длительность 2 первых ремиссий, клинически манифестные поражения спинного мозга и т.д. [18].

О. Mirmosayyeb и соавт. выделили основные предикторы прогрессирования инвалидизации с переходом от рецидивирующе-ремиттирующего РС до вторично-прогрессирующего РС у детей и подростков на момент начала заболевания: более высокий балл по шкале EDSS, более молодой возраст, более короткий межприступный интервал и наличие клинически выраженных очагов в спинном мозге. При этом 14,6 % пациентов в среднем через 24,6 года от первых симптомов РС перешли из группы рецидивирующе-ремиттирующего РС в группу вторично-прогрессирующего РС [26]. Гораздо меньше данных по предикторам благоприятного исхода. Обобщая их, можно выделить нетяжелое первое обострение и длительную ремиссию после него [35]. В случаях наличия факторов неблагоприятного прогноза, особенно если их несколько, желательным будет назначение высокоэффективных ПИТРС, тогда как умеренно эффективные

ПИТРС, вероятно, будут контролировать заболевание, если больше данных, указывающих на благоприятное течение [21].

Ограничения исследования. Недостаточно данных по EDSS в различные периоды заболевания (они либо не указаны в истории заболевания, либо часто оценены некорректно, в том числе не всегда оценена зрительная функция), поэтому не представлен анализ динамики EDSS. Это усложнило анализ прогрессирования инвалидности в определенные периоды заболевания. Нет сравнения с группой пациентов, не получавших ПИТРС или получавших плацебо. В нашем исследовании малая когорта — 50 пациентов и 87 курсов терапии, что может быть недостаточно для статистически значимых выводов, особенно при анализе эффективности отдельных групп препаратов. Все пациенты были отобраны из одного медицинского центра, что ограничивает возможность обобщить результаты. Группы ПИТРС 1-й и 2-й линии различаются по размеру.

Выводы

В нашем исследовании эффективность ПИТРС 1-й линии у пациентов с РС с дебютом в детском возрасте была в 5 раз ниже, чем ПИТРС 2-й линии. На фоне приема ПИТРС 1-й линии выраженные НЯ возникали почти в 4 раза чаще, чем на фоне приема ПИТРС 2-й линии. Частота прекращения лечения ПИТРС 1-й линии была более чем в 3 раза выше по сравнению с ПИТРС 2-й линии. Результаты исследования показали лучшую переносимость, а также приверженность лечению ПИТРС 2-й линии в нашей когорте пациентов, а также все еще довольно небольшое количество назначений ПИТРС 2-й линии. Несмотря на значительные ограничения нашего исследования, оно является попыткой показать преимущества высокоэффективных ПИТРС и необходимость их более раннего и частого назначения при РС для замедления прогрессирования инвалидности. Этому могли бы способствовать повышение доступности ПИТРС 2-й линии для детей и упрощение процедуры их назначения для врачей. Также актуально продолжать формулировать предикторы благоприятного и неблагоприятного течения РС с дебютом в детском возрасте. Лечение ПРС ПИТРС 1-й и 2-й линии продолжает обсуждаться, и требуются новые исследования для выявления оптимальной стратегии терапии с учетом эффективности и безопасности различных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бембеева Р.Ц. Ранняя диагностика и лечение рассеянного склероза в детской практике (лекция). Детская больница 2010;4(42):62–8.
Bembeeva R.Ts. Early diagnosis and treatment of multiple sclerosis in pediatric practice (lecture). Detskaya bolnitsa = Children's Hospital 2010;4(42):62–8. (In Russ.).
2. Бойко А.Н., Быкова О.В., Сиверцева С.А. Рассеянный склероз у детей и подростков. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. DOI: 10.17116/jnevro201711722114
Boyko A.N., Bykova O.V., Sivertseva S.A. Multiple sclerosis in children and adolescents. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2016. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201711722114
3. Клинические рекомендации «Рассеянный склероз». Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1. Clinical guidelines "Multiple sclerosis". Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1. (In Russ.).
4. Лебедев В.М. Педиатрический рассеянный склероз: особенности патогенеза, клинической и радиологической картины, современные подходы к диагностике и лечению. Неврологический вестник 2023;(3):40–54. DOI: 10.17816/nb508722
Lebedev V.M. Pediatric multiple sclerosis: features of pathogenesis, clinical and radiological picture, modern approaches to diagnostics and treatment. Nevrologicheskiy vestnik = Neurological Bulletin 2023;(3):40–54. (In Russ.). DOI: 10.17816/nb508722
5. Arkar U., Vipotnik Vesnaver T. et al. Multiple sclerosis in a 4-year-old boy: A case report and literature review. Front Neurol 2024;15: 1359938. DOI: 10.3389/fneur.2024.1359938
6. Arnold D.L., Banwell B., Bar-Or A. et al. PARADIGMS Study Investigators. Effect of fingolimod on MRI outcomes in patients with paediatric-onset multiple sclerosis: results from the phase 3 PARADIGMS study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020;91(5):483–92. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322138
7. Banwell B., Krupp L., Kennedy J. et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: A multinational observational study. Lancet Neurol 2007;6(9):773–81. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70196-5
8. Baroncini D., Ghezzi A., Guaschino C. et al. MS Study Group of the Italian Neurological Society. Long-term follow-up (up to 11 years) of an Italian pediatric MS cohort treated with natalizumab: A multicenter, observational study. Neurol Sci 2022;43(11):6415–23. DOI: 10.1007/s10072-022-06211-8
9. Benallegue N., Rollet F., Wiertelowski S. et al; OFSEP (Observatoire Français de la Sclérose en Plaques) Investigators. Highly effective therapies as first-line treatment for pediatric-onset multiple sclerosis. JAMA Neurol 2024;81(3):273–82. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.5566
10. Buron M.D., Christensen J.R., Pontieri L. et al. Natalizumab treatment of multiple sclerosis – a Danish nationwide study with 13 years of follow-up. Mult Scler Relat Disord 2023;74:104713. DOI: 10.1016/j.msard.2023.104713
11. Chitnis T., Aaen G., Belman A. et al. US Network of Paediatric Multiple Sclerosis Centers. Improved relapse recovery in paediatric compared to adult multiple sclerosis. Brain 2020;143(9):2733–41. DOI: 10.1093/brain/awaa199
12. Chitnis T., Arnold D.L., Banwell B. et al. PARADIGMS Study Group. Trial of fingolimod *versus* interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. N Engl J Med 2018;379(11):1017–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1800149
13. Chitnis T., Arnold D.L., Quartier P. et al. Safety, efficacy, and tolerability of alemtuzumab in pediatric patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis: The LemKids study. Mult Scler 2025;31(1):23–35. DOI: 10.1177/13524585241295554
14. Chitnis T., Banwell B., Kappos L. et al. Teriflunomide in pediatric patients with relapsing multiple sclerosis: Open-label extension of TERIKIDS. Mult Scler 2024;30(7):833–42. DOI: 10.1177/13524585241242050
15. Chitnis T., Banwell B., Kappos L. et al. TERIKIDS Investigators. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): A multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2021;20(12):1001–011. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00364-1
16. Chitnis T., Tenenbaum S., Banwell B. et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. Mult Scler 2012;18(1):116–27. DOI: 10.1177/1352458511430704
17. Deiva K., Huppke P., Banwell B. et al. Consistent control of disease activity with fingolimod *versus* IFN β -1a in paediatric-onset multiple sclerosis: Further insights from PARADIGMS. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020;91(1):58–66. DOI: 10.1136/jnnp-2019-321124
18. De Meo E., Filippi M., Trojano M. et al. Comparing natural history of early and late onset pediatric multiple sclerosis. Ann Neurol 2022;91:483–95.
19. Ealsh R., Van Haren K. Effectiveness and safety of high-efficacy disease-modifying therapy in pediatric multiple sclerosis: A retrospective analysis at a single center. Neurology 2024;102. DOI: 10.1212/WNL.0000000000206701
20. Freedman M.S., Devonshire V., Duquette P. et al. Treatment optimization in multiple sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. Can J Neurol Sci 2020;47(4):437–55. DOI: 10.1017/cjn.2020.66
21. Ghezzi A. Old and new strategies in the treatment of pediatric multiple sclerosis: A personal view for a new treatment approach. Neurol Ther 2024;13(4):949–63. DOI: 10.1007/s40120-024-00633-6
22. Ghezzi A., Baroncini D., Zaffaroni M. et al. Pediatric *versus* adult MS: Similar or different? Mult Scler Demyelinating Disord 2017;2:5.
23. Johnen A., Elpers C., Riepl E. et al. Early effective treatment may protect from cognitive decline in paediatric multiple sclerosis. Eur J Paediatr Neurol 2019;23:783–91.
24. Kotulska K., Valeriani M., Mar S. et al. Ocrelizumab dose selection for treatment of pediatric relapsing-remitting multiple sclerosis: Pharmacokinetic, safety, and efficacy results from OPERETTA 1 (NCT04075266). Available at: <https://medically.roche.com/global/en/neuroscience/ectrims-2024/medical-material/ECTRIMS-2024-presentation-kotulska-ocrelizumab-dose-selection-for-treatment-pdf.html>.
25. Margoni M., Rinaldi F., Riccardi A. et al. No evidence of disease activity including cognition (NEDA-3 plus) in naive pediatric multiple sclerosis patients treated with natalizumab. J Neurol 2020;267:100–5.
26. Mirmosayeb O., Brand S., Barzegar M. et al. Clinical characteristics and disability progression of early- and late-onset multiple sclerosis compared to adult-onset multiple sclerosis. J Clin Med 2020;9(5): 1326. DOI: 10.3390/jcm9051326
27. Novartis Pharmaceuticals. A 2-year randomized, 3-arm, double-blind, non-inferiority study comparing the efficacy and safety of ofatumumab and siponimod *versus* fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis followed by an open-label extension (clinical trial registration NCT04926818; issue NCT04926818). 2024. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04926818>.
28. Portaccio E., Bellinva A., Razzolini L. et al. Long-term cognitive outcomes and socioprofessional attainment in people with multiple sclerosis with childhood onset. Neurology 2022;98:e1626–36.
29. Roche H.-L. A phase III multicenter, randomized, double-blind, double-dummy study to evaluate safety and efficacy of ocrelizumab in comparison with fingolimod in children and adolescents with relapsing-remitting multiple sclerosis (clinical trial registration

- NCT05123703; issue NCT05123703). 2024. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05123703>.
30. Sandesjö F, Tremlett H., Fink K. et al. Incidence rate and prevalence of pediatric-onset multiple sclerosis in Sweden: A population-based register study. *Eur J Neurol* 2024;31(5):e16253. DOI: 10.1111/ene.16253
 31. Saponaro A.C., Tully T., Maillart E. et al. KidBiosep cohort study. Treatments of paediatric multiple sclerosis: Efficacy and tolerance in a longitudinal follow-up study. *Eur J Paediatr Neurol* 2023;45:22–8. DOI: 10.1016/j.ejpn.2023.05.001
 32. Spelman T., Simoneau G., Hyde R. et al. MSBase Investigators. Comparative effectiveness of natalizumab, fingolimod, and injectable therapies in pediatric-onset multiple sclerosis: A registry-based study. *Neurology* 2024;102(7):e208114. DOI: 10.1212/WNL.0000000000208114. Erratum in: *Neurology* 2024;103(1):e209573. DOI: 10.1212/WNL.0000000000209573
 33. Spirek B., Brenton J.N. Safety and efficacy of fingolimod and ocrelizumab in pediatric patients with multiple sclerosis. *Pediatr Neurol* 2025;164:89–96. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2024.12.015
 34. Teleanu R.I., Niculescu A.G., Vladacenco O.A. et al. The state of the art of pediatric multiple sclerosis. *Int J Mol Sci* 2023;24(9):8251. DOI: 10.3390/ijms24098251
 35. Usta N.C., Boz C., Terzi M. Early onset multiple sclerosis and the effect of disease onset age on neurological disability in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2023;224:107528. DOI: 10.1016/j.clineuro.2022.107528
 36. Vermersch P., Scaramozza M., Levin S. et al. Effect of dimethyl fumarate vs interferon β -1a in patients with pediatric-onset multiple sclerosis: The CONNECT randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2022;5(9):e2230439. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.30439
 37. Walsh R., Chitnis T. Therapeutic advances in pediatric multiple sclerosis. *Children (Basel)* 2025;12(3):259. DOI: 10.3390/children12030259
 38. Weier K., Fonov V., Aubert-Broche B. et al. Impaired growth of the cerebellum in pediatric-onset acquired CNS demyelinating disease. *Mult Scler* 2016;22:1266–78.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.О. Овчинникова / E.O. Ovchinnikova: <https://orcid.org/0009-0001-1864-2381>
 А.С. Котов / A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>
 М.В. Пантелеева / M.V. Panteleeva: <https://orcid.org/0000-0002-4099-8202>
 А.А. Зубаненко / A.A. Zubanenko: <https://orcid.org/0000-0001-6953-5239>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование было одобрено независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (протокол № 15 от 18.10.2023), все пациенты и/или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patients' rights and principles of bioethics. The study was approved by an independent ethics committee at the M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute (protocol No. 15 dated 18 October 2023), all patients and/or their legal representatives signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 21.04.2025. **Принята к публикации:** 21.05.2025. **Опубликована онлайн:** 31.07.2025.
Article submitted: 21.04.2025. **Accepted for publication:** 21.05.2025. **Published online:** 31.07.2025.