

ISSN 1997-7298 (Print)
ISSN 2309-4729 (Online)

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 125



7'2025

Выпуск 2

**Рассеянный склероз и другие аутоиммунные
заболевания нервной системы**

МЕДИА  СФЕРА

Всероссийское общество неврологов
Российское общество психиатров
Издательство «Медиа Сфера»

«Журнал неврологии и психиатрии
им. С.С. Корсакова» — научно-
практический рецензируемый
медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основан в 1901 году
А.Я. Кожевниковым

Свидетельство о регистрации СМИ:
ПИ №ФС 77-79289 от 02.11.2020

Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni
S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal
of Neurology and Psychiatry) is a monthly
peer-reviewed medical journal published
by MEDIA SPHERA Publishing House.
Founded in 1901

Журнал представлен в следующих
международных базах данных:
**РИНЦ (Российский индекс научного
цитирования), Web of Science (Russian Science
Citation Index — RSCI), PubMed/Medline,
Index Medicus, Ulrich's Periodicals Directory,
Scopus/EMBASE, Google Scholar**

Издательство «Медиа Сфера»:
127238, Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4,
тел.: (495) 482-43-29,
факс: (495) 482-43-12,
e-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:
127238, Москва, а/я 54, Медиа Сфера.
Отдел рекламы: (495) 482-06-04,
e-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: (495) 482-53-36,
e-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:
115522, Москва,
Каширское шоссе, д.34,
тел.: (495) 109-0393; доб. 32-11; 34-12,
e-mail: oz-83@yandex.ru
Зав. редакцией О.С. Зимнякова

Научный редактор:
П.Р. Камчатнов, д.м.н., проф.

Оригинал-макет изготовлен
издательством «Медиа Сфера».
Компьютерный набор и верстка:
Л.С. Монахова, М.В. Коновалова.
Корректор: Т.В. Задонская

**Подписной индекс по каталогу «Почты России»
ПМ009**

Подписано в печать 25.07.2025
Формат 60×90 1/8; тираж 4500 экз.
Усл.печ.л. 16,5. Заказ №669
Отпечатано в ООО «Белый ветер»

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 125

Выпуск 2. Рассеянный склероз и другие
аутоиммунные заболевания нервной системы

7'2025

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Е.И. Гусев, акад. РАН
1-й зам. гл. редактора В.И. Скворцова, член-корр. РАН
Зам. гл. редактора В.Н. Краснов, д.м.н., проф.
Зам. гл. редактора М.Ю. Мартынов, член-корр. РАН
Зам. гл. редактора Д.Ф. Хритинин, член-корр. РАН
Отв. секретарь П.Р. Камчатнов, д.м.н., проф.
Отв. секретарь А.В. Горюнов, д.м.н.

А.С. Аведисова, д.м.н., проф.	Е.А. Катунина, д.м.н., проф.
Э.И. Богданов, д.м.н., проф.	З.И. Кекелидзе, член-корр. РАН
А.Н. Боголепова, д.м.н., проф.	М.А. Кинкулькина, член-корр. РАН
И.Н. Боголепова, акад. РАН	Т.П. Ключник, д.м.н., проф.
А.Н. Бойко, д.м.н., проф.	В.В. Крылов, акад. РАН
П. Вольф, проф.	Н.В. Кузнецов, к.м.н.
О.Н. Воскресенская, д.м.н., проф.	О.С. Левин, д.м.н., проф.
А.Б. Гехт, член-корр. РАН	Н.Г. Незнанов, д.м.н., проф.
В. Гризольд, проф.	М.М. Одинак, член-корр. РАН
М.Е. Гусева, к.м.н., проф.	В.А. Парфенов, д.м.н., проф.
Б.М. Доронин, д.м.н., проф.	А.А. Скоромец, акад. РАН
В.П. Зыков, д.м.н., проф.	Д.Ю. Усачев, акад. РАН
Н.Н. Иванец, член-корр. РАН	Б.Д. Цыганков, член-корр. РАН
С.Н. Иллариошкин, акад. РАН	В.В. Шпрах, д.м.н., проф.
Л.А. Калашникова, д.м.н., проф.	М. Яковлевич, проф.
В.Г. Каледя, д.м.н., проф.	Н.Н. Яхно, акад. РАН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Н.А. Бохан (Россия)	М.Ю. Максимова (Россия)
М. Брайнин (Австрия)	О.А. Милованова (Россия)
И.А. Вознюк (Россия)	Л.Б. Новикова (Россия)
Б.А. Волель (Россия)	И.В. Олейчик (Россия)
Б.Г. Гафуров (Узбекистан)	М.А. Омельченко (Россия)
С.В. Гречаный (Россия)	Э. Перукка (Италия)
Л.А. Добрынина (Россия)	М.Г. Полуэктов (Россия)
С.К. Евтушенко (Россия)	С.В. Прокопенко (Россия)
Н.Н. Заваденко (Россия)	Ю.П. Сиволап (Россия)
С.В. Иванов (Россия)	Ю.С. Тунян (Армения)
П. Кальвах (Чехия)	Д.Р. Хасанова (Россия)
Ю.В. Каракулова (Россия)	О.А. Шавловская (Россия)
Г.П. Костюк (Россия)	В.И. Шмырев (Россия)
А.В. Лебедева (Россия)	Э.З. Якупов (Россия)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.

Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

All-Russian Society of Neurologists

Russian Society of Psychiatrists

Publishing House Media Sphera

«Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry» is a monthly peer-reviewed scientific and practical medical journal published by Media Sphera Publishing House.

Founded in 1901

by A.Ya. Kozhevnikov

Media Registration Certificate:
ПИ No. ФС 77-79289, 02.11.2020

Journal is indexed in RSCI (Russian Science Citation Index), Web of Science, Scopus/EMBASE, PubMed/Medline, Ulrich's Periodicals Dictionary, Google Scholar

Publishing House Media Sphera
Russia, Moscow, 127238,
Dmitrovskoye shosse 46, block 2, floor 4
Phone: +7-495-4824329
Fax: +7-495-4824312
e-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Mailing address (Correspondence address)

Russia, Moscow, 127238, box 54,
Media Sphera
Advertisement department:
+7-495-4820604
e-mail: reklama@mediasphera.ru
Subscription department:
+7-495-4825336
e-mail: zakaz@mediasphera.ru

Editorial office address

Russia, Moscow, 115522,
Kashirskoye shosse, 34
Mental Health Research Center
Phone: +7-495-1090393
extension (*) 3211/3412
e-mail: oz-83@yandex.ru
Head of the editorial office
O.S. Zimnyakova

Scientific editor:

Kamchatnov P.R., Dr. Sci., Prof.

S.S. KORSAKOV
JOURNAL OF NEUROLOGY
AND PSYCHIATRY

Vol. 125

Issue 2. Multiple sclerosis and other
autoimmune diseases of the nervous system

7'2025

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief Gusev E.I., full member of the Russian Academy of Sciences
1st deputy editor-in-chief Skvortsova V.I.,
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
Deputy editor-in-chief Krasnov V.N., Dr.Sci., Prof.
Deputy editor-in-chief Martynov M.Yu., corresponding member
of the Russian Academy of Sciences
Deputy editor-in-chief Khritinin D.F.,
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
Secretary Kamchatnov P.R., Dr. Sci., Prof.
Secretary Goryunov A.V., Dr. Sci.

Avedisova A.S., Dr.Sci., Prof.
Bogdanov E.I., Dr.Sci., Prof.
Bogolepova A.N., Dr.Sci., Prof.
Bogolepova I.N., full member
of the Russian Academy of Sciences
Boyko A.N., Dr.Sci., Prof.
Wolf P., Prof.
Voskresenskaya O.N., Dr.Sci., Prof.
Guekht A.B., corresponding member
of the Russian Academy of Sciences
Grisold W., Prof.
Guseva M.E., Cand.Sci., Prof.
Doronin B.M., Dr.Sci., Prof.
Zykov V.P., Dr.Sci., Prof.
Ivanets N.N., corresponding member
of the Russian Academy of Sciences
Illarioshkin S.N., full member
of the Russian Academy of Sciences
Kalashnikova L.A., Dr.Sci., Prof.
Kaleda V.G., Dr.Sci., Prof.
Katunina E.A., Dr.Sci., Prof.
Kekelidze Z.I., corresponding member
of the Russian Academy of Sciences

Kinkulkina M.A., corresponding member
of the Russian Academy of Sciences
Kliushnik T.P., Dr.Sci., Prof.
Krylov V.V., full member of the Russian
Academy of Sciences
Levin O.S., Dr.Sci., Prof.
Kuznetsov N.V., Cand.Sci. (PhD)
Neznanov N.G., Dr.Sci., Prof.
Odinak M.M., corresponding member
of the Russian Academy of Sciences
Parfenov V.A., Dr.Sci., Prof.
Skoromets A.A., full member
of the Russian Academy of Sciences
Usachov D.Yu., full member of the Russian
Academy of Sciences
Tsygankov B.D., corresponding member
of the Russian Academy of Sciences
Shprakh V.V., Dr.Sci., Prof.
Yakovlevich M., Prof.
Yakhno N.N., full member of the Russian
Academy of Sciences

EDITORIAL ADVISORY BOARD

Bokhan N.A., Russia	Maksimova M.Yu., Russia
Brainin M., Austria	Milovanova O.A., Russia
Vozniuk I.A., Russia	Novikova L.B., Russia
Volel B.A., Russia	Oleichik I.V., Russia
Gafurov B.G., Uzbekistan	Omelchenko M.A., Russia
Grechanyi S.V., Russia	Perucca E., Italy
Dobrynina L.A., Russia	Poluektov M.G., Russia
Evtushenko S.K., Russia	Prokopenko S.V., Russia
Zavadenko N.N., Russia	Sivolap Yu.P., Russia
Ivanov S.V., Russia	Tunyan Yu.S., Armenia
Kalvach P., Czech Republic	Khasanova D.R., Russia
Karakulova Yu.V., Russia	Shavlovskaya O.A., Russia
Kostyuk G.P., Russia	Shmirev V.I., Russia
Lebedeva A.V., Russia	Yakupov E.Z., Russia

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials. Editorial opinion does not always coincide with the opinion of the authors. Only the articles prepared in compliance with Authors' guidelines are accepted for publication. When submitting an article to the Editorial Board, the authors accept the terms and conditions of the public offer agreement. Authors' guidelines and the public offer agreement can be found on website www.mediasphera.ru. Complete or partial reproduction is by written permission of the Publisher (MEDIA SPHERA Publishing House).

ОБЗОРЫ

- Садекова Г.И., Козин М.С., Кулакова О.Г., Бойко А.Н.*
Молекулярные механизмы развития острого рассеянного энцефаломиелита 7
- Чеканова Е.О., Нужный Е.П., Захарова М.Н.*
Алгоритмы диагностики аутоиммунных энцефалитов 12
- Жетишев Р.Р., Лопатина А.В., Свиридова А.А., Мельников М.В.*
Роль моноцитов в иммунопатогенезе рассеянного склероза 23

КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕРВНЫХ И ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Бойко А.Н., Гостева В.В., Омарова М.А., Лозовская И.С., Сиверцева С.А., Спиринов Н.Н., Турова Е.Л., Дубченко Е.А., Белов С.А., Шерман М.А., Рябов С.А., Хорошилова Н.Л., Кузнецов А.А., Бойко О.В.*
Результаты 5-летнего проекта ранней диагностики рассеянного склероза у кровных родственников первой линии (программа РАДИРС) 28
- Бойко А.Н.*
Современная эпидемиология рассеянного склероза с началом в детском и юношеском возрасте (педиатрический рассеянный склероз) 34
- Шарафутдинова Г.М., Хабиров Ф.А., Марапов Д.И., Хайбуллин Т.И.*
Особенности клинического течения рассеянного склероза как фактор стойкой утраты трудоспособности 39
- Никитин Д.В., Долгушин М.Б., Бойко А.Н., Бойко О.В., Капканец Д.В., Дворянчиков А.В., Таурова Р.Т.*
Количественный анализ показателей потока цереброспинальной жидкости у пациентов с рассеянным склерозом 45
- Бойко А.Н., Алифирова В.М., Гончарова З.А., Грешнова И.В., Заславский Л.Г., Котов С.В., Мишин Г.Н., Паршина Е.В., Повереннова И.Е., Сиверцева С.А., Тоголян Н.А., Тринитатский Ю.В., Трушников Т.Н., Соколова И.А., Шукин И.А., Дудин В.А., Похабов Д.В., Краснова М.В., Порозова А.А., Еремеева А.В., Линькова Ю.Н., Зинкина-Орихан А.В.*
Результаты 4-летней терапии препаратом дивозилимаб пациентов с рассеянным склерозом с обострениями 51
- Сиверцева С.А., Бойко О.В., Бойко А.Н.*
Экулизумаб в лечении заболеваний спектра оптиконеуромиелита 60

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ДИАГНОСТИКИ

- Шукина Т.В., Бисага Г.Н., Малько В.А., Толочко К.А., Топузова М.П., Дадацкий А.Ю., Ефимцев А.Ю., Лепехина А.С., Турчинская И.А., Алексеева Т.М.*
Изучение нейродегенерации при рассеянном склерозе с помощью оптической когерентной томографии сетчатки и магнитно-резонансной морфометрии головного мозга 66
- Пешкин А.Н., Котов С.В., Тония Г.Т., Овчинникова Е.О.*
Оценка влияния высокоэффективных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза на прогрессирование заболевания при помощи диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии с трактографией 73
- Сиверцева С.А., Новикова О.Ю., Чукуреев В.Д., Юровских И.В., Белкин А.А., Бойко А.Н.*
Оценка эффективности интенсивной реабилитации при рассеянном склерозе через призму функциональных тестов и сывороточных нейрофиламентов 79

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

Кукушкина А.Д., Роговский В.С., Бойко А.Н.

Влияние уролитина А на продукцию интерлейкинов 6 и 10 иммунными клетками пациентов с рассеянным склерозом и здоровых доноров 84

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Хабиров Ф.А., Хайбуллина Д.Х., Бабичева Н.Н., Сафаров И.И.

Миоадаптивные перегрузочные синдромы нижних конечностей у пациентов с рассеянным склерозом 89

Капканец Д.В., Бойко А.Н., Долгушин М.Б., Никитин Д.В., Надеяев Р.В.

Изменение объема хориоидальных сплетений при дебюте демиелинизирующего заболевания 94

НЕКРОЛОГ

Сиверцева С.А., Бойко А.Н.

Памяти Джанкарло Коми 100

ТЕЗИСЫ

Тезисы Всероссийской конференции с международным участием «Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы» (VI конгресс РОКИРС) 2—4 октября 2025 г.

101

REVIEWS

Sadekova G.I., Kozin M.S., Kulakova O.G., Boyko A.N.
Molecular mechanisms of acute disseminated encephalomyelitis 7

Chekanova E.O., Nuzhny E.P., Zakharova M.N.
Algorithms for the diagnosis of autoimmune encephalitis 12

Zhetishev R.R., Lopatina A.V., Sviridova A.A., Melnikov M.V.
The role of monocytes in the immunopathogenesis of multiple sclerosis 23

CLINICAL PRESENTATION AND TREATMENT OF NERVOUS AND MENTAL DISEASES

Boyko A.N., Gosteva V.V., Omarova M.A., Lozovskaya I.S., Sivertseva S.A., Spirin N.N., Turova E.L., Dubchenko E.A., Belov S.A., Sherman M.A., Ryabov S.A., Khoroshilova N.L., Kuznetsov A.A., Boyko O.V.
Results of a 5-year project for the early diagnosis of multiple sclerosis in first-line blood relatives (RADIRS program) 28

Boyko A.N.
Current epidemiology of MS with onset in childhood and adolescence (pediatric multiple sclerosis) 34

Sharafutdinova G.M., Khabirov F.A., Marapov D.I., Khaybullin T.I.
Features of the clinical course of multiple sclerosis as a factor in persistent disability 39

Nikitin D.V., Dolgushin M.B., Boyko A.N., Boyko O.V., Kapkanets D.V., Dvoryanchikov A.V., Tairova R.T.
Quantitative analysis of cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis patients 45

Boyko A.N., Alifirova V.M., Goncharova Z.A., Greshnova I.V., Zaslavsky L.G., Kotov S.V., Mishin G.N., Parshina E.V., Poverennova I.Ye., Sivertseva S.A., Totolyan N.A., Trinitatsky Yu.V., Trushnikova T.N., Sokolova I.A., Shukin I.A., Dudin V.A., Pokhabov D.V., Krasnova M.V., Porozova A.A., Ereemeeva A.V., Linkova Yu.N., Zinkina-Orikhan A.V.
Results of 4 years of therapy with divozilimab in patients with relapsing multiple sclerosis 51

Sivertseva S.A., Boyko O.V., Boyko A.N.
Eculizumab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder 60

METHODS OF INVESTIGATION AND DIAGNOSTICS

Shchukina T.V., Bisaga G.N., Malko V.A., Tolochko K.A., Topuzova M.P., Dadatsky A.Yu., Efimtsev A.Yu., Lepkhina A.S., Turchinskaya I.A., Alekseeva T.M.
Study of neurodegeneration in multiple sclerosis using optical coherence tomography of the retina and magnetic resonance morphometry of the brain 66

Peshkin A.N., Kotov S.V., Tonia G.T., Ovchinnikova E.O.
Evaluation of the effect of highly effective multiple sclerosis disease-modifying drugs on the progression of the disease using diffusion-weighted magnetic resonance imaging with tractography 73

Sivertseva S.A., Novikova O.Yu., Chukreev V.D., Yurovskikh I.V., Belkin A.A., Boyko A.N.
Evaluation of the effectiveness of intensive medical rehabilitation in MS patients through the prism of functional tests and serum neurofilaments 79

EXPERIMENTAL AND THEORETICAL PROBLEMS

Kukushkina A.D., Rogovsky V.S., Boyko A.N.
Effect of urolithin A on production of interleukins 6 and 10 by immune cells from patients with MS and healthy donors 84

CASE REPORTS

Khabirov F.A., Khaybullina D.Kh., Babicheva N.N., Safarov I.I.
Myoadaptive overload syndromes of lower extremities in multiple sclerosis patients 89

Kapkanets D.V., Boyko A.N., Dolgushin M.B., Nikitin D.V., Nadelaev R.V.
Change in the volume of choroidal plexus at the onset of a demyelinating disease 94

NECROLOGY

Sivertseva S.A., Boyko A.N.
In Memory of Giancarlo Comi 100

ABSTRACTS

Abstracts of the All-Russian Conference with International Participation «Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases of the Nervous System» (VI RUCTRIMS Congress), October 2–4, 2025 101

**Issue No. 2 of the journal No. 7, 2025 (Multiple sclerosis and other autoimmune diseases of the nervous system).
Responsible person for the issue A.N. Boyko**

Молекулярные механизмы развития острого рассеянного энцефаломиелита

© Г.И. САДЕКОВА^{1, 2}, М.С. КОЗИН^{2, 3}, О.Г. КУЛАКОВА^{2, 3}, А.Н. БОЙКО^{1, 2}

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) — это острое аутоиммунное демиелинизирующее воспалительное заболевание центральной нервной системы. Этиология ОРЭМ во многих случаях связана с предшествующей вирусной инфекцией или с вакцинацией. Заболевание считают мультифакториальным, его развитие обусловлено сочетанием генетических факторов и факторов внешней среды, таких как воздействие инфекционных агентов, иммунизация. Патогенез ОРЭМ остается не до конца изученным и представляет серьезный интерес для понимания патофизиологии острого демиелинизирующего процесса и определения возможных исходов заболевания и его отдаленного прогноза. Нами проведен поиск публикаций, посвященных молекулярным механизмам развития острого рассеянного энцефаломиелита в информационных базах PubMed, Scopus, ScienceDirect и Mendelej. В настоящем обзоре кратко описаны факты, касающиеся патогенеза, клинических фенотипов и диагностики ОРЭМ, а также суммирована доступная на сегодняшний день информация об изучении молекулярных механизмов развития ОРЭМ, включая результаты геномных исследований.

Ключевые слова: острый рассеянный энцефаломиелит, рассеянный склероз, биомаркеры, полнотранскриптомное профилирование, молекулярные механизмы.

Информация об авторах:

Садекова Г.И. — <https://orcid.org/0000-0002-4123-2313>

Козин М.С. — <https://orcid.org/0000-0001-6587-1243>

Кулакова О.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-5321-3101>

Бойко А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Автор, ответственный за переписку: Садекова Г.И. — e-mail: g.sadekova.neuro@gmail.com

Как цитировать:

Садекова Г.И., Козин М.С., Кулакова О.Г., Бойко А.Н. Молекулярные механизмы развития острого рассеянного энцефаломиелита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(7 вып. 2):7–11. <https://doi.org/10.17116/jnevro20251250727>

Molecular mechanisms of acute disseminated encephalomyelitis

© G.I. SADEKOVA^{1, 2}, M.S. KOZIN^{2, 3}, O.G. KULAKOVA^{2, 3}, A.N. BOYKO^{1, 2}

¹Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

³National Medical Research Center for Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia

Abstract

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is an acute autoimmune demyelinating inflammatory disease of the central nervous system. The etiology of ADEM is related to a previous viral infection or vaccination in many cases. The disease is considered multifactorial, with a combination of genetic and environmental factors, such as exposure to infectious agents or immunization. The pathogenesis of ADEM is still not fully understood and is of great relevance for understanding the pathophysiology of the acute demyelinating process and determining the possible outcomes of the disease and its long-term prognosis. We searched for publications on the molecular mechanisms of acute disseminated encephalomyelitis in PubMed, Scopus, ScienceDirect, and Mendelej information databases. This review describes the pathogenesis, clinical phenotypes, and diagnosis of ADEM and summarizes the information currently available on the molecular mechanisms of ADEM, including the results of genomic studies.

Keywords: acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, biomarkers, full transcriptome profiling, molecular mechanisms.

Information about the authors:Sadakova G.I. — <https://orcid.org/0000-0002-4123-2313>Kozin M.S. — <https://orcid.org/0000-0001-6587-1243>Kulakova O.G. — <https://orcid.org/0000-0002-5321-3101>Boyko A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>**Corresponding author:** Sadakova G.I. — e-mail: g.sadakova.neuro@gmail.com**To cite this article:**Sadakova GI, Kozin MS, Kulakova OG, Boyko AN. Molecular mechanisms of acute disseminated encephalomyelitis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(7 вып 2):7–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20251250727>

Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) — это редкое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС). ОРЭМ характеризуется обширным воспалением головного и спинного мозга, клинически проявляющееся мультифокальными неврологическими симптомами, такими как энцефалопатия, и сопровождающееся мультифокальной демиелинизацией с поражением белого вещества. ОРЭМ чаще встречается среди детей чем у взрослых, его развитию во многих случаях предшествует вирусная инфекция или вакцинация, хотя прямая причинно-следственная связь так и не была установлена [1]. Ежегодная заболеваемость ОРЭМ среди детей составляет от 0,23 до 0,4 случаев на 100 тыс. детей с преобладанием мужчин над женщинами (1,2:1—2,6:1) [2, 3]. В настоящее время не существует установленных биомаркеров и точных диагностических тестов, подтверждающих диагноз ОРЭМ, поэтому важно исключить другие воспалительные и демиелинизирующие заболевания ЦНС. Традиционно считается, что ОРЭМ является монофазным заболеванием. Однако в последнее время описаны многочисленные случаи хронизации демиелинизирующего процесса и развития рецидивирующих форм ОРЭМ [2, 3]. Учитывая, что ОРЭМ чаще всего встречается у детей, именно они подвергаются значительно более высокому риску рецидива заболевания [1]. На современном уровне развития омиксных технологий широкое применение в молекулярной медицине нашли транскриптомные исследования, приведшие к значительному прогрессу в понимании молекулярных механизмов развития демиелинизирующих заболеваний, в том числе ОРЭМ. В настоящем обзоре кратко описаны факты, касающиеся патогенеза, клинических фенотипов и диагностики ОРЭМ, а также суммирована доступная на сегодняшний день информация об изучении молекулярных механизмов развития ОРЭМ, включая результаты геномных исследований.

Патогенез ОРЭМ

Механизмы индукции ОРЭМ остаются не до конца выясненными; исследования сосредоточены вокруг теории аутоотолерантности, приводящей к аутореактивности, направленной на ЦНС.

В настоящее время в патогенезе ОРЭМ основную роль отводят иммуноопосредованному воспалительному процессу в ЦНС, вызванному инфекцией или вакцинацией у генетически предрасположенных лиц [3].

Доказательством воспалительной природы ОРЭМ служит повышенное содержание в цереброспинальной жидко-

сти (ЦСЖ) цитокинов и хемокинов, участвующих в работе Т-клеточных и В-клеточных путей [2]. Более того, в исследовании [4] с использованием метода Менделевской рандомизации показали, что воспалительные факторы моноцитарный хемоаттрактантный белок 2 (MCP2), субъединица бета рецептора интерлейкина-10 (ИЛ-10) и матриксная металлопротеиназа-1 (ММП-1) могут быть белками с потенциальной причинно-следственной связью с ОРЭМ.

Применительно к случаям, когда ОРЭМ предшествует инфекция, были предложены две гипотезы.

Первая гипотеза предполагает, что запуск воспалительного каскада реакций осуществляется посредством механизма молекулярной мимикрии. К антигенам, которые считаются мишенями при молекулярной мимикрии из-за сходства с вирусными белками, относят основной белок миелина (ОБМ), протеолипидный белок (ПЛБ) и миелинолигодендроцитарный гликопротеин (МОГ) [2, 3]. Действительно, Т-клетки, реагирующие на ОБМ, были идентифицированы в ЦСЖ, а иммуноглобулины класса G к ОБМ, ПЛБ и МОГ были обнаружены в сыворотке крови пациентов с ОРЭМ [2].

Другая теория развития ОРЭМ заключается в неспецифической самосенсибилизации реактивных Т-клеток (bystander activation) против белков миелина, возникающих в результате воздействия инфекционных антигенов. Такая реактивация позволяет Т-клеткам мигрировать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и проникать в паренхиму мозга. Выработка цитокинов и хемокинов антигенпрезентирующими клетками и активированными Т-клетками способствует дальнейшему рекрутированию аутореактивных клеток, что увеличивает миграцию в ЦНС Т-клеток и макрофагов. Нарушение ГЭБ, вызванное высвобождением протеаз из активированных Т-клеток, тучных клеток и моноцитов, усиливает этот процесс [3].

Дальнейшие исследования влияния элементов врожденного и адаптивного иммунитета на развитие воспаления позволят расширить представления о патофизиологии и этиологии ОРЭМ.

Клинические фенотипы ОРЭМ

Клиническая картина ОРЭМ представлена различными неврологическими проявлениями, наиболее частыми из которых являются энцефалопатия, пирамидные и мозжечковые симптомы, поражение черепных нервов. Симптомы энцефалопатии проявляются в виде раздражительности, сонливости, изменения уровня сознания (оглушение, сопор, кома) [2].

Диагностические критерии острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ), разработанные Международной группой по изучению рассеянного склероза у детей (IPMSSG) [6].

Diagnostic criteria for acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) developed by the International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG) [6]

Первый клинический эпизод многоочагового поражения ЦНС с предполагаемой воспалительной демиелинизирующей причиной

Энцефалопатия, которая не может быть объяснена лихорадкой

Отсутствие новых клинических симптомов и новых изменений на МРТ головного мозга (ГМ), возникающие спустя 3 и более месяцев от дебюта заболевания

Патологические изменения на МРТ ГМ, выявляемые в течение острого периода (3-х месяцев)

Характерные изменения по данным МРТ ГМ:

- диффузные, плохо очерченные, крупные (>1—2 см) поражения, затрагивающие преимущественно белое вещество ГМ;
- гипointенсивные поражения на T1-взвешенных изображениях в белом веществе встречаются редко;
- может наблюдаться поражение глубокого серого вещества (например, таламуса или базальных ганглиев).

Классификация ОРЭМ на клинические фенотипы проводится в основном ретроспективно, поскольку различия между ними связаны в основном со склонностью к рецидивированию и становятся более четкими по мере того, как длительное наблюдение позволяет определить наличие клинических рецидивов или изменений по данным методов нейровизуализации.

В момент первого эпизода ОРЭМ пациентам диагностируется монофазный ОРЭМ, при котором в течение трех месяцев от начала заболевания возможно колебание неврологической симптоматики и изменений по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга. Если же второй клинический эпизод ОРЭМ происходит более чем через 3 мес. после первого эпизода, диагностируется мультифазный ОРЭМ (МРЭМ).

Пациенты с ОРЭМ (монофазным или МРЭМ), у которых возникает один или несколько эпизодов неврита зрительного нерва, относятся к подтипу ОРЭМ-оптический неврит (ОРЭМ-ОН), рецидивирующему, демиелинизирующему заболеванию, не связанному с РС [2].

Если у пациентов развиваются новые демиелинизирующие эпизоды без энцефалопатии и с изменениями по данным МРТ головного и спинного мозга, которые соответствуют критериям диагностики РС, предыдущий эпизод считается первоначальным эпизодом РС. Отдельно выделяют наиболее тяжелую клиническую форму ОРЭМ — острый некротизирующий геморрагический лейкоэнцефаломиелит (энцефалит Хёрста), который характеризуется быстрым прогрессированием неврологической симптоматики, тяжестью течения и высокой частотой летальных исходов вследствие вазогенного отека головного мозга и дислокации его структур [2].

Потенциальным признаком прогрессирования ОРЭМ считают появление антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ, myelin oligodendrocyte glycoprotein). Для детей с ОРЭМ и наличием антител к МОГ характерно развитие поперечного миелита.

Диагностика ОРЭМ

Критерии диагностики ОРЭМ разработаны в 2013 г. только для пациентов детского возраста Международной группой по изучению рассеянного склероза у детей (International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group

criteria — IPMSSG) (таблица). Однако данные критерии диагностики подвергаются критике в связи с необходимостью наличия для постановки диагноза таких признаков, как энцефалопатия и многоочаговое поражение ЦНС, которые обнаруживаются не во всех случаях заболевания [5, 6].

Для взрослых окончательные критерии диагноза не разработаны, что усложняет диагностику ОРЭМ [5, 7]. Seze и соавт. предложили диагностировать ОРЭМ при наличии двух из следующих трех критериев:

1) клинические симптомы, нетипичные для РС, включая 1 или более из следующих: изменение сознания, гиперсомния, судороги, когнитивные нарушения, гемиплегия, тетраплегия, афазия или двусторонний неврит зрительного нерва;

2) отсутствие олигоклональных иммуноглобулинов IgG (ОКИ) в ЦСЖ;

3) вовлечение серого вещества (поражение базальных ганглиев или коры) [7]. Однако до сих пор они не являются общепризнанными, во многих случаях критерии группы IPMSSG применяют и ко взрослым.

Патогномоничными изменениями на МРТ при ОРЭМ являются очаги демиелинизации большого размера с неровными границами, обычно расположенные в белом веществе и не затрагивающие мозолистого тела (хотя поражения могут встречаться и здесь) [8, 9]. Вовлечение спинного мозга при ОРЭМ варьируется: по некоторым данным, частота поражения составляет от 30 до 80% у взрослых [8]. Очаги демиелинизации при ОРЭМ обычно не визуализируются на T1-взвешенных последовательностях, хотя более крупные очаги могут выглядеть как гипointенсивные [9].

При использовании метода МРТ с анализом диффузионно-взвешенных изображений у большинства пациентов с ОРЭМ выявляется вазогенный отек головного мозга, что помогает отличить его от других состояний, таких как острый инфаркт головного мозга, который сопровождается цитотоксическим отеком [1].

Сывороточные антитела к МОГ и антитела к аквапорину-4 (AQP4-IgG) исследуются при острых демиелинизирующих синдромах для диагностики МОГ-IgG-ассоциированного демиелинизирующего заболевания и заболевания спектра оптиконейромиелита (ЗСОНМ). Пациенты, поступающие с ОРЭМ-подобным заболеванием и имеющие неврит зрительного нерва или поперечный миелит, должны быть обследованы на наличие AQP4-IgG [2].

Молекулярные механизмы острого демиелинизирующего процесса при ОРЭМ

За последние несколько десятилетий роль вирусов в развитии воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС была показана в нескольких исследованиях.

Так, в работе [10] были представлены результаты полноэкзомного исследования 6 пациентов с воспалительными демиелинизирующими заболеваниями (ВДЗ) ЦНС (ОРЭМ и поперечный миелит), развившимися после инфекции вирусом чикунгунья (CHIKV). Было идентифицировано 29 генов-кандидатов, содержащих редкие, патогенные или вероятно патогенные варианты. Большинство выявленных вариантов имеют частоты минорных аллелей ниже 0,01, и авторы не смогли идентифицировать ни одного варианта, который объясняет проявления ВДЗ ЦНС по сравнению с контрольной группой. В то же время были выявлены наиболее значимые для развития ВДЗ процессы (база Gene Ontology). Они были связаны с регуляцией продукции хемокинов, с эндоцитозом, с острым воспалительным ответом и активацией лейкоцитов, участвующих в воспалительном ответе. Все они отражают механизмы вирусной инфекции, эндоцитоза и иммуноопосредованного воспалительного ответа. Интересно, что авторы также обнаружили доказательства активации микроглиальных клеток только у пациентов с ОРЭМ после инфекции CHIKV; активация микроглии участвует в иммунной регуляции и аутоиммунном заболевании ЦНС. Таким образом, нейровоспаление, опосредованное вирусной инфекцией, представляет собой сложную интеграцию ответов всех клеток, присутствующих в ЦНС, и последующую активацию микроглии и инфильтрацию лейкоцитов.

В то время как роль аллелей главного комплекса гистосовместимости (ГКГС, HLA) при РС хорошо изучена, этого нельзя сказать о других ВДЗ, в том числе и об ОРЭМ.

В работе S.V. Alves-Leon и соавт. [10] у каждого пациента были определены аллели HLA класса II, и пациенты с ВДЗ ЦНС имели общую сигнатуру с такими заболеваниями, как РС и ЗСОНМ. Обнаружено также, что аллели HLA-DRB1*15 (15:01/*16:02) определялись только у пациентов с ОРЭМ, что клинически классифицировано как фактор риска развития РС в последующем.

Ранее некоторые авторы уже описывали, что наличие определенных аллелей HLA может быть связано с развитием ОРЭМ, особенно в детском возрасте, включая HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*15, HLA-DRB1*16 [11] и HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*017(03) [12], однако следует отметить, что это результаты отдельных исследований на очень ограниченных группах пациентов.

Первый шаг в проведении транскриптомных исследований применительно к ОРЭМ был сделан в апреле 2024 года, когда появилась работа [13], в которой было проведено сравнение экспрессии генов иммунного ответа в мононуклеарных клетках (МНК) гетерогенной группы больных с МОГ-ассоциированными демиелинизирующими заболеваниями и у здоровых контролей. Исследование проводили с помощью технологии nanostring nCounter, которая позволяет оценивать уровень 580 транскриптов генов иммунного ответа, то есть широкого списка кандидатных генов. Было обнаружено 35 генов, уровень экспрессии которых на номинальном уровне значительно отличается у больных от здоровых. Валидация результатов на расширенной

выборке показала, что экспрессия HLA-DRA была значительно ниже у пациентов с МОГ-ассоциированными заболеваниями по сравнению со здоровыми контролями, в то же время снижение уровня экспрессии HLA-DRA коррелировало с монофазным течением заболевания и увеличением объема мозга [13].

В мае 2024 года появилось еще одно транскриптомное исследование, в котором сравнивали уровни в сыворотке и ЦСЖ двух мРНК: легкой цепи нейрофиламентов (NfL) и рецептора эндотелиального фактора роста (EGFR) у педиатрических пациентов из гетерогенной группы МОГ-ассоциированных заболеваний и в контрольной группе пациентов с невоспалительными неврологическими заболеваниями. Показано, что повышенный уровень мРНК NfL в сыворотке и ЦСЖ, а также пониженный уровень мРНК EGFR в сыворотке характеризуют острую фазу заболевания, а соотношение мРНК EGFR/NfL в сыворотке указывает на тяжесть заболевания. Более того, высокие уровни мРНК NfL в сыворотке и ЦСЖ характеризовали ОРЭМ-подобный фенотип [14]. Эти две первые публикации имеют одинаковый недостаток: исследования выполнены на гетерогенной выборке исследуемых больных. Однако они свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения экспрессии генов при ОРЭМ, при условии анализа гомогенной выборки больных и желательности с использованием методов полнотранскриптомного профилирования без ограничений, налагаемых подходом «ген-кандидат».

Прогноз при ОРЭМ

Прогноз течения ОРЭМ широко варьирует в зависимости от возраста пациента, клинических данных и данных нейровизуализации. После одного эпизода ОРЭМ полностью выздоравливают от 50 до 80% пациентов. У взрослых наблюдается более высокая частота госпитализации в отделения интенсивной терапии, более длительная госпитализация, более медленное выздоровление и более высокая смертность, чем у детей [15, 16].

На основании клинических наблюдений выделяют несколько основных факторов хронизации демиелинизирующего процесса при ОРЭМ и развития РС: женский пол, более старший возраст начала заболевания,отягощенный наследственный анамнез по РС, отсутствие энцефалопатии в клинической картине, наличие ОКИ в сыворотке и ликворе, обнаружение перивентрикулярных очагов демиелинизации и T1-гипоинтенсивных очагов по данным МРТ [2].

В крови примерно у 60% пациентов как с монофазным ОРЭМ, так и с хроническими формами демиелинизации присутствуют антитела к МОГ. Эти формы демиелинизирующих заболеваний объединяют в группу МОГ-ассоциированных [13]. В нескольких исследованиях была выявлена более высокая частота сывороточных антител к МОГ у педиатрических пациентов с ОРЭМ и другими приобретенными демиелинизирующими заболеваниями, а также значительное снижение титра в течение 12 мес. у пациентов с ОРЭМ.

В настоящее время остро стоит вопрос о необходимости универсальных маркеров, позволяющих прогнозировать как тяжесть монофазного течения ОРЭМ, так и вероятность его перехода в хроническую форму. Предпринимаются пока немногочисленные попытки поиска таких биомаркеров в ЦСЖ и крови. Показано, что у пациентов

с ОРЭМ в ЦСЖ повышен уровень воспалительных цитокинов, продукция которых характерна как для Th1- и Th2-клеток, так и для макрофагов/микроглии [17]. При ОРЭМ наблюдалась значительная корреляция между повышенным уровнем интерлейкина 6 (ИЛ6) в ЦСЖ и идентичным паттерном синтеза ОКИ как в сыворотке, так и в ЦСЖ, что позволяет предположить участие ИЛ6 в патогенезе ОРЭМ и возможную прямую связь между повышенным уровнем ИЛ6 и пролиферацией В-лимфоцитов с последующей продукцией IgG [18]. Ваутман и соавт. обнаружили, что 58% обследованных пациентов с ОРЭМ были положительны на антитела МОГ в начале заболевания, при этом восстановление было значительно лучше по сравнению с серонегативными пациентами [19].

Заключение

В настоящее время исследования молекулярных механизмов развития ОРЭМ находятся на стадии иници-

ации, и практически отсутствуют данные о механизмах, участвующих в развитии нейровоспалительного процесса при ОРЭМ, в формировании его клинического течения и в последующем переходе острог демиелинизирующего эпизода в хронический демиелинизирующий процесс. Дальнейшие исследования, проводимые в этой области, позволят определить оптимальную стратегию ведения пациентов с ОРЭМ, разработать методы прогнозирования развития РС после первого эпизода демиелинизации при ОРЭМ, а также могут лечь в основу выбора потенциальных мишеней для патогенетической терапии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ, грант №25-25-00250, <https://rscf.ru/project/25-25-00250/>. The study was financially supported by the Russian Science Foundation, grant No. 25-25-00250, <https://rscf.ru/project/25-25-00250/>.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mashkoo Y, Nadeem A, Fatima T, et al. Neurological complications of influenza vaccination: navigating the spectrum with a focus on acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *Annals of Medicine and Surgery (Lond)*. 2024;86(2):1029-1041. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001656>
- Cole J, Evans E, Mwangi M, et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: An Updated Review Based on Current Diagnostic Criteria. *Pediatric Neurology*. 2019;100:26-34. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.017>
- Lim H, Hwang SK, Lee YJ, et al. The Wide Variety of Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: A Clinical Perspective. *Annals of Child Neurology*. 2022;30(4):155-163. <https://doi.org/10.26815/acn.2022.00220>
- Liu Y, Wang X, Zhao Q, et al. Investigation of the association between circulating inflammatory proteins and encephalitis risk in Europeans by two-sample Mendelian randomization analysis. *Frontiers in Neurology*. 2025;15:1450735. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1450735>
- Бакулин И.С., Коржова Ю.Е., Козлова А.О. и др. Клинические особенности и диагностика острого рассеянного энцефаломиелита у взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(2-2):36-41. Bakulin IS, Korzhova JE, Kozlova AO, et al. Clinical characteristics and diagnosis of disseminated encephalomyelitis in adults. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(2-2):36-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/j.jnevro.201911192236>
- Massa S, Fracchiolla A, Neglia C, et al. Update on Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children and Adolescents. *Children (Basel)*. 2021;8(4):280. <https://doi.org/10.3390/children8040280>
- Martinelli-Boneschi F, Currò R, Santoro S, et al. Impact of multiple sclerosis risk loci in postinfectious neurological syndromes. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;44:102326. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102326>
- Hatharasinghe A, Akhondi H, Pepito D. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *HCA Healthcare Journal of Medicine*. 2020;1(2):77-82. <https://doi.org/10.36518/2689-0216.1038>
- Anilkumar AC, Foris LA, Tadi P. Acute Disseminated Encephalomyelitis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- Alves-Leon SV, Ferreira CDS, Herlinger AL, et al. Exome-Wide Search for Genes Associated With Central Nervous System Inflammatory Demyelinating Diseases Following CHIKV Infection: The Tip of the Iceberg. *Frontiers in Genetics*. 2021;12:639364. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.639364>
- Anagnostouli M, Gontika M. HLA Allele Frequencies in Pediatric and Adolescent Multiple Sclerosis Patients. *Human Leukocyte Antigen (HLA)*. IntechOpen. 2018. <https://doi.org/10.5772/intechopen.81645>
- Idrissova ZhR, Boldyreva MN, Dekonenko EP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: clinical features and HLA-DR linkage. *European Journal of Neurology*. 2003;10(5):537-546. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2003.00639.x>
- Rechtman A, Zveik O, Haham N, et al. A protective effect of lower MHC-II expression in MOGAD. *Journal of Neuroimmunology*. 2024;391:578351. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2024.578351>
- Wang X, Qu Y, Fan J, et al. Serum NfL and EGFR/NfL ratio mRNAs as biomarkers for phenotype and disease severity of myelin oligodendrocyte glycoprotein IgG-associated disease. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1388734. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1388734>
- Cole J, Evans E, Mwangi M, et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: An Updated Review Based on Current Diagnostic Criteria. *Pediatric Neurology*. 2019;100:26-34. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.017>
- Absoud M, Parslow RC, Wassmer E, et al. Severe acute disseminated encephalomyelitis: a paediatric intensive care population-based study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011;17(10):1258-1261. <https://doi.org/10.1177/1352458510382554>
- Ishizu T, Minohara M, Ichiyama T, et al. CSF cytokine and chemokine profiles in acute disseminated encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology*. 2006;175(1-2):52-58. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.03.020>
- Dale RC, Morovat A. Interleukin-6 and oligoclonal IgG synthesis in children with acute disseminated encephalomyelitis. *Neuropediatrics*. 2003;34(3):141-145. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41281>
- Peschl P, Ramberger M, Höftberger R, et al. Methodological Challenges in Protein Microarray and Immunohistochemistry for the Discovery of Novel Autoantibodies in Paediatric Acute Disseminated Encephalomyelitis. *International Journal of Molecular Science*. 2017;18(3):679. <https://doi.org/10.3390/ijms18030679>

Поступила 03.06.2025

Received 03.06.2025

Принята к печати 03.06.2025

Accepted 03.06.2025

Алгоритмы диагностики аутоиммунных энцефалитов

© Е.О. ЧЕКАНОВА, Е.П. НУЖНЫЙ, М.Н. ЗАХАРОВА

ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», Москва, Россия

Резюме

Растущая распространенность аутоиммунных энцефалитов (АЭ), преобладание среди пациентов лиц молодого трудоспособного возраста, потенциальная курябельность заболевания при раннем начале лечения обуславливают значимость своевременной диагностики этой группы расстройств. Дифференциальная диагностика АЭ нередко является сложной задачей, прежде всего ввиду выраженного полиморфизма и низкой специфичности клинических проявлений, высокой частоты серонегативных случаев. Предложенные алгоритмы диагностики АЭ включают общий подход к дифференциально-диагностическому рассуждению и подходы, основанные на выделении клинко-анатомического фенотипа и специфичного симптомокомплекса (при его наличии), позволяющие упростить и рационализировать диагностический поиск. Своевременная постановка диагноза АЭ крайне важна для прогноза заболевания, поскольку раннее и адекватное назначение патогенетической терапии связано с более благоприятными исходами АЭ.

Ключевые слова: аутоиммунный энцефалит, паранеопластический неврологический синдром, диагностический алгоритм.

Информация об авторах:

Чеканова Е.О. — <https://orcid.org/0000-0001-5442-0877>

Нужный Е.П. — <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>

Захарова М.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>

Автор, ответственный за переписку: Чеканова Е.О. — e-mail: chekanova@neurology.ru

Как цитировать:

Чеканова Е.О., Нужный Е.П., Захарова М.Н. Алгоритмы диагностики аутоиммунных энцефалитов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(7 вып. 2):12–22. <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507212>

Algorithms for the diagnosis of autoimmune encephalitis

© Е.О. ЧЕКАНОВА, Е.П. НУЖНЫЙ, М.Н. ЗАХАРОВА

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

The growing prevalence of autoimmune encephalitis (AE), the predominance of young people of working age among patients, and the potential curability of the disease with early treatment determine the importance of timely diagnosis of this group of disorders. Differential diagnosis of AE is often challenging, primarily due to significant polymorphism, low specificity of clinical manifestations, and a high frequency of seronegative cases. The proposed algorithms for diagnosing AE include a general approach to differential diagnosis and specific approaches based on the clinical and anatomical phenotype and a specific set of symptoms (if any) to simplify and rationalize the diagnostic search. Timely diagnosis of AE is critical for the prognosis of the disease since early and adequate pathogenetic therapy is associated with more favorable outcomes of AE.

Keywords: autoimmune encephalitis, paraneoplastic neurological syndrome, diagnostic algorithm.

Information about the authors:

Chekanova E.O. — <https://orcid.org/0000-0001-5442-0877>

Nuzhnyi E.P. — <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>

Zakharova M.N. — <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>

Corresponding author: Chekanova E.O. — e-mail: chekanova@neurology.ru

To cite this article:

Chekanova EO, Nuzhny EP, Zakharova MN. Algorithms for the diagnosis of autoimmune encephalitis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(7 вып 2):12–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507212>

Аутоиммунные энцефалиты (АЭ) являются актуальной медико-социальной проблемой, что обусловлено растущей распространенностью АЭ, преобладанием среди пациентов лиц молодого трудоспособного возраста, а также потенциальной курбельностью заболевания. Активное изучение АЭ насчитывает не более двух десятков лет и, не смотря на расширяющиеся возможности анализа специфических антител, диагностика АЭ по-прежнему остается достаточно сложной задачей ввиду выраженного полиморфизма клинических проявлений АЭ, ограничения существующих диагностических критериев и высокой частоты серонегативных случаев. Проведение дифференциальной диагностики этой группы заболеваний является важнейшей задачей неврологов, поскольку дифференциально-диагностический ряд может включать различные по этиологии и подходам к лечению нозологии, а своевременная и адекватная патогенетическая терапия АЭ играет ключевую роль в прогнозе заболевания [1].

Согласно определению, АЭ — это гетерогенная группа заболеваний, в основе которых лежит иммуноопосредованное поражение центральной нервной системы (ЦНС), при котором подостро развиваются полиморфные неврологические и психические нарушения, а также выявляются антитела к нейрональным и глиальным структурам [2]. В случае паранеопластической этиологии АЭ заболевание также может быть определено как частный случай обширной группы заболеваний — паранеопластические неврологические синдромы — иммуноопосредованное поражение нервной системы, обусловленное наличием в организме опухоли, и не связанное напрямую с инвазией новообразования или его метастазов, инфекцией, нарушением обмена веществ или побочным действием лекарственной терапии [3].

Терминология АЭ в настоящее время определена не четко. Как известно, с антителами к нейрональным и глиальным структурам может быть ассоциирован широкий спектр синдромов, затрагивающих как центральную, так и периферическую нервную систему. При выявлении специфических антител к АЭ могут быть отнесены следующие из них: лимбический и внемлимбический энцефалит, энцефаломиелит, менингоэнцефалит, а также мозжечковый энцефалит, синонимом которого может служить аутоиммунная мозжечковая атаксия и ее частный случай — быстро прогрессирующий паранеопластический мозжечковый синдром (паранеопластическая мозжечковая дегенерация — согласно старой классификации) [1, 3, 4]. Такие состояния как острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), заболевания, ассоциированные с антителами к миелинолигодендроцитарному гликопротеину (MOG), несмотря на соответствие определению АЭ, принято относить к группе демиелинизирующих расстройств. В свою очередь, заболевание, ассоциированное с антителами к глиальному фибриллярному кислом белку астроцитов (GFAP) — аутоиммунная GFAP-астроцитопатия — может быть рассмотрена в рамках группы АЭ [5].

Некоторые авторы в рамках понятия АЭ рассматривают ряд других иммуноопосредованных заболеваний ЦНС: синдром ригидного человека (СРЧ), энцефалопатия Хашимото, стволовой энцефалит Бикерстаффа, энцефалит Расмуссена, синдром CLIPPERS (хроническое лимфоцитарное воспаление моста головного мозга с периваскулярным контрастированием, чувствительное к терапии глюкокорти-

костероидами). К такому подходу есть свои основания, поскольку для этих заболеваний характерна клиническая картина, схожая с таковой при некоторых типах АЭ, а также наличие одного или нескольких критериев, подтверждающих их иммуноопосредованную природу (ассоциация со специфическим антителом, хороший ответ на иммунотерапию). Однако определение АЭ подразумевает подострое развитие симптоматики и обнаружение антител именно к нейрональным или глиальным антигенам, что, строго говоря, не позволяет отнести вышеперечисленные заболевания к АЭ.

Данные об эпидемиологии АЭ в настоящее время ограничены. Согласно последнему наиболее крупному исследованию 2018 года, распространенность АЭ составляет 13,7 случаев на 100 тыс. человек, заболеваемость — 0,8 на 100 тыс., что сопоставимо с энцефалитами вирусной этиологии — самой частой причиной инфекционного энцефалита в Европе [6]. Наиболее распространенным серологическим типом является АЭ, ассоциированный с антителами к рецептору N-метил-D-аспартата (NMDAR): распространенность — 0,6 на 100 тыс. человек, оценочная заболеваемость — 1,5 на 1 млн. населения в год [7]. При этом у молодых людей анти-NMDAR АЭ обуславливает до 41% всех случаев энцефалита и встречается в 4 раза чаще, чем энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса (ВПГ) [8]. Вторым по распространенности антителом, ассоциированным с АЭ, по разным данным является антитело к белку гена, богатого лейцином и инактивированного в глиоме 1 (LGI1) и антитело к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD) [9][10]. Распространенность паранеопластических неврологических синдромов, значимую часть которых составляют АЭ паранеопластической этиологии, — 4 на 100 тыс. человек (1 из 334 пациентов с опухолью), заболеваемость — 1,5–8 на 100 тыс. человеко-лет [11]. Возрастание доступности тестирования антител в рутинной практике, повышение осведомленности врачей об АЭ в последние годы, а также отсутствие крупных мультицентровых эпидемиологических исследований позволяют предположить консервативность выше приведенных данных.

АЭ поражают пациентов всех возрастов — от детского до пожилого, средний возраст варьирует в пределах 30–40 лет [12, 13]. Демографические характеристики различаются в зависимости от серологического типа АЭ. Например, анти-NMDAR АЭ преобладает у молодых женщин (80%, средний возраст 21 год), тогда как анти-LGI1 АЭ чаще диагностируется у мужчин старшей возрастной группы (60–70%, средний возраст 60 лет) [1, 14, 15]. Паранеопластические АЭ, ассоциированные с антителами к внутриклеточным нейрональным антигенам, наиболее часто встречаются среди пациентов старше 60 лет [11].

Этиологический фактор, запустивший развитие АЭ, в большинстве случаев идентифицировать не удается, и заболевание определяется как идиопатическое. Известными триггерами АЭ являются онкологические заболевания, вирусные инфекции, терапия препаратами группы checkpoint-ингибиторов (ингибиторы иммунных контрольных точек) [16].

Некоторые гистологические типы опухолей демонстрируют экспрессию нейрональных и глиальных антигенов в результате сохранения элементов нервной ткани или aberrантного синтеза нейроспецифических белков. Данные структуры становятся мишенями для аутоиммунной реакции. Согласно современным представлениям, эктопическая экспрессия нейрон-специфич-

Таблица 1. Классификация аутоиммунных энцефалитов (АЭ)

Table 1. Autoimmune encephalitis (AE) classification

Клинико-анатомическая классификация	Серологическая классификация	Этиологическая классификация
Лимбический энцефалит	АЭ с антителами к внутриклеточным нейрональным антигенам:	Идиопатический АЭ
Кортикальный/ субкортикальный энцефалит	— при паранеопластических неврологических синдромах («онконевральные антитела» по старой классификации): <i>Hu (ANNA-1), Ri (ANNA-2), Yo (PCA-1), MAPIB (PCA-2), Ma/Ma2 (Ta), CV2 (CRMP5), Tr (DNER), KLHL11, амфифизин;</i>	(триггер неизвестен или не установлен)
Стриарный энцефалит	— при паранеопластических заболеваниях ЦНС: <i>GAD, AK5</i>	Паранеопластический АЭ (ассоциирован с опухолью)
Диэнцефальный энцефалит	АЭ с антителами к антигенам клеточной поверхности нейронов:	Постинфекционный АЭ (после ВПГ-энцефалита, после/на фоне COVID-19)
Стволовой энцефалит	— к ионотропным и метаботропным рецепторам: <i>NMDAR, AMPAR, GABA_AR, GABA_BR, mGluR1, mGluR5, GlyR;</i>	Ятрогенный АЭ (терапия ИКТИ)
Мозжечковый энцефалит	— к трансмембранным и секретируемым белкам: <i>LGII, CASPR2, DPPX, IgLON5, нейрексин-3а, VGCC</i>	
Менингоэнцефалит		
Энцефаломиелит	АЭ с антителами к глиальным антигенам:	
Комбинированные варианты	— к поверхностным глиальным антигенам: <i>AQP4, MOG;</i> — к внутриклеточным глиальным антигенам: <i>GFAP, SOX1 (AGNA)</i>	
	Серонегативные АЭ	

ных молекул инициирует каскад иммунопатологических реакций, что обуславливает развитие паранеопластического неврологического синдрома. Паранеопластическая этиология наиболее распространена среди АЭ, связанных с антителами к внутриклеточным нейрональным антигенам («онконевральные антитела» по старой классификации, «антитела высокого риска ассоциации с онкологией» — по новой) [3, 4]. В основе патогенеза этой группы АЭ лежит необратимое повреждение нейронов, обусловленное цитотоксическим действием CD8+ Т-лимфоцитов. Гуморальный иммунный ответ, вероятно, развивается вторично, при этом вырабатываемые антитела выполняют роль специфических диагностических маркеров, но не оказывают прямого патогенного воздействия. Антитела к структурам клеточной поверхности нейронов, напротив, обладают патогенным потенциалом. Патогенез данной группы АЭ опосредован преимущественно гуморальными иммунными механизмами: специфичные аутоантитела способны индуцировать функциональные и структурные изменения целевых молекул посредством обратной интернализации рецепторов, блокирования рецепторов, перераспределения нейротрансмиттера из синапса во внесинаптический сайт, влияния на лиганд-рецепторные взаимодействия [17–19]. Указанные механизмы в отличие от цитотоксических реакций при АЭ, ассоциированных с антителами к внутриклеточным нейрональным антигенам, носят преимущественно обратимый характер, что клинически коррелирует с более благоприятными исходами у данной категории пациентов.

Другим значимым триггером АЭ являются нейротропные вирусные инфекции. У каждого пятого пациента, перенесшего ВПГ-энцефалит, в сроки от 2 до 12 недель от дебюта заболевания развивается параинфекционный АЭ, клинически имитирующий рецидив ВПГ-энцефалита. Наиболее часто такие АЭ ассоциированы с антителами к NMDAR, реже — к рецептору γ -аминомасляной кислоты типа A/B ($GABA_{A/B}R$) и к рецептору α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) [20]. Терапевтическая тактика в подобных случаях требует проведения иммунотерапии, которая, по-видимому, не способствует реактивации ВПГ. В период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) сообщалось об АЭ, развившихся как

в острой фазе SARS-CoV-2 инфекции, так и в фазе реконвалесценции [21, 22]. Согласно систематическому обзору A. Payus и соавт., у таких пациентов выявлялись антитела к NMDAR, GAD, рецептору контактин-ассоциированного белка 2 (CASPR2), MOG. Наблюдались и серонегативные случаи коронавируса-ассоциированных АЭ [21].

Еще одним вызовом современности является развитие АЭ на фоне противоопухолевой терапии checkpoint-ингибиторами (ниволумаб, ипилимумаб, атезолизумаб) [16], в редких случаях — на фоне применения других моноклональных антител [23]. Checkpoint-ингибиторы, обладая выраженным противоопухолевым действием, могут нарушать механизмы иммунной толерантности путем дисрегуляции иммунного гомеостаза, индукции гиперпролиферации Т-лимфоцитов, формирования аутореактивных клонов лимфоцитов [16].

Классификация АЭ включает несколько подходов, основанных на клинико-анатомическом, серологическом и этиологическом принципах (табл. 1) [2, 24].

Клинико-анатомическая классификация АЭ базируется на данных нейровизуализации и/или на доминирующем клиническом синдроме. Выделение клинико-анатомического типа АЭ играет ключевую роль в диагностическом рассуждении, поскольку позволяет сузить дифференциально-диагностический ряд и определить спектр специфичных антител для последующего анализа (рис. 2).

В основе серологического подхода к классификации АЭ лежит локализация антигена, против которого направлен аутоиммунитет. Обнаружение специфичного антитела позволяет верифицировать диагноз АЭ, оценить риск паранеопластической этиологии, прогнозировать течение заболевания, определить оптимальную терапевтическую тактику. Однако порядка 60–70% случаев АЭ остаются серонегативными при стандартном обследовании [25]. АЭ с антителами к внутриклеточным нейрональным антигенам в большинстве случаев имеют паранеопластическую этиологию, чаще развиваются у пожилых пациентов и, как правило, плохо реагируют на иммунную терапию. АЭ с антителами к структурам клеточной поверхности нейронов реже ассоциированы с опухолями, чаще встречаются у молодых пациентов, обычно хорошо отвечают на иммунотерапию и имеют лучший прогноз.

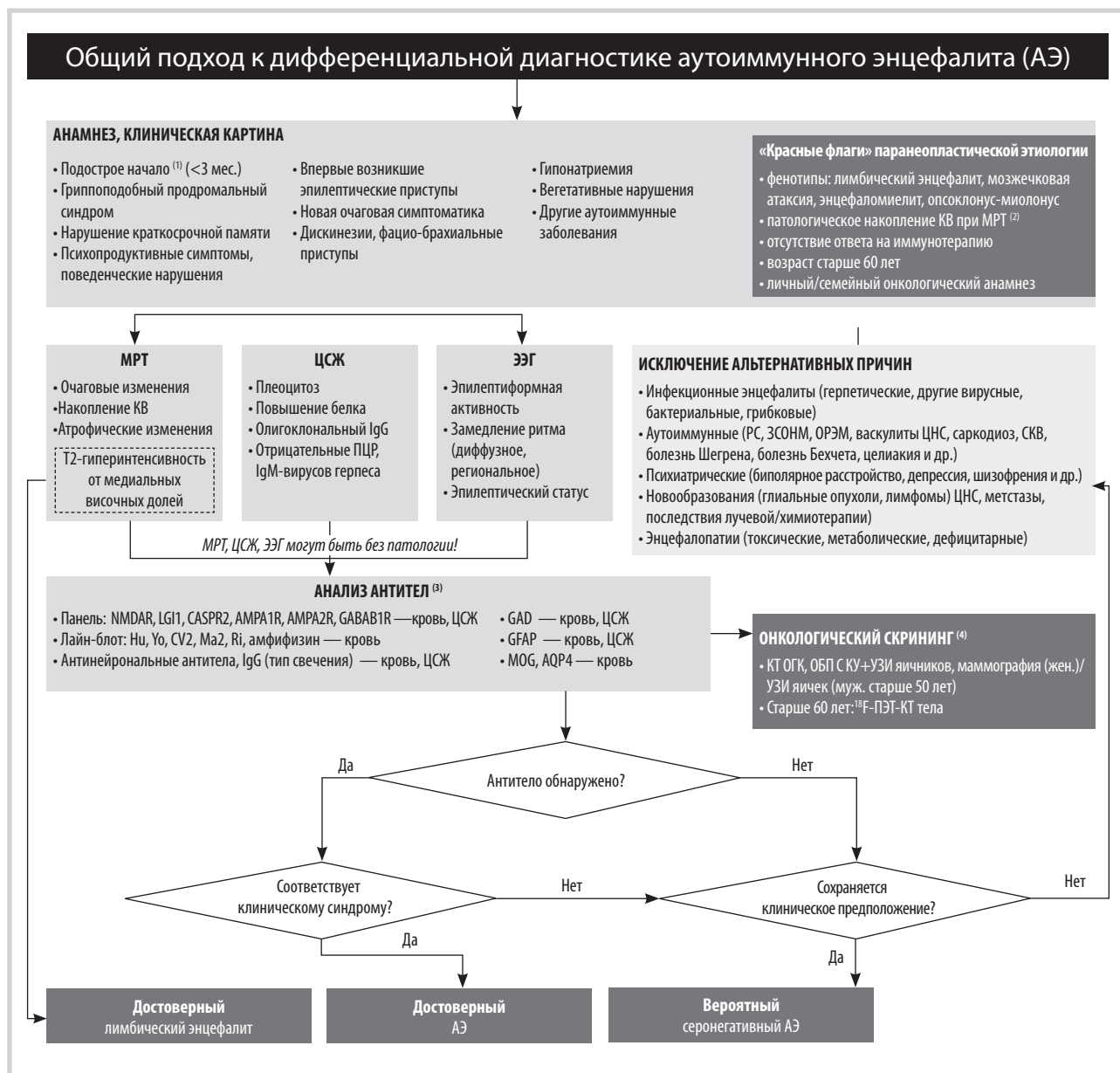


Рис. 1. Общий подход к дифференциальной диагностике АЭ.

⁽¹⁾ — реже возможен острый (исключать сосудистую этиологию) или хронический (исключать нейродегенеративные и др. заболевания) дебют АЭ; ⁽²⁾ — кроме заболеваний, ассоциированных с антиглиальными антителами (GFAP, MOG, AQP4), при которых паранеопластическая этиология наблюдается редко; ⁽³⁾ — указаны антитела, доступные к анализу в России в настоящее время; ⁽⁴⁾ — минимальный онкологический скрининг; расширенный онкопоиск проводится исходя из выявленного антитела и личного/семейного онкоанамнеза.

АЭ — аутоиммунный энцефалит; ЗСОНМ — заболевания спектра оптиконевромиелита; КВ — контрастное вещество; КТ ОГК, ОБП с КУ — компьютерная томография органов грудной клетки и органов брюшной полости с контрастным усилением; МРТ — магниторезонансная томография; ОРЭМ — острый рассеянный энцефаломиелит; ПЦР — полимеразная цепная реакция; РС — рассеянный склероз; СКВ — системная красная волчанка; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЦНС — центральная нервная система; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; ЭЭГ — электроэнцефалография; AMPA1R и AMPA2R — рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты; AQP4 — аквапорин 4; CASPR2 — рецептор контактин-ассоциированного белка 2; GABAB1R — рецептор γ-аминомасляной кислоты типа В1; GAD — декарбоксилаза глутаминовой кислоты; GFAP — кислый фибриллярный белок астроцитов; LGI1 — белок гена, богатого лейцином и инактивированного в глиоме 1; MOG — миелинолигодендроцитарный гликопротеин; NMDAR — рецептор N-метил-D-аспартата; ¹⁸F-ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с фтордезоксиглюкозой.

Fig. 1. General approach to differential diagnosis of AE.

⁽¹⁾ — Less likely it can be an onset of acute (need to exclude vascular etiology) or chronic (need to exclude neurodegenerative and other diseases) autoimmune encephalitis; ⁽²⁾ — except for diseases associated with antiglial antibodies (GFAP, MOG, AQP4), in which paraneoplastic etiology is rare; ⁽³⁾ — antibodies currently available for tests in Russia are indicated; ⁽⁴⁾ — minimal oncology screening; extended oncological screening is carried out based on the detected antibody and personal/family history of malignancies.

AE — autoimmune encephalitis; ЗСОНМ — neuromyelitis optica spectrum disorder; КВ — contrast agent; КТ ОГК, ОБП с КУ — CE-CT of the chest and abdomen, contrast-enhanced computed tomography of the chest and abdomen; МРТ — magnetic resonance imaging; ОРЭМ — acute disseminated encephalomyelitis; ПЦР — polymerase chain reaction; РС — multiple sclerosis; СКВ — systemic lupus erythematosus; УЗИ — ultrasound; ЦНС — central nervous system; ЦСЖ — cerebrospinal fluid; ЭЭГ — electroencephalography; AMPA1R and AMPA2R — α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor; AQP4 — aquaporin 4; CASPR2 — contactin-associated protein-like 2; GABAB1R — gamma-aminobutyric acid (GABA) B receptor, 1; GAD — glutamic acid decarboxylase; GFAP — glial fibrillar acid protein; LGI1 — leucine-rich, glioma inactivated 1; MOG — myelin oligodendrocyte glycoprotein; NMDAR — N-methyl-D-aspartate receptor; ¹⁸F-FDG PET-CT — fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography.



Рис. 2. Дифференциальная диагностика АЭ, исходя из клинико-анатомического фенотипа.

* — клинико-анатомический фенотип заболевания определяется на основании МРТ-данных и/или доминирующего синдрома, которые позволяют предположить вовлечение в патологический процесс той или иной анатомической области; ** — жирным шрифтом выделены антитела, доступные к анализу в России в настоящее время. АЭ — аутоиммунный энцефалит; БКЯ — болезнь Крейтцфельда—Якоба; ЗСОНМ — заболевания спектра оптиконевромиелита; МСА-М — мультисистемная атрофия мозжечкового типа; ОРЭМ — острый рассеянный энцефаломиелит; ПМЛ — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия; РС — рассеянный склероз; СКВ — системная красная волчанка; СРЧ — синдром ригидного человека; СЦА — спинocerebellar ataxia; ЦНС — центральная нервная система; AMPAR — рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты; AQP4 — аквапорин 4; CASPR2 — рецептор контактин-ассоциированного белка 2; CLIPPERS — хроническое лимфоцитарное воспаление с периваскулярным накоплением контрастного вещества в варолиевом мосту, реагирующее на терапию глюкокортикостероидами; DPPX — дипептидилпептидазоподобный белок 6; GABA_{A/B}R — рецептор γ-аминобутирической кислоты типа A/B; GAD — декарбоксилаза глутаминовой кислоты; GFAP — кислый фибриллярный белок астроцитов; GlyR — глициновый рецептор; IgLON5 — иммуноглобулиноподобный член семейства 5; LGI1 — белок гена, богатого лейцином и инактивированного в глиоме 1; mGluR1/5 — метаботропный рецептор глутамата 1/5; MOG — миелинолигодендроцитарный гликопротеин; NMDAR — рецептор N-метил-D-аспартата; VGCC — потенциалзависимый кальциевый канал; VGKC — потенциалзависимый калиевый канал.

Fig. 2. Differential diagnosis of AE based on clinical and anatomical phenotype.

* — The clinical and anatomical phenotype of the disease is determined based on MRI data and/or the dominant syndrome, suggesting the involvement of a particular anatomical area; antibodies currently available for analysis in Russia are highlighted in bold. AE — autoimmune encephalitis; БКЯ — Creutzfeldt—Jacob disease; ЗСОНМ — neuromyelitis optica spectrum disorder; МСА-М — multiple system atrophy — cerebellar subtype; ОРЭМ — acute disseminated encephalomyelitis; ПМЛ — progressive multifocal leukoencephalopathy; РС — multiple sclerosis; СКВ — systemic lupus erythematosus; СРЧ — stiff-person syndrome; СЦА — spinocerebellar ataxia; ЦНС — central nervous system; AMPAR — α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor; AQP4 — aquaporin 4; CASPR2 — contactin-associated protein-like 2; CLIPPERS — chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids; DPPX — dipeptidyl aminopeptidase-like protein 6; GABA_{A/B}R — γ-aminobutyric acid receptor, type A/B; GAD — glutamic acid decarboxylase; GFAP — glial fibrillar acid protein; GlyR — glycine receptor; IgLON5 — immunoglobulin-like member of family 5; LGI1 — leucine-rich, glioma inactivated 1; mGluR1/5 — metabotropic glutamate receptors 1/5; MOG — myelin oligodendrocyte glycoprotein; NMDAR — N-methyl-D-aspartate receptor; VGCC — voltage-gated calcium channel; VGKC — voltage-gated potassium channel.

Этиологическая классификация базируется на выделении возможного триггерного механизма, инициировавшего АЭ. Наибольшее клиническое значение имеет своевременная диагностика паранеопластических АЭ. Важно иметь в виду, что с большей или меньшей вероятностью паранеопластическим может быть любой из серологических типов АЭ [3]. При паранеопластических АЭ неврологическая симптоматика в большинстве случаев манифестирует за несколько месяцев или лет (иногда до 5—10 лет) до выявления онкологического заболевания. Раннее проведение онкологического поиска у данной категории пациентов способствует выявлению новообразований на начальных этапах развития, когда они остаются потенциально излечимыми, что существенно влияет на прогноз заболе-

вания. Кроме того, подход к терапии паранеопластических АЭ отличен от идиопатических, поскольку требует в первую очередь лечения по поводу новообразования. Без удаления опухоли — источника аутоиммунной реакции — иммунотерапия не будет эффективна.

Клинические проявления

В классическом варианте АЭ развивается подостро (в течение менее 3 месяцев) и проявляется разнообразными неврологическими и психиатрическими синдромами. Примерно у 60% пациентов за несколько дней или недель до манифестации основных симптомов от-

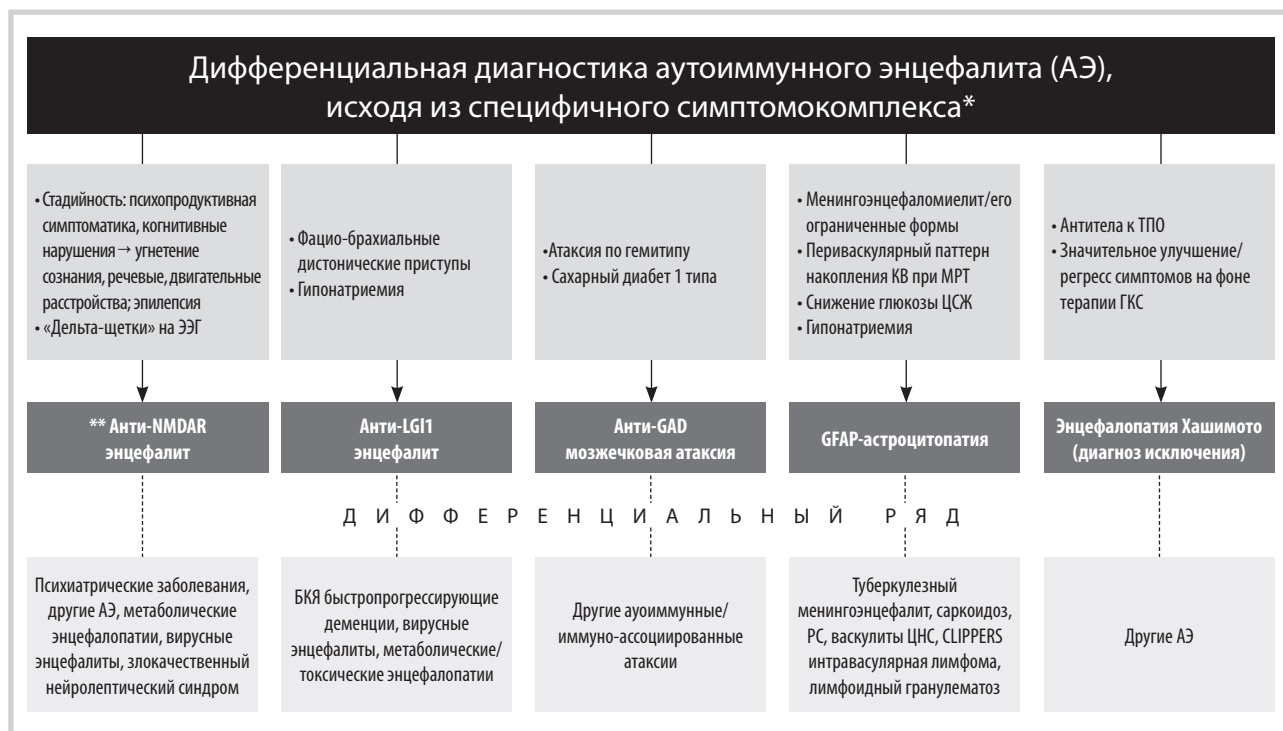


Рис. 3. Дифференциальная диагностика АЭ, исходя из специфического симптомокомплекса.

* — под «специфическим симптомокомплексом» подразумевается набор клинических и/или лабораторно-инструментальных характеристик, специфичных для определенного типа АЭ; ** — случаи АЭ могут иметь не все из перечисленных характеристик «специфического симптомокомплекса». АЭ — аутоиммунный энцефалит; БКЯ — болезнь Крейтцфельда—Якоба; ГКС — глюкокортикостероиды; КВ — контрастное вещество; МРТ — магнитно-резонансная томография; РС — рассеянный склероз; ТПО — тиропероксидаза; ЦНС — центральная нервная система; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; ЭЭГ — электроэнцефалография; CLIPPERS — хроническое лимфоцитарное воспаление с периваскулярным накоплением контрастного вещества в варолиевом мосту, реагирующее на терапию глюкокортикостероидами; GAD — декарбоксилаза глутаминовой кислоты; GFAP — кислый фибриллярный белок астроцитов; LG11 — белок гена, богатого лейцином и инактивированного в глиоме 1; NMDAR — рецептор N-метил-D-аспартата.

Fig. 3. Differential diagnosis of AE based on a specific set of symptoms.

* — «specific set of symptoms» refers to a set of clinical and/or laboratory and instrumental characteristics specific to a particular type of autoimmune encephalitis; ** — autoimmune encephalitis cases may not have all of the listed characteristics of the «specific set of symptoms». АЭ — autoimmune encephalitis; БКЯ — Creutzfeldt—Jakob disease; ГКС — glucocorticosteroids; КВ — contrast agent; МРТ — magnetic resonance imaging; РС — multiple sclerosis; ТПО — thyroperoxidase; ЦНС — central nervous system; ЦСЖ — cerebrospinal fluid; ЭЭГ — electroencephalography; CLIPPERS — chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids; GAD — glutamic acid decarboxylase; GFAP — glial fibrillar acid protein; LG11 — leucine-rich, glioma inactivated 1; NMDAR — N-methyl-D-aspartate receptor.

мечаются неспецифичные продромальные явления, напоминающие гриппоподобный синдром (лихорадка, цефалгия, респираторные симптомы). Идиопатические АЭ обычно имеют монофазное течение, тогда как паранеопластические чаще характеризуются прогрессирующим нарастанием симптоматики. Наибольшая склонность к рецидивирующему течению (10—35% случаев) наблюдается при АЭ, связанных с антителами к антигенам клеточной поверхности нейронов, включая NMDAR, LG11, AMPAR, CASPR2, дипептидилпептидазоподобный белок 6 (DPPX) [7, 9, 26].

Для АЭ характерна полисиндромальная клиническая картина и выраженная динамичность клинических проявлений: симптомы могут быстро сменяться и значительно варьировать как между разными серологическими типами АЭ, так и в пределах одного типа. К наиболее распространенным синдромам относятся полиморфные психические расстройства (психотические состояния, дезориентация, галлюцинаторно-бредовая симптоматика, аффективные расстройства, поведенческие нарушения [27]), когнитивная дисфункция в диапазоне от минимального дефицита до тяжелой деменции (прежде всего нарушений оперативной памяти при относительной сохранности авто-

биографической и расстройства исполнительных функций) и эпилептические приступы (как правило, фокальная эпилепсия с высокой частотой приступов, фармакорезистентная с противоэпилептическим препаратом, возможно статусное течение) [28]). Несколько реже встречаются очаговая неврологическая симптоматика, двигательные расстройства, вегетативные нарушения (вплоть до дизавтономии), расстройства сна, снижение уровня сознания [24]. В большинстве случаев выше перечисленные симптомы не специфичны для определенного антитела, исключение составляют кататонические состояния, характерные исключительно для анти-NMDAR АЭ [7], навязчивые мысли и компульсивные действия, описанные при анти-Ma АЭ [29], выраженное нарушение автобиографической памяти и фацио-брахиальные дистонические приступы, характерные для анти-LG11 АЭ [15, 30], музыкальная эпилепсия, специфичная для анти-GAD АЭ [10]. Наиболее стойкими клиническими проявлениями, сохраняющимися примерно у половины пациентов в качестве резидуальных явлений после разрешения острого периода болезни, являются легкая/умеренная когнитивная дисфункция, субклинические поведенческие нарушения и аффективные расстройства [31, 32].

Специфичные симптомокомплексы, позволяющие предположить определенный серологический тип АЭ и сузить дифференциально-диагностический поиск, известны лишь для некоторых антител (рис. 3). Например, для анти-NMDAR АЭ характерен гриппоподобный продромальный синдром с последующим поэтапным развитием продуктивных психических расстройств и когнитивного дефицита, за которыми следуют нарушение сознания, речевые и двигательные расстройства [7]. Для анти-DPPX АЭ специфичны желудочно-кишечные расстройства, включая диарею [33]. При анти-LGI1 АЭ часто отмечаются фацио-брахиальные дистонические приступы и гипонатриемия [15]. GFAP-астроцитопатия проявляется специфичными изменениями на МРТ (периваскулярный паттерн контрастирования), гипонатриемией, снижением уровня глюкозы в ЦСЖ [34]. Тем не менее необходимо учитывать, что эти проявления не являются строго специфичными и у некоторых больных могут отсутствовать, что делает клиническую диагностику конкретного типа АЭ без лабораторного подтверждения достаточно сложной задачей.

Несмотря на ограниченную специфичность симптоматики при АЭ, внимательная оценка совокупности клинических проявлений и своевременное предположение диагноза АЭ на их основе имеет крайне важное значение. В случаях, когда заболевание манифестирует исключительно психиатрической симптоматикой, нередко устанавливается ошибочный диагноз первичного психического расстройства, что приводит к задержке назначения патогенетической терапии [35]. Также важно иметь в виду, что впервые возникшие эпилептические приступы могут быть первым проявлением АЭ, который является одной из ведущих причин криптогенной эпилепсии у взрослых и наиболее частой причиной рефрактерного эпилептического статуса [36].

Лабораторная диагностика

Стандартный комплекс лабораторных исследований при подозрении на АЭ включает:

1. Обязательные исследования:
 - определение антител, ассоциированных с АЭ, в крови и ЦСЖ;
 - общий анализ ЦСЖ (уровень белка, глюкозы, цитоз);
 - синтез олигоклонального IgG в крови и ЦСЖ;
 - ПЦР- и ИФА-диагностика вирусов в ЦСЖ (в первую очередь герпесвирусы).
2. Рекомендуемые дополнительные тесты:
 - показатели системного воспаления (СОЭ, С-реактивный белок);
 - маркеры системных аутоиммунных заболеваний;
 - определение антигистаминных антител;
 - регулярный контроль уровня натрия в сыворотке крови (в особенности при анти-LGI1 АЭ [9]).

Комплекс дополнительных лабораторных исследований устанавливается индивидуально, исходя из предполагаемого ряда дифференциальных диагнозов (рис. 2, 3) [24].

В анализе ЦСЖ у 40–60% пациентов выявляются неспецифичные признаки воспалительного процесса: лимфоцитарный плеоцитоз (обычно 20–200 клеток/мкл, в отдельных случаях достигающий 900 клеток/мкл), умеренное повышение уровня белка (чаще до 1 г/л, редко до 2 г/л), интрацеллюлярный синтез олигоклонального IgG (2-й тип) [24]. Изменения в ЦСЖ могут быть единственной патологией,

обнаруженной при первичном обследовании пациента, и в случае исключения инфекционной этиологии служить основанием для начала эмпирической иммунотерапии. Динамика показателей ЦСЖ в ходе болезни может изменяться, что в определенных ситуациях требует повторного проведения люмбальной пункции для оценки эффективности лечения или уточнения диагноза.

С учетом значительного сходства клинических проявлений при разных типах АЭ и возможного сочетания нескольких видов антител у одного пациента, рекомендуется проводить исследование комплексных панелей антител. В российских клиничко-диагностических лабораториях, включая крупные коммерческие сети, в настоящее время доступны следующие серологические профили:

- панель антител к поверхностным нейрональным антигенам (NMDAR, LGI1, CASPR2, AMPA1R, AMPA2R, GABAB1R) в крови и ЦСЖ;
- лайн-блот антител к внутриклеточным нейрональным антигенам (Hu, Yo, CV2, Ma2, Ri, амфифизин) в крови;
- антитела к GAD в крови и ЦСЖ;
- антинейрональные антитела, IgG (определение типа свечения неуточненного антинейронального антитела методом непрямой реакции иммунофлуоресценции (нРИФ)) в крови и ЦСЖ;
- антитела к AQP4 в крови.

В специализированных лабораториях возможно проведение расширенного спектра исследований, включающего определение антител к GFAP в крови и ЦСЖ (предпочтительно методом нРИФ), антител к MOG в крови (нРИФ), антител к внутриклеточным нейрональным антигенам (Hu, Yo, CV2, Ma2, Ri, амфифизин) в ЦСЖ.

Специфичность и чувствительность выявления антител варьирует в зависимости от биологического материала и типа определяемого антитела. Чтобы минимизировать диагностические ошибки, антинейрональные антитела рекомендуется параллельно анализировать и в крови, и ЦСЖ. Тестирование в ЦСЖ особенно значимо при подозрении на антитела к поверхностным нейрональным антигенам [37], за исключением LGI1-антител, которые с большей чувствительностью определяются в крови [9]. Для антиглиальных антител наблюдаются следующие закономерности: для антител к MOG и AQP4 специфично выявление в крови, для антител к GFAP — в ЦСЖ [34, 38].

При оценке положительных результатов анализа антител необходимо учитывать ряд важных нюансов. Изолированное выявление антител к комплексу потенциал-зависимых калиевых каналов (VGKC) без наличия антител к LGI1 или CASPR2 (белки, входящие в его состав) не обладает диагностической ценностью [39]. Особого внимания требует интерпретация низких титров антител к GAD в крови (кратные 10–100 МЕ/мл при ИФА-анализе), поскольку они наблюдаются у 80% больных сахарным диабетом 1 типа и редко у здоровых людей и больных другими неврологическими заболеваниями [40]. Диагностически значимым подтверждением ассоциации неврологической симптоматики с GAD-аутоиммунитетом служит выявление этих антител в ЦСЖ [41].

Инструментальная диагностика

При МРТ головного мозга у 30–40% пациентов выявляются T2/T2-FLAIR-гиперинтенсивные изменения,

Таблица 2. Диагностические критерии аутоиммунного энцефалита (АЭ), (Graus F., 2016)

Table 2. Diagnostic criteria for autoimmune encephalitis (AE), (Graus F., 2016)

Возможный АЭ	Серонегативный вероятный АЭ	Достоверный лимбический энцефалит	Достоверный АЭ
<i>Выполнение трех критериев:</i>	<i>Выполнение четырех критериев:</i>	<i>Выполнение критериев 1–4 ИЛИ 3-го критерия из 1–4+5:</i>	<i>Критерии возможного АЭ +</i>
1. Подострое развитие (<3 мес.) дефицита краткосрочной памяти, когнитивных или психических нарушений.	1. Подострое развитие (<3 мес.) дефицита краткосрочной памяти, когнитивных или психических нарушений.	1. Подострое развитие (<3 мес.) дефицита краткосрочной памяти, эпилепсии или психических нарушений, предполагающих поражение лимбической системы.	Обнаружение специфических антител в крови и/или ЦСЖ
2. По крайней мере одно из условий: — новая очаговая симптоматика; — впервые возникшая эпилепсия, не объяснимая другими причинами; — лимфоцитарный плеоцитоз ЦСЖ (>5 клеток в 1 мкл); — МРТ-признаки, указывающие на АЭ*.	2. Исключение других хорошо дифференцируемых иммуноопосредованных синдромов (лимбический энцефалит, энцефалит Бекерстаффа, ОРЭМ).	2. МРТ: двусторонняя гиперинтенсивность медиальных отделов височных долей в режиме T2 (или при 18F-ФДГ ПЭТ).	
3. Исключение альтернативных причин	3. Отсутствие известных антител, ассоциированных с АЭ, в крови и ЦСЖ и как минимум два из условий: — МРТ-признаки, указывающие на АЭ*; — лимфоцитарный плеоцитоз ЦСЖ (>5 клеток в 1 мкл) или 2 тип синтеза IgG; — при биопсии головного мозга: признаки воспалительной инфильтрации и исключение других причин.	3. По крайней мере одно из условий: — лимфоцитарный плеоцитоз ЦСЖ (>5 клеток в 1 мкл), — ЭЭГ: эпилептическая или медленноволновая активность, указывающая на вовлечение височных долей.	
	4. Исключение альтернативных причин	4. Исключение альтернативных причин.	
		5. Выявление специфических антител в крови и/или ЦСЖ	

Примечание. * — T2-гиперинтенсивный сигнал от одной или обеих медиальных височных долей (лимбический энцефалит) или в мультифокальных областях, включающих серое и/или белое вещество.

Note. * — T2 hyperintense signal from one or both medial temporal lobes (limbic encephalitis) or in multifocal areas, including gray and/or white matter.

соответствующие тому или иному анатомическому варианту (табл. 1). МР-картина двустороннего лимбического энцефалита (билатеральные воспалительные изменения от медиальных отделов височных долей) является наиболее распространенным МРТ-паттерном и единственным паттерном, позволяющим диагностировать достоверный АЭ даже при отсутствии специфических антител (табл. 2) [25]. К редким при АЭ находкам относятся: многоочаговые изменения, напоминающие демиелинизирующий процесс, лептоменингеальное контрастное усиление, кортикальное ограничение диффузии (часто как постиктальное явление) [42]. Патологическое накопление контрастного вещества (обычно диффузного или неоднородного характера) встречается нечасто, преимущественно при паранеопластических АЭ, что важно учитывать при дифференциальной диагностике с объемными образованиями. Необходимо отметить, что характерные нейровизуализационные признаки иногда появляются лишь при повторных исследованиях спустя несколько дней у пациентов с исходно нормальной МРТ [43].

МРТ играет ключевую роль в дифференциальной диагностике АЭ с другими заболеваниями со схожей начальной симптоматикой: острые нарушения мозгового кровообращения, новообразования, ОРЭМ, болезнь Крейтцфельда—Якоба (БКЯ). Тем не менее в ряде случаев МРТ-картина при АЭ может имитировать такие патологии [44]. Особые диагностические сложности возникают при дифференцировании АЭ с герпетическим энцефалитом, так как их МРТ-картины часто бывают схожими [45]. К нейровизуализационным признакам, более характерным для герпетического энцефалита, относятся: одностороннее поражение височной доли, вовлечение орбитофронтальной

коры, наличие геморрагического компонента (хотя статистически значимых различий в сравнительных исследованиях не получено) [46].

Данные электроэнцефалографического мониторинга (ЭЭГ) при АЭ, как правило, носят неспецифический характер, демонстрируя диффузное или локальное замедление и/или эпилептиформную активность. Несмотря на ограниченную специфичность, ЭЭГ сохраняет свою диагностическую ценность для обнаружения субклинической и интериктальной эпилептиформной активности, выявления бессудорожного эпилептического статуса [47]. Наличие эпилептиформной активности служит важным дифференциально-диагностическим критерием, помогающим отличить АЭ от первичных психиатрических заболеваний, метаболических энцефалопатий, большинства нейродегенеративных заболеваний, а также от БКЯ (для которой характерны специфические трехфазные комплексы частотой 1–2 Гц, встречающиеся в 60–70% случаев) [48]. Особый диагностический интерес представляет паттерн «дельта-щетки» (1–3 Гц дельта-активность с наложением бета-активности 20–30 Гц), выявляемый у 5–20% больных анти-NMDAR АЭ [49]. Вместе с тем данный феномен не обладает патогномоничностью и может наблюдаться при других состояниях, таких как гипоксическое повреждение, опухоли мозга, височная эпилепсия другой (не иммунной) этиологии [50].

Обследование на предмет возможного опухолевого процесса представляет собой обязательный диагностический этап при подозрении на АЭ. Поскольку клинические проявления не позволяют достоверно различить паранеопластический и непаранеопластический типы АЭ,

Таблица 3. Диагностические критерии анти-NMDAR аутоиммунного энцефалита (АЭ), (Graus F., 2016)

Table 3. Diagnostic criteria for anti-NMDAR autoimmune encephalitis (AE), (Graus F., 2016)

Вероятный анти-NMDAR АЭ	Достоверный анти-NMDAR АЭ
<p><i>Выполнение трех критериев:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Подострое развитие (<3 мес.) как минимум <i>четырёх из шести</i> групп симптомов*: <ul style="list-style-type: none"> — психические, поведенческие или когнитивные нарушения; — нарушения речи (речевой напор, обеднение речи, мутизм); — эпилептические приступы; — двигательные расстройства, дискинезии, ригидность, аномальные позы; — снижение уровня сознания; — вегетативные нарушения или центральная гиповентиляция. <p>* — или <i>трех</i> групп симптомов при наличии тератомы.</p> <ol style="list-style-type: none"> Как минимум <i>один</i> из следующих результатов исследований: <ul style="list-style-type: none"> — отклонения на ЭЭГ (фокальное или диффузное замедление или дизорганизация ритма, эпилептическая активность или «дельта шетки»); — плецитоз или олигоклональный IgG в ЦСЖ. Исключение альтернативных причин 	<p><i>Выполнение трех критериев:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Подострое развитие (<3 мес.) как минимум <i>одной из шести</i> групп симптомов*: <ul style="list-style-type: none"> — психические, поведенческие или когнитивные нарушения; — нарушения речи (речевой напор, обеднение речи, мутизм); — эпилептические приступы; — двигательные расстройства, дискинезии, ригидность, аномальные позы; — снижение уровня сознания; — вегетативные нарушения или центральная гиповентиляция. Обнаружение IgG к GluN1-субъединице NMDAR в ЦСЖ. Исключение альтернативных причин

Таблица 4. Диагностические критерии анти-LGI1 аутоиммунного энцефалита (АЭ) (Van Steenhoven R., 2023)

Table 4. Diagnostic criteria for anti-LGI1 autoimmune encephalitis (AE), (Van Steenhoven R., 2023)

Вероятный анти-LGI1 АЭ	Достоверный анти-LGI1 АЭ
<p><i>Выполнение двух критериев:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Подострое развитие (<3 мес.): <ul style="list-style-type: none"> — когнитивных нарушений И; — фацио-брахиальных дистонических приступов ИЛИ частых (>5 в день) стереотипных фокальных приступов. Исключение альтернативных причин 	<p><i>Критерии возможного анти-LGI1 АЭ:</i></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Обнаружение антител к LGI1 в крови и/или ЦСЖ</p>

всем пациентам показано проведение базового онкологического скрининга:

- компьютерная томография органов грудной и брюшной полости;
- для женщин дополнительно: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и маммография;
- для мужчин дополнительно: УЗИ мошонки (возраст до 50 лет) или колоноскопия (старше 50 лет);
- Для пациентов старше 60 лет: позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ ПЭТ-КТ) всего тела [3].

При выявлении специфического антитела обследование может быть скорректировано с учетом наиболее вероятных ассоциаций между определенным антителом и конкретными типами новообразований [51].

При установленной непаранеопластической этиологии заболевания (наличие подтвержденного альтернативного триггера) допустимо ограничиться однократным онкологическим обследованием на этапе первичной диагностики. В остальных случаях требуется регулярный повторный скрининг с периодичностью 4—6 мес. в течение 3—5 лет. Такая рекомендация особенно актуальна в следующих клинических ситуациях: АЭ, ассоциированные с антителами к внутриклеточным нейрональным антигенам («коннективные» антитела по старой классификации), рецидивирующее течение АЭ, наличие онкологического анамнеза у пациента, пожилой возраст пациента, резистентность к иммунотерапии [3]. Порядка 80% ассоциированных опухолей выявляются в первые два года после манифестации

паранеопластического АЭ. Тем не менее, решение о частоте и объеме обследований должно приниматься индивидуально с учетом совокупности факторов риска у конкретного пациента.

Диагностические критерии АЭ

В клинической практике для постановки диагноза АЭ используются диагностические критерии, предложенные F. Graus и соавт. в 2016 году [25]. Критерии предусматривают три уровня достоверности диагноза, подробно представленные в **табл. 2**.

Данные критерии имеют ряд существенных ограничений. Во-первых, это низкая чувствительность для нелимфических фенотипов: стволовые, мозжечковые АЭ, анти-LGI1 АЭ с фацио-брахиальными дистоническими приступами могут оставаться нераспознанными. Во-вторых, известные антитела и характерные МРТ-изменения, входящие в диагностические критерии, присутствуют менее, чем в половине случаев АЭ. Наконец, данные нейровизуализации и общего анализа ЦСЖ могут быть идентичными при АЭ и вирусных энцефалитах (прежде всего герпесвирусных) [46].

Для АЭ, ассоциированных с антителами к NMDAR и LGI1, были предложены индивидуальные диагностические критерии (**табл. 3, 4**) [25, 52]. Необходимость дополнительных критериев обусловлена наличием у данных типов АЭ специфических клинических проявлений и низкой чувствительностью «общих» критериев для диагностирова-

ния анти-LGI1 АЭ в случае дебюта с фацио-брахиальных дистонических приступов. При этом большинство случаев анти-NMDAR и анти-LGI1 АЭ будут соответствовать и общим критериям диагностики АЭ.

Алгоритмы диагностики АЭ

Диагностический процесс при подозрении на АЭ основывается прежде всего на клинической оценке. У пациента с подостро развившейся энцефалопатией аутоиммунный генез заболевания следует рассматривать в случае выполнения критериев «возможного АЭ» (см. табл. 2). Однако важно иметь в виду ограничения существующих диагностических критериев (в первую очередь их низкую чувствительность для энцефалитов нелимбического фенотипа) и внимательно анализировать всю совокупность клинико-анамнестических данных в каждом конкретном случае. После клинического предположения диагноза требуется комплексное лабораторно-инструментальное обследование, направленное на подтверждения диагноза и исключения других состояний, способных вызывать быстро прогрессирующую энцефалопатию. Разнообразие клинических проявлений АЭ определяет широту дифференциально-диагностического ряда: инфекционное поражение ЦНС (особенно герпетический энцефалит), опухолевые процессы (первичные и метастатические), психиатрические заболевания, эпилепсии, васкулиты ЦНС, системные аутоиммунные и демиелинизирующие заболевания, метаболические нарушения, нейродегенеративные процессы

(включая прионные болезни), митохондриальные патологии, цереброваскулярные заболевания [24].

В предложенном общем подходе к дифференциальной диагностике АЭ (рис. 1) суммированы основные этапы диагностического рассуждения и формулировка окончательного диагноза, согласно критериям Graus F., 2016. Подходы, основанные на выделении клинико-анатомического фенотипа (рис. 2) и специфичного симптомокомплекса (рис. 3), позволяют рационализировать диагностический поиск, сузив перечень специфичных антител для анализа и объем дополнительного обследования для исключения альтернативных диагнозов.

Приведенные подходы к дифференциальной диагностике АЭ позволяют своевременно установить диагноз и начать патогенетическое лечение. Это крайне важно для прогноза заболевания, поскольку раннее выявление АЭ и незамедлительное начало иммунотерапии ассоциированы с более благоприятными исходами заболевания.

Конфликт интересов:

Рис. 1. — Патент на промышленный образец RU 146316, 27.02.2025.

Рис. 2. — Патент на промышленный образец RU 146885, 04.04.2025.

Рис. 3. — Патент на промышленный образец RU 146255, 25.02.2025.

Conflict of interest:

Fig. 1. — Patent for a design RU 146316, 27.02.2025.

Fig. 2. — Patent for a design RU 146885, 04.04.2025.

Fig. 3. — Patent for a design RU 146255, 25.02.2025.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hermetter C, Fazekas F, Hochmeister S. Systematic review: Syndromes, early diagnosis, and treatment in autoimmune encephalitis. *Front Neurol*. 2018;9(SEP). <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00706>
- Dalmau J, Graus F. *Autoimmune Encephalitis and Related Disorders of the Nervous System*. Cambridge University Press; 2022. <https://doi.org/10.1017/9781108696722>
- Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neuro Neuroimmunol neuroinflammation*. 2021;8(4). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001014>
- Graus F. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(8):1135-1140. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.034447>
- Fang B, McKeon A, Hinson SR, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: A novel meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol*. 2016;73(11):1297-1307. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.2549>
- Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018;83(1):166-177. <https://doi.org/10.1002/ana.25131>
- Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 2019;18(11):1045-1057. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30244-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30244-3)
- Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):899-904. <https://doi.org/10.1093/CID/CIR1038>
- Van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis. *Neurology*. 2016;87(14):1449-1456. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003173>
- Daif A, Lukas R V., Issa NP, et al. Antiglutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;80:331-336. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.021>
- Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *J Neurol*. 2020;267(1):26-35. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09544-1>
- Deng S, Qiu K, Liu H, et al. Clinical characteristics and short-term prognosis of autoimmune encephalitis: A single-center cohort study in Changsha, China. *Front Neurol*. 2019;10(MAY). <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00539>
- Hayden Z, Bóné B, Orsi G, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Neuronal Surface Antibody-Mediated Autoimmune Encephalitis Patients in a National Cohort. *Front Neurol*. 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.611597>
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):157-165. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1)
- Bastiaansen AEM, Van Sonderen A, Titulaer MJ. Autoimmune encephalitis with anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 or anti-contactin-associated protein-like 2 antibodies (formerly called voltagegated potassium channel-complex antibodies). *Curr Opin Neurol*. 2017;30(3):302-309. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000444>
- Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Desestret V, et al. Pathophysiology of paraneoplastic and autoimmune encephalitis: genes, infections, and checkpoint inhibitors. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13. <https://doi.org/10.1177/1756286420932797>

17. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *J Neurosci*. 2010;30(17):5866-5875. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0167-10.2010>
18. Rauschenberger V, von Wardenburg N, Schaefer N, et al. Glycine Receptor Autoantibodies Impair Receptor Function and Induce Motor Dysfunction. *Ann Neurol*. 2020;88(3):544-561. <https://doi.org/10.1002/ana.25832>
19. Haselmann H, Mannara F, Werner C, et al. Human Autoantibodies against the AMPA Receptor Subunit GluA2 Induce Receptor Reorganization and Memory Dysfunction. *Neuron*. 2018;100(1):91-105.e9. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.07.048>
20. Armangue T, Spatola M, Vlaga A, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol*. 2018;17(9):760-772. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30244-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30244-8)
21. Payus AO, Jeffrey MS, Ohn MH, et al. Immune-mediated neurological syndrome in SARS-CoV-2 infection: a review of literature on autoimmune encephalitis in COVID-19. *Neurol Sci*. 2022;43(3):1533-1547. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05785-z>
22. Siow I, Lee KS, Zhang JY, et al. Encephalitis as a neurological complication of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes, and predictors. *Eur J Neurol*. 2021;28(10):3491-3502. <https://doi.org/10.1111/ene.14913>
23. Giarola B, Massey J, Barnett Y, et al. Autoimmune encephalitis following alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;28:31-33. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.004>
24. Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: Proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Published online 2021. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325300>
25. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391-404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
26. Laurido-Soto O, Brier MR, Simon LE, et al. Patient characteristics and outcome associations in AMPA receptor encephalitis. *J Neurol*. 2019;266(2):450-460. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9153-8>
27. Braczkowski M, Soszyński D, Sierakowska A, et al. Autoimmune Encephalitis with Antibodies: Anti-NMDAR, Anti-AMPA, Anti-GQ1b, Anti-DPPX, Anti-CASPR2, Anti-LG11, Anti-RI, Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-CV2 and Anti-GABAAR, in the Course of Psychoses, Neoplastic Diseases, and Paraneoplastic Syndromes. *Diagnostics*. 2023;13(15):2589. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13152589>
28. Rafferty T, Koeppen-Babcock A, Muppidi S, et al. Application of APE2 and RITE2 Scores in a Stanford Cohort of Autoimmune Encephalitis Patients. *Neurology*. 2022;99(23):S14-S15. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000903140.61364.7c>
29. Scheid R, Voltz R, Guthke T, et al. Neuropsychiatric findings in anti-Ma2-positive paraneoplastic limbic encephalitis. *Neurology*. 2003;61(8):1159-1160. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000085873.45099.e2>
30. Ariño H, Armangué T, Petit-Pedrol M, et al. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: Presentation and long-term outcome. *Neurology*. 2016;87(8):759-765. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003009>
31. McKeon GL, Robinson GA, Ryan AE, et al. Cognitive outcomes following anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A systematic review. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2018;40(3):234-252. <https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1329408>
32. Hébert J, Day GS, Steriade C, et al. Long-Term Cognitive Outcomes in Patients with Autoimmune Encephalitis. *Can J Neurol Sci*. 2018;45(5):540-544. <https://doi.org/10.1017/cjn.2018.33>
33. Dominguez L, McKeon A, Tobin WO, Lopez-Chiriboga S. Long term outcomes in patients with anti-DPPX autoimmunity. *J Neuroimmunol*. 2023;384:578214. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2023.578214>
34. Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients. *Ann Neurol*. 2017;81(2):298-309. <https://doi.org/10.1002/ana.24881>
35. Endres D, Leyboldt F, Bechter K, et al. Autoimmune encephalitis as a differential diagnosis of schizophreniform psychosis: clinical symptomatology, pathophysiology, diagnostic approach, and therapeutic considerations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;270(7):803-818. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01113-2>
36. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, et al. New-onset refractory status epilepticus. *Neurology*. 2015;85(18):1604-1613. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001940>
37. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2014;13(2):167-177. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70282-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70282-5)
38. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol*. 2023;22(3):268-282. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00431-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00431-8)
39. Paterson RW, Zandi MS, Armstrong R, et al. Clinical relevance of positive voltage-gated potassium channel (VGKC)-complex antibodies: experience from a tertiary referral centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(6):625-630. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305218>
40. Nakajima H, Nakamura Y, Inaba Y, et al. Neurologic disorders associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: A comparison of anti-GAD antibody titers and time-dependent changes between neurologic disease and type 1 diabetes mellitus. *J Neuroimmunol*. 2018;317:84-89. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.01.007>
41. Budhram A, Sechi E, Flanagan EP, et al. Clinical spectrum of high-titre GAD65 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(6):645-654. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325275>
42. Venkatesan A, Jagdish B. Imaging in Encephalitis. *Semin Neurol*. 2019;39(03):312-321. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1687838>
43. Akkus S, Elkhoory M, Amaty S, et al. Autoimmune and paraneoplastic neurological disorders: A review of relevant neuroimaging findings. *J Neurol Sci*. 2023;454:120830. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2023.120830>
44. Piao S, Luo X, Bao Y, et al. An MRI-based joint model of radiomics and spatial distribution differentiates autoimmune encephalitis from low-grade diffuse astrocytoma. *Front Neurol*. 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.998279>
45. Tan Y, Liu M, He L. Clinical and MRI differential analysis of autoimmune encephalitis and viral encephalitis. *J Taibah Univ Med Sci*. 2022;18(2):271-278. <https://doi.org/10.1016/J.JTUMED.2022.09.016>
46. Huang CN, Tian XB, Jiang SM, et al. Comparisons Between Infectious and Autoimmune Encephalitis: Clinical Signs, Biochemistry, Blood Counts, and Imaging Findings. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:2649-2660. <https://doi.org/10.2147/NDT.S274487>
47. Morano A, Fanella M, Cerulli Irelli E, et al. Seizures in autoimmune encephalitis: Findings from an EEG pooled analysis. *Seizure*. 2020;83:160-168. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.10.019>
48. Wieser H, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(5):935-951. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.007>
49. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, et al. Extreme delta brush: A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012;79(11):1094-1100. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182698cd8>
50. Baykan B, Gungor Tuncer O, Vanli-Yavuz EN, et al. Delta Brush Pattern Is Not Unique to NMDAR Encephalitis: Evaluation of Two Independent Long-Term EEG Cohorts. *Clin EEG Neurosci*. 2018;49(4):278-284. <https://doi.org/10.1177/1550059417693168>
51. Titulaer MJ, Soffiotti R, Dalmau J, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: Report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol*. 2011;18(1):19-e3. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03220.x>
52. Van Steenhoven RW, de Vries JM, Bruijstens AL, et al. Mimics of Autoimmune Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2023;10(6). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200148>

Поступила 03.06.2025

Received 03.06.2025

Принята к печати 24.06.2025

Accepted 24.06.2025

Роль моноцитов в иммунопатогенезе рассеянного склероза

© Р.Р. ЖЕТИШЕВ^{1, 2}, А.В. ЛОПАТИНА^{1, 2}, А.А. СВИРИДОВА¹, М.В. МЕЛЬНИКОВ^{1–3}

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Систематизация данных о роли моноцитов в патогенезе рассеянного склероза (РС) и экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ).

Материал и методы. Проведен анализ 46 научных публикаций (1990—2024 гг.) по участию моноцитов в патогенезе ЭАЭ и РС.

Результаты. Установлено, что моноциты играют существенную роль как в развитии, так и поддержании аутоиммунного нейровоспаления. Моноциты проникают в центральную нервную систему (ЦНС) через гематоэнцефалический барьер, продуцируют провоспалительные цитокины, дифференцируются в макрофаги/дендритные клетки и активируют CD4⁺ Т-лимфоциты. Показано изменение как количественных, так и функциональных характеристик моноцитов при РС.

Заключение. Моноциты участвуют во всех этапах иммунопатогенеза ЭАЭ и РС и в значительной степени опосредуют аутоиммунную демиелинизацию в ЦНС, в связи с чем могут рассматриваться как потенциальная терапевтическая мишень при РС.

Ключевые слова: моноциты, нейровоспаление, экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, рассеянный склероз.

Информация об авторах:

Жетишев Р.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-1266-5304>

Лопатина А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1380-8442>

Свиридова А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1086-9052>

Мельников М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6880-3668>

Автор, ответственный за переписку: Мельников М.В. — e-mail: medikms@yandex.ru

Как цитировать:

Жетишев Р.Р., Лопатина А.В., Свиридова А.А., Мельников М.В. Роль моноцитов в иммунопатогенезе рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(7 вып. 2):23–27. <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507223>

The role of monocytes in the immunopathogenesis of multiple sclerosis

© R.R. ZHETISHEV^{1, 2}, A.V. LOPATINA^{1, 2}, A.A. SVIRIDOVA¹, M.V. MELNIKOV^{1–3}

¹Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia, Russia;

³Institute of Immunology of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To systematize data on the role of monocytes in the pathogenesis of multiple sclerosis (MS) and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE).

Material and methods. Forty-six scientific publications (1990—2024) on the role of monocytes in the pathogenesis of EAE and MS were analyzed.

Results. Monocytes have been found to play an essential role in both the occurrence and persistence of autoimmune neuroinflammation. They penetrate the central nervous system (CNS) through the blood-brain barrier, produce pro-inflammatory cytokines, differentiate into macrophages/dendritic cells, and activate CD4⁺ T-cells. The change in both quantitative and functional characteristics of monocytes in MS is described.

Conclusion. Monocytes are involved in all stages of the immunopathogenesis of EAE and MS and largely mediate autoimmune demyelination in the CNS. Therefore, they can be considered a potential therapeutic target for MS.

Keywords: monocytes, neuroinflammation, experimental autoimmune encephalomyelitis, multiple sclerosis.

Information about the authors:Zhetishev R.R. — <https://orcid.org/0000-0002-1266-5304>Lopatina A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1380-8442>Sviridova A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1086-9052>Melnikov M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6880-3668>**Corresponding author:** Melnikov M.V. — e-mail: medikms@yandex.ru**To cite this article:**Zhetishev RR, Lopatina AV, Sviridova AA, Melnikov MV. The role of monocytes in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(7 вып 2):23–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507223>

Рассеянный склероз (РС) — это хроническое аутоиммунное воспалительное демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), поражающее преимущественно лиц молодого возраста.

Основной гипотезой иммунопатогенеза РС является проникновение из периферии в ЦНС мононуклеарных клеток, специфичных к антигенам миелиновой оболочки. Показано критическое патогенетическое значение Т- и В-лимфоцитов как при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (животная модель РС [ЭАЭ]), так и при РС. Вместе с этим клетки врожденного иммунного ответа, в частности мононуклеарные фагоциты, включающие моноциты, макрофаги, дендритные клетки и резидентную микроглию, также играют значительную роль как в развитии, так и поддержании аутоиммунного нейровоспаления при РС [1, 2].

В ЦНС мононуклеарные фагоциты способны продуцировать провоспалительные цитокины, презентировать антигены, активировать CD4⁺ Т-клетки, а также направлять их развитие в различные субпопуляции. Согласно данным литературы, мононуклеарные фагоциты могут играть решающее значение как в запуске / обострении аутоиммунного нейровоспаления, так и в его дальнейшей хронизации. В частности, было установлено, что активация клеток микроглии предшествует развитию клинической симптоматики при ЭАЭ [3, 4]. Также обсуждается потенциальная роль дендритных клеток и макрофагов в индукции нейровоспаления при ЭАЭ и РС [5, 6]. Практически все препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), прямо или опосредованно влияют на функции мононуклеарных фагоцитов [7]. Более того, в настоящее время исследуется клиническая эффективность при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС вакцин, основанных на аутологических толерогенных дендритных клетках [8].

В то же время обострения при ЭАЭ, напротив, связывают с мигрирующими из периферии в ЦНС моноцитами, которые играют важную роль в функционировании врожденного иммунного ответа. Показано, что при ЭАЭ моноциты способны повышать проницаемость гематоэнцефалического барьера, проникать в ЦНС, дифференцироваться в макрофаги или дендритные клетки и опосредовать нейровоспаление, что подтверждается профилактическим и терапевтическим эффектом деpleции моноцитов при ЭАЭ [9, 3]. В коротком сообщении проанализированы результаты исследований количественных и функциональных характеристик моноцитов при ЭАЭ и РС. Обсуждаются основные механизмы участия моноцитов в патогенезе нейровоспаления.

Роль моноцитов в иммунопатогенезе ЭАЭ

Несмотря на то что основной гипотезой иммунопатогенеза ЭАЭ и РС является миграция в ЦНС аутореактивных Т- и В-клеток, установлено, что как в острых, так и хронических очагах демиелинизации при ЭАЭ и РС мононуклеарные фагоциты превышают количество Т- и В-лимфоцитов вместе взятых [3, 10]. При этом в очагах демиелинизации мононуклеарные фагоциты представлены как резидентными макрофагами ЦНС (микроглиальными клетками), так и клетками моноцитарного происхождения, которые мигрируют через ГЭБ из периферии в ЦНС [3].

По-видимому, резидентные и инфильтрирующие клетки принимают участие на разных стадиях нейровоспаления. Согласно данным литературы, резидентные макрофаги могут иметь ключевое значение в срыве иммунологической толерантности в ЦНС и запуске нейровоспаления, тогда как инфильтрирующие моноциты могут играть решающую роль в эффекторной фазе нейровоспаления и опосредовать развитие неврологического дефицита [3]. Так, В. Аjami и соавт. показали, что активация резидентной микроглии опережает проникновение в ЦНС моноцитов при ЭАЭ [11]. Однако эта активация не сопровождается развитием симптоматики. Напротив, инфильтрация моноцитов в ЦНС вызывала выраженный неврологический дефицит у мышей с ЭАЭ. Важно отметить, что инфильтрация моноцитов в ЦНС наблюдалась у мышей с тяжелым течением ЭАЭ, тогда как мягкое течение ЭАЭ характеризовалось преобладанием в ЦНС Т-клеток. В дальнейших экспериментах с блокадой хемокинового СС-2 рецептора (CCR2), необходимого для миграции моноцитов, авторы подтвердили критическую патогенетическую роль моноцитов при ЭАЭ [11]. Схожие данные об участии моноцитов в патогенезе ЭАЭ были получены А. Mildner и соавт. [12].

Полученные данные о роли CCR2 в эффекторной фазе ЭАЭ также согласуются с результатами более ранних исследований, в которых было установлено, что мыши с нокаутом CCR2 устойчивы к развитию ЭАЭ [13–15]. Примечательно, что у мышей с дефицитом CCR2 снижается количество не только мигрирующих в ЦНС моноцитов, но и лимфоцитов [13, 14]. Более того, спленциты таких мышей характеризуются сниженной продукцией ИЛ-6 и интерферона-γ (ИФН-γ), а также снижением пролиферации в ответ на стимуляцию миелин-олигодендрогенным гликопротеином, но не конканавалином А или анти-CD3 моноклональным антителом, что указывает на роль CCR2 в индукции МОГ-специфического Th1-иммунного ответа, что также согласуется с данными других исследований и позволяет пред-

положить дополнительный механизм, опосредующий участие CCR2 в патогенезе ЭАЭ.

В недавнем исследовании А. Montilla и соавт. также показали участие микроглии и инфильтрирующих моноцитов / макрофагов на разных этапах патогенеза ЭАЭ [16]. В частности, было установлено, что депляция микроглии, а также менингеальных макрофагов отсрочивает начало ЭАЭ, но не влияет на последующее течение заболевания, что позволяет предположить участие резидентных клеток микроглии в индукции ЭАЭ [16].

Роль моноцитов в иммунопатогенезе РС

Данные о патогенетической роли моноцитов при РС согласуются с их участием в патогенезе ЭАЭ. Показано присутствие моноцитов и макрофагов в демиелинизирующих поражениях при РС [17–23]. При этом установлено, что наиболее массивная миграция моноцитов в ЦНС происходит во время острой фазы заболевания [17, 18].

Сообщается об изменениях функциональных характеристик моноцитов у больных РС. Так, согласно М. Kouwenhoven и соавт., количество циркулирующих в периферической крови моноцитов, секретирующих интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ИЛ-12, выше у больных РС по сравнению со здоровыми донорами. Также авторы обнаружили, что экспрессия костимулирующей молекулы CD86 выше в моноцитах больных РС [24]. Схожие результаты были получены в исследовании V. Chiurchiù и соавт., в котором было установлено, что продукция провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), ИЛ-6 и ИЛ-12p40 моноцитами, стимулированными липополисахаридом (ЛПС [агонист TLR-4]), флагеллином (агонист TLR-5) или R848 (агонист TLR-7/8), выше у больных РС по сравнению со здоровыми донорами [25]. Эти данные также согласуются с результатами наших исследований, согласно которым продукция ИЛ-12p70 ИФН- γ / ЛПС-стимулированными CD14⁺ моноцитами выше у больных РС по сравнению со здоровыми донорами, тогда как продукция противовоспалительного цитокина ИЛ-10, напротив, ниже в группе больных РС [26]. Важно отметить, что в схожем эксперименте на культуре мононуклеарных клеток периферической крови (МНКПК), так же стимулированных ИФН- γ и ЛПС, разницы в продукции как про-, так и противовоспалительных цитокинов не было [26].

Наряду с повышением провоспалительных функций моноцитов при РС также отмечается увеличение их относительного числа. В частности, D. Chuluundorj и соавт. показали, что процент CD14⁺ моноцитов среди МНКПК значительно ниже у больных РС по сравнению со здоровыми донорами. Соотношение классических CD14⁺⁺CD16⁻ и неклассических CD14⁺CD16⁺ моноцитов также изменено в группе больных РС: процент CD14⁺⁺CD16⁻ моноцитов ниже у больных РС, в то время как процент CD14⁺CD16⁺ промежуточных моноцитов в 5 раз выше, чем у здоровых доноров, что особенно значимо, учитывая повышенную способность промежуточных моноцитов мигрировать через гематоэнцефалический барьер [27, 28]. Авторы также обнаружили, что общая популяция CD14⁺ моноцитов больных РС обладает повышенной экспрессией молекул CD40, CD86, HLA-DR, CD64 и CCR2 с наиболее высокой экспрессией HLA-DR и CCR2 [27]. В последующем исследовании авторы подтвердили эти данные [29]. М.С. Gjelstrup

и соавт. также показали, что процент неклассических моноцитов (CD14⁺CD16⁺⁺) среди МНКПК был выше у больных РС по сравнению со здоровыми донорами [30]. Увеличение числа классических и неклассических моноцитов при РС было показано в недавнем исследовании, проведенном D. Haschka и соавт. [31]. В то же время в другом исследовании не было выявлено каких-либо различий в соотношении субпопуляций моноцитов в культуре МНКПК пациентов с ранним РС и здоровых доноров [32].

Важно отметить, что экспрессия молекул антигенпредставления (HLA-DR), а также костимуляции (CD80 и CD86) указывает на потенциальную способность моноцитов активировать CD4⁺ Т-клетки, что было подтверждено в одном из наших исследований [26]. В частности, было показано, что CD14⁺ моноциты, стимулированные ИФН- γ и ЛПС не только продуцируют цитокины, необходимые для дифференцирования Т-хелперов, но и способны индуцировать выработку ИФН- γ , ИЛ-17 и ИЛ-10 аутологичными CD4⁺ Т-клетками больных РС и здоровых доноров [26].

Примечательно, что повышенное содержание неклассических моноцитов показано и при заболеваниях спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) [33]. Кроме того, процент неклассических моноцитов, продуцирующих ИЛ-6 (относительно количества всех CD14⁺ моноцитов), также выше у больных с ЗСОНМ, что подтверждает роль моноцитов в аутоиммунных заболеваниях ЦНС [33].

Дополнительным подтверждением участия моноцитов в аутоиммунном нейровоспалении является клиническая эффективность депляции моноцитов при ЭАЭ, а также влияние ПИТРС на функции моноцитов [34–36].

Как уже было отмечено, участие моноцитов в патогенезе нейровоспаления может быть опосредовано несколькими механизмами. Во-первых, моноциты способны продуцировать широкий спектр цитокинов, обладающих плейотропным эффектом. В частности, согласно нашим данным, ИФН- γ / ЛПС-стимулированные цитокины продуцируют ИЛ-12p70, необходимый для индукции Th1-клеток, ИЛ-6, ИЛ-1 β и ИЛ-23 — факторы дифференцирования Th17-клеток, а также ИЛ-10, необходимый для развития противовоспалительных регуляторных Т-клеток [26]. При этом важно отметить, что участие этих цитокинов в патогенезе ЭАЭ и РС не ограничивается их эффектом на Т-клетки. Под влияние этих цитокинов попадают эндотелиальные клетки, молекулы межклеточной адгезии, хемокиновые рецепторы, что в совокупности приводит к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и массивной инфильтрации в ЦНС иммунных клеток, сенсibilизированных к антигенам миелина. Кроме того, ИЛ-6 является важным регулятором гуморального звена иммунного ответа. Было многократно показано, что нейтрализация ИЛ-6, ИЛ-12p70, ИЛ-1 β и ИЛ-23 с использованием моноклональных антител оказывает как профилактический, так и терапевтический эффект на течение ЭАЭ. Более того, моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6 уже одобрены в качестве патогенетического лечения демиелинизирующих заболеваний ЦНС (ЗСОНМ).

Во-вторых, активированные CD14⁺ моноциты также способны индуцировать Th1- и Th17- или Treg-иммунный ответ, оказывая, соответственно, про- или противовоспалительный эффект [26].

В-третьих, под действием гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, который продуцируется Th17-клетками, моноциты способны дифферен-

цироваться в макрофаги или дендритные клетки, которые, в свою очередь, также участвуют в регуляции адаптивного иммунного ответа [37–39]. Более того, согласно некоторым исследованиям, моноциты способны пополнять пул микроглиальных клеток ЦНС [40]. Также показана повышенная способность моноцитов больных РС продуцировать матриксные металлопротеиназы, повышающие проницаемость гематоэнцефалического барьера [41, 42].

Заключение

Таким образом, значимая роль моноцитов в патогенезе ЭАЭ и РС не вызывает сомнений. Механизмы участия

моноцитов в нейровоспалении разнообразны и участвуют на разных этапах иммунопатогенеза РС. При этом особое внимание привлекает взаимодействие моноцитов и CD4⁺ Т-клеток, которое в значительной степени опосредует аутоиммунное нейровоспаление и может рассматриваться как потенциальная патогенетическая мишень при РС.

Исследование выполнено при поддержке Российского научно-го фонда (проект №22-75-10119).

The study was supported by the Russian Science Foundation (project No. 22-75-10119).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chu F, Shi M, Zheng C, et al. The roles of macrophages and microglia in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2018;318:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.02.015>
- Amann L, Masuda T, Prinz M. Mechanisms of myeloid cell entry to the healthy and diseased central nervous system. *Nat Immunol.* 2023;24(3):393-407. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01388-8>
- Nally FK, De Santi C, McCoy CE. Nanomodulation of Macrophages in Multiple Sclerosis. *Cells.* 2019;8(6):543. <https://doi.org/10.3390/cells8060543>
- Distéfano-Gagné F, Bitarafan S, Lacroix S, et al. Roles and regulation of microglia activity in multiple sclerosis: insights from animal models. *Nat Rev Neurosci.* 2023;24(7):397-415. <https://doi.org/10.1038/s41583-023-00709-6>
- Giles DA, Duncker PC, Wilkinson NM, et al. CNS-resident classical DCs play a critical role in CNS autoimmune disease. *J Clin Invest.* 2018;128(12):5322-5334. <https://doi.org/10.1172/JCI123708>
- Piacente F, Bottero M, Benzi A, et al. Neuroprotective Potential of Dendritic Cells and Sirtuins in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4352. <https://doi.org/10.3390/ijms23084352>
- Liu C, Zhu J, Mi Y, et al. Impact of disease-modifying therapy on dendritic cells and exploring their immunotherapeutic potential in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2022;19(1):298. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02663-z>
- Flórez-Grau G, Zubizarreta I, Cabezón R, et al. Tolerogenic Dendritic Cells as a Promising Antigen-Specific Therapy in the Treatment of Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica From Preclinical to Clinical Trials. *Front Immunol.* 2018;9:1169. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01169>
- Moreno MA, Burns T, Yao P, et al. Therapeutic depletion of monocyte-derived cells protects from long-term axonal loss in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2016;15:290:36-46. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.11.004>
- Kuhlmann T, Ludwin S, Prat A, et al. An updated histological classification system for multiple sclerosis lesions. *Acta Neuropathol.* 2017;133(1):13-24. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1653-y>
- Ajami B, Bennett JL, Krieger C, et al. Local self-renewal can sustain CNS microglia maintenance and function throughout adult life. *Nat Neurosci.* 2007;10(12):1538-43. <https://doi.org/10.1038/nn2014>
- Mildner A, Mack M, Schmidt H, et al. CCR2+Ly-6Chi monocytes are crucial for the effector phase of autoimmunity in the central nervous system. *Brain.* 2009;132(Pt 9):2487-500. <https://doi.org/10.1093/brain/awp144>
- Izikson L, Klein RS, Charo IF, et al. Resistance to experimental autoimmune encephalomyelitis in mice lacking the CC chemokine receptor (CCR)2. *J Exp Med.* 2000;192(7):1075-1080. <https://doi.org/10.1084/jem.192.7.1075>
- Fife BT, Huffnagle GB, Kuziel WA, et al. CC chemokine receptor 2 is critical for induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med.* 2000;192(6):899-906. <https://doi.org/10.1084/jem.192.6.899>
- Mahad DJ, Ransohoff RM. The role of MCP-1 (CCL2) and CCR2 in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *Semin Immunol.* 2003;15(1):23-32. [https://doi.org/10.1016/s1044-5323\(02\)00125-2](https://doi.org/10.1016/s1044-5323(02)00125-2)
- Montilla A, Zabala A, Er-Lukowiak M, et al. Microglia and meningeal macrophages depletion delays the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Cell Death Dis.* 2023;14(1):16. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05551-3>
- Brück W, Porada P, Poser S, et al. Monocyte/macrophage differentiation in early multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol.* 1995;38(5):788-796. <https://doi.org/10.1002/ana.410380514>
- Brück W, Sommermeier N, Bergmann M, et al. Macrophages in multiple sclerosis. *Immunobiology.* 1996;195(4-5):588-600. [https://doi.org/10.1016/S0171-2985\(96\)80024-6](https://doi.org/10.1016/S0171-2985(96)80024-6)
- Henderson AP, Barnett MH, Parratt JD, et al. Multiple sclerosis: distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. *Ann Neurol.* 2009;66(6):739-753. <https://doi.org/10.1002/ana.21800>
- Absinta M, Maric D, Gharagozloo M, et al. A lymphocyte-microglia-astrocyte axis in chronic active multiple sclerosis. *Nature.* 2020;597(7878):709-714. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03892-7>
- Prineas JW, Parratt JDE. Multiple Sclerosis: Microglia, Monocytes, and Macrophage-Mediated Demyelination. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2021;80(10):975-996. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlab083>
- Klotz L, Antel J, Kuhlmann T. Inflammation in multiple sclerosis: consequences for remyelination and disease progression. *Nat Rev Neurol.* 2023;19(5):305-320. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00801-6>
- Kong BS, Kim Y, Kim GY, et al. Increased frequency of IL-6-producing non-classical monocytes in neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):191. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0961-z>
- Kouwenhoven M, Teleshova N, Ozenci V, et al. Monocytes in multiple sclerosis: phenotype and cytokine profile. *J Neuroimmunol.* 2001;112(1-2):197-205. [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(00\)00396-9](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(00)00396-9)
- Chiruchiù V, Leuti A, Cencioni MT, et al. Modulation of monocytes by bioactive lipid anandamide in multiple sclerosis involves distinct Toll-like receptors. *Pharmacol Res.* 2016;113(Pt A):313-319. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.003>
- Белоусова О.В., Лопатина А.В., Мельников М.В. Роль дофамина в модуляции Th17- и Th1-иммунного ответа, индуцированного моноцитами при рассеянном склерозе Международная иммунофармакология. Belousova O, Lopatina A, Melnikov M. The role of dopamine in the modulation of monocyte-induced Th17- and Th1-immune response in multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol.* 2024;137:112540. (In Russ.). <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112540>

27. Chuluundorj D, Harding SA, Abernethy D, et al. Expansion and preferential activation of the CD14(+)/CD16(+) monocyte subset during multiple sclerosis. *Immunol Cell Biol.* 2014;92(6):509-17. <https://doi.org/10.1038/icb.2014.15>
28. Coley JS, Calderon TM, Gaskill PJ, et al. Dopamine increases CD14+CD16+ monocyte migration and adhesion in the context of substance abuse and HIV neuropathogenesis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117450. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117450>
29. Chuluundorj D, Harding SA, Abernethy D, et al. Glatiramer acetate treatment normalized the monocyte activation profile in MS patients to that of healthy controls. *Immunol Cell Biol.* 2017;95(3):297-305. <https://doi.org/10.1038/icb.2016.99>
30. Gjelstrup MC, Stilund M, Petersen T, et al. Subsets of activated monocytes and markers of inflammation in incipient and progressed multiple sclerosis. *Immunol Cell Biol.* 2018;96(2):160-174. <https://doi.org/10.1111/imcb.1025>
31. Haschka D, Tymoszuk P, Bsteh G, et al. Expansion of Neutrophils and Classical and Nonclassical Monocytes as a Hallmark in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2020;11:594. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00594>
32. Böttcher C, Schlickeiser S, Sneeboer MAM, et al. Human microglia regional heterogeneity and phenotypes determined by multiplexed single-cell mass cytometry. *Nat Neurosci.* 2019;22(1):78-90. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0290-2>
33. Kong BS, Kim Y, Kim GY, et al. Increased frequency of IL-6-producing non-classical monocytes in neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):191. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0961-z>
34. Huitinga I, van Rooijen N, de Groot CJ, et al. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rats after elimination of macrophages. *J Exp Med.* 1990;172(4):1025-1033. <https://doi.org/10.1084/jem.172.4.1025>
35. Weber MS, Starck M, Wagenpfeil S, et al. Multiple sclerosis: glatiramer acetate inhibits monocyte reactivity in vitro and in vivo. *Brain.* 2004;127(Pt 6):1370-1378. <https://doi.org/10.1093/brain/awh163>
36. Mishra MK, Yong VW. Myeloid cells — targets of medication in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(9):539-551. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2016.110>
37. Rasouli J, Casella G, Ishikawa LLW, et al. IFN- β Acts on Monocytes to Ameliorate CNS Autoimmunity by Inhibiting Proinflammatory Cross-Talk Between Monocytes and Th Cells. *Front Immunol.* 2021;12:679498. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.679498>
38. Walter GJ, Evans HG, Menon B, et al. Interaction with activated monocytes enhances cytokine expression and suppressive activity of human CD4+CD45ro+CD25+CD127(low) regulatory T cells. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):627-638. <https://doi.org/10.1002/art.37832>
39. Ushigome Y, Mizukawa Y, Kimishima M, et al. Monocytes are involved in the balance between regulatory T cells and Th17 cells in severe drug eruptions. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(11):1453-1463. <https://doi.org/10.1111/cea.13252>
40. Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science.* 2010;330(6005):841-845. <https://doi.org/10.1126/science.1194637>
41. Bar-Or A, Nuttall RK, Duddy M, et al. Analyses of all matrix metalloproteinase members in leukocytes emphasize monocytes as major inflammatory mediators in multiple sclerosis. *Brain.* 2003;126(Pt 12):2738-2749. <https://doi.org/10.1093/brain/awg285>
42. Rempe RG, Hartz AMS, Bauer B. Matrix metalloproteinases in the brain and blood-brain barrier: Versatile breakers and makers. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(9):1481-1507. <https://doi.org/10.1177/0271678X16655551>

Поступила 06.06.2025

Received 06.06.2025

Принята к печати 24.06.2025

Accepted 24.06.2025

Результаты 5-летнего проекта ранней диагностики рассеянного склероза у кровных родственников первой линии (программа РАДИРС)

© А.Н. БОЙКО^{1, 2}, В.В. ГОСТЕВА¹, М.А. ОМАРОВА², И.С. ЛОЗОВСКАЯ³, С.А. СИВЕРЦЕВА⁴,
Н.Н. СПИРИН⁵, Е.Л. ТУРОВА⁶, Е.А. ДУБЧЕНКО⁷, С.А. БЕЛОВ⁷, М.А. ШЕРМАН⁸, С.А. РЯБОВ⁹,
Н.Л. ХОРОШИЛОВА¹⁰, А.А. КУЗНЕЦОВ², О.В. БОЙКО²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;

³Общероссийская общественная организация «Российский комитет исследователей рассеянного склероза», Москва, Россия;

⁴АО МСЧ «Нефтяник», Тюменский областной центр рассеянного склероза, Тюмень, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

⁶ГАУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия;

⁷ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия;

⁹ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия;

¹⁰ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева» Орел, Россия

Резюме

Цель исследования. Общенациональное обследование кровных родственников пациентов с рассеянным склерозом (РС), в рамках которого все участники получили возможность пройти МРТ головного мозга без личных финансовых расходов для выявления радиологически изолированного синдрома (РИС) и ранней диагностики РС.

Материал и методы. В более чем 60 регионах страны на бесплатное МРТ-исследование головного мозга приглашались родственники первой степени родства (дети и братья/сестры) в возрасте 18–50 лет пациентов с несомненным диагнозом РС по критериям МакДональда 2017 г., получающих препараты, изменяющие течение РС. При выявлении очаговых изменений проводился дополнительный анализ для исключения неспецифических сосудистых изменений, мигрени, всем было проведено дообследование. Если возникали подозрения на РИС, участники были обязательно направлены на стационарное обследование в неврологическое отделение №2 ФГБУ ФЦМН ФМБА России или другие крупные центры РС (по территориальной принадлежности) для повторной МРТ головного и спинного мозга с контрастом, клинической оценки и определения олигоклонального IgG в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

Результаты. За 5 лет была собрана информация по результатам 416 МРТ-исследований здоровых родственников первой степени родства. У большинства (74,6%) здоровых родственников пациентов не было выявлено никаких очаговых изменений в ткани мозга. У 56 (14,5%) обследованных выявлены неспецифические или сосудистые изменения, не предполагающие демиелинизирующий процесс. Но у 48 (11,5%) человек были выявлены изменения, которые требовали дополнительного обследования. Только 1/2 из них доехали до ФЦМН и других крупных центров (все обследования проводились в рамках программы ОМС, т.е. бесплатно для участников). Из 24 пациентов у 14 диагностирован РС и рекомендовано срочное начало лечения. Среди факторов риска следует отметить передачу заболевания от матери, наличие олигоклонального IgG в ЦСЖ, наличие гипointенсивных очагов на T1 ВИ МРТ, даже без накопления контраста, а также выявление очагов в спинном мозге.

Заключение. Необходимо усиление наблюдения за членами семей пациентов с РС для принятия своевременных мер в случае перехода из РИС в РС, не запуская течение заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, радиологически изолированный синдром, МРТ, ранняя диагностика.

Информация об авторах:

Бойко А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Гостева В.В. — <https://orcid.org/0009-0002-3828-5374>

Омарова М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6744-2191>

Лозовская И.С. — <https://orcid.org/0009-0001-0341-436X>

Сиверцева С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>

Спирин Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-9078-589X>

Турова Е.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-4910-5204>

Автор, ответственный за переписку: Бойко А.Н. — e-mail: anboyko1377@gmail.com

Дубченко Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2503-355X>

Белов С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4373-2215>

Шерман М.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5740-1022>

Рябов С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2186-791X>

Хорошилова Н.Л. — <https://orcid.org/0009-0000-5583-9442>

Кузнецов А.А. — <https://orcid.org/0009-0008-9867-4236>

Бойко О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7153-5617>

Как цитировать:

Бойко А.Н., Гостева В.В., Омарова М.А., Лозовская И.С., Сиверцева С.А., Спирин Н.Н., Турова Е.Л., Дубченко Е.А., Белов С.А., Шерман М.А., Рябов С.А., Хорошилова Н.Л., Кузнецов А.А., Бойко О.В. Результаты 5-летнего проекта ранней диагностики рассеянного склероза у кровных родственников первой линии (программа РАДИРС). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(7 вып. 2):28–33. <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507228>

Results of a 5-year project for the early diagnosis of multiple sclerosis in first-line blood relatives (RADIRS program)

© A.N. BOYKO^{1,2}, V.V. GOSTEVA¹, M.A. OMAROVA², I.S. LOZOVSKAYA³, S.A. SIVERTSEVA⁴, N.N. SPIRIN⁵, E.L. TUROVA⁶, E.A. DUBCHENKO⁷, S.A. BELOV⁷, M.A. SHERMAN⁸, S.A. RYABOV⁹, N.L. KHOROSHILOVA¹⁰, A.A. KUZNETSOV², O.V. BOYKO²

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

²Federal Center for Brain and Neurotechnology, Moscow, Russia;

³Russian Committee of Researchers of Multiple Sclerosis, Moscow, Russia;

⁴MSCH «Neftyanik» JSC, Tyumen Regional Center for Multiple Sclerosis, Tyumen, Russia;

⁵Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

⁶Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russia;

⁷V.V. Veresaev City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁸Kirov State Medical University, Kirov, Russia;

⁹City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia;

¹⁰I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia

Abstract

Objective. A nationwide examination of blood relatives of MS patients using free brain MRI for possible detection of RIS and subsequent early diagnosis of MS.

Material and methods. In more than 60 regions of the country, relatives of the first degree of kinship (children and siblings) aged 18–50 years of patients with an undisputed diagnosis of MS according to the McDonald criteria in 2017 who were receiving DMTs were called for a free MRI scan of the brain. When focal changes were detected, additional analysis was performed to exclude non-specific vascular changes, migraines, and follow-up was performed for everyone. If RIS was suspected, participants were necessarily referred for inpatient examination to the neurological department No. 2 Federal Medical Center for Brain and Neurotechnology or other large MS centers (by territorial affiliation) for repeated MRI of the brain and spinal cord with contrast, clinical assessment and determination of oligoclonal IgG in cerebrospinal fluid (type of synthesis).

Results. For 3 years, information was collected on the results of 416 MRI examinations of healthy first-degree relatives (children and siblings) aged 18–50 years. MRI results. The majority of healthy relatives of the patients (74.6%) showed no focal changes in brain tissue. In 56 examined patients (14.5%), nonspecific or vascular changes were detected that did not imply a demyelinating process. However, 48 people (11.5%) had changes that required additional examination. Only half of them reached the Federal Medical Center and other large centers (the entire survey was proposed to be conducted only within the framework of compulsory medical insurance). Of the 24 patients, 14 were diagnosed with MS and recommended to start treatment urgently. Among the risk factors, it should be noted the transmission of the disease from the mother, the presence of OCI in the CSF, the presence of hypointernative foci on T1-VI, even without accumulation of contrast, as well as the detection of foci in the spinal cord.

Conclusion. It is necessary to strengthen monitoring of family members of MS patients in order to take timely measures in case of transition from RIS to MS, without starting the course of infection.

Keywords: multiple sclerosis, radiologically isolated syndrome, MRI, early diagnosis.

Information about the authors:

Boyko A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Gosteva V.V. — <https://orcid.org/0009-0002-3828-5374>

Omarova M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6744-2191>

Lozovskaya I.S. — <https://orcid.org/0009-0001-0341-436X>

Sivertseva S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>

Spirin N.N. — <https://orcid.org/0000-0001-9078-589X>

Turova E.L. — <https://orcid.org/0000-0002-4910-5204>

Corresponding author: Boyko A.N. — e-mail: anboyko1377@gmail.com

Dubchenko E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2503-355X>

Belov S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4373-2215>

Sherman M.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5740-1022>

Ryabov S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2186-791X>

Khoroshilova N.L. — <https://orcid.org/0009-0000-5583-9442>

Kuznetsov A.A. — <https://orcid.org/0009-0008-9867-4236>

Boyko O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7153-5617>

To cite this article:

Boyko AN, Gosteva VV, Omarova MA, Lozovskaya IS, Sivertseva SA, Spirin NN, Turova EL, Dubchenko EA, Belov SA, Sherman MA, Ryabov SA, Khoroshilova NL, Kuznetsov AA, Boyko OV. Results of a 5-year project for the early diagnosis of multiple sclerosis in first-line blood relatives (RADIRS program). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(7 вып 2):28–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507228>

Одной из основных задач современной неврологии является ранняя и точная диагностика рассеянного склероза (РС) и других аутоиммунных заболеваний ЦНС, причем распространенность этих заболеваний неуклонно увеличивается [1–3]. Хорошо известно, что семейные (повторные) случаи РС наблюдаются в 10–15% семей, причем наибо-

лее высокий риск повторного РС отмечается у сибсов (братья и сестры) и детей пациентов с РС, чаще по женской линии [4]. Последние глобальные анализы показали, что общая распространенность РС у родственников 16 179 пациентов с РС составила 11,8% (95% ДИ 10,7–13), варьируя от 15,5% (95% ДИ 13,8–17,4) у взрослых до 10,8% (95% ДИ 8,1–14,2)

у детей. Общий средний возраст начала заболевания у взрослых пробандов составил 28,7 года (95% ДИ 27,2±30,2) [5]. Отмечено четкое влияние географического фактора. В другом глобальном метаанализе также отмечено, что частота семейных случаев РС в мире находится в районе 12,6% в рамках общей выборки из 14 619 пациентов с РС [6]. Но в этом анализе выявлена более тесная связь частоты семейного РС с географическим и, вероятно, генетическими факторами. Авторы выявили значительную неоднородность в распространенности семейного РС от Венгрии до Саскачевана (Канада), которая не зависела от географической широты и этнической принадлежности. Это подчеркнуло влияние генетических факторов и окружающей среды на распространенность повторных случаев РС в семье.

Возможность развития РС у детей пациентов — один из наиболее часто задаваемых вопросов при первичной диагностике и последующем мониторинге пациентов РС [7]. Часто субклинические варианты РС пропускаются и лечение начинается с опозданием. В последнее время все больше внимания уделяется «биологическому» началу РС или радиологически изолированному синдрому (РИС). Первые сообщения показали, что РИС с наличием олигоклональных IgG (ОКИ) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) (2-й тип синтеза) — это уже РС, требующий начала лечения [8]. В настоящее время не вызывает сомнений, что в определенных ситуациях РИС — это РС, что включено в диагностические критерии РС от 2024 г. [5]. С другой стороны, никто и никогда не изучал ранее РИС в семьях пациентов с РС, особенно в группах высокого риска — кровных родственников первой линии в соответствующем возрасте. Важно, что выявление РИС — случайное событие при проведении МРТ по другим поводам [8, 9]. Это привело уже к пересмотру международных критериев РИС [10]. При РИС не должно быть выявлено неврологических нарушений ни в анамнезе, ни при рутинном неврологическом осмотре. При этом ряд изменений на МРТ (синдром центральной вены, расширение хориоидальных сплетений и др.) соответствует выявляемым при РС [11], а наши дан-

ные по полному транскриптомному профилированию генов выявили дисрегуляцию иммунных процессов у больных с РИС, как при РС [12].

Цель исследования — общенациональное обследование кровных родственников пациентов с РС с помощью бесплатного проведения МРТ головного мозга для возможного выявления РИС и последующей ранней диагностики РС.

Материал и методы

В более чем 60 регионах страны, где имеются специализированные центры, отделения или кабинеты РС, вызывали родственников пациентов с несомненным диагнозом РС по критериям МакДональда 2017 г., большинство пациентов находились на терапии ПИТРС.

Критерии включения: на первый этап для проведения МРТ и выявления РИС — здоровый кровный родственник пациента с РС первой степени родства (дети и братья/сестры) в возрасте 18—50 лет; на второй этап для повторного проведения МРТ и люмбальной пункции в ФЦМН и других специализированных центрах для ранней диагностики РС — наличие на первой МРТ очагов, характерных для РИС.

Таблица 1. Распределение числа кровных родственников первой линии 415 пациентов с РС

Table 1. Distribution of the number of first-line blood relatives of 415 MS patients

Степень родства	Число	%
Сын	122	29
Дочь	170	41
Брат	44	11
Сестра	80	19
Всего	416	100

Таблица 2. Наличие гиперинтенсивных очагов на T2 МРТ в ткани головного мозга

Table 2. The presence of hyperintense T2 MRI loci in brain tissue on

Нет очагов при МРТ	%	Неспецифические и сосудистые очаги	%	Очаги демиелинизации	%
300	74,6	56	14,5	48	11,5

Таблица 3. Характеристики 14 пациентов, у которых был рано диагностирован РС (факторы риска) благодаря программе РАДИРС

Table 3. Characteristics of 14 patients who were diagnosed with MS (risk factors) early due to the RADIRS program

Характеристика	Распределение	%
Возраст	От 18 до 38 лет	100
РС болеет мать	У 10 пациентов	71,5
РС болеет старшая сестра	У 2 пациентов	14,3
РС болеет брат	У 1 пациента	7,1
РС болеет отец	У 1 пациента	7,1
Выявление ОКИ в ЦСЖ (2-й тип синтеза)	У 14 пациентов	100
Наличие на МРТ головного мозга активных контраст-позитивных очагов	У 3 пациентов	21,4
Наличие на МРТ головного мозга гипоинтенсивных на T1-ВИ очагов	У 5 пациентов	35,7
Наличие очагов на МРТ спинного мозга	У 5 пациентов	35,7

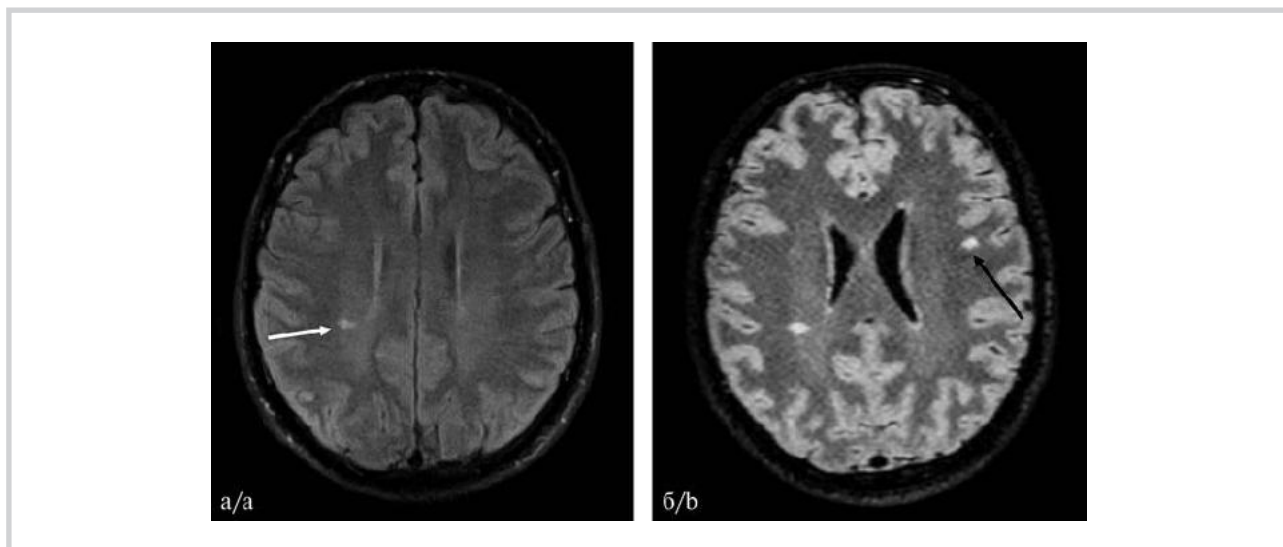


Рис. 1. Оценка динамики демиелинизирующего процесса по данным МРТ головного мозга. Пациент 27 лет. а — T2 FLAIR от 15.05.2024, б — T2 FLAIR от 06.10.2024.

Определявшийся на первом исследовании перивентрикулярный очаг в задних отделах левой лобной доли, ориентированный перпендикулярно длинной оси бокового желудочка, сохраняется без динамики (белая стрелка). В динамике отмечается появление новых очагов. На представленных срезах отмечается новый очаг в задних отделах левой лобной доли (черная стрелка).

Fig. 1. Evaluation of the dynamics of the demyelinating process according to brain MRI. Patient is 27 years old. а — T2 FLAIR from 15.05.2024, б — T2 FLAIR from 06.10.2024.

The periventricular focus in the posterior parts of the left frontal lobe, oriented perpendicular to the long axis of the lateral ventricle, which was identified at the first study, remains without dynamics (white arrow). The appearance of new lesions is noted in dynamics. The presented slices show a new focus in the posterior parts of the left frontal lobe (black arrow).

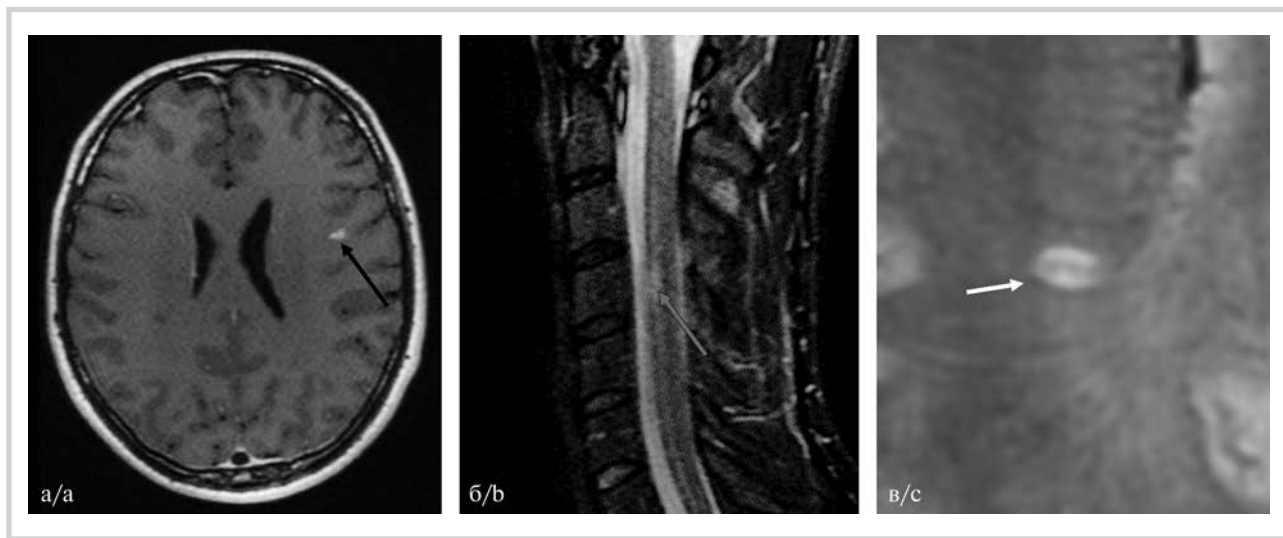


Рис. 2. МРТ головного и спинного мозга (06.10.2024). Пациент 27 лет. а — T1 с контрастным усилением, б — STIR, в — SWAN.

Новый очаг в задних отделах левой лобной доли демонстрирует накопление контрастного препарата (черная стрелка). В периферических отделах спинного мозга определяется единичный очаг (серая стрелка). Перивентрикулярный очаг в задних отделах левой лобной доли демонстрирует симптом «центральной вены» (белая стрелка).

Fig. 2. MRI of the brain and the spinal cord (06.10.2024). Patient is 27 years old. а — T1 with contrast enhancement, б — STIR, в — SWAN.

A new focus in the posterior parts of the left frontal lobe demonstrates contrast agent accumulation (black arrow). A single lesion is detected in the peripheral parts of the spinal cord (gray arrow). A periventricular focus in the posterior portions of the left frontal lobe demonstrates a «central vein» symptom (white arrow).

Всем участникам была проведена нативная МРТ за счет бюджета исследования головного мозга на томографах с напряженностью магнитного поля не менее 1,5 Тл. При выявлении очаговых изменений проводился дополнительный анализ для исключения неспецифических сосудистых изменений, мигрени, всем было проведено дообследование.

Если возникали подозрения на РС, участники были обязательно направлены на стационарное обследование в неврологическое отделение №2 ФГБУ ФЦМН ФМБА России или другие крупные центры РС (по территориальной принадлежности) для повторной МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением, клинической оцен-

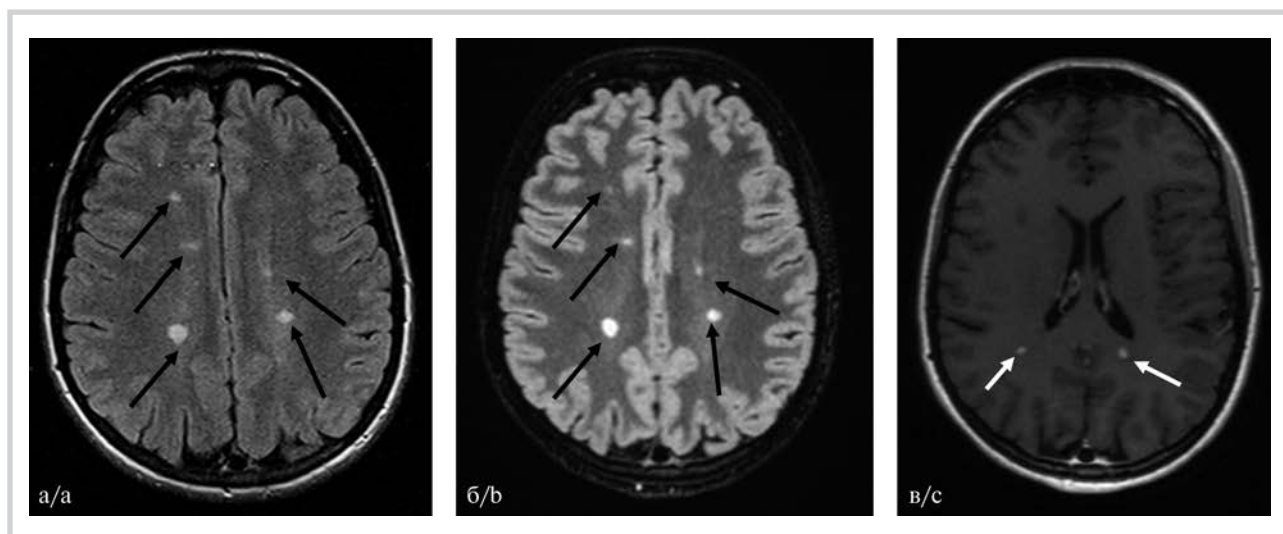


Рис. 3. МРТ головного мозга: оценка динамики. Пациентка 18 лет. а — T2 FLAIR от 21.08.2024, б — T2 FLAIR от 22.10.2024, в — T1 с контрастным усилением от 22.10.2024.

Определявшиеся на первом исследовании перивентрикулярные очаги в лобных и теменных долях сохраняются без динамики (черные стрелки). Отмечается появление новых перивентрикулярных очагов, накапливающих контрастный препарат (белые стрелки).

Fig. 3. MRI of the brain: assessment of dynamics. Patient is 18 years old. а — T2 FLAIR from 21.08.2024, б — T2 FLAIR from 22.10.2024, с — T1 with contrast enhancement from 22.10.2024.

The periventricular foci in the frontal and parietal lobes identified at the first study remain without dynamics (black arrows). The appearance of new periventricular lesions accumulating contrast agent is noted (white arrows).

ки и ОКИ в ЦСЖ (тип синтеза). В ряде случаев исследовались и легкие каппа-цепи иммуноглобулинов. Как уже было отмечено, в исследовании приняли участие более 60 регионов страны, в авторы данной статьи включены неврологи, которые направляли на МРТ наибольшее число родственников пациентов с РС.

Результаты

За 3 года была собрана информация по результатам 416 МРТ-исследований здоровых родственников первой степени родства (дети и братья/сестры) в возрасте 18—50 лет. В табл. 1 представлено их распределение по степени родства с пациентами с РС.

В табл. 2 представлены результаты МРТ. У большинства (74,6%) здоровых родственников пациентов не было выявлено никаких очаговых изменений в ткани мозга. У 56 (14,5%) обследованных были выявлены неспецифические или сосудистые изменения, не предполагающие демиелинизирующий процесс, но у 48 (11,5%) — были выявлены изменения, которые требовали дополнительного обследования.

Из 48 человек в центральные клиники Москвы и крупных научных центров доехали только 24 (50%), что связано с боязнью изменения ситуации в семье, страхом перед диагнозом, люмбальной пункцией, другими причинами, хотя все обследование осуществлялось в рамках программы ОМС (обязательного медицинского страхования), т.е. бесплатно.

Из 24 пациентов, поступивших в центральные клиники и ФЦМН, у 14 диагностирован РС и рекомендовано срочно начать лечение. Пациентам с диагностирован-

ном РС рекомендовано начать лечение внутримышечным сампэгинтерфероном бета-1а, вводимым 1 раз в 2 недели. В табл. 3 представлены основные характеристики этих пациентов. Среди факторов риска следует отметить передачу заболевания от матери, наличие ОКИ в ЦСЖ, наличие гипоинтенсивных очагов на T1 ВИ МРТ, даже без накопления контрастного вещества, а также выявление очагов в спинном мозге.

За время наблюдения на стадии подбора терапии (до начала курса сампэгинтерферона бета-1а) у 5 пациентов развились обострения с нарастанием значений по шкале EDSS от 1,0 до 2,5 балла. Это указывает на необходимость срочного начала терапии пациентов в таких случаях РИС, которые уже не являются РИС, а представляют собой пациентов с активным РС.

Для иллюстрации приводим примеры изменений на МРТ при предварительном РИС (рис. 1—3).

Заключение

Результаты программы РАДИРС демонстрируют высокую эффективность раннего скрининга кровных родственников пациентов с РС. Учитывая частоту выявления РС на доклинической стадии, включая случаи РИС, подтвержденные наличием ОКИ в ЦСЖ, представляется необходимым внедрение постоянного мониторинга и скрининговых программ среди групп риска с целью своевременного начала терапии и предупреждения инвалидизации.

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



Тенексия®
сампегинтерферон бета-1а



ТЕНЕКСИА® — первый в России внутримышечный пегилированный интерферон с редким режимом введения 1 раз в 2 недели^{1,2}, доказанным профилем эффективности^{3,4} и лучшим профилем безопасности внутри класса^{*5}

Эффективная терапия рассеянного склероза:

на 58%

меньше среднегодовая частота обострений^{2,6*}

2 инъекции

в месяц²

на 77%

лучше МРТ-картина головного мозга^{3,6**}

Внутримышечный путь введения позволяет уменьшать частоту развития местных реакций^{3,4}

EDSS

стабилизация балла^{3,4}

✓ **ВЗН⁶**

✓ **ЖНВЛП⁶**

ВЗН — Программа «14 высокозатратных нозологий», ЖНВЛП — Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, EDSS — Расширенная шкала инвалидизации, CUA — Совокупное количество новых накапливающих контраст очагов на МРТ в T1-режиме и новых очагов в T2-режиме или случаев увеличения очагов в T2-режиме, без двойного сложения

¹ Результаты скорректированного непрямого сравнения внутри класса пегилированных интерферонов показали, что применение сампегинтерферона бета-1а (ТЕНЕКСИА®) является более безопасным, чем пегинтерферона бета-1а, поскольку характеризуется существенно меньшими шансами развития серьезных нежелательных явлений и любых нежелательных явлений, приводящих к отмене терапии.

² в сравнении с низкодозным интерфероном бета-1а 30 мкг

³ в сравнении с низкодозным интерфероном бета-1а 30 мкг по показателю CUA

⁴ Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/> (Дата доступа: 21.08.2024)

⁵ Общая характеристика лекарственного препарата ТЕНЕКСИА®

⁶ Бойко А.Н. и др. Эффективность и безопасность сампегинтерферона β-1а для лечения ремиттирующего рассеянного склероза: результаты 52-недельного рандомизированного двойного слепого клинического исследования. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(1):62–71.

⁷ Бойко А.Н. и др. Долгосрочные данные по эффективности и безопасности препарата сампегинтерферон-β1а у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты 104-недельного рандомизированного двойного слепого клинического исследования. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023;123(2):52–59.

⁸ Симонив Т.О. и др. Эффективность и безопасность пегилированных форм интерферона в лечении ремиттирующего рассеянного склероза у взрослых пациентов: результаты скорректированного непрямого сравнения. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2024;18(1):44–54.

⁹ Включение в перечень ЖНВЛП и программу 14 ВЗН согласно распоряжению Правительства РФ от 16 апреля 2024 г. № 938-р

Реклама. Информация предназначена исключительно для специалистов здравоохранения — медицинских и фармацевтических работников. АО «БИОКАД» 198515, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Общая характеристика лекарственного препарата



BIOCAD
Biotechnology Company



ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИА СФЕРА

ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ К НАМ В СОЦИАЛЬНЫХ СЕТЯХ

- Дайджесты свежих номеров журналов, книжных новинок
- Новости медицины и здравоохранения
- Гайды по ключевым изменениям в работе врачей
- Анонсы медицинских конференций и вебинаров
- Бонусы и акции на подписку периодики



vk.com/mediasphera.ru
t.me/mediasphera



mediasphera.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global, regional, and national prevalence of child and adolescent overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. GBD 2021 Adolescent BMI Collaborators. *Lancet*. 2025;405(10481):785–812. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00397-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00397-6)
2. Aerts S, Geys L, Severijns D, et al. Directions for Advancing Prognostic Assessments in Multiple Sclerosis: Insights from MS Specialists MSJ-25-0462. *Mult Scler J*. 2024;30(3):127 (Art N° P004/867).
3. Кулакова О.Г., Матвеева Н.А., Киселев И.С. и др. Вклад вариативности генома в тяжесть течения рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(1):78–84. Kulakova OG, Matveeva NA, Kiselev IS, et al. The contribution of genome variability to the severity of multiple sclerosis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(1):78–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-1-78-84>
4. Westerlind H, Imrell K, Ramanujam R, et al. Identity-by-descent mapping in a Scandinavian multiple sclerosis cohort. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(5):688–692. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.155>
5. Brownlee WJ, Vidal-Jordana A, Shatila M, et al. MAGNIMS Study Group. Towards a Unified Set of Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2025;97(3):571–582. <https://doi.org/10.1002/ana.27145>
6. Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf P, et al. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;20:43–47. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.12.015>
7. Kesselring J, Boyko A, Laroni A, et al. Summary of Research: Caregiver Involvement in MS: Duty or Disruption? *Neurol Ther*. 2023;12(5):1431–1434. <https://doi.org/10.1007/s40120-023-00483-8>
8. Boyko A. Radiologically isolated syndrome with oligoclonal bands in CSF (RIS + OCB) can be classified as high MS risk group. *Mult Scler*. 2020;26(7):869–870. <https://doi.org/10.1177/1352458519879622>
9. Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, et al. Radiologically isolated syndrome. *Lancet Neurol*. 2023;22(11):1075–1086. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00281-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00281-8)
10. Lebrun-Frénay C, Okuda DT, Siva A, et al. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. *Brain*. 2023;146(8):3431–3443. <https://doi.org/10.1093/brain/awad073>
11. Ricigliano VAG, Louapre C, Poirion E, et al. Imaging Characteristics of Choroid Plexuses in Presymptomatic Multiple Sclerosis: A Retrospective Study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9(6):e200026. <https://doi.org/10.1212/NXI.000000000200026>
12. Kozin M, Kiselev I, Baulina N, et al. Global transcriptome profiling in peripheral blood mononuclear cells identifies dysregulation of immune processes in individuals with radiologically isolated syndrome. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;58:103469. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103469>

Поступила 16.06.2025

Received 16.06.2025

Принята к печати 19.06.2025

Accepted 19.06.2025

Современная эпидемиология рассеянного склероза с началом в детском и юношеском возрасте (педиатрический рассеянный склероз)

© А.Н. БОЙКО

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия;
ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Резюме

В обзоре представлен анализ эпидемиологических показателей рассеянного склероза (РС) с началом в детском и юношеском возрасте (педиатрический РС, ПРС) в разных странах во временных периодах. Отдельно проанализированы данные с 2000 по 2016 г. и с 2017 по 2025 г. по разным странам с учетом методологических особенностей проведения исследований. Обсуждаются сложности при проведении эпидемиологических исследований в этой возрастной группе и возможности их преодоления. Приведены данные глобальных метаанализов и обзоров. В результате сделан вывод об увеличении показателей распространенности и заболеваемости ПРС (последнее в меньшей степени). Современные возможности терапии с использованием финголимода, разрешенного к использованию в этой возрастной группе, а также анти-B-клеточных препаратов (например, офатумумаба) позволяют контролировать активность патологического процесса при ПРС.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, педиатрический рассеянный склероз, распространенность, заболеваемость.*

Информация об авторе:

Бойко А.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-4731-3250>

Автор, ответственный за переписку: Бойко А.Н. — e-mail: anboyko13@gmail.com

Как цитировать:

Бойко А.Н. Современная эпидемиология рассеянного склероза с началом в детском и юношеском возрасте (педиатрический рассеянный склероз). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(7 вып. 2):34–38. <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507234>

Current epidemiology of MS with onset in childhood and adolescence (pediatric multiple sclerosis)

© А.Н. БОЙКО

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;
Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

Abstract

The review presents an analysis of the epidemiological indicators of multiple sclerosis (MS) with onset in childhood and adolescence (pediatric MS, PMS) in different countries over time periods. The data from 2000 to 2016 and from 2017 to 2025 for different countries were analyzed separately, taking into account the methodological features of the research. The difficulties in conducting epidemiological studies in this age group and the possibilities of overcoming them are discussed. The data from global meta-analyses and reviews are presented. As a result, it is concluded that there is an increase in the prevalence and incidence of PMS (the latter to a lesser extent). Modern possibilities of therapy using fingolimod, which is approved for use in this age group, as well as anti-B-cell drugs (for example, ofatumumab), make it possible to control the activity of the pathological process in PMS.

Keywords: *multiple sclerosis, pediatric multiple sclerosis, prevalence, incidence.*

Information about the author:

Boyko A.N. — <https://orcid.org/0000-0003-4731-3250>

Corresponding author: Boyko A.N. — e-mail: anboyko13@gmail.com

To cite this article:

Boyko AN. Current epidemiology of MS with onset in childhood and adolescence (pediatric multiple sclerosis). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(7 вып 2):34–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507234>

Хотя рассеянный склероз (РС) чаще всего наблюдается у взрослых, у 3–5% пациентов заболевание развивается в возрасте до 18 лет и менее чем у 2% пациентов — в возрасте до 10 лет (педиатрический РС, или ПРС) [1–4]. ПРС встречается довольно редко по сравнению с РС у взрослых. Согласно имеющимся данным, на 100 000 детей в год приходится 0,13–0,6 случая ПРС [1–4]. ПРС может проявляться различным спектром поражений головного и спинного мозга и приводить к необратимому нарушению двигательных и когнитивных функций у детей на протяжении всей их жизни. В 2005 г. была основана Всемирная организация, занимающаяся проблемами ПРС (IPMSSG), это стимулировало большое количество исследований. Несмотря на сходство биологии заболевания у подростков и взрослых, диагностика, лечение, мониторинг прогрессирования ПРС и достижение благоприятных клинических результатов сопряжены с рядом трудностей. ПРС имеет некоторые отличия от РС у взрослых, включая более агрессивное течение и большую склонность к поражению спинного мозга [2, 4]. Кроме того, ПРС может сопровождаться атипичными клиническими проявлениями, такими как судороги, острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), и более частыми невритами зрительного нерва [4]. В настоящее время ПРС привлекает повышенное внимание и ни один из международных конгрессов не обходится без специальной секции, посвященной ПРС [5]. Метаанализ исследований качества жизни (КЖ) при ПРС (включено 7 исследований) показал незначительное его снижение у пациентов с ПРС, что указывает на необходимость разработки новых методов анализа КЖ при ПРС с учетом психологических особенностей детей, заполняющих принятые опросники [6]. ПРС вызывает особое внимание из-за тяжести течения заболевания с частыми обострениями в некоторых случаях, хотя вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) встречается редко, а первично-прогрессирующий РС (ППРС) — почти никогда [1, 4, 7]. РС у детей характеризуется более воспа-

лительным течением с частыми оптическими невритами, а также поражениями ствола мозга и спинного мозга даже в начале заболевания [8].

Важным аспектом в понимании ПРС и планировании специализированной помощи являются эпидемиологические исследования. Исследования, проведенные до 2016 г., были суммированы в нашей монографии [4]. Основные результаты проведенных к тому времени исследований приведены в **табл. 1**.

Анализируя опубликованные к тому времени данные, надо отметить, что исследования ПРС начались с конца прошлого века года одновременно в России и Канаде, что отразилось в совместных публикациях [9, 10]. Это стимулировало ряд эпидемиологических исследований в разных провинциях Канады. Полученные данные показали заболеваемость 0,9 случая на 100 000 педиатрической популяции в провинции Манитоба [11]. Аналогичные результаты получены авторами другого исследования, которое показало, что заболеваемость РС с дебютом в этом возрасте в Манитобе может быть одной из самых высоких в мире [12]. Общенациональное исследование подтвердило эти показатели. Также было отмечено, что прогноз при ПРС тесно связан с исходными данными МРТ, свидетельствующими об одном или нескольких поражениях головного мозга, особенно ствола мозга, или с олигоклональными IgG в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [13]. В США при сходных эпидемиологических показателях было отмечено, что афроамериканские дети гораздо чаще имеют РС, чем дети европейских этнических групп ($p=0,01$) [14]. В результате в Канаде и США к 2010 г. были созданы сети центров ПРС [15]. Надо отметить, что в Москве такой центр был создан в 2005 г. под руководством О.В. Быковой.

Национальное проспективное исследование, проведенное в Германии, определило ежегодный показатель заболеваемости ПРС на уровне 0,3 на 100 000 детей в возрасте до 16 лет с диапазоном от 0,1 в возрасте до 10 лет до 0,6

Таблица 1. Эпидемиологические характеристики в исследованиях, опубликованных до 2016 г.

Table 1. Epidemiological characteristics in studies published before 2016

Авторы	Год публикации	Страна	Возраст	Распространенность	Заболеваемость
Banwell В. и соавт. [13]	2009	Канада	До 18	12*	0,9*
Marrie R.A. и соавт. [12]	2010	Канада	до 18	11*	0,8*
Chitnis T. и соавт. [14]	2009	США	до 18	8*	—
Pohl D. и соавт. [16]	2007	Германия	до 10	—	0,1*
			до 16	—	0,3*
			10–15	—	0,6*
Reinhardt K. и соавт. [17]	2014	Германия	до 10	—	0,1*
			до 18	—	0,64*
			14–15	—	2,64*
Torisu H. и соавт. [21]	2010	Япония	до 15	—	1,3**
Nicoletti A. и соавт. [18]	2005	Италия	до 15	0,98**	0,12**
				4,6*	—
Dell'Avvento S. и соавт. [19]	2016	Италия	до 15	2,85**	—
Inaloo S. и соавт. [22]	2014	Иран	до 18	6,0*	2,1*
Alroughani R. и соавт. [23]	2015	Кувейт	до 18	6,1*	2,1*

Примечание. По материалам [4]. Здесь и в **табл. 2:** * — на 100 000 представителей педиатрической популяции; ** — на 100 000 лиц всей популяции.
Note. Based on [4]. Here and in **Table 2:** * — per 100,000 representatives of the pediatric population; ** — per 100,000 persons of the entire population.

в возрасте 10—15 лет [16]. Более позднее исследование, проведенное в 2009—2011 гг., показало показатель заболеваемости РС у детей в Германии на уровне 0,64 на 100 000 педиатрической популяции в год с отчетливым увеличением с 0,09/100 000 в возрастной группе до 10 лет до 2,64/100 000 в возрастной группе 14—15 лет [17].

В проспективном популяционном исследовании в Италии распространенность РС среди детей составила 0,98 на 100 000 для всей популяции (в сравнении с 126,6/100 000 для взрослого РС) и 4,6/100 000 от общего числа детей, а заболеваемость — 0,12/100 000 в год (в сравнении с 6,2/100 000 среди взрослых) [18]. Исследование на Сардинии показало среднегодовую заболеваемость РС 2,85 случая на 100 000 человек всей популяции [19]. Был разработан единый подход в европейских странах для исследования эпидемиологии и ведения ПРС [20].

В Японии заболеваемость ПРС (дети до 15 лет) составила 1,3/100 000 населения [21]. Активные исследования проводились в Иране и Кувейте, где показатель заболеваемости ПРС составил 2,1, распространенность — 6,0 на 100 000 педиатрической популяции [22, 23], а заболеваемость РС у детей на тот момент являлась одной из самых высоких в мире.

В более поздний период, с 2015 г., стало единым положением об анализе ПРС с началом в возрасте до 18 лет и расчете как на популяцию в целом, так и на популяцию этого возраста. В табл. 2 приведены некоторые исследования, опубликованные в период с 2017 по 2025 г. Высокие нарастающие показатели частоты ПРС сохраняются в Северной Америке и европейских странах.

В Канаде до 2019 г. на долю инъекционных препаратов приходились все первоначальные назначения ПИТРС при РС, в то время как в 2019—2020 гг. на долю инъекци-

онных препаратов приходилось только 20% первоначальных назначений. Вначале анти-В-клеточная терапия была наиболее распространенной (40%), за ней следовал финголимод (27%), в последующем доля финголимода стала нарастать [24]. Общенациональный регистр ПРС в Германии показал, что распространенность ПРС увеличилась с 5,3 (2009 г.) до 5,4 (2018 г.) на 100 000 всего застрахованного населения в возрасте до 18 лет. Распространенность РС у пациентов в возрасте 15—17 лет выросла в течение 10 лет с 19,6 до 22,7 на 100 000 лиц того же возраста, в то время как у пациентов в возрасте до 14 лет наблюдалось незначительное снижение (с 1,9 до 1,7 на 100 000). Соотношение полов (женщины/мужчины) в 2018 г. было относительно сбалансированным среди лиц в возрасте до 14 лет (1,32), но среди лиц в возрасте 15—17 лет преобладали женщины (2,47) [25]. Часто ПРС встречается в Польше [26].

Первое исследование ПРС в Китае (Тайвань) выявило невысокие показатели [27], сравнимые с показателями в Тунисе [28], хотя методология последнего исследования нуждается в уточнении. Высокие показатели распространенности ПРС отмечены в ряде исследований в разных провинциях Южной Кореи (см. табл. 2). В основном дети с РС наблюдаются в специализированных клиниках в столичных областях, что затрудняет эпидемиологический анализ [29—32]. Высокие показатели заболеваемости ПРС зарегистрированы в Иране — до 1,53 случая на 100 000 детей в 2015—2000 гг. [33]. В Южной Америке распространенность ПРС также оставалась достаточно высокой [34]. Сохраняется высокая распространенность и заболеваемость ПРС в Кувейте [35] и ОЭА (Абу-Даби) [36].

В России анализ проводился в основном на базе региональных центров в Москве, Ярославле, Казани и других городах и не публиковался в международных журналах. По-

Таблица 2. Эпидемиологические характеристики ПРС в некоторых исследованиях, опубликованных с 2017 по 2025 г.

Table 2. Epidemiological characteristics of PRS in some studies published from 2017 to 2025

Авторы	Год публикации	Страна	Возраст	Распространенность	Заболеваемость
Yearwood С. и соавт. [24]	2023	Канада	до 18	2,84**	0,47**
				3,41**	0,57**
Frahm N. и соавт. [25]	2021	Германия	до 18	5,4*	—
			15—17	22,7*	—
			до 14	1,7*	—
Brola W. и соавт. [26]	2022	Польша	до 18	5,19*	0,77*
Lin W.S. и соавт. [27]	2020	Китай (Тайвань)	до 18	0,52*	—
Cheong W.L. и соавт. [29]	2018	Ю. Корея	до 18	3,0*	—
Kim J.E. и соавт. [30]	2020	Ю. Корея	до 18	3,23*	0,5*
Woo H. и соавт. [31]	2024	Ю. Корея	до 18	0,21**	0,55**
				3,61*	—
Yoon H.H. и соавт. [32]	2021	Ю. Корея	до 18	2,9*	—
Nasehi M.M. и соавт. [33]	2022	Иран	до 18	—	1,53*
Cerqueira Pinto S.C. и соавт. [34]	2019	Бразилия	до 18	2,5*	—
Ben Achour N. и соавт. [28]	2017	Тунис	до 18	0,52*	—
Ismail F.Y. и соавт. [36]	2018	ОЭА (Абу-Даби)	10—14	—	2,3*
			15—19	—	7,2*
Alroughani R. и соавт. [35]	2025	Кувейт	до 18	6,3*	—
Смагина И.В. и соавт. [37]	2021	Россия (Алтайский край)	до 18	3,3*	0,15**

следнее исследование проведено на базе центра РС в Барнауле (КГБУЗ «Краевая клиническая больница»), отмечена высокая распространенность ПРС (на 2018 г.) — 3,4 [37].

Проведенный в 2021 г. метаанализ всех ранее опубликованных данных выявил в общей сложности 2965 публикаций по ПРС, из которых 187 подходили для первичного анализа [38]. В результате только 18 исследований были включены в метаанализ. Региональные эпидемиологические оценки были получены для Северной Америки, Европы, Ближнего Востока и Азии. Данные по конкретным странам были доступны для Канады, США, Германии, Исландии, Нидерландов, Сардинии, Словении, ОАЭ, Ирана, Израиля, Иордании, Кувейта, Туниса, Тайваня и Японии. Общая заболеваемость варьировала от 0,05 до 2,85, а глобальная заболеваемость составила 0,87 (95% ДИ 0,35—1,40) на 100 000 человек в год. Общая распространенность варьировала от 0,69 до 26,92 на 100 000 человек, а общая глобальная распространенность, по расчетам, составила 8,11 (95% ДИ 2,28—13,93) на 100 000 человек. Этот первый метаанализ данных по эпидемиологии ПРС показал увеличение заболеваемости и распространенности практически во всех регионах. К заметным пробелам глобального анализа относится отсутствие данных о распространенности РС у детей в других крупных регионах мира, таких как большинство стран Африки и Южной Америки, а также Россия и Австралия [38].

По данным анализа при подготовке Атласа по РС, в 2020—2022 гг. предполагаемая глобальная распространенность (грубая) составила 2,53 (95% ДИ 2,51—2,56) на 100 000, скорректированный показатель распространенности составил 1,48 (95% ДИ 1,45—1,51) на 100 000 [39]. Среди сложностей в проведении эпидемиологических исследований при ПРС:

- оценка данных в подгруппах с разными возрастными рамками, которые использовались в эпидемиологических исследованиях, чаще до 18 лет, но есть и до 15 лет, до 16 лет, однако в последнее время все учитывают ПРС как начало РС в возрасте до 18 лет;
- основной объем данных поступает из специализированных неврологических центров, занимающихся диагностикой и терапией РС, что является основой для селекционной ошибки;
- специализированный сбор данных о ПРС в клиниках общего профиля снижает показатели, которые могут быть получены при популяционных эпидемиологических исследованиях, из-за неуточненных и «смежных» диагнозов;

- технические особенности сбора и анализа информации, например расчеты на 100 000 педиатрического или 100 000 всего населения;
- используемые диагностические критерии (для всего РС, для ПРС, принятые в страховых компаниях и т.д.), но сейчас, в критериях Макдональда 2024 г., уточнены единые критерии для РС в любом возрасте (с комментариями для ПРС и для начала РС в возрасте старше 50 лет), что исключает использование критериев ПРС 2013 г. [40].

Пути решения проблем при проведении эпидемиологических исследований при ПРС:

- создание национального и региональных регистров ПРС по единым диагностическим критериям Макдональда 2024 г.;
- проведение локальных популяционных эпидемиологических исследований в ограниченной популяции, анализируя спорные случаи, с неясными диагнозами и т.д.

Общим заключением является увеличение распространенности ПРС во всем мире. Все чаще стали сообщать о радиологически изолированном синдроме (РИС), предболезни для РС, в педиатрической популяции [41]. Недавний системный анализ публикаций о бремени ПРС показал нарастающее влияние ПРС на разные социальные системы, включая экономическое и гуманитарное бремя ПРС [42]. Этот обзор показывает, что использование ресурсов здравоохранения и затраты на них очень высоки в этой популяции и пациенты сообщают о снижении качества жизни и значительной усталости по сравнению со здоровыми детьми и подростками. Это снижение здоровья и увеличение экономического бремени у детей и подростков может иметь более серьезные последствия, чем у пожилых пациентов [41]. Дети данного возраста уже сталкиваются с проблемами, характерными для этого сложного этапа развития, бремя, скорее всего, ляжет на всю семью, а не на одного пациента, и последствия могут повлиять на потенциал ребенка в отношении будущих достижений. Расширение возможностей терапии, включая финголимод и офатумумаб, позволит своевременно контролировать патологический процесс [43].

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author declares no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Boyko A, Vorobeychik G, Paty D, et al. University of British Columbia MS clinic neurologists. early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*. 2002;2002;59(7):1006-10. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.7.1006>
2. Bigi S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol*. 2012;27:1378-1383. <https://doi.org/10.1177/0883073812452784>
3. Tenenbaum S. Multiple sclerosis in childhood and adolescence. *J Neurol Sci*. 2011;311(Suppl 1):S53-S57. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(11\)70010-7](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(11)70010-7)
4. Бойко А.Н., Быкова О.В., Сиверцева С.А. *Рассеянный склероз у детей и подростков (клиника, диагностика, лечение)*. М.: МИА; 2016:404. ISBN 978-5-9986-0282-5.
5. Boyko AN, Bykova OV, Severtseva SA. *Multiple sclerosis in children and adolescents (clinic, diagnosis, treatment)*. Moscow: MIA; 2016:404. ISBN 978-5-9986-0282-5. (In Russ.).
5. Prajwal P, Inban P, Natarajan B, et al. Remyelination in multiple sclerosis, along with its immunology and association with gut dysbiosis, lifestyle, and environmental factors. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(9):4417-4424. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001127>
6. Ow N, Mozafarinia M, Mayo NE. Quality of life measures in pediatric multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(9):1051-1058. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14870>
7. Broła W, Steinborn B. Pediatric multiple sclerosis — current status of epidemiology, diagnosis and treatment. *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54(6):508-517. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2020.0069>

8. Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurology*. 2018;18:27. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1026-3>
9. Paty D, Boyko A, Bykova O, et al. Natural history of multiple sclerosis in children: comparison of the data from Moscow and Vancouver. *Rev Neurol*. 2000;156(Supl.3):3S145
10. Gusev E, Boyko A, Bykova O, et al. The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vancouver. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104:203-207.
11. Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, et al. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. *Neurology*. 2009;72(3):232-239. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000339482.84392.bd>
12. Marrie RA, Yu N, Blanchard J, et al. The rising prevalence and changing age distribution of multiple sclerosis in Manitoba. *Neurology*. 2010;74(6):465-471. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c6fec0>
13. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol*. 2011;10(5):436-45. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70045-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70045-X)
14. Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, et al. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler*. 2009;15(5):627-31. <https://doi.org/10.1177/1352458508101933>
15. Yeh EA, Chitnis T, Krupp L, et al; US Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers of Excellence. Pediatric multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(11):621-631. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.158>
16. Pohl D, Hennemuth I, von Kries R, et al. Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: results of a nationwide survey. *Eur J Pediatr*. 2007;166(5):405-12. <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0249-2>
17. Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J, et al. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture — new insights from the nationwide German surveillance (2009-2011). *Eur J Neurol*. 2014;21(4):654-9. <https://doi.org/10.1111/ene.12371>
18. Nicoletti A, Rascunà C, Boumediene F, et al. Incidence of multiple sclerosis in the province of Catania. A geo-epidemiological study. *Environ Res*. 2020;182:109022. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.109022>
19. Dell'Avvento S, Sotgiu MA, Manca S, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in the pediatric population of Sardinia, Italy. *Eur J Pediatr*. 2016;175(1):19-29. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2588-3>
20. Ghezzi A, Banwell B, Boyko A, et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult Scler*. 2010;16(10):1258-1267.
21. Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, et al. Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan. *Brain Dev*. 2010;32(6):454-462. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.10.006>
22. Inaloo S, Haghbin S, Moradi M, et al. Acquired CNS Demyelinating Syndrome in Children Referred to Shiraz Pediatric Neurology Ward. *Iran J Child Neurol*. 2014;8(2):18-23.
23. Alroughani R, Akhtar S, Ahmed SF, et al. Incidence and prevalence of pediatric onset multiple sclerosis in Kuwait: 1994-2013. *J Neurol Sci*. 2015;353(1-2):107-10. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.04.025>
24. Yearwood C, Wilbur C. Trends in the Epidemiology and Treatment of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis in Alberta, Canada. *J Child Neurol*. 2023;38(5):321-328. <https://doi.org/10.1177/08830738231176588>
25. Frahm N, Peters M, Bätzing J, et al. Holstiege Prevalence of pediatric multiple sclerosis in Germany: A nationwide population-based analysis. *Eur J Neurol*. 2021;28(9):3173-3176. <https://doi.org/10.1111/ene.15015>
26. Broła W, Steinborn B, Niewada M, et al. Pediatric-onset multiple sclerosis in Poland: A registry-based retrospective cohort study. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;57:103344. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103344>
27. Lin WS, Wang HP, Chen HM, et al. Epidemiology of pediatric multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and optic neuritis in Taiwan. *J Neurol*. 2020;267(4):925-932. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09647-9>
28. Ben Achour N, Rebai I, Raddadi S et al. Pediatric Multiple Sclerosis in Tunisia: A Retrospective Study over 11 Years. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4354826. <https://doi.org/10.1155/2017/4354826>
29. Cheong WL, Mohan D, Warren N, et al. Multiple Sclerosis in the Asia Pacific Region: A Systematic Review of a Neglected Neurological Disease. *Front Neurol*. 2018;9:432. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00443>
30. Kim JE, Park SH, Han K, et al. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis in Korea. *Mult Scler*. 2020;26:1837-1844. <https://doi.org/10.1177/1352458519888609>
31. Woo H, Hwang J, Choi SA, et al. Epidemiology and Healthcare Utilization in Pediatric Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica: A Nationwide Population-Based Study in South Korea (2016-2020). *Children (Basel)*. 2024;11(5):553. <https://doi.org/10.3390/children11050553>
32. Yoon HH, Park JY, Kim SY, et al. Epidemiology of Demyelinating Diseases in Korean Pediatric Patients. *J Child Neurol*. 2021;36(2):141-147. <https://doi.org/10.1177/0883073820959543>
33. Nasehi MM, Nikkha A, Moosazadeh M, et al. Incidence of Pediatric Multiple Sclerosis in Iran within 2000-2019. *Iran J Child Neurol*. 2022;16(1):31-38. <https://doi.org/10.22037/ijcn.v16i1.35572>
34. Cerqueira Pinto SC, Ferreira Vasconcelos CC, Aurenção JCK, et al. Pediatric Multiple Sclerosis in Rio de Janeiro: Secondary Progression and Disability. *Pediatr Neurol*. 2019;94:48-54. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.12.015>
35. Alroughani R, AlMojel M, Qasem D, et al. Pediatric onset multiple sclerosis in Kuwait. *Clin Neurol Neurosurg*. 2025;248:108643. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2024.108643>
36. Ismail FY, Gordon-Lipkin E, Huether K, et al. Pediatric Multiple Sclerosis in the United Arab Emirates: Characteristics from a Multicenter Study and Global Comparison. *J Child Neurol*. 2018;33(6):422-427. <https://doi.org/10.1177/0883073818759103>
37. Смагина И.В., Ельчанинова Е.Ю. Рассеянный склероз в Алтайском крае: результаты проспективного эпидемиологического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(2-2):7-11. Smagina IV, Yelchaniyina EYu. Multiple sclerosis in the Altai Territory: results of a prospective epidemiological study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(2-2):7-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119227>
38. Yan K, Balijepalli C, Desai K, et al. Epidemiology of pediatric multiple sclerosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;44:102260. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102260>
39. Gombolay G, Johnson L, King R, et al. Worldwide epidemiology of paediatric multiple sclerosis: data from the Multiple Sclerosis International Federation Atlas of MS, third edition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2025;jnnp-2024-335175. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2024-335175>
40. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013;19(10):1261-7. <https://doi.org/10.1177/1352458513484547>
41. Bower A, Makhani N. Radiologically Isolated Syndrome and the Multiple Sclerosis Prodrome in Pediatrics: Early Features of the Spectrum of Demyelination. *Semin Pediatr Neurol*. 2023;46:101053. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2023.101053>
42. Greene N, Araujo L, Campos C, et al. The Economic and Humanistic Burden of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *J Health Econ Outcomes Res*. 2022;9(2):103-114. <https://doi.org/10.36469/001c.37992>
43. Chitnis T, Arnold DL, 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):1017-1027. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800149>

Поступила 18.06.2025

Received 18.06.2025

Принята к печати 25.06.2025

Accepted 25.06.2025

Особенности клинического течения рассеянного склероза как фактор стойкой утраты трудоспособности

© Г.М. ШАРАФУТДИНОВА, Ф.А. ХАБИРОВ, Д.И. МАРАПОВ, Т.И. ХАЙБУЛЛИН

Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Казань, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние клинических факторов на инвалидизацию больных рассеянным склерозом (РС) по материалам Республики Татарстан.

Материал и методы. Материалом исследования явились данные о пациентах, содержащиеся в региональном регистре больных РС Республики Татарстан, вводимом на базе Республиканского клинико-диагностического центра по демиелинизирующим заболеваниям Министерства здравоохранения Республики Татарстан. Из 2673 пациентов с подтвержденным диагнозом РС инвалидность была у 749 (28,0%), в том числе III группа инвалидности — у 299 (11,2%), II группа инвалидности — у 267 (10,0%), I группа инвалидности — у 183 пациентов (6,8%).

Результаты. Установлено, что инвалидизация больных РС зависит от различных клинических факторов, таких как нозологическая форма РС, варианты дебюта, значения по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS) при включении в регистр, наличия получаемого лечения препаратами, изменяющих течение РС — ПИТРС. Пациенты с вторично-прогрессирующим или первично-прогрессирующим РС, со стертой симптоматикой в дебюте заболевания, не получающие лечение ПИТРС, с исходными баллами EDSS на момент включения в регистр выше трех, имеют более высокий риск инвалидизации.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют важность своевременного обращения за медицинской помощью и получения пациентами с РС специфического лечения с целью сохранения трудоспособности и активной жизни, значительного увеличения сроков развития тяжелых нарушений здоровья. Стойкий характер нарушения трудоспособности больных с РС, высокая степень инвалидизации больных (более ¼ части заболевших РС) указывает на актуальность дальнейшего изучения факторов, влияющих на возникновение и развитие инвалидности у данного контингента больных.

Ключевые слова: рассеянный склероз, стойкая нетрудоспособность, клинические факторы, инвалидность, лечение, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза.

Информация об авторах:

Шарафутдинова Г.М. — <https://orcid.org/0000-0003-0857-8934>

Хабиров Ф.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>

Марапов Д.И. — <https://orcid.org/0000-0003-2583-0599>

Хайбуллин Т.И. — <https://orcid.org/0000-0002-5009-6683>

Автор, ответственный за переписку: Шарафутдинова Г.М. — e-mail: guzel29@mail.ru

Как цитировать:

Шарафутдинова Г.М., Хабиров Ф.А., Марапов Д.И., Хайбуллин Т.И. Особенности клинического течения рассеянного склероза как фактор стойкой утраты трудоспособности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(7 вып. 2):39–44. <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507239>

Features of the clinical course of multiple sclerosis as a factor in persistent disability

© G.M. SHARAFUTDINOVA, F.A. KHABIROV, D.I. MARAPOV, T.I. KHAYBULLIN

Kazan State Medical Academy, branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia

Abstract

Objective. To study the effect of clinical factors on the disability of multiple sclerosis (MS) patients based on the data from the Republic of Tatarstan.

Materials and methods. The study was based on the patient data from the regional register of patients with MS of the Republic of Tatarstan maintained at the Republican Clinical Diagnostic Center for Demyelinating Diseases of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. Of the 2,673 patients with a confirmed MS diagnosis, 749 (28.0%) had disabilities, including 299 (11.2%) with disability group III, 267 (10.0%) with disability group II, and 183 (6.8%) with disability group I.

Results. It has been established that the disability of MS patients depends on various clinical factors, such as the nosological form of MS, onset variants, values of the Extended Disability Rating Scale (EDSS) at the time of inclusion in the register, and the availability of treatment with multiple sclerosis disease-modifying drugs (MSDMD). Patients with secondary-progressive or primary-pro-

gressive MS, with slight symptoms at the onset of the disease, not receiving MSDMD treatment, and with baseline EDSS scores over 3 at the time of inclusion in the register have a higher risk of disability.

Conclusion. The obtained results demonstrate the importance of timely access to medical care and specific treatment for patients with MS to preserve their working capacity and active life and significantly delay severe health disorders. The persistent nature of disability in patients with MS and the high rate of disability in patients (more than 1/4 of those with MS) indicates the relevance of further study of the factors influencing the occurrence and development of disability in this group of patients.

Keywords: multiple sclerosis, persistent disability, clinical factors, disability, treatment, multiple sclerosis disease-modifying drugs.

Information about the authors:

Sharafutdinova G.M. — <https://orcid.org/0000-0003-0857-8934>

Khabirov F.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>

Marapov D.I. — <https://orcid.org/0000-0003-2583-0599>

Khaibullin T.I. — <https://orcid.org/0000-0002-5009-6683>

Corresponding author: Sharafutdinova G.M. — e-mail: guzel29@mail.ru

To cite this article:

Sharafutdinova GM, Khabirov FA, Marapov DI, Khaibullin TI. Features of the clinical course of multiple sclerosis as a factor in persistent disability. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(7 вып 2):39–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507239>

Рассеянный склероз (РС) — наиболее частая причина социальной дезадаптации и тяжелой инвалидности у неврологических больных молодого возраста [1, 2]. Инвалидность вследствие РС наступает рано (в 30% случаев в течение первых двух лет от начала заболевания) [1]. При естественном течении заболевания у половины пациентов, не получавших иммуномодулирующую терапию, в среднем через 10 лет после установления диагноза наблюдается потеря трудоспособности, через 15 лет они нуждаются в использовании вспомогательных средств передвижения, после 25 лет теряется возможность самостоятельной ходьбы [3, 4]. В результате анализа сроков стойкой утраты трудоспособности и влияющих на них факторов у больных РС в популяции Амурской области, по данным В.Н. Карнаух, было выявлено, что в течение первых 5 лет от начала заболевания 42,6% пациентов утрачивают трудоспособность, а в течение первых 10 лет — 71,8% [5].

Препараты ПИТРС, изменяющие течение РС, показали свою эффективность на ранних стадиях ремиттирующей формы заболевания, в меньшей степени — при прогрессирующей РС и на поздних стадиях, но ни один вид терапии не продемонстрировал обратного развития или замедления прогрессирования РС спустя длительный промежуток времени [3, 6]. В исследовании Е.В. Ивановой и соавт. [7] проведен анализ структуры и динамики общей инвалидности вследствие РС в Уфе за 2010–2016 гг. Стойкую нетрудоспособность имели 48,5% больных РС, из них 72% — в трудоспособном возрасте. У большинства инвалидов (в 57% случаев) отмечено вторично-прогрессирующее течение заболевания [7]. Средние оценки по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (*англ.*: Expanded Disability Status Scale, EDSS) у инвалидов III группы составили 4,17±0,7 балла, II группы — 5,3±0,75 балла, I группы — 6,4±0,45 балла [8].

В.Г. Помников и соавт. [9] провели анализ структуры и динамики первичной инвалидности вследствие РС в городе Санкт-Петербурге за 2016–2018 гг.: III группа инвалидности установлена у 74,2% пациентов, II группа — у 21,2%, I группа — у 3,2% (оставшиеся 1,4% приходятся на детей-инвалидов). Среди впервые признанных инвалидами преобладали лица трудоспособного возраста (26–45 лет вклю-

чительно) — 58,6%. Авторы отмечают, что РС является наиболее частой причиной инвалидности неврологических больных молодого возраста, что делает его важнейшей медико-социальной и экономической проблемой [9]. Несмотря на определенное внимание к вопросам стойкой нетрудоспособности среди пациентов с РС, в доступной научной литературе, на наш взгляд, в недостаточной мере представлены сведения о клинических факторах инвалидизации больных РС. Кроме того, в публикациях отсутствуют данные о частоте инвалидов среди больных РС в Республике Татарстан.

Цель исследования — изучение влияния клинических факторов на инвалидизацию больных РС по материалам Республики Татарстан.

Материал и методы

Материалом исследования явились данные, содержащиеся в региональном регистре больных РС Республики Татарстан, ведущемся на базе Республиканского клинико-диагностического центра по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Республики Татарстан (РКДЦ ДЗ МЗ РТ), и базе данных для определения факторов риска неблагоприятных исходов при РС, которая содержит данные пациентов, полученные в ходе анкетирования и изучения медицинской документации [10]. В исследуемую когорту были сплошным методом включены 2673 пациента, взятые на учет по поводу РС с июня 2006 г. по декабрь 2022 г. Среди них было 835 мужчин (31,2%) и 1838 женщин (68,8%). Медиана возраста пациентов на момент включения в регистр составила 34 (Q₁–Q₃: 26–45) года.

В качестве потенциальных факторов инвалидизации были рассмотрены клинические (нозологическая форма РС, локализация нарушений в дебюте заболевания, оценка состояния пациентов по шкале EDSS) и медико-организационные (назначение ПИТРС) факторы.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.3 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью

Таблица 1. Анализ распределения больных РС по наличию и группам инвалидности в зависимости от формы РС, n (%)
Table 1. Analysis of the distribution of MS patients by disability presence and groups depending on the MS type, n (%)

Показатель	Категория	Диагноз			p
		ВПРС	ППРС	РРС	
Наличие инвалидности	Инвалиды	477 (54,6)	60 (43,8)	212 (12,7)	<0,001* $p_{\text{ВПРС-ППРС}}=0,018^*$ $p_{\text{ВПРС-РРС}}<0,001^*$ $p_{\text{ППРС-РРС}}<0,001^*$
	Неинвалиды	396 (45,4)	77 (56,2)	1451 (87,3)	
Группа инвалидности	I	155 (17,8)	24 (17,5)	4 (0,2)	
	II	204 (23,4)	25 (18,2)	38 (2,3)	
	III	118 (13,5)	11 (8,0)	170 (10,2)	
	Без инвалидности	396 (45,4)	77 (56,2)	1451 (87,3)	

Примечание. ВПРС — вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, ППРС — первично-прогрессирующий рассеянный склероз, РРС — ремитирующий рассеянный склероз. * — различия статистически значимы ($p<0,05$).

Note. ВПРС — secondary progressive multiple sclerosis, ППРС — primary progressive multiple sclerosis, РРС — remitting multiple sclerosis. * — statistically significant differences ($p<0,05$).

критерия Колмогорова—Смирнова. В связи с отсутствием нормального распределения описательная статистика количественных показателей выполнялась путем расчета медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 — Q_3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%). Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U -критерия Манна—Уитни, сравнение трех и более групп — с помощью критерия Краскела—Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) или точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Также в качестве количественной меры связи категориальных признаков рассчитывалось отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона, апостериорные сравнения — с помощью критерия χ^2 с поправкой Холма. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Из 2673 пациентов с подтвержденным диагнозом РС наличие инвалидности отмечалось у 749 (28,0%), в том числе III группа инвалидности — у 299 (11,2%), II группа инвалидности — у 267 (10,0%), I группа инвалидности — у 183 (6,8%) пациентов. При сравнении частоты наличия инвалидности в зависимости от нозологической формы РС нами были установлены статистически значимые различия ($p<0,001$). Парные сравнения позволили выявить статистически значимые различия инвалидизации во всех случаях. При этом наибольшая частота инвалидов отмечалась среди пациентов с вторично-прогрессирующим РС (ВПРС) — в 54,6% случаев, реже инвалидами становились пациенты с первично-прогрессирующим РС (ППРС) — в 43,8% случаев, наименьшей инвалидизацией отличались пациенты с ремитирующим РС (РРС) — 12,7% (табл. 1).

Также наблюдались статистически значимые различия структуры пациентов по группам инвалидности в зависимости от формы РС ($p<0,001$). Апостериорные сравнения показали, что при ВПРС и ППРС доля пациентов с I—II группами инвалидности значительно превышала аналогичный показатель среди пациентов с РТ (41,2 и 35,7% по сравнению с 2,5% соответственно, $p<0,001$ в обоих случаях), тогда как различия структуры пациентов с РС по группам инвалидности между ВПРС и ППРС оказались статистически незначимыми.

Далее был выполнен анализ инвалидизации пациентов с РС в зависимости от локализации нарушений в дебюте заболевания (табл. 2). Данные об этом параметре были доступны только для части исследуемой когорты.

Исходя из полученных данных, частота случаев инвалидности статистически значимо снижалась при выявлении в дебюте РС нарушений со стороны черепных нервов, поражения зрительного нерва, нарушений координации (поражения мозжечка), поражения пирамидных путей, а также иных нарушений (во всех случаях $p<0,001$). В наибольшей степени различия были выражены для нарушений со стороны черепных нервов: доля инвалидов среди пациентов, отмечавших в дебюте РС такие проявления, составляла 29,4%, тогда как при отсутствии этой симптоматики была выше на 33,1%, составляя 62,5%. При наличии поражения зрительного нерва в дебюте РС частота инвалидизации составляла 33,8%, при его отсутствии достигала 55,9%. При нарушениях координации и симптомах нарушений пирамидных путей частота инвалидизации снижалась на 13,3 и 11,6% соответственно. Следует отметить, что при наличии в дебюте заболевания нарушений чувствительности, нарушений функций тазовых органов или изменений интеллекта частота инвалидизации несколько возрастала, однако различия были статистически незначимы ($p>0,05$). В данном случае, вероятно, следует говорить о тяжелых нарушениях здоровья, которые сами по себе могли являться причиной инвалидности.

Одним из вопросов настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи инвалидизации пациентов с РС с назначением специфического лечения ПИТРС. В исследуемой когорте доля пациентов, которым были назначены ПИТРС, составляла 78,7% ($n=2104$). Сравнение ча-

Таблица 2. Анализ наличия инвалидности в зависимости от локализации нарушений в дебюте РС, n (%)

Table 2. Analysis of the disability rate depending on the localization of disorders at the MS onset, n (%)

Варианты нарушений	Частота инвалидизации		p
	Наличие нарушений	Отсутствие нарушений	
Нарушения черепных нервов	100/340 (29,4)	616/986 (60,6)	<0,001*
Поражение зрительного нерва	97/287 (33,8)	619/1107 (55,9)	<0,001*
Нарушения координации (поражение мозжечка)	173/414 (41,8)	543/986 (55,1)	<0,001*
Симптомы поражения пирамидных путей	306/761 (40,2)	410/791 (51,8)	<0,001*
Изменения интеллекта	6/8 (75,0)	710/1250 (56,8)	0,478
Нарушения функций тазовых органов	19/28 (67,9)	697/1230 (56,7)	0,237
Нарушения чувствительности	152/253 (60,1)	564/1005 (56,1)	0,256
Иные нарушения	22/83 (26,5)	694/1175 (59,1)	<0,001*

Примечание. Здесь и в табл. 3 и 4: * — различия статистически значимы ($p < 0,001$)

Note. Here and in table 3 and 4: * — statistically significant differences ($p < 0,001$).

Таблица 3. Анализ наличия инвалидности в зависимости от назначения ПИТРС, n (%)

Table 3. Analysis of the disability rate depending on the MSDMD use, n (%)

Показатель	Категория	ПИТРС		p
		Назначены	Не назначены	
Наличие инвалидности	Инвалиды	599 (28,5)	150 (26,4)	0,321
	Неинвалиды	1505 (71,5)	419 (73,6)	
Группа инвалидности	I	103 (4,9)	80 (14,1)	<0,001*
	II	223 (10,6)	44 (7,7)	
	III	273 (13,0)	26 (4,6)	
	Без инвалидности	1505 (71,5)	419 (73,6)	
Итого:		2104 (100,0)	569 (100,0)	

Примечание. ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза.

Note. ПИТРС — drugs that modify the course of multiple sclerosis.

стоты наличия инвалидности и распределения пациентов по группам стойкой нетрудоспособности в зависимости от назначения ПИТРС представлено в табл. 3.

Исходя из представленных данных, частота инвалидов среди пациентов с РС в зависимости от назначения ПИТРС не имела статистически значимых различий ($p = 0,321$). Доля инвалидов при получении ПИТРС составляла 28,5%, а среди пациентов, не получавших ПИТРС, была только на 2,1% ниже, составляя 26,4%. Были установлены статистически значимые различия структуры пациентов с РС по группам инвалидности в зависимости от назначения ПИТРС ($p < 0,001$). В группе пациентов, которым была назначена ПИТРС, отмечалось существенное снижение частоты инвалидов I группы до 4,9% по сравнению с группой пациентов, которые не получали ПИТРС (14,1%). Напротив, доля пациентов с более легкими II и III группами инвалидности при назначении ПИТРС увеличивалась до 23,6%, тогда как при отсутствии специфического лечения она достигала всего 12,3%.

Дополнительно было проведено сравнение доли инвалидов I группы среди всех пациентов с инвалидностью в зависимости от назначения ПИТРС. В группе получавших ПИТРС показатель составил 17,2%, или 103 случая из 599, тогда как при отсутствии назначения ПИТРС доля инвалидов I группы была более чем в 3 раза выше, со-

ставляя 53,3% (80 случаев из 150). Вероятность получения I группы для инвалидов в случае получения ПИТРС были в 5,503 раза ниже, чем при отсутствии специфической терапии (ОШ=0,182; 95% ДИ 0,124—0,267).

Еще одним клиническим фактором, взаимосвязь которого с инвалидизацией пациентов с РС и распределением по группам инвалидности была изучена в рамках настоящего исследования, явилась оценка состояния пациентов по EDSS на момент включения в регистр в зависимости от наличия инвалидности (табл. 4).

При сравнении результатов оценки по шкале EDSS на момент включения в регистр у инвалидов и неинвалидов были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Также отмечались статистически значимые различия оценок по EDSS в зависимости от группы инвалидности ($p < 0,001$), причем статистически значимые различия были во всех сравниваемых парах ($p < 0,001$). Полученные результаты обусловлены существенным увеличением оценок по EDSS среди пациентов с инвалидностью по сравнению с отсутствием инвалидности (медианы оценок составляли 4 и 2 балла соответственно). Наивысшие значения медианы показателя отмечались среди инвалидов I группы (5,5 балла), при II группе инвалидности снижались до 4 баллов, при III группе — до 3 баллов.

Таблица 4. Анализ оценок по EDSS на момент включения пациента в региональный регистр в зависимости от наличия и группы инвалидности**Table 4. Analysis of EDSS scores at the time of inclusion of the patient in the regional registry, depending on the disability presence and group**

Показатель	Категория	Исходные оценки по EDSS, баллы			p
		Me	Q ₁ —Q ₃	N	
Наличие инвалидности	Инвалиды	4,0	2,5—5,0	737	<0,001*
	Неинвалиды	2,0	1,5—3,5	1859	
Группа инвалидности	I	5,5	4,0—6,5	174	<0,001*
	II	4,0	3,0—5,0	265	$p_{II-I} < 0,001^*$
	III	3,0	2,0—4,0	298	$p_{III-I} < 0,001^*$
	Без инвалидности	2,0	1,5—3,5	1859	$p_{Б/И-I} < 0,001^*$
					$p_{III-II} < 0,001^*$
					$p_{Б/И-II} < 0,001^*$
					$p_{Б/И-III} < 0,001^*$

Обсуждение

Проведенное нами исследование показало, что среди пациентов с РС, взятых на учет в Республиканском клиничко-диагностическом центре по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Республики Татарстан в период с июня 2006 г. по декабрь 2022 г., доля инвалидов составляла 28,0%. Преобладающей категорией были инвалиды III группы, доля которых среди всех пациентов с РС составляла 11,2%, инвалиды II и I группы инвалидности встречались несколько реже (в 10,0 и 6,8% случаев соответственно).

При оценке взаимосвязи наличия инвалидности с различными клиническими факторами было выявлено статистически значимое увеличение инвалидизации среди пациентов с ВПРС и ППРС по сравнению с РРС. Кроме того, ВПРС и ППРС отличались статистически значимым преобладанием в структуре пациентов инвалидов I—II группы по сравнению с РРС. Наблюдаемые различия могут быть обусловлены наименее тяжелым течением заболевания при РРС, отличающейся благоприятным клиническим прогнозом по сравнению с формами, сопровождающимися прогрессированием симптоматики.

Нами было установлено, что доля инвалидов была статистически значимо ниже у пациентов с преобладанием в дебюте РС нарушений со стороны черепных нервов, поражения зрительного нерва, нарушений координации (поражения мозжечка), поражения пирамидных путей, а также иных нарушений, что позволяет отнести такую симптоматику к факторам, снижающим риск инвалидизации. Наблюдаемые различия могут объясняться положительной ролью выраженной симптоматики в дебюте заболевания, приводящей к сокращению сроков обращения пациентов с РС за квалифицированной медицинской помощью и получения необходимого лечения, предотвращающего наступление инвалидности. Напротив, стертая симптоматика в дебюте РС приводила к затягиванию сроков обращения к врачу, что впоследствии могло приводить к развитию стойкой утраты трудоспособности.

Фактором, снижающим риск получения наиболее тяжелой I группы инвалидности без существенного влияния на частоту инвалидизации в целом, явилось назначение специфической терапии. Согласно полученным нами данным, отсутствие назначения ПИТРС более чем в 3 раза увеличивало долю инвалидов I группы среди пациентов с РС.

Полученные нами результаты подтверждают важность получения пациентами с РС специфического лечения с целью сохранения трудоспособности и активной жизни, значительного увеличения сроков развития тяжелых нарушений здоровья. Была отмечена взаимосвязь инвалидизации пациентов с РС и их распределения по группам инвалидности с оценками по EDSS на момент включения в регистр. Медиана показателя составляла у пациентов без инвалидности 2 балла, тогда как среди всех инвалидов увеличивалась до 4 баллов. Также отмечались статистически значимо более высокие оценки у инвалидов I и II группы по сравнению с инвалидами III группы. Различия оценок по EDSS на момент постановки пациента на учет по поводу РС позволяют рассматривать данный показатель в качестве прогностического фактора развития стойкой утраты трудоспособности: по нашим данным, значения оценок выше 3 баллов могут свидетельствовать о повышенном риске инвалидизации, что согласуется с данными отечественных исследований.

Заключение

Установлено, что инвалидизация больных РС и тяжесть стойкой утраты трудоспособности зависит как от различных клинических факторов, среди которых нозологическая форма РС, варианты дебюта заболевания, оценка состояния по EDSS на момент постановки на учет, так и от медико-организационных, к которым относится назначение пациентам ПИТРС. Риск инвалидизации увеличивался у пациентов с ВПРС или ППРС, со стертой симптоматикой в дебюте заболевания и с оценками по EDSS на момент включения в регистр выше 3 баллов. Наличие ВПРС и ППРС, высокие оценки по EDSS, а также отсутствие назначения ПИТРС являются факторами развития более тяжелых нарушений здоровья, увеличивающими риск получения I или II группы инвалидности.

РРС, выраженная симптоматика в дебюте заболевания, в том числе наличие нарушений со стороны черепных нервов, поражения зрительного нерва, нарушений координации (поражения мозжечка), поражения пирамидных путей или иных расстройств, а также низкие исходные оценки по EDSS, назначение ПИТРС сопровождалось снижением риска инвалидизации либо установлением наименее тяжелой степени утраты трудоспособности, соответствующей III группе инвалидности.

Полученные нами данные об относительно высокой инвалидизации больных с РС в Республике Татарстан (более ¼ части больных, находящихся на учете в региональном регистре) обуславливают актуальность дальнейшего изучения факторов стойкой утраты трудоспособности

в целях повышения качества медицинской помощи, оказываемой при РС.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Крицкая Л.А., Помников В.Г., Сенькина А.Г. Особенности формирования индивидуальной программы реабилитации при рассеянном склерозе. *Российский медицинский журнал*. 2021;27(3):265-271. Kritskaya LA, Pomnikov VG, Sen'kina AG. Aspects of the formation of an individual rehabilitation program in multiple sclerosis. *Rossiiskij Medicinskij Zhurnal*. 2021;27(3):265-271. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-3-265-271>
2. Бойнова И.В., Самарина Д.В., Каторова А.В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза в Российской Федерации. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;5:139-145. Boynova IV, Samarina DV, Katorova AV, et al. Clinical and epidemiological features of multiple sclerosis in the Russian Federation. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2022;5:139-145. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.32006>
3. Помников В.Г., Сенькина А.Г., Крицкая Л.А. и др. Клинико-функциональная характеристика рассеянного склероза с использованием принципов Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, возможности применения. *Неврологический журнал*. 2018;23(3):144-150. Pomnikov VG, Senkina AG, Kritskaya LA, et al. Clinical and functional characteristics of multiple sclerosis using the principles of the International Classification of functioning, disability and health, possible applications. *Nevrologicheskij Zhurnal*. 2018;23(3):144-150. (In Russ.).
4. Cohen JA, Rudick RA Multiple Sclerosis Therapeutics. 3rd Ed. LA. *Informa Healthcare*; 2007.
5. Карнаух В.Н. Анализ инвалидизации при рассеянном склерозе. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2011;100(1):115-117. Karnauh VN. Analysis of disability in multiple sclerosis. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. 2011;100(1):115-117. (In Russ.).
6. Малик О., Доннелли Э., Барнетт М. Рассеянный склероз: краткий справочник. Пер. с англ. под ред. А.Н. Бойко. М.: Практическая медицина; 2015. 126 с. Malik O, Donnelly E, Barnett M. *Rasseyannyj skleroz: kratkij spravochnik. Per. s angl. pod red. A.N. Boyko*. Moskva: *Prakticheskaya medicina*. 2015. 126 p. (In Russ.).
7. Иванова Е.В., Бахтиярова К.З., Сафронова Е.В. Медико-социальная характеристика больных рассеянным склерозом в Уфе. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2017;20(4):181-184. Ivanova EV, Bakhtiyarova KZ, Safronova EV. Medical and social characteristics of patients with multiple sclerosis in Ufa. *Mediko-Social'naya Ekspertiza i Reabilitaciya*. 2017;20(4):181-184. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1560-9537-2017-20-4-181-184>
8. Иванова Е.В., Бахтиярова К.З., Сафронова Е.В. Анализ первичной инвалидности вследствие рассеянного склероза по городу Уфа за 2010-2016 гг. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2017;20(3):144-147. Ivanova EV, Bakhtiyarova KZ, Safronova EV. Analysis of primary disability due to multiple sclerosis in Ufa for 2010-2016. *Mediko-Social'naya Ekspertiza i Reabilitaciya*. 2017;20(3):144-147. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1560-9537-2017-20-3-144-147>
9. Помников В.Г. Самсоненко О.О., Сенькина А.Г. и др. Рассеянный склероз: анализ первичной инвалидности в Санкт-Петербурге за 2016-2018 годы. *Российский медицинский журнал*. 2020;26(5):279-282. Pomnikov V.G., Samsonenko O.O., Senkina A.G., et al. Multiple sclerosis: an analysis of primary disability in St. Petersburg for 2016-2018. *Rossiiskij Medicinskij Zhurnal*. 2020;26(5):279-282. (In Russ.).
10. Ахмедова Г.М., Марапов Д.И., Хабиров Ф.А. и др. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023621925 Российская Федерация. База данных для определения факторов риска неблагоприятных исходов при рассеянном склерозе: №2023620717; заявл. 20.03.2023; опубли. 09.06.2023. Akhmedova GM, Marapov DI, Khabirov FA et al. Certificate of State registration of the database No. 2023621925 Russian Federation. Database for determining risk factors for adverse outcomes in multiple sclerosis: No. 2023620717; appl. 03/20/2023; publ. 06/29/202. (In Russ.).

Поступила 19.05.2025

Received 19.05.2025

Принята к печати 28.05.2025

Accepted 28.05.2025

Количественный анализ показателей потока цереброспинальной жидкости у пациентов с рассеянным склерозом

© Д.В. НИКИТИН¹, М.Б. ДОЛГУШИН¹, А.Н. БОЙКО^{1,2}, О.В. БОЙКО^{1,2}, Д.В. КАПКАНЕЦ²,
А.В. ДВОРЯНЧИКОВ¹, Р.Т. ТАИРОВА¹

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение изменений количественных показателей интракраниального потока цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у пациентов с рассеянным склерозом (РС) на разных стадиях заболевания с использованием фазово-контрастной (ФК) МРТ.

Материал и методы. В исследование включено 80 пациентов с диагнозом РС (40 — в стадии обострения, 40 — в стадии ремиссии) и 10 здоровых добровольцев. Оценка параметров потока ЦСЖ проводилась с помощью протокола ФК МРТ. Анализировались пиковые скорости, ударный объем, положительный и отрицательный объемы потока через водопровод мозга.

Результаты. В стадии обострения наблюдалось достоверное снижение изучаемых параметров ликвородинамики по сравнению с пациентами в стадии ремиссии и контрольной группой (пиковая положительная скорость в среднем ниже на 35%, пиковая отрицательная скорость ниже на 36%, положительный объем на 49%, отрицательный объем на 37%). В период ремиссии показатели частично восстанавливались, но оставались ниже значений, характерных для здоровых добровольцев.

Заключение. Полученные результаты указывают на значительное нарушение показателей потока ЦСЖ у пациентов с РС в стадии обострения, что может являться потенциальным маркером активности воспалительного процесса. ФК МРТ может использоваться для динамического мониторинга состояния ликвородинамики у пациентов с РС, а также для оценки эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: рассеянный склероз, цереброспинальная жидкость, ликвородинамика, фазово-контрастная МРТ.

Информация об авторах:

Никитин Д.В. — <https://orcid.org/0009-0001-2761-7743>

Долгушин М.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-3930-5998>

Бойко А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Бойко О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7153-5617>

Автор, ответственный за переписку: Никитин Д.В. — e-mail: d.nikitin_ns@mail.ru

Капканец Д.В. — <https://orcid.org/0009-0000-0266-0596>

Дворянчиков А.В. — <https://orcid.org/0009-0009-0678-7821>

Таирова Р.Т. — <https://orcid.org/0000-0002-4174-7114>

Как цитировать:

Никитин Д.В., Долгушин М.Б., Бойко А.Н., Бойко О.В., Капканец Д.В., Дворянчиков А.В., Таирова Р.Т. Количественный анализ показателей потока цереброспинальной жидкости у пациентов с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(7 вып. 2):45–50. <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507245>

Quantitative analysis of cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis patients

© D.V. NIKITIN¹, M.B. DOLGUSHIN¹, A.N. BOYKO^{1,2}, O.V. BOYKO^{1,2}, D.V. KAPKANETS², A.V. DVORYANCHIKOV¹,
R.T. TAIROVA¹

¹Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To study changes in the quantitative indicators of intracranial cerebrospinal fluid (CSF) flow in patients with multiple sclerosis (MS) at different stages of the disease using phase contrast magnetic resonance imaging (PC MRI).

Material and methods. The study included 80 patients diagnosed with MS (40 in the acute stage, 40 in remission) and 10 healthy volunteers. CSF flow parameters were assessed using a phase contrast MRI protocol. Peak velocities, stroke volume, and positive and negative flow volume through the ventricular aqueduct were analyzed.

Results. In the acute stage, a significant decrease in the studied parameters of cerebrospinal fluid circulation was observed in comparison with patients in remission and the control group (peak positive flow rate was 35% lower on average, peak negative flow rate was 36% lower, positive volume was 49% lower, negative volume was 37% lower). During the remission, the indicators partially recovered but remained below the respective values of healthy volunteers.

Conclusions. The results indicate a significant disorder of CSF flow in patients with MS in the acute stage, which may be a potential marker of inflammation activity. Phase contrast MRI can be used to monitor the cerebrospinal fluid circulation in MS patients and assess the effectiveness of the treatment.

Keywords: multiple sclerosis, cerebrospinal fluid, cerebrospinal fluid circulation, phase contrast MRI.

Information about the authors:

Nikitin D.V. — <https://orcid.org/0009-0001-2761-7743>

Dolgushin M.B. — <https://orcid.org/0000-0003-3930-5998>

Boyko A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Boiko O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7153-5617>

Corresponding author: Nikitin D.V. — e-mail: d.nikitin_ns@mail.ru

Kapkanets D.V. — <https://orcid.org/0009-0000-0266-0596>

Dvoryanchikov A.V. — <https://orcid.org/0009-0009-0678-7821>

Tairova R.T. — <https://orcid.org/0000-0002-4174-7114>

To cite this article:

Nikitin DV, Dolgushin MB, Boyko AN, Boyko OV, Kapkanets DV, Dvoryanchikov AV, Tairova RT. Quantitative analysis of cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(7 вып 2):45–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507245>

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунно-воспалительное заболевание центральной нервной системы. Патологические изменения сопровождаются демиелинизацией и нейродегенерацией. Несмотря на вариативность течения заболевания, адекватно подобранная патогенетическая терапия (препараты, изменяющие течение РС, ПИТРС), позволяет перевести активную фазу заболевания в стадию ремиссии или стабилизации, что позволяет сохранять на высоком уровне качество жизни пациентов. Исследователями обсуждается ряд теорий возникновения заболевания, но закономерности течения и патогенеза заболевания продолжают изучаться, с учетом аутоиммунного генеза РС, системные изменения со стороны всех структур головного мозга, не только самого его вещества, представляет большой интерес. В литературе приведены многочисленные исследования взаимосвязи параметров движения цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в ликворных пространствах с течением заболевания. Известны несколько методик, позволяющих оценить поток жидкостей в структурах головного мозга, такие как, например, — time SLIP (англ.: Spatial Labeling Inversion Pulse), фазово-контрастная (ФК) МРТ [1, 2]. Важным моментом применения данных программ является возможность визуально оценить и количественно определить параметры, характеризующие объем и скорость потока жидкости в организме [3].

Цель исследования — изучение изменения количественных показателей интракраниального потока ЦСЖ у пациентов с РС, в зависимости от стадии активности патологического процесса, с помощью ФК МРТ.

Материал и методы

В исследование включены анализы показателей потока ЦСЖ на уровне водопровода мозга у пациентов с РС при обострении и в период ремиссии (при течении РС с обострениями), а также группы условно здоровых добровольцев. Всего в исследование были включены 80 пациентов с РС, 10 добровольцев без неврологического дефицита и патологических изменений по данным МРТ. Все пациенты имели РС по критериям Мак Дональда 2017 г. [4], средний возраст в группе РС с обострением заболевания составил 32 года (от 19 до 52 лет), в группе ремиссии — 35 лет

(от 21 до 59 лет), средняя длительность заболевания — 27 и 128 мес, степень инвалидизации на момент проведения исследования во всех группах по шкале EDSS в среднем 3,1 балла (от 0 до 4 баллов).

Пациенты были условно разделены на 2 равные группы. Со стороны клинических проявлений факт обострения заболевания констатировался по появлению новой очаговой или значимого ухудшения уже имеющейся симптоматики, длительностью не менее 24 ч, без признаков сопутствующего инфекционного заболевания и лихорадки. Результаты исследований групп пациентов с РС сопоставлялись с данными контрольной группы — условно здоровые добровольцы ($n=10$), 5 мужчин и 5 женщин. По основным демографическим признакам группы пациентов с РС и контроля не имели значимых отличий (таблица).

Критерии включения: в 1-ю группу — РС в стадии обострения, до начала пульс-терапии глюкокортикостероидами ($n=40$), с признаками патологического накопления контрастного препарата в очагах (Gd^+ -очаги) при МРТ (МРТ-подтвержденные обострения); **критерии включения** во 2-ю группу — стадия ремиссии заболевания, длительностью не менее одного месяца ($n=40$, средняя длительность ремиссии — 24 мес.).

Критерии невключения: пациенты с тремором головы, аллергией на контрастное вещество, тяжестью инвалидизации заболевания выше 6 баллов по шкале EDSS, с выраженными соматическими и психическими нарушениями, с острой инфекцией, почечной или печеночной недостаточностью.

Часть пациентов получали ПИТРС: 16 — препараты интерфероны-бета, 6 — глатирамера ацетат, 5 — терифлуномид, 3 — окрелизумаб и 2 — кладрибин. Пациенты на фоне курса натализумаба в исследование не включались из-за возможного конфаундер-эффекта препарата [5].

Для получения параметров ликворного тока при ФК МРТ уровень получения данных вручную устанавливался перпендикулярно длиннику водопровода головного мозга на границе между верхней и средней его третями (рис. 1). На первом этапе проводились обзорные анатомические МР-исследования в импульсной последовательности T1. Исследования проводились на аппарате Optima MR450w GEM (General Electric, США) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл (рис. 2). Для реконструкции

Параметры ликворного потока через поперечное сечение водопровода мозга в исследуемых группах, М
Parameters of cerebrospinal fluid flow through the cross-section of the ventricular aqueduct in the study groups, M

Параметры	Группы		
	1-я группа, n=40	2-я группа, n=40	контрольная группа, n=10
Пиковая положительная скорость, см/с	3,1** SD=1,6	4,6 SD=2,5	4,8 SD=1,5
Пиковая отрицательная скорость, см/с	2,7** SD=1,6	4,2* SD=2,6	4,2 SD=0,8
Ударный объем, мл/удар	0,007 SD=0,033	0,008 SD=0,023	0,026 SD=0,038
Положительный объем, мл/удар	0,042** SD=0,034	0,049 SD=0,023	0,083 SD=0,06
Отрицательный объем, мл/удар	0,032 SD=0,080	0,041 SD=0,031	0,051 SD=0,030
Средний возраст, лет	32 SD=534,5	35 SD=1357,6	40 SD=850
Длительность обострения/ремиссии, месяцев	0,6	24	—
Общая продолжительность заболевания, месяцев	27	128	—
EDSS, баллов	3,1 SD=1,5	3,1 SD=1,7	—
Пол (мужчины/женщины), n	11/19	12/18	5/5

Примечание. * — отличие от контрольной группы, $p < 0,05$; ** — отличие от показателей в ремиссию, $p < 0,05$.
Note. * — difference from control values with $p < 0,05$; ** — difference from values in remission with $p < 0,05$.

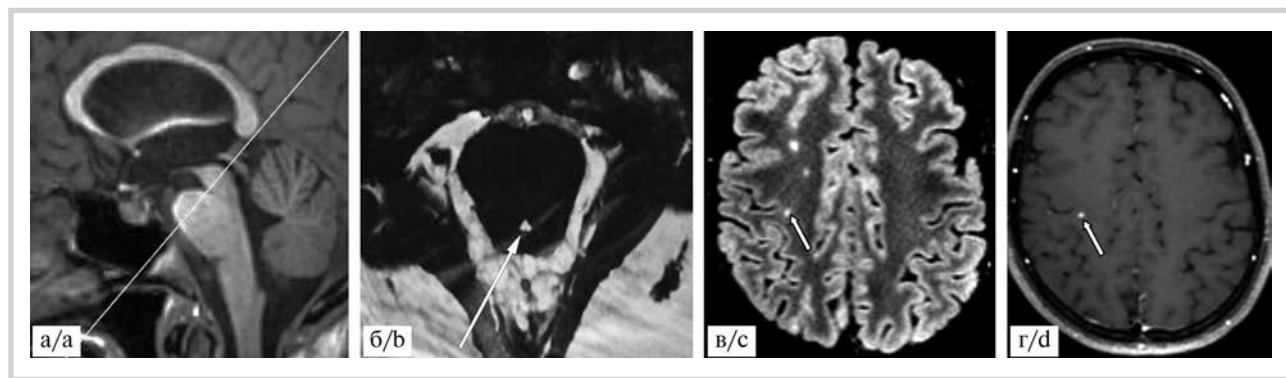


Рис. 1. МРТ головного мозга.

Размещение среза получения данных на уровне сильвиева водопровода: а — плоскость измерения на импульсной последовательности T1 в сагиттальной проекции, б — вид проекции измерения на импульсной последовательности FIESTA в аксиальной проекции (стрелкой указан просвет водопровода мозга), в — очаг в импульсной последовательности T2-FLAIR, г — отмечается патологическое накопление контрастного вещества очагом на импульсной последовательности T1 (очаг указан стрелкой).

Fig. 1. Brain MRI.

Placement of the data acquisition slice at the level of the ventricular aqueduct: a — the measurement plane on the T1 pulse sequence in the sagittal view; b — the view of the measurement plane on the FIESTA pulse sequence in the axial view (the arrow indicates the lumen of the ventricular aqueduct). The lesions of the medulla are shown: c — lesion in the T2-FLAIR pulse sequence, d — an abnormal contrast agent uptake by the lesion on the T1 pulse sequence (the lesion is indicated by the arrow).

данных по синхронизации с сердечным циклом использовали 20 фаз, кардиосинхронизацию выполняли проспективно с помощью пальцевой плетизмографии. Показатели кодирования скорости (англ.: Velocity Encoding) в среднем составляли от 7 до 12 см/с, при наличии артефактов наложения значения корректировались до полного нивелирования искажения сигнала в области интереса. Постобработка проводилась на рабочей станции GE AWorkstation ver. 4.6 в программном пакете Flow

Analysis 4.0 ver. RC4.4.4. Основные параметры фазово-контрастного исследования: TR — 24, TE — 8, FOV 24×24, толщина среза 8 мм. Разметка зоны интереса проводилась по импульсной последовательности T1.

Оценивались следующие количественные параметры ликвородинамики: положительная пиковая скорость — максимальная линейная скорость тока ЦСЖ в кранио-каудальном направлении (см/с); отрицательная пиковая скорость — максимальная линейная скорость тока ЦСЖ

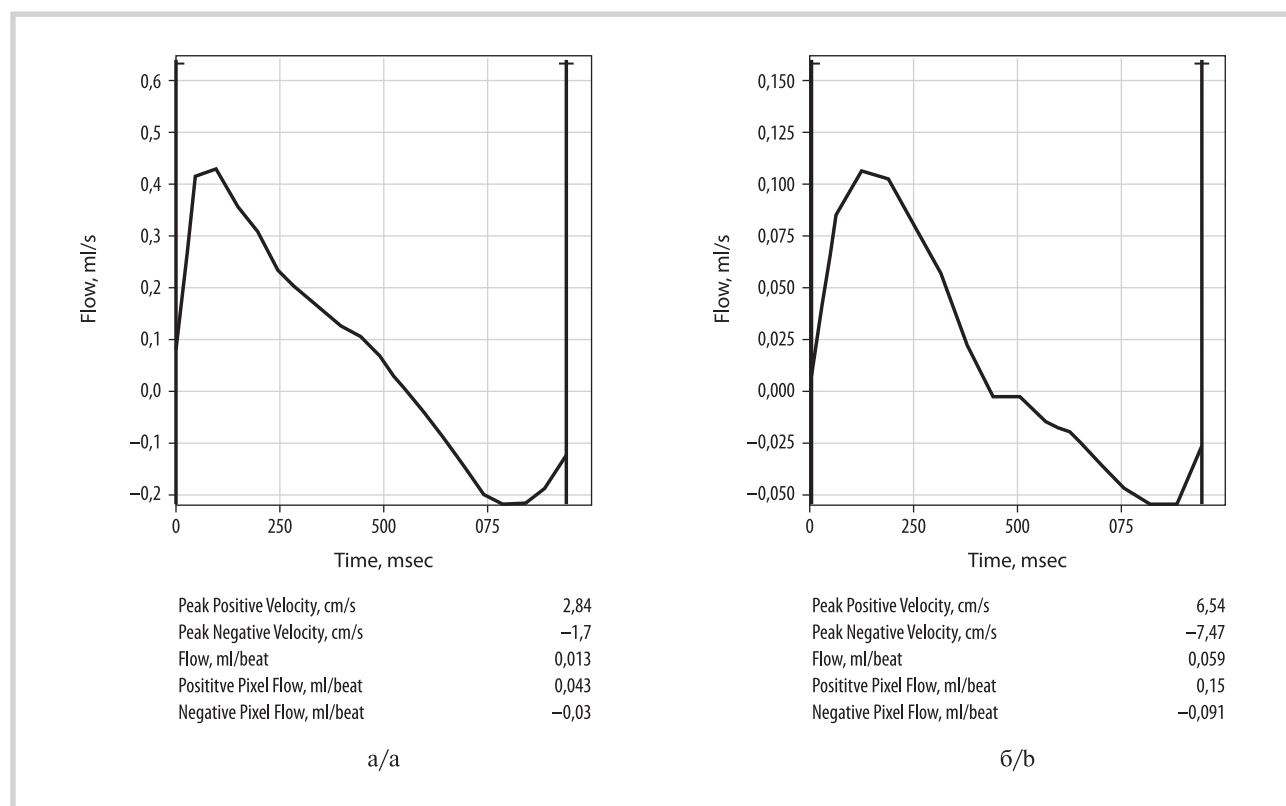


Рис. 2. Количественные показатели ударного объема спинномозговой жидкости на уровне водопровода мозга в группах пациентов с РС. а — во время стадии обострения заболевания, б — в стадии ремиссии. Во время обострения отмечается снижение всех параметров потока.

Fig. 2. Quantitative indicators of the stroke volume of cerebrospinal fluid at the level of the ventricular aqueduct in groups of MS patients. а — data during the disease exacerbation; б — data during the remission. During the exacerbation, a decrease in all flow parameters was observed.

в каудокраниальном направлении (см/с); ударный объем — суммарный объем ЦСЖ, переместившегося через аксиальный срез за один кардиоцикл, мл за кардиоцикл; положительный объем — объем ЦСЖ, прошедшего через аксиальный срез на уровне водопровода мозга в систолу в краниокаудальном направлении, мл за удар; отрицательный объем — объем ЦСЖ, прошедший через аксиальный срез на уровне водопровода мозга в каудокраниальном направлении в диастолу, мл за удар.

Во всех группах от пациентов было получено добровольное информированное согласие на исследование, проведенное в рамках дополнения к стандартному протоколу МРТ головного мозга. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Статистическая обработка выполнена с использованием программы SPSS (версия 26). Для оценки статистической значимости применялся *U*-критерий Манна—Уитни, различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для оценки разброса данных оценивали среднеквадратическое отклонение (*SD*).

Результаты

В острую фазу РС наблюдается значительное снижение пиковой положительной скорости ликворного потока через водопровод мозга по сравнению как с группой ремиссии, так и с контрольной группой ($p < 0,001$) (таблица). При обострении заболевания пиковая положительная ско-

рость потока была в среднем на 33% ниже группы ремиссии и на 35% ниже контрольной группы. Такие изменения могут свидетельствовать о снижении потока ЦСЖ в фазу обострения, вероятно, в результате воспалительных процессов.

При обострении пик отрицательной скорости также снижался по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). В фазу ремиссии отмечено некоторое повышение показателя по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Это может указывать на изменение ликвородинамики в фазу ремиссии заболевания, вероятно, за счет частичной компенсации нарушений, возникших в фазу обострения (см. таблицу). Отрицательная скорость потока во время обострения была в среднем на 36% ниже группы здоровых добровольцев.

В обеих группах с РС ударный объем ЦСЖ снижен по сравнению с контрольной группой, снижение статистически не достоверно ($p > 0,05$). Выявленные изменения могут отражать общий дефицит циркуляции ЦСЖ у пациентов с РС (см. таблицу, рис. 1).

В фазу обострения заболевания наблюдается снижение положительного объема ЦСЖ по сравнению с контрольной группой в среднем на 49% ($p < 0,001$). В период ремиссии показатели несколько улучшаются, но остаются в среднем на 41% ниже нормы, что может указывать на сохранение остаточных нарушений ликвородинамики (см. таблицу).

В фазу обострения РС отрицательный объем ЦСЖ также снижен по сравнению с контролем в среднем на 37%, хотя в фазу ремиссии происходит некоторое улучшение, снижение в среднем на 20% (см. таблицу). Снижение статистически не значимо ($p > 0,05$).

Средний возраст пациентов контрольной группы несколько выше, чем у пациентов с РС. Отмечается большой разброс значений (SD), что свидетельствует о неоднородности выборки, что обусловлено разницей в возрасте в контрольной группе. Схожие показатели EDSS в 1 и 2 группах указывают на сопоставимую степень неврологического дефицита, несмотря на фазу течения заболевания. Преобладание женщин среди пациентов с РС соответствует известной эпидемиологии заболевания: у женщин оно встречается чаще [2]. Статистически значимых отличий параметров потока ЦСЖ в группах между мужчинами и женщинами в группах не выявлено.

Обсуждение

Анализ ряда публикаций, посвященных оценке взаимосвязи изменений тока ЦСЖ с течением РС, показал противоречивые данные о повышении, нормальном значении или понижении характеристик движения ЦСЖ на уровне водопровода мозга [6—15]. Важно отметить, что в большинстве исследований не проводилось разделения стадии на обострение и ремиссию заболевания. В данном исследовании у пациентов в острую стадию заболевания были выявлены статистически достоверные показатели снижения количественных параметров тока ЦСЖ через сечение водопровода мозга. В период ремиссии или стабилизации РС параметры потока ЦСЖ приближались к значениям, характерным для здоровых контролей.

По данным P. Zamboni и соавт., фазово-контрастная МРТ показала снижение показателей объемного потока ЦСЖ через водопровод мозга у 16 пациентов с ремиттирующим типом РС по сравнению с 8 здоровыми добровольцами контрольной группы [6]. P. Sundstorn и соавт., исследовав параметры тока ЦСЖ у 21 пациента с ремиттирующим РС и контрольной группы из 20 человек, не выявили значимых различий между группами [7]. С. Magnano и соавт. [8] сообщили о значительных изменениях потока ЦСЖ у 66 пациентов с РС и контрольной группы из 35 человек, определялось снижение объемного потока ЦСЖ в два раза, степень изменения ликвородинамики коррелировало с объемом поражения вещества мозга, что согласуется с нашими данными [6—9].

Известно, что более 60—75% ЦСЖ продуцируется сосудистыми сплетениями желудочков [10]. V. Ricigliano и соавт., проанализировав 97 пациентов с РС при помощи МРТ, обнаружили, что объем сосудистых сплетений боковых желудочков при заболевании был в среднем на 35% больше, чем у контрольной здоровой группы (44 человека), что коррелировало с общим объемом поражения мозгового вещества [11]. Было предположено, что изменения объема сосудистых сплетений может быть связано с инфильтрацией последних макрофагами, что нашло подтверждение на гистологических исследованиях. В работе M. Vercellino

и соавт. [12], исследовавших аутопсийный материал сосудистых сплетений боковых желудочков 11 пациентов с РС, была выявлена значительная инфильтрация сплетений макрофагами. Было предположено, что снижение секреции ЦСЖ может способствовать снижению внутричерепного давления, а компенсаторной реакцией на эти изменения является расширение церебральных вен с последующим повышением параметров потока ЦСЖ, вероятно, из-за снижения резерва возможной растяжимости сосудов, что было описано в работе С. Beggs и соавт. [13].

Расширение церебральных вен при РС может приводить к снижению кровотока в них, а также в лимфатической системе. Так, мелкие вены возможно визуализировать на МРТ в режиме SWI, что может определять специфичность такого известного признака, как «симптом центральной вены» [14]. Известно, что на циркуляцию ЦСЖ в основном влияет систолическая и диастолическая пульсовая волна в сосудах, ФК МРТ-ликвородинамика, проведенная пациентам в данном исследовании, синхронизирована с кариоциклом [15].

Выявленное в нашем исследовании достоверное снижение количественных параметров потока ЦСЖ в период обострения, подтвержденного накоплением контраста на МРТ и клинической картиной, может быть обусловлено изменениями со стороны архитектоники и объема сосудистых сплетений, с сопутствующей инфильтрацией макрофагами, что может обуславливать снижение секреции ЦСЖ, изменение общего объема циркулирующей ЦСЖ в структурах ЦНС, и последующими компенсаторными изменениями скорости и кратности потоковых значений.

Заключение

ФК МРТ-ликвородинамика представляет значительный интерес в исследовании особенностей потоковых показателей ЦСЖ у пациентов с РС. Отмечено, что в фазу обострения РС наблюдается значительное снижение объемных и скоростных показателей потока ЦСЖ, что может отражать активность воспалительного процесса. В фазу ремиссии отмечается стабилизация параметров ликвородинамики, однако они не достигают контрольных значений, что указывает на частичное восстановление циркуляции, но с сохранением остаточных нарушений в сравнении с группой контроля. Методика позволяет получить дополнительные диагностические данные в рамках динамического мониторинга больных РС с целью оценки эффективности проводимого лечения и раннего выявления субклинических обострений, до момента появления «новых» очагов при МРТ-исследовании.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Арутюнов Н.В., Корниенко В.Н., Fadeeva Л.Н. и др. Современные методы исследования патологии ликворной системы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2010;4(1):34-40.

1. Arutyunov NV, Kornienko VN, Fadeeva LN, et al. Modern methods of investigating the pathology of the cerebrospinal fluid system. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noj Nevrologii*. 2010;4(1):34-40. (In Russ.).

2. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: научно-практическое руководство. В 2 т. Т. 1. М.: РООИ «Здоровье человека», 2020. 608 с. ISBN 978-5-6044140-2-6.
Gusev EI, Boyko AN. *Rasseyannyj skleroz: nauchno-prakticheskoe rukovodstvo*. V 2 t. T. 1. Moskva: ROOI «Zdorov'e cheloveka», 2020. 608 p. ISBN 978-5-6044140-2-6. (In Russ.).
3. Yamada S, Tsuchiya K, Bradley W, et al. Current and Emerging MR Imaging Techniques for the Diagnosis and Management of CSF Flow Disorders: A Review of Phase-Contrast and Time-Spatial Labeling Inversion Pulse. *Am J Neuroradiol*. 2015;36(4):623-630. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4030>
4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
5. Berger JR. Natalizumab and progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(Suppl. 3):iii48-53. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.058404>
6. Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, et al. The severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis is related to altered cerebrospinal fluid dynamics. *Funct Neurol*. 2009;24(3):133-138.
7. Sundström P, Wählin A, Ambarki K, et al. Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: A case-control study. *Ann Neurol*. 2010;68:255-259. <https://doi.org/10.1002/ana.22132>
8. Magnano C, Schirda C, Weinstock-Guttman B, et al. Cine cerebrospinal fluid imaging in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36:825-834. <https://doi.org/10.1002/jmri.23730>
9. Öner S, Kahraman AS, Özcan C, et al. Cerebrospinal Fluid Dynamics in Patients with Multiple Sclerosis: The Role of Phase-Contrast MRI in the Differential Diagnosis of Active and Chronic Disease. *Korean J Radiol*. 2018;19(1):72-78. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.19.1.72>
10. Vigh B, Manzano e Silva MJ. The system of cerebrospinal fluid contacting neurons in *Xenopus laevis*. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1040:249-252.
11. Ricigliano V, Louapre C, Poirion E, et al. Imaging Characteristics of Choroid Plexuses in Presymptomatic Multiple Sclerosis: A Retrospective Study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9(6):e200026. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200026>
12. Vercellino M, Votta B, Condello C, et al. Involvement of the choroid plexus in multiple sclerosis autoimmune inflammation: a neuropathological study. *J Neuroimmunol*. 2008;199(12):133-141. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.04.035>
13. Beggs C, Zamboni P. The investigation of the cerebral venous system in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;56:103234. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103234>
14. Marchione P, Morreale M, Giacomini P, et al. Ultrasonographic evaluation of cerebral arterial and venous haemodynamics in multiple sclerosis: a case-control study. *PLoS One*. 2014;9(10):e111486. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111486>
15. Белов С.Е., Бойко А.Н., Долгушин М.Б. Симптом центральной вены в дифференциальной диагностике рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124 (7-2):58-65. Belov SE, Boyko AN, Dolgushin MB. The central vein symptom in the differential diagnosis of multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124 (7-2):58-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412407258>

Поступила 26.05.2025

Received 26.05.2025

Принята к печати 25.06.2025

Accepted 25.06.2025

Результаты 4-летней терапии препаратом дивозилимаб пациентов с рассеянным склерозом с обострениями

© А.Н. БОЙКО^{1,2}, В.М. АЛИФИРОВА³, З.А. ГОНЧАРОВА⁴, И.В. ГРЕШНОВА⁵, Л.Г. ЗАСЛАВСКИЙ⁶, С.В. КОТОВ⁷, Г.Н. МИШИН⁸, Е.В. ПАРШИНА⁹, И.Е. ПОВЕРЕННОВА¹⁰, С.А. СИВЕРЦЕВА¹¹, Н.А. ТОТОЛЯН¹², Ю.В. ТРИНИТАТСКИЙ¹³, Т.Н. ТРУШНИКОВА¹⁴, И.А. СОКОЛОВА¹⁵, И.А. ШУКИН¹⁶, В.А. ДУДИН¹⁷, Д.В. ПОХАБОВ¹⁸, М.В. КРАСНОВА¹⁹, А.А. ПОРОЗОВА¹⁹, А.В. ЕРЕМЕЕВА¹⁹, Ю.Н. ЛИНЬКОВА¹⁹, А.В. ЗИНКИНА-ОРИХАН¹⁹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

⁵ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск, Россия;

⁶ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия;

⁷ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

⁸ГБУЗ СК «Пятигорская городская клиническая больница №2», Пятигорск, Россия;

⁹ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия;

¹⁰ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия;

¹¹АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник», Тюмень, Россия;

¹²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

¹³ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия;

¹⁴ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

¹⁵ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №33», Нижний Новгород;

¹⁶ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

¹⁷Кировское областное ГБУЗ «Центр кардиологии и неврологии», Киров, Россия;

¹⁸ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Красноярск, Россия;

¹⁹АО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности препарата дивозилимаб при его длительном применении у пациентов с рассеянным склерозом (РС) с обострениями.

Материал и методы. В исследование №VCD-132-EXT включались пациенты с РС с обострениями, ранее последовательно получившие терапию препаратом дивозилимаб в дозе 500 мг в рамках исследований II и III фазы. С учетом участия пациентов в предыдущих исследованиях, общая продолжительность терапии составила 4 года. Оценка эффективности проводилась по параметрам, связанным с обострениями (среднегодовая частота обострений (СЧО), время до первого обострения), параметрам МРТ головного мозга, а также включала оценку неврологического дефицита. Мониторинг безопасности включал оценку стандартных лабораторных параметров, регистрацию нежелательных явлений.

Результаты. Всего в исследование было включено 44 пациента, из которых 93,2% (n=41) пациентов завершили четырехлетнее наблюдение. В период VCD-132-EXT доля пациентов без обострений составляла 97,7%. На протяжении 4 лет наблюдения СЧО оставалась стабильно низкой, обобщенное значение СЧО за 4 года терапии препаратом дивозилимаб составила 0,052 (95% ДИ 0,028; 0,097). Подтвержденное через 6 мес. прогрессирование инвалидизации (ППИ) за период терапии наблюдалось у 4,5% (n=2) пациентов. Нежелательные реакции, большая часть из которых была легкой и умеренной степени тяжести, были зарегистрированы у 59,1% (n=26) пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями были снижение числа лимфоцитов, снижение числа лейкоцитов, снижение числа нейтрофилов, а также инфузионные реакции.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о сохранении эффективности в течение 4 лет терапии препаратом дивозилимаб. Профиль безопасности препарата дивозилимаб был благоприятным и соответствовал полученным ранее данным.

Ключевые слова: рассеянный склероз, рассеянный склероз с обострениями, анти-CD20 терапия, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, дивозилимаб.

Информация об авторах:

Бойко А.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-4731-3250>

Алифирова В.М. — <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>

Гончарова З.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7093-9548>

Грешнова И.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3092-5381>

Заславский Л.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-9912-1512>

Котов С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Мишин Г.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-5111-0881>

Паршина Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7033-053X>

Повереннова И.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-2594-461X>

Сиверцева С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>

Тотоян Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>

Тринитатский Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9680-7308>

Трушников Т.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-9199-7392>

Соколова И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8047-6310>

Шукин И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6308-9706>

Дудин В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5624-240X>

Похабов Д.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5895-5043>

Автор, ответственный за переписку: Бойко А.Н. — e-mail: anboyko1377@gmail.com

Краснова М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8138-6408>

Порозова А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1816-4014>

Еремеева А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5196-6911>

Линькова Ю.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-5463-1022>

Зинкина-Орихан А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>

Как цитировать:

Бойко А.Н., Алифиорова В.М., Гончарова З.А., Грешнова И.В., Заславский Л.Г., Котов С.В., Мишин Г.Н., Паршина Е.В., Повереннова И.Е., Сиверцева С.А., Тотолян Н.А., Тринитатский Ю.В., Трушников Т.Н., Соколова И.А., Шукин И.А., Дудин В.А., Похабов Д.В., Краснова М.В., Порозова А.А., Еремеева А.В., Линькова Ю.Н., Зинкина-Орихан А.В. Результаты 4-летней терапии препаратом дивозилимаб пациентов с рассеянным склерозом с обострениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(7 вып. 2):51–59. <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507251>

Results of 4 years of therapy with divozilimab in patients with relapsing multiple sclerosis

© A.N. BOYKO^{1,2}, V.M. ALIFIROVA³, Z.A. GONCHAROVA⁴, I.V. GRESHNOVA⁵, L.G. ZASLAVSKY⁶, S.V. KOTOV⁷, G.N. MISHIN⁸, E.V. PARSHINA⁹, I.YE. POVERENNOVA¹⁰, S.A. SIVERTSEVA¹¹, N.A. TOTOLYAN¹², YU.V. TRINITATSKY¹³, T.N. TRUSHNIKOVA¹⁴, I.A. SOKOLOVA¹⁵, I.A. SHUKIN¹⁶, V.A. DUDIN¹⁷, D.V. POKHABOV¹⁸, M.V. KRASNOVA¹⁹, A.A. POROZOVA¹⁹, A.V. EREMEEVA¹⁹, YU.N. LINKOVA¹⁹, A.V. ZINKINA-ORIKHAN¹⁹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

²Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

⁴Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

⁵Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia;

⁶Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia;

⁷M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

⁸Pyatigorsk City Clinical Hospital No. 2, Pyatigorsk, Russia;

⁹Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia;

¹⁰Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia;

¹¹Medical and Sanitary unit «Neftyanik», Tyumen, Russia;

¹²Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

¹³Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia;

¹⁴Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

¹⁵City Clinical Hospital No. 33, Nizhny Novgorod, Russia;

¹⁶City of Moscow City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia;

¹⁷Center for Cardiology and Neurology, Kirov, Russia;

¹⁸Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia;

¹⁹JSC «BIOCAD», St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To assess the efficacy and safety of long-term treatment with divozilimab in patients with relapsing multiple sclerosis (MS).

Material and methods. Study No. BCD-132-EXT enrolled patients with relapsing MS who had previously received divozilimab at a dose of 500 mg in a phase II and III studies. Taking into account the participation of patients in previous studies, the total treatment duration was 4 years. The efficacy assessment was carried out using parameters associated with relapses (annualized relapse rate (ARR), time to first relapse), parameters of magnetic resonance imaging of the brain, and also included evaluation of neurological deficit. Safety monitoring included evaluation of standard laboratory parameters and reporting of adverse events.

Results. A total of 44 patients were enrolled in the study, of which 93.2% (41/44) patients completed 4 years of follow-up. During the BCD-132-EXT period, the proportion of relapse-free patients was 97.7%. Over the 4 years of observation, the ARR remained consistently low, with the overall ARR over 4 years of divozilimab treatment being 0.052 (95% CI 0.028; 0.097). The 6-month confirmed disability progression (CDP) during the treatment period was observed in 4.5% (n=2) of patients. Adverse reactions, most of which were mild to moderate in severity, were reported in 59.1% (n=26) of patients. The most common adverse reactions were decreased lymphocyte count, decreased white blood cell count, decreased neutrophil count, and infusion reactions.

Conclusion. The obtained results indicate the maintenance of efficacy over 4 years of therapy with divozilimab. The safety profile of divozilimab was favorable and consistent with previously obtained data.

Keywords: multiple sclerosis, relapsing multiple sclerosis, anti-CD20 therapy, DMTs, divozilimab.

Information about the authors:

Boyko A.N. — <https://orcid.org/0000-0003-4731-3250>

Alifirova V.M. — <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>

Goncharova Z.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7093-9548>

Greshnova I.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3092-5381>

Zaslavsky L.G. — <https://orcid.org/0000-0001-9912-1512>

Kotov S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Mishin G.N. — <https://orcid.org/0000-0001-5111-0881>

Parshina E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7033-053X>

Poverennova I.Ye. — <https://orcid.org/0000-0002-2594-461X>

Sivertseva S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>

Totolyan N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>

Trinitatsky Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9680-7308>

Trushnikova T.N. — <https://orcid.org/0000-0001-9199-7392>
Sokolova I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8047-6310>
Shukin I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6308-9706>
Dudin V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5624-240X>
Pokhabov D.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5895-5043>
Corresponding author: Boyko A.N. — e-mail: anboyko1377@gmail.com

Krasnova M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8138-6408>
Porozova A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1816-4014>
Eremeeva A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5196-6911>
Linkova Yu.N. — <https://orcid.org/0000-0002-5463-1022>
Zinkina-Orikhan A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>

To cite this article:

Boyko AN, Alifirova VM, Goncharova ZA, Greshnova IV, Zaslavsky LG, Kotov SV, Mishin GN, Parshina EV, Poverennova IYe, Sivertseva SA, Totolyan NA, Trinitatsky YuV, Trushnikova TN, Sokolova IA, Shukin IA, Dudin VA, Pokhabov DV, Krasnova MV, Porozova AA, Eremeeva AV, Linkova YuN, Zinkina-Orikhan AV. Results of 4 years of therapy with divozilimab in patients with relapsing multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(7 вып 2):51–59. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507251>

Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся демиелинизацией нервных волокон в ЦНС [1]. Важная роль в развитии РС отводится взаимодействию аутореактивных Т-лимфоцитов с молекулами адгезии, что способствует их миграции через гематоэнцефалический барьер [2]. Накопление этих лимфоцитов в ЦНС вызывает секрецию провоспалительных цитокинов и активацию матриксных металлопротеиназ, разрушающих базальную мембрану и внеклеточный матрикс, что усугубляет демиелинизацию.

Современные исследования подчеркивают важность В-лимфоцитов в патогенезе РС [3, 4]. Это понимание открыло новые горизонты для разработки терапевтических стратегий. Одним из наиболее перспективных направлений является разработка препаратов, нацеленных на поверхностный антиген CD20, и вызывающих В-клеточную деплецию [5]. Такие методы терапии демонстрируют значительное снижение активности заболевания и повышение качества жизни пациентов с РС, а недавние успехи проведенных исследований таких препаратов, как окрелизумаб, офатумумаб и ублитуксимаб, подчеркивают значительную роль В-клеток в развитии этой патологии [6] и интерес к разработке препаратов, направленных на данное звено патогенеза. В связи с появлением новых представителей класса анти-CD20 препаратов, а также увеличением информации о долгосрочной безопасности первых зарегистрированных препаратов этого класса, возникает вопрос мониторинга на фоне назначения терапии на длительный срок.

Дивозилимаб (BCD-132) является новым терапевтическим моноклональным антителом (МАТ) против антигена CD20. Он представляет собой гуманизированное МАТ I типа с модифицированным профилем гликозилирования, принадлежащее к классу IgG1 [7, 8]. Препарат зарегистрирован в Российской Федерации для лечения РС с обострениями. Эффективность и безопасность дивозилимаба для лечения пациентов с РС с обострениями изучена в клинических исследованиях (КИ) II фазы №BCD-132-2 (NCT04056897) — 24 недели [8], и III фазы №BCD-132-4/MIRANTIBUS (NCT05385744) — 100 недель [9]. Однако более длительные данные по эффективности и безопасности оставались нерешенным вопросом.

Для получения дополнительных долгосрочных данных по эффективности и безопасности терапии препаратом дивозилимаб было принято решение продлить наблюдение за пациентами и провести КИ №BCD-132-EXT, в котором приняли участие пациенты с РС с обострениями, ранее последовательно получавшие дивозилимаб в исследованиях №BCD-132-2 и №BCD-132-4/MIRANTIBUS. С учетом участия пациентов в предыдущих КИ, общая продолжительность

терапии составила 4 года, включая 2 года участия в исследовании №BCD-132-EXT. В настоящей статье представлены результаты оценки долгосрочной эффективности и безопасности терапии препаратом дивозилимаб в течение 4 лет.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности препарата дивозилимаб при его длительном применении у пациентов с РС с обострениями.

Материал и методы

Исследование №BCD-132-EXT представляло собой открытое несравнительное продленное исследование, проводимое после завершения субъектами терапии препаратом дивозилимаб в дозе 500 мг в рамках исследований №BCD-132-2 и №BCD-132-4/MIRANTIBUS (рис. 1). Исследование проводилось в 15 клинических центрах на территории Российской Федерации. До начала исследования все документы КИ были рассмотрены и одобрены Советом по этике и локальными этическими комитетами всех исследовательских центров.

Основные критерии включения: пациенты, получавшие дивозилимаб в дозировке 500 мг 1 раз в 6 мес. в рамках КИ II фазы №BCD-132-2 (NCT04056897) и III фазы №BCD-132-4/MIRANTIBUS (NCT05385744). В соответствии с критериями отбора в предыдущих клинических исследованиях препарата дивозилимаб [10], исследуемая популяция включала пациентов с диагнозом РС, установленным в соответствии с критериями диагностики МакДональда (модификация 2017 г.); с количеством обострений не менее одного в течение предшествующих 12 мес., или не менее двух в течение 24 мес., или одного обострения в течение 24 мес. в сочетании с выявленным хотя бы 1 очагом, накапливающим гадолиний в T1-режиме (T1 Gd+); с общим баллом по шкале EDSS 0–5,5 включительно.

Основные критерии невключения в исследование №BCD-132-EXT: применение других препаратов анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб, окрелизумаб, офатумумаб и др.) и других препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), в период между переходом из КИ №BCD-132-2 и №BCD-132-4/MIRANTIBUS в продленное КИ №BCD-132-EXT. Также в исследование не включались пациенты с выявленной ВИЧ-инфекцией, гепатитами В и С, сифилисом; злокачественными новообразованиями; беременные и кормящие грудью пациентки. В период участия в исследовании запрещалось использование живых вакцин. В течение исследования допускалась вакцинация инактивированными вакцинами, включая вакцинацию от гриппа и COVID-19 (не позднее 4 нед до и не ранее 12 нед после инфузий).

Исследуемая терапия

В рамках продленного КИ №BCD-132-EXT пациенты получали внутривенные инфузии препарата дивозилимаб 500 мг каждые 24 нед в течение 2 лет. В рамках предыдущих КИ препарата дивозилимаб пациенты получали препарат в дозе 500 мг каждые 24 нед, при этом первая (начальная) доза препарата была разделена на 2 внутривенные инфузии по 250 мг (вторая инфузия вводилась через 2 нед после первого введения). С учетом участия пациентов в предыдущих исследованиях, общая продолжительность терапии препаратом дивозилимаб составила 4 года.

Перед каждым введением препарата дивозилимаб применялась премедикация, состоявшая из пероральных блокаторов H1- и H2-гистаминовых рецепторов накануне вечером и утром в день введения препарата дивозилимаб, а также за 30–60 мин до инфузии внутривенного введения глюкокортикостероида, внутримышечного введения блокатора H1-гистаминовых рецепторов и антипиретика перорально.

Оцениваемые параметры и конечные точки

В отношении имеющегося риска активации латентных инфекций на скрининге выполнялось обязательное обследование в отношении ВИЧ, хронических вирусных гепатитов, туберкулезной и герпетической инфекций. На протяжении периода терапии препаратом дивозилимаб осуществлялся мониторинг безопасности, включавший в том числе оценку клинического и биохимического анализа крови, регистрацию инфекционных заболеваний. По усмотрению исследователя пациента приглашали для проведения внепланового визита для выполнения дополнительных исследований для оценки безопасности, включая повторные лабораторные анализы.

Оценка долгосрочной эффективности препарата дивозилимаб проводилась по параметрам, связанным с обострениями (среднегодовая частота обострений (СЧО), время до первого обострения), параметрам МРТ головного мозга, а также включала оценку неврологического дефицита, когнитивных функций и качества жизни по шкалам и тестам. В качестве основной шкалы для оценки невро-

логического дефицита использовалась расширенная шкала оценки степени инвалидизации (*англ.*: Expanded Disability Status Scale, EDSS). Оценка по шкале EDSS проводилась независимым неврологом, который не участвовал в терапии данного пациента. Значения, полученные при оценке EDSS использовали для расчета подтвержденного прогрессирования инвалидизации (определялось как увеличение значений по шкале EDSS по сравнению с исходным значением минимум на 1,5 балла у субъектов с исходным баллом, равным 0, минимум на 1,0 балл у субъектов с исходным баллом >0 и ≤5,5 и минимум на 0,5 балла у пациентов с исходным баллом ≥6,0, сохранявшееся в течение как минимум 6 мес. от даты его регистрации). Кроме того, рассчитывали долю пациентов с улучшением (снижением) показателя оценки неврологического дефицита по шкале EDSS не менее, чем на 0,5 в сравнении с исходным уровнем. Исходным баллом EDSS являлся балл, полученный на последнем измерении до первого введения препарата дивозилимаб.

МРТ головного мозга проводилась с контрастированием, описание полученных данных проводилось центральным независимым специалистом лучевой диагностики. Параметры МРТ головного мозга включали оценку общего количества T1 Gd+очагов *per scan*; количество новых или увеличившихся очагов в T2-режиме; совокупное количество новых накапливающих контраст очагов на МРТ в T1-режиме и новых очагов в T2-режиме или случаев увеличения очагов в T2-режиме, без двойного сложения (Combined Unique Active, CUA) *per scan*. Рассчитывалась доля пациентов без очагов, накапливающих контраст и доля пациентов без новых или увеличившихся очагов в T2-режиме.

Оценка безопасности включала мониторинг и регистрацию нежелательных явлений, степень тяжести которых оценивалась в соответствии с классификацией СТСАЕ v.5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений).

Статистические методы

Расчет размера выборки не проводился, поскольку в исследовании BCD-132-EXT включались только пациенты с РС, получавшие препарат дивозилимаб в дозе 500 мг в рам-

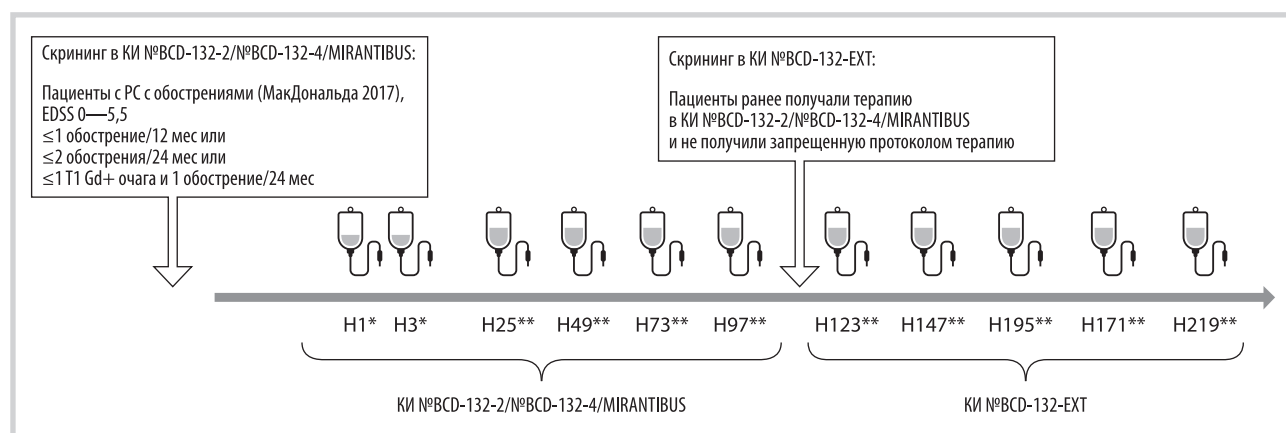


Рис. 1. Терапия пациентов, включенных в КИ №BCD-132-EXT.

H — неделя; * — в/в инфузия препарата дивозилимаб 250 мг; ** — в/в инфузия препарата дивозилимаб 500 мг.

Fig. 1. Treatment of patients enrolled in No. BCD-132-EXT study.

H — week; * — 250 mg divozilimab infusion; ** — 500 mg divozilimab infusion.

ках клинического исследования №BCD-132-2, переведенные в исследование №BCD-132-4/MIRANTIBUS и завершившие его по протоколу (прошедшие все запланированные визиты исследования).

Статистический анализ данных проводился с использованием программной среды SAS 9.4. Поскольку исследование являлось несравнительным, тестирование гипотезы не было предусмотрено. Количественные конечные точки МРТ *per scan* корректировались (скорректированные показатели) с учетом исходного состояния пациентов, а также числа МРТ-сканов: анализ проводился с помощью пуассоновской регрессии с *offset*-параметром — натуральный логарифм числа МРТ-сканов у каждого пациента и эффектами: исходное значения числа Т1 Gd+очагов (только для параметра «количество Т1 Gd+очагов *per scan*»), категория исходного балла EDSS (<4,0 или ≥4,0) в модели. Время до события представлено в виде кривой Каплана–Мейера.

Среднегодовая частота обострений (СЧО) рассчитывалась с помощью пуассоновской регрессии с эффектом группы в модели и логарифмом времени наблюдения за субъектом в качестве *offset*-параметра. В качестве исходных значений параметров использовались значения до первого применения препарата дивозилимаб в рамках клинического исследования BCD-132-2.

Результаты

Исследование BCD-132-EXT длилось с марта 2022 г. по май 2024 г. Учитывая участие пациентов в предыдущих клинических исследованиях препарата дивозилимаб, весь период наблюдения длился с июня 2019 г. по май 2024 г.

Всего в исследование было включено 44 пациента, из которых 93,2% (*n*=41) завершили полный период наблюдения, и 6,8% (*n*=3) завершили участие в исследовании досрочно в связи с отзывом ИС (других причин досрочного выбывания не было) (рис. 2). Основные исходные характеристики участников представлены в табл. 1. Возраст включенных пациентов варьировал от 18 до 54 лет (медиана 34,0 г.). Все пациенты были европеоидной расы.

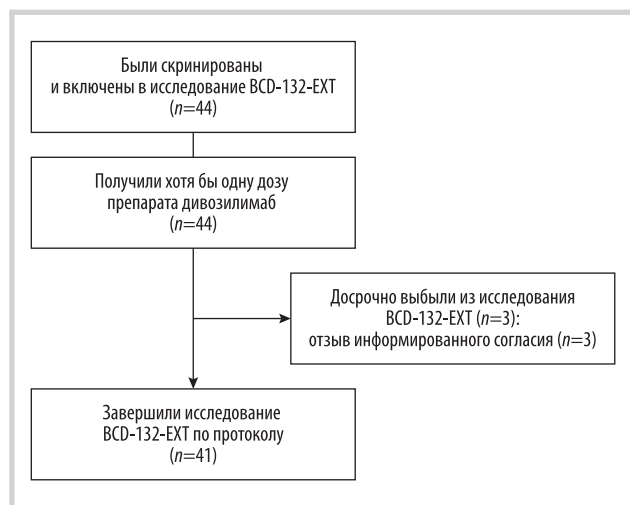


Рис. 2. Распределение субъектов.

Fig. 2. Distribution of patients.

У 93,2% (*n*=41) пациентов течение РС было ремиттирующим, у 6,8% (*n*=3) пациентов диагностирован вторично-прогрессирующий РС. Медиана длительности заболевания (от первого симптома) была примерно 5 лет (60,4 мес.). Большинство пациентов до включения в исследование препарата дивозилимаб получали ПИТРС.

Оценка эффективности

На протяжении 4 лет наблюдения на терапии дивозилимабом у большинства пациентов не было зарегистри-

Таблица 1. Демографические и основные исходные характеристики РС у 44 пациентов, которые наблюдались в течение 4 лет
Table 1. Demographic and baseline characteristics of MS in 44 patients followed for 4 years

Параметр	BCD-132, <i>n</i> =44
Возраст, лет:	
<i>M</i> ± <i>SD</i>	35,4±9,26
Me (min — max)	34,0 (18—54)
Возраст, <i>n</i> (%):	
<40 лет	30 (68,2)
≥40 лет	14 (31,8)
Пол женский, <i>n</i> (%)	26 (59,1)
Европеоидная раса, <i>n</i> (%)	44 (100)
Тип РС, <i>n</i> (%):	
ремиттирующий	41 (93,2)
вторично-прогрессирующий	3 (6,8)
Длительность заболевания от даты появления первого клинического признака, мес.:	
<i>M</i> ± <i>SD</i>	79,1±63,25
Me (min—max)	60,4 (5,6—259,0)
Длительность постановки диагноза в соответствии с критериями МакДональда (2017 г.):	
<i>M</i> ± <i>SD</i>	45,27±44,986
Me (min—max)	37,70 (0,1—236,1)
Опыт предшествующей терапии ПИТРС, <i>n</i> (%):	
наивные	12 (27,3)
получали терапию ПИТРС:	32 (72,7)
в анамнезе применение 1 препарата ^a	23 (52,3)
в анамнезе применение 2 препаратов ^b	7 (15,9)
в анамнезе применение 3 препаратов ^c	2 (4,5)

Примечание. ^a — включали следующие препараты: глатирамера ацетат (ГА), интерферон бета-1а (ИФН бета-1а), интерферон бета-1б (ИФН бета-1б), лаквинимод, другие исследуемые препараты. ^b — включали следующие препараты: ГА и ИФН бета-1а, ГА и ИФН бета-1б, ИФН бета-1а и ИФН бета-1б, ИФН бета-1а и пэгинтерферон бета-1а (пэгИФН бета-1а), ИФН бета-1б и пэгИФН бета-1а. ^c — ИФН бета-1а и моноклональное антитело, а также другой исследуемый препарат, ИФН бета-1а и лаквинимод, а также натализумаб. Здесь и в табл. 2: СО — стандартное отклонение.

Note. ^a — included the following drugs: glatiramer acetate (GA), interferon beta-1a (IFN beta-1a), interferon beta-1b (IFN beta-1b), laquinimod, other study drugs. ^b — included the following drugs: GA and IFN beta-1a, GA and IFN beta-1b, IFN beta-1a and IFN beta-1b, IFN beta-1a and peginterferon beta-1a (pegIFN beta-1a), IFN beta-1b and pegIFN beta-1a. ^c — IFN beta-1a and monoclonal antibody, and another study drug, IFN beta-1a and laquinimod, and natalizumab. Here and in table 2: CO — standard deviation.

ровано обострений. Всего было зарегистрировано 10 обострений у 44 пациентов. Большая часть обострений регистрировалась в первые 2 года терапии (4 и 3 обострения в первый и второй годы терапии соответственно), снижаясь впоследствии (2 обострения было зарегистрировано в период между проводимыми исследованиями, на третий год наблюдения; 1 обострение на четвертый год наблюдения). В период исследования №VCD-132-EXT доля пациентов без обострений составляла 97,7%.

В течение периода терапии дивозилимабом СЧО оставалась стабильно низкой: СЧО составила 0,091 (95% ДИ 0,034; 0,242) в течение первого года терапии, 0,068 (95% ДИ 0,022; 0,211) во второй год, 0,045 (95% ДИ 0,011; 0,182) в третий и 0,023 (95% ДИ 0,003; 0,161) в четвертый годы (рис. 3). СЧО за весь 4-летний период терапии составила 0,052 (95% ДИ 0,028; 0,097).

Анализ основных МРТ-параметров представлен в табл. 2. До первого применения препарата дивозилимаб доля субъектов без T1 Gd+очагов составляла 61,4% (27/44), тогда как на момент завершения наблюдения через 4 года накапливающие очаги не определялись у 93,2% ($n=41$) пациентов. Скорректированное количество T1 Gd+очагов (*per scan*) за весь период терапии составило 0,011 (95% ДИ 0,004; 0,035). Доля пациентов без новых или увеличившихся очагов в T2-режиме при оценке через 4 года от начала терапии составляла 93,2% ($n=41$). Скорректированное количество очагов CUA (*per scan*) составило 0,018 (0,006; 0,052).

При оценке по расширенной шкале инвалидизации EDSS на протяжении всего периода наблюдения значения показателя оставались стабильными: $M \pm SD$ до начала терапии составляло $3,0 \pm 1,20$ балла, при оценке через 4 года от начала терапии — $2,9 \pm 1,25$ балла. При этом у части пациентов к моменту завершения было отмечено улучшение показателя оценки неврологического дефицита по EDSS относительно исходного уровня (до начала терапии): доля пациентов с улучшением показателя по EDSS составила 27,3% ($n=12$). За весь период терапии препаратом дивозилимаб у 4,5% ($n=2$) пациентов было зарегистрировано подтвержденное через 6 мес. прогрессирование инвалидизации. Вероятность отсутствия подтвержденного прогрессирования инвалидизации составила 95,5%, графическое представление вероятности отсутствия события показана на рис. 4.

Оценка безопасности

В течение четырех лет наблюдения нежелательные реакции (НР) были зарегистрированы у 59,1% ($n=26$) пациентов. Большая часть выявленных НР в основном была легкой и умеренной степени тяжести (1—2 степени по СТСАЕ версии 5.0). Доля пациентов с тяжелыми НР (3 и более степень тяжести) составляла 11,4% ($n=5$), все подобные НР, наблюдаемые в исследовании, были транзиторными и относились к отклонениям лабораторных показателей — лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов. Серьезных НР, включая смерти, зарегистрировано не было.

В течение всего периода наблюдения случаев досрочного прекращения исследования в связи с развитием НР не было. Случаев выявления злокачественных новообразований не было. Наиболее частыми (зарегистрированными у 5% пациентов и более) НР были снижение числа лимфоцитов, снижение числа лейкоцитов, снижение числа нейтрофилов, а также инфузионные реакции.

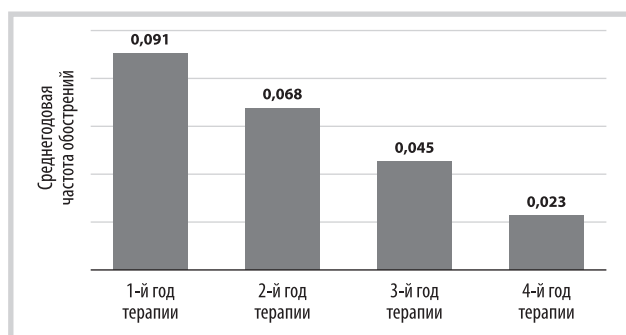


Рис. 3. Среднегодовая частота обострений за весь период терапии.

Fig. 3. Average annual relapse rate over the entire period of therapy.

Таблица 2. Данные МРТ-показателей

Table 2. MRI parameters

МРТ-показатель	Дивозилимаб, $n=44$
Количество T1 Gd+очагов (<i>per scan</i>) за 4 года терапии:	
$M \pm SD$	0,19±0,336
Me (min—max)	0,0 (0,0—1,3)
скорректированное значение (95% ДИ)	0,011 (0,004; 0,035)
Количество новых или увеличившихся очагов в T2-режиме (T2 FLAIR/T2WI) через 4 года терапии относительно исходного уровня (до начала терапии):	
$M \pm SD$	0,0±0,00
Me (min—max)	0,0 (0,0—9,0)
CUA (<i>per scan</i>) за 4 года терапии	
$M \pm SD$	0,17±0,337
Me (min—max)	0,0 (0,0—1,4)
скорректированное значение (95% ДИ)	0,018 (0,006; 0,052)
Доля пациентов без T1 Gd+очагов, n (%):	
до начала терапии	27 (61,4)
4 года терапии	41 (93,2)
Доля пациентов без новых или увеличившихся очагов в T2-режиме (T2FLAIR/T2WI), n (%):	
9 нед терапии	31 (70,5)
4 года терапии	41 (93,2)

Примечание. CUA — совокупное количество новых T1 Gd+очагов и новых очагов в T2-режиме или случаев увеличения очагов в T2-режиме, без двойного сложения, *per scan*.

Note. CUA — cumulative number of new T1 Gd+lesions and new T2 lesions or enlarging T2 lesion, without double-counting, *per scan*.

Снижения числа лейкоцитов наблюдалось у 9/44 (20,5%) пациентов, снижение числа лимфоцитов определялось у 16 (36,4%), снижение числа нейтрофилов было зарегистрировано у 7 (15,9%). В подавляющем большинстве случаев степень тяжести этих нежелательных явлений была легкой или умеренной (степень тяжести 1—2 по СТСАЕ версии 5.0). Все случаи лимфопении и нейтропении тяжелой степени не требовали терапии и были транзиторными. Снижение числа лимфоцитов и нейтрофилов не было связано с развитием серьезных инфекций.

Инфузионные реакции отмечались у 5 (11,4%) пациентов, во всех случаях они были легкими или умеренными

ИВЛИЗИ®
дивозилимаб

Возможность поставить
болезнь на стоп

Единственное оригинальное
русское моноклональное
антитело с модифицированной
формулой и мощным
анти-В-клеточным ответом

48 часов

снижение уровня В-клеток¹

9 из 10

пациентов без клинических
обострений РС и очагов на МРТ
головного мозга (в T1 и T2 режимах)²

10 из 10

пациентов без подтвержденного
усиления инвалидизации

Инструкция
по медицинскому
применению



EDSS – Расширенная шкала инвалидизации

РС – рассеянный склероз

¹ Бойко А.Н. и др. Результаты I фазы клинического исследования моноклонального антитела против CD20 (BCD-132): фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023, т. 119, №10, вып. 2, с. 87-95.

² Бойко А.Н. и др. Эффективность и безопасность 24 недель применения дивозилимаба среди пациентов с рецидивным склерозом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-2. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023;123(4):37-47.

Реклама. Информация предназначена исключительно для специалистов здравоохранения – медицинских и фармацевтических работников.

АО «БИОКАД» 198515, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. поселка Стрельна, п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1

RU.DIVO.000024_31.01.2024_v1 Реклама

BIOSCAD
Biotechnology Company



МЕДИА
СФЕРА



ПОДПИСКА
НА ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА
на сайте mediasphera.ru

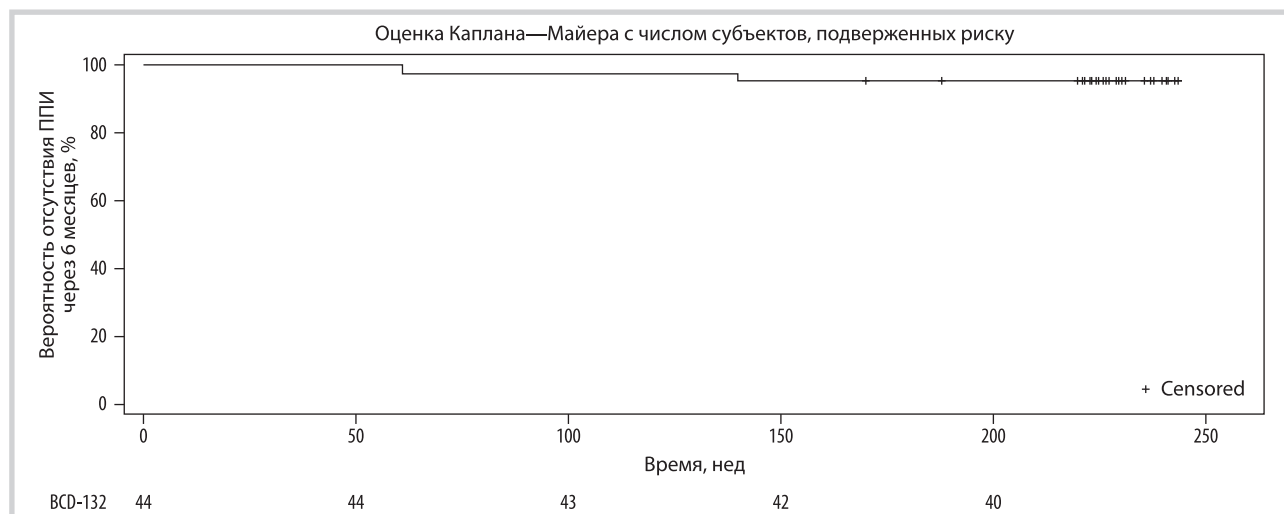


Рис. 4. Время до подтвержденного через 6 месяцев прогрессирования инвалидизации.
ППИ через 6 месяцев — подтвержденное прогрессирование инвалидизации.

Fig. 4. Time to 6 month confirmed disability progression.
ППИ (CDP 6 months) — confirmed disability progression.

(степень тяжести 1—2 по СТАЕ версии 5.0). Инфузионные реакции регистрировали после первого введения препарата дивозилимаб, а также у одного пациента реакции повторно наблюдали после второго введения и у одного пациента — дополнительно после второго и седьмого введения. Все инфузионные реакции разрешались без последствий в течение одного дня, лишь один случай разрешился в течение двух дней.

Общая частота инфекций составила 3 (6,8%) случая. Среди инфекций, развитие которых было расценено исследователями как связанное с применяемой терапией, были зарегистрированы: бронхит у 4,5% ($n=2$), а также единичные случаи инфекции дыхательных путей, назофарингит и тонзиллит. Все перечисленные ИР были 2 степени тяжести по СТАЕ версии 5.0.

Обсуждение

Продленное исследование №BCD-132-EXT позволило оценить эффективность и безопасность терапии препаратом дивозилимаб в течение 4 лет у 44 пациентов с РС с обострениями. В продолжении периода наблюдения у пациентов отмечались стабильно низкие значения СЧО, признаки воспалительной активности, по данным МРТ (наличие T1 Gd+очагов, новых или увеличивающихся T2-очагов, CUA) отмечалось у незначительного количества пациентов, подтвержденное через 6 мес. прогрессирование инвалидизации зарегистрировано у минимальной доли пациентов. Полученные данные подтверждают результаты эффективности дивозилимаба в рамках предшествующих КИ дивозилимаба №BCD-132-2 и №BCD-132-4/MIRANTIBUS у пациентов с РС с обострениями и позволяют говорить об устойчивой эффективности дивозилимаба в течение 4 лет.

Совокупные данные по безопасности свидетельствуют о том, что терапия препаратом дивозилимаб хорошо переносится пациентами с РС с обострениями. Характерными нежелательными явлениями были инфузионные реакции, инфекции, снижение уровня лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов. В рамках данного исследования

не зарегистрировано случаев развития оппортунистических инфекций, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, злокачественных новообразований. Случаев беременности не было. Таким образом, профиль нежелательных лекарственных реакций совпадает с наблюдавшимся в предыдущих исследованиях дивозилимаба №BCD-132-2 и №BCD-132-4/MIRANTIBUS и не противоречит ожидаемому для группы препаратов анти-CD20 [11]. Исследование не выявило новых рисков, связанных с долгосрочной терапией дивозилимабом.

Исходя из механизма действия препаратов группы анти-CD20 на иммунную систему, основные два типа нежелательных реакций, которые требуют тщательного мониторинга у пациентов на фоне терапии — это инфекции и злокачественные новообразования. Как в КИ, так и в наблюдательных исследованиях анти-CD20 препаратов, наиболее распространенными инфекционными ИЯ являются инфекции дыхательных путей и мочевыводящих путей [12]. Тем не менее в исследованиях препаратов группы анти-CD20 II фазы не было показано статистически значимого различия заболеваемости инфекциями в группе ритуксимаба по сравнению с плацебо (HERMES), и в группе окрелизумаба по сравнению с плацебо (NCT00676715) [13, 14]. В КИ III фазы также не было показано существенного превалирования частоты инфекций в группах окрелизумаба (OPERA I/II), офатумумаба (ASCLEPIOS I/II), улбитуксимаба (ULTIMATE I/II) в сравнении с компараторами [15—17]. Долгосрочное наблюдение за пациентами, получающими анти-В-клеточную терапию — наиболее длительные данные доступны для окрелизумаба (10 лет) — не выявило повышения общей частоты инфекций, однако при снижении уровня IgG ниже уровня нижней границы нормы отмечалось увеличение частоты серьезных инфекций [18].

В исследованиях дивозилимаба частота инфекций была относительно низкой и также сопоставимой с группами сравнения. В рамках настоящего 4-летнего наблюдения в рамках исследований дивозилимаба увеличения заболеваемости инфекциями не выявлено. Несмотря на относительно низкую частоту инфекций, связанных с применяе-

мой терапии, выявленную в рамках данного долгосрочно-го наблюдения, и принимая во внимание риски, связанные с потенциальным развитием серьезных инфекционных осложнений, необходимо тщательно подходить к вопросу мониторинга состояния пациентов на фоне терапии.

Решающее значение для смещения фокуса с устранения инфекционных осложнений на внедрение профилактических стратегий, имеет вакцинация [12]. Гуморальный ответ на вакцинацию у пациентов, получающих анти-CD20 терапию, практически отсутствует, после проведения инфузии препарата он постепенно восстанавливается, но может не достичь уровня здоровых субъектов даже через 12 мес. после терапии [19]. Поэтому до назначения терапии лечащий врач должен уточнить статус вакцинации пациента и рекомендовать в соответствии с этим вакцинопрофилактику. Согласно консенсусуECTRIMS/EAN, при необходимости провести вакцинацию во время терапии препаратами группы анти-CD20, пациенты должны быть проинформированы о возможном риске неудовлетворительного ответа на вакцинацию и необходимости соблюдать другие меры предосторожности в отношении инфекций. Вакцинацию во время терапии можно проводить только инактивированными вакцинами, оптимально — не ранее, чем через 3 мес. после предыдущей инфузии и не позднее, чем за 4–6 нед до следующей [19]. В рамках исследования №VCD-132-EXT допускалось применение инактивированных вакцин, но с указанными ограничениями относительно времени инфузии препарата и не допускалось применение живых вакцин на фоне терапии препаратом дивозилимаб, в связи с чем, как и в случае других препаратов группы анти-CD20, до восстановления пула В-клеток использования живых вакцин следует избегать в связи с риском развития инфекций, связанных с вакциной.

На фоне терапии препаратами группы анти-CD20 при РС и других заболеваниях были зарегистрированы случаи реактивации вирусных гепатитов, туберкулеза [20, 21], из чего следует, что для пациентов с данными заболеваниями, а также с тяжелой иммуносупрессией (например, значительно сниженное количество клеток CD4 или CD8) применение анти-В-клеточной терапии, в том числе дивозилимаба, противопоказано. В рамках проведенных исследований препарата дивозилимаб изучаемая популяция не включала ВИЧ-инфицированных пациентов, пациентов с вирусными гепатитами, а также туберкулезом. Поэтому для исключения противопоказаний и оценки рисков, связанных с назначением терапии, рекомендуется провести скрининг на наличие этих состояний.

В популяции исследования №VCD-132-EXT большинство пациентов ранее получали терапию ПИТРС 1 линии, 1 пациент — терапию 2 линии (натализумаб). Наличие предшествующей терапии ПИТРС не влияло на параметры безопасности. Переключение с других ПИТРС на дивозилимаб должно проводиться с соблюдением рекомендованных периодов переходов и планов управления рисками при смене терапии.

Иммуносупрессия на фоне терапии может приводить к снижению иммунного надзора за опухолями, поэтому важным вопросом в аспекте мониторинга до назначения препарата и на фоне терапии является выявление злокачественных новообразований, в частности, рака молочной железы (РМЖ). За период наблюдения пациентов в рамках исследования №VCD-132-EXT и предшествующих исследований дивозилимаба не было зарегистрировано ни одного случая злокачественного новообразования. Одна-

ко случаи возникновения злокачественных новообразований были зарегистрированы в КИ других препаратов анти-CD20. Так, в исследованиях окрелизумаба OPERA-I и ORATORIO наблюдалось численное превосходство пациентов, у которых возникли новообразования — в частности, РМЖ — в группе пациентов, получавших окрелизумаб [15, 22]. Но при долгосрочном (до 10 лет) наблюдении когорты пациентов, принимавших участие в исследованиях OPERA I/II, а также по данным реальной клинической практики для других препаратов анти-В клеточных препаратов, заболеваемость опухолями на фоне терапии была сопоставимой с наблюдаемой в общей популяции согласно эпидемиологическим данным [23, 24]. Тем не менее на фоне терапии анти-CD20, включая дивозилимаб, крайне важно, чтобы пациентки следовали стандартному скринингу новообразований, в первую очередь РМЖ в соответствии с местными рекомендациями, особенно уделяя внимание самостоятельному осмотру груди [25].

Следует отметить ограничения, связанные с проведенным исследованием №VCD-132-EXT: относительно небольшой размер выборки, что было обусловлено включением только пациентов, ранее участвовавших в клинических исследованиях препарата дивозилимаб; отсутствие группы препарата сравнения для прямого сравнения оцениваемых параметров. Тем не менее, несмотря на перечисленные ограничения, полученные данные обладают высокой ценностью, так как представляют собой первые данные о долгосрочной безопасности препарата дивозилимаб, а также позволяют оценить сохранение эффективности при его длительном применении.

Можно отметить, что лечение препаратом дивозилимаб в течение 4 лет обеспечивает устойчивую долгосрочную эффективность у пациентов с РС с обострениями в отношении воспалительной активности заболевания. Профиль безопасности препарата дивозилимаб был благоприятным и соответствовал предыдущим исследованиям и другим препаратам данного класса. Поэтому мониторинг безопасности должен включать контроль и мероприятия, направленные на снижение вероятности развития инфекционных заболеваний и рекомендации проведение стандартных скринингов на злокачественные новообразования, в том числе программы скрининга РМЖ.

Дивозилимаб включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и Перечень лекарств для лечения болезней из списка «14 высокозатратных нозологий» согласно распоряжению Правительства Российской Федерации от 16 апреля 2024 г. №938-р. В 2025 году по Программе 14 ВЗН дивозилимабом обеспечено более 2 000 пациентов с РС. Дивозилимаб представляет собой одну из наиболее доступных опций лечения РС, включенных в программу 14 ВЗН.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о сохранении эффективности в течение 4 лет терапии препаратом дивозилимаб. Профиль безопасности препарата дивозилимаб был благоприятным и соответствовал полученным ранее данным.

*Исследование проведено при поддержке АО Биокад.
The study was conducted with the support of the company Biocad.*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Delgado SR, Faissner S, Linker RA, et al. Key characteristics of anti-CD20 monoclonal antibodies and clinical implications for multiple sclerosis treatment. *J Neurol*. 2024;271(4):1515-1535. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-12007-3>
- Li H, Lian G, Wang G, et al. A review of possible therapies for multiple sclerosis. *Mol Cell Biochem*. 2021;476(9):3261-3270. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04119-z>
- Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, et al. Role of B Cells in Multiple Sclerosis and Related Disorders. *Ann Neurol*. 2021;89(1):13-23. <https://doi.org/10.1002/ana.25927>
- Roach CA, Cross AH. Anti-CD20 B Cell Treatment for Relapsing Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2020;11:595547. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.595547>
- Bar-Or A, O'Brien SM, Sweeney ML, et al. Clinical Perspectives on the Molecular and Pharmacological Attributes of Anti-CD20 Therapies for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2021;35(9):985-997. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00843-8>
- Cree BAC, Berger JR, Greenberg B. The Evolution of Anti-CD20 Treatment for Multiple Sclerosis: Optimization of Antibody Characteristics and Function. *CNS Drugs*. 2025;39(6):545-564. <https://doi.org/10.1007/s40263-025-01182-8>
- Бойко О.В., Бойко А.Н., Яковлев П.А. и др. Результаты I фазы клинического исследования моноклонального антитела против CD20 (BCD-132): фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(10-2):87-95. Boyko OV, Boyko AN, Yakovlev PA, et al. Results of a phase I clinical study of anti-CD20 monoclonal antibody (BCD-132): pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10-2):87-95. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911910287>
- Бойко А.Н., Алифирова В.М., Лукашевич И.Г. и др. Эффективность и безопасность 24 недель применения дивозилимаба среди пациентов с рассеянным склерозом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-2. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(4):37-47. Boyko AN, Alifirova VM, Let al. Efficacy and safety of divozilimab during 24-week treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-2. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(4):37-47. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312304137>
- Бойко А.Н., Алифирова В.М., Лукашевич И.Г. и др. Эффективность и безопасность двухлетней терапии дивозилимабом у пациентов с рассеянным склерозом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(4):86-96. Boyko AN, Alifirova VM, Lukashevich IG, et al. Long-term efficacy and safety of divozilimab during 2-year treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-4/MIRANTIBUS. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4):86-96. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412404186>
- Бойко А.Н., Алифирова В.М., Лукашевич И.Г. и др. Эффективность и безопасность 48 недельного применения моноклонального антитела против CD20 дивозилимаба у пациентов с рассеянным склерозом: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2023;123(7-2):43-52. Boyko AN, Alifirova VM, Lukashevich IG, et al. Efficacy and safety of anti-CD20 monoclonal antibody divozilimab during 48-week treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-4/MIRANTIBUS. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(7-2):43-52. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312307243>
- Hartung HP, Benedict RHB, Berger T, et al. Ocrelizumab in Early-Stage Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: The Phase IIIb ENSEMBLE 4-Year, Single-Arm, Open-Label Trial. *Neurology*. 2024;103(12):e210049. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000210049>
- Fernandes AA, Neves AL, Ferro D, et al. Clinical and analytical monitoring of patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapeutics: a real-world safety profile study. *Front Neurol*. 2024;15:1500763. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1500763>
- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;358(7):676-688. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706383>
- Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011;378(9805):1779-1787. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61649-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61649-8)
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221-234. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>
- Steinman L, Fox E, Hartung HP, et al. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2022;387(8):704-714. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201904>
- Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383(6):546-557. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917246>
- Kappos L, Traboulsee A, Li DKB, et al. Ocrelizumab exposure in relapsing-remitting multiple sclerosis: 10-year analysis of the phase 2 randomized clinical trial and its extension. *J Neurol*. 2024;271(2):642-657. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11943-4>
- Otero-Romero S, Lebrun-Frenay C, Reyes S, et al.ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Mult Scler*. 2023;29(8):904-925. <https://doi.org/10.1177/13524585231168043>
- Ciardi MR, Iannetta M, Zingaropoli MA, et al. Reactivation of Hepatitis B Virus With Immune-Escape Mutations After Ocrelizumab Treatment for Multiple Sclerosis. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(1):ofy356. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy356>
- Mok CC. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug Des Devel Ther*. 2013;8:87-100. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S41645>
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209-220. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>
- Alping P, Askling J, Burman J, et al. Cancer Risk for Fingolimod, Natalizumab, and Rituximab in Multiple Sclerosis Patients. *Ann Neurol*. 2020;87(5):688-699. <https://doi.org/10.1002/ana.25701>
- Cerqueira JJ, Berthele A, Cree BAC, et al. Long-Term Treatment With Ocrelizumab in Patients With Early-Stage Relapsing MS: Nine-Year Data From the OPERA Studies Open-Label Extension. *Neurology*. 2025;104(4):e210142. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000210142>
- Smets I, Giovannoni G. Derisking CD20-therapies for long-term use. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;57:103418. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103418>

Поступила 23.05.2025

Received 23.05.2025

Принята к печати 11.06.2025

Accepted 11.06.2025

Экулизумаб в лечении заболеваний спектра оптиконеуромиелимита

© С.А. СИВЕРЦЕВА^{1, 2, 3}, О.В. БОЙКО⁴, А.Н. БОЙКО^{4, 5}

¹АО МСЧ «Нефтяник», Тюменский областной центр рассеянного склероза, Тюмень, Россия;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия;

⁴ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Резюме

Описан клинический случай 48-летней пациентки с AQP4-положительным заболеванием спектра оптиконеуромиелимита (ЗСОНМ) с обострениями. Представлена оценка динамики неврологического статуса, а также результаты лабораторно-инструментального обследования. Приведен обзор литературы, посвященный эпидемиологическим особенностям и современным подходам к лечению ЗСОНМ. У пациентки с течением ЗСОНМ с обострениями, резистентным к стандартной иммуносупрессивной терапии (глюкокортикостероиды, азатиоприн), назначение экулизумаба привело к достижению стойкой клинической ремиссии. За 18 мес. наблюдения обострений не зафиксировано. Экулизумаб демонстрирует высокую эффективность в предотвращении обострений и снижении степени инвалидизации у пациентов с AQP4-положительным ЗСОНМ с обострениями. Своевременное раннее назначение таргетной терапии критически важно для предотвращения кумулятивного неврологического повреждения, улучшения прогноза и качества жизни пациентов с ЗСОНМ.

Ключевые слова: ЗСОНМ, аквапорин-4, экулизумаб, комплемент, демиелинизация.

Информация об авторах:

Сиверцева С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>

Бойко О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7153-5617>

Бойко А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Автор, ответственный за переписку: Сиверцева С.А. — e-mail: sivertseva@gmail.com

Как цитировать:

Сиверцева С.А., Бойко О.В., Бойко А.Н. Экулизумаб в лечении заболеваний спектра оптиконеуромиелимита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(7 вып. 2):60–65. <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507260>

Ecuzumab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder

© S.A. SIVERTSEVA^{1, 2, 3}, O.V. BOYKO⁴, A.N. BOYKO^{4, 5}

¹АО MSCH «Neftyanik», Tyumen Regional Center for Multiple Sclerosis, Tyumen, Russia;

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

³Kirov State Medical University, Kirov, Russia;

⁴Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

⁵N.I. Pirogov Russian National Research University (Pirogov University), Moscow, Russia

Abstract

The article describes a clinical case of a 48-year-old female patient with AQP4-positive with attacks neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). The article presents an assessment of the dynamics of the neurological status, as well as the results of laboratory and instrumental examination. A literature review is provided on the epidemiological features and modern approaches to the treatment of NMOSD. In a patient with a NMOSD with attacks course resistant to standard immunosuppressive therapy (glucocorticosteroids, azathioprine), the administration of ecuzumab led to stable clinical remission. No exacerbations were recorded over 18 months of observation. Ecuzumab demonstrates high efficiency in preventing NMOSD attacks and reducing the degree of disability in patients with AQP4-IgG-positive NMOSD with attacks and early administration of targeted therapy is critically important for preventing cumulative neurological damage, improving the prognosis and quality of life of patients with NMOSD.

Keywords: NMOSD, aquaporin-4, ecuzumab, complement, demyelination.

Information about the authors:

Sivertseva S.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2826-0560>

Boyko O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7153-5617>

Boyko A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Corresponding author: Sivertseva S.A. — e-mail: sivertseva@gmail.com

To cite this article:

Sivertseva SA, Boyko OV, Boyko AN. Eculizumab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(7 вып 2):60–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507260>

Заболевания спектра оптиконеуромиелимита (ЗСОНМ) представляют собой группу тяжелых аутоиммунных воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС, характеризующихся преимущественным поражением зрительных нервов и спинного мозга. Отличительной чертой ЗСОНМ от рассеянного склероза (РС) является патогенез, связанный с аутоантителами (IgG) в первую очередь к аквапорину-4 (AQP4-IgG), водному каналу астроцитов [1, 2]. За последнее десятилетие понимание ЗСОНМ претерпело значительную эволюцию, что привело к разработке специфических диагностических критериев и появлению таргетных методов лечения [3].

ЗСОНМ — это аутоиммунное астроцитопатическое заболевание, при котором аутоантитела (преимущественно AQP4-IgG) связываются с AQP4 на ножках астроцитов, что запускает каскад патологических реакций: активацию системы комплемента с формированием мембраноатакующего комплекса, лизис астроцитов, вторичную демиелинизацию, олигодендритопатию, нейрональную гибель и привлечение воспалительных клеток, включая эозинофилы и нейтрофилы [3–5]. Доказана прямая патогенная роль AQP4-IgG в моделях *in vitro* и *in vivo* [6–9]. Важную роль в нарушении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) играют и другие аутоантитела (например, к GRP78) [10]. В последние годы выделена подгруппа пациентов с антителами к миелин-олигодендритарному гликопротеину (MOG-IgG), имеющая некоторые клинико-радиологические отличия, хотя статус MOGAD относительно ЗСОНМ остается предметом дискуссий [11–13]. Ключевое значение в патогенезе имеют В-клетки (продукторы аутоантител) [14, 15], Т-фолликулярные хелперы (Tfh), поддерживающие В-клеточные ответы [16, 17], и микроглия [18, 19].

ЗСОНМ является редким заболеванием. Распространенность оценивается в 0,5–4,4 на 100 тыс. населения, заболеваемость — 0,05–0,4 на 100 тыс. населения в год [3, 13]. Заболевание имеет выраженное преобладание у женщин (соотношение женщины:мужчины у AQP4-IgG+ пациентов — 9:1). Пик заболеваемости приходится на четвертое десятилетие жизни, но может встречаться в любом возрасте. Отмечены этнические различия: заболевание чаще и тяжелее протекает у лиц неевропеоидной расы (азиаты, афроамериканцы) [3]. Специфические крупномасштабные эпидемиологические исследования по ЗСОНМ в России ограничены. Российские клинические рекомендации (Консенсус экспертов) подчеркивают необходимость создания национальных регистров [20]. Имеющиеся данные основаны на отдельных региональных исследованиях и экстраполяции глобальных тенденций, указывая на сходную с мировыми данными эпидемиологическую картину. Распространенность оценивается в 1–2 случая на 100 тыс. населения. Высокая актуальность проблемы в РФ подчеркивается разработкой национального консенсуса по ведению пациентов с ЗСОНМ [20].

Диагностика ЗСОНМ основана на международных критериях D.M. Wingerchuk и соавт. (2015) с обновлениями [11, 21], которые для постановки диагноза тре-

буют сочетания сочетания ключевых клинических синдромов (оптический неврит, острый миелит, синдром *area postrema*, острый стволовой синдром, симптоматическая нарколепсия/диэнцефальный синдром или симптоматический церебральный синдром с типичными МРТ-признаками ЗСОНМ) и результатов серологического тестирования/МРТ:

- Серология. Обнаружение AQP4-IgG в сыворотке методом клеточного анализа (*англ.*: Cell-Based Assay, CBA) — высокоспецифичный (>99%) маркер, подтверждающий диагноз у пациента с соответствующим клиническим синдромом [3]. Тестирование на MOG-IgG важно для дифференциальной диагностики и определения подтипа [11, 13]. Серонегативные случаи требуют строгого соответствия клинико-МРТ-критериям [3, 13].
- МРТ. Характерны: продольно-распространенные поражения спинного мозга ≥ 3 позвоночных сегментов (*англ.*: Longitudinal Extensive Transverse Myelitis, LETM), часто центрально расположенные, захватывающие серое вещество; поражения зрительных нервов, часто с вовлечением хиазмы/ретробульбарной части; поражения *area postrema* (дорсальные отделы продолговатого мозга), диэнцефальные, перивентрикулярные (вокруг III и IV желудочков) или обширные гемисферические поражения головного мозга, не характерные для РС [11, 13].
- Анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Обычно показывает плеоцитоз (часто >50 кл/мкл, могут быть нейтрофилы/эозинофилы), нормальный или слегка повышенный белок; олигоклональные IgG-полосы встречаются реже, чем при РС (<30%) [3]. Ключевое значение имеет дифференциальная диагностика с РС, учитывая кардинальные различия в прогнозе и лечении [1, 2].

Лечение

Терапия ЗСОНМ включает купирование острых атак и долгосрочную превентивную (иммуносупрессивную/иммуномодулирующую) терапию для предотвращения обострений [22].

Купирование острых атак (терапия обострения) — глюкокортикостероиды (ГКС): внутривенно метилпреднизолон (1 г/сут в течение 3–7 дней) — терапия первой линии. Однако как монотерапия часто недостаточна при тяжелых атаках [23, 24]. Плазмаферез (PLEX)/иммуноадсорбция (IA) — вторая линия (при неэффективности ГКС) или первая линия при тяжелых/жизнеугрожающих атаках (с развитием параличей, слепоты, бульбарных нарушений). Доказана высокая эффективность применения плазмафереза в восстановлении неврологических функций, особенно при раннем начале (в течение 5–7 дней от начала атаки) по 5–7 сеансов через день [25–29]. Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) — альтернатива PLEX/IA, особенно при наличии противопоказаний к проведению метода или его недоступности. Эффективность ниже, чем у PLEX [30, 31].

Профилактическая терапия начинается сразу после подтверждения диагноза (особенно у AQP4-IgG+ пациентов) в связи с высоким риском развития тяжелых обострений [32]. Цель — предупреждение развития обострений ЗСОНМ за счет подавления аутореактивных В-клеток и патогенных аутоантител [15—17]. Препаратами выбора для достижения цели терапии являются моноклональные антитела (мАТ), к которым относятся такие классы препаратов как ингибиторы терминального компонента системы комплемента, ингибиторы интерлейкина-6, анти CD-19, анти CD-20. В России для лечения ЗСОНМ доступны и применяются следующие препараты ингибиторов системы комплемента: экулизумаб (анти-C5) — первое утвержденное мАТ для AQP4-IgG+ пациентов с ЗСОНМ, и равулизумаб — мАТ, разработанный на основе экулизумаба [33]. Экулизумаб демонстрирует высокую эффективность в снижении риска рецидивов (>94%) как при применении в виде монотерапии, так и совместно с иммуносупрессивной терапией [21, 34, 35]. Терапия ингибиторами C5-компонента системы комплемента требует предварительной вакцинации против менингококковой инфекции двумя дозами вакцин с интервалом не менее 3 мес. между введениями [36].

Ингибиторы IL-6R (сатрализумаб и тоцилизумаб) блокируют провоспалительный цитокин IL-6, играющий ключевую роль в патогенезе ЗСОНМ (активация плазматических клеток, нарушение ГЭБ, дифференцировка Th17/Tfh) [37—41]. Препараты этого класса эффективны при терапии AQP4-IgG-позитивных пациентов с ЗСОНМ, убедительных данных по эффективности у AQP4-IgG-негативных пациентов получено не было, в связи с чем препараты не одобрены для применения у этой категории пациентов. Тоцилизумаб показал преимущество перед азатиоприном в исследовании TANGO [40], однако для лечения пациентов с ЗСОНМ не зарегистрирован. Деплегирующие CD19+В-клетки: инебилизумаб (анти-CD19) вызывает глубокую деплецию В-клеток. В клиническом исследовании N-MOMentum было показано, что инебилизумаб значительно снижает риск обострений у пациентов с ЗСОНМ с антителами к AQP4 по сравнению с плацебо. В России на текущий момент препарат не зарегистрирован [42].

Ритуксимаб (анти-CD20) широко использовался off-label как терапия первой линии во многих странах до появления специфических мАТ и продолжает оставаться важной опцией [43—45]. Эффективен в индукции и поддержании ремиссии, в том числе при рефрактерном течении. Мониторинг CD19+/CD27+В-клеток помогает в подборе интервалов инфузий.

Иммуносупрессанты (при недоступности/непереносимости мАТ или как терапия «моста») — азатиоприн, микофенолата мофетил (ММФ) — традиционные препараты первой линии в прошлом. Эффективность умеренная, требуется длительное время для наступления эффекта (3—6 мес.), в связи с чем высок риск развития обострений [45, 46]. ММФ показал эффективность у AQP4-IgG+, MOG-IgG+ и серонегативных пациентов. Метотрексат, циклофосфамид — альтернативные препараты при непереносимости азатиоприна или ММФ или рефрактерном течении ЗСОНМ [45].

Перспективные подходы к терапии пациентов с ЗСОНМ — бортезомиб (ингибитор протеасом), мишенью которого являются плазматические клетки. Препарат показал эффективность у пациентов с высокоактивным рефрактерным ЗСОНМ [47]. Аутологичная транспланта-

ция гемопоэтических стволовых клеток рассматривается при крайне тяжелых, рефрактерных к стандартной терапии случаях [48]. Ингибиторы тирозинкиназы Брутона потенциально подавляют активацию В-клеток, поэтому могут также рассматриваться как возможный класс препаратов для лечения ЗСОНМ, однако для доказательства эффективности необходимо проведение клинических исследований.

В итоге современная терапия ЗСОНМ переживает революцию: на смену неспецифическим иммуносупрессантам приходят высокоэффективные таргетные биологические препараты (ингибиторы системы комплемента [5, 21, 34], IL-6R [21, 37—39], анти-CD19 [42]), кардинально улучшающие прогноз пациентов и качество их жизни. Российские рекомендации акцентируют внимание на ранней диагностике, агрессивном лечении атак и раннем начале профилактической терапии [20]. Дальнейшие исследования направлены на оптимизацию стратегий лечения, поиск новых мишеней [47—51] и улучшение долгосрочных исходов, особенно у серонегативных пациентов и пациентов с MOG-IgG [11, 13].

Клиническое наблюдение

Пациентка Л., 48 лет, дебют заболевания в ноябре 2022 г. с острым развитием интенсивной головной боли, болей в шейном и грудном отделах позвоночника, онемения и слабости в ногах, повышения АД до 160/100 мм рт. ст., субфебрилитета и нарушения зрения на правый глаз. Через несколько дней присоединились выраженная слабость в нижних конечностях, нарушение функции тазовых органов (острая задержка мочи, отсутствие дефекации), что потребовало экстренной госпитализации. В неврологическом отделении выявлен нижний спастический парализ, нарушение контроля за функциями тазовых органов, миелопатия на уровне Th₆—Th₈. В анамнезе — перенесенная ОРВИ за несколько дней до дебюта, хронический вирусный гепатит С, артериальная гипертензия, аутоиммунный тиреоидит, хронический пиелонефрит, миома матки. Получала стационарное лечение: пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг/сут, 5 дней), ВВИГ (0,4 г/кг×3), высокообъемный плазмаферез, реабилитация. Отмечалась слабоположительная динамика в виде появления движений в стопах, однако сохранялись невозможность самостоятельного передвижения и тазовые нарушения. Проведены повторные курсы реабилитации, назначен азатиоприн 150 мг/сут и преднизолон 20 мг/сут. Второе обострение заболевания в октябре 2023 г. в виде оптического неврита левого глаза. Проводилась пульс-терапия ГКС с неполным восстановлением остроты зрения, курс ВВИГ.

В неврологическом статусе: сознание ясное, эмоционально лабильна, тревожна. Менингеальной симптоматики нет. Обоняние сохранено. Зрение снижено. Зрачки равны, округлой формы, глазные щели S=D. Горизонтальный нистагм в крайних отведениях. Диплопии нет. Болезненности в точках выхода ветвей тройничного нерва нет. Чувствительность на лице не нарушена. Асимметрии лица нет. Речь, глотание не нарушены. Мягкое небо: не отклонено, глоточный рефлекс сохранен. Язык по средней линии. Мышечная сила в руках не снижена, в правой ноге 4—4—4, в левой ноге 3—3,5—4 балла. Мышечный тонус несколько повышен в ногах по спастическому типу. Сухожильные рефлексы с рук и ног, без четкой разницы сторон. Симптом Бабинского с двух сторон. Пальценосовую пробу выполняет с легкой дисметрией. Пяточно-коленную пробу выполняет с дисме-

трией и атаксией. Нарушение поверхностной чувствительности с уровня Th₄. Передвигается с двусторонней поддержкой. Нарушение функции тазовых органов по типу задержек мочи и запоров. Значения по шкале EDSS 6,5 баллов.

Результаты лабораторных исследований. AQP4-IgG: положительный, титр 1:80 (январь 2023 г.), 1:160 (май 2023 г.), 1:40 (июнь 2025 г.). Олигоклональные полосы в ЦСЖ — 1-й тип синтеза. Общий анализ крови, биохимия, показатели функции печени и почек — без выраженных отклонений (с учетом сопутствующего гепатита С, под контролем).

MPT головного мозга: очаги демиелинизации в перивентрикулярном, глубоком белом веществе, в стволе мозга, с динамикой в виде уменьшения размеров в течение двух лет (**см. рис. 1, 2** https://mediasphera.ru/upload/medialibrary/files/Sivertseva_figures.pdf).

MPT шейного и грудного отделов спинного мозга: протяженные очаги (LETM) на уровнях C₂—Th₂, Th₃—Th₁₁, истончение спинного мозга, зона миелопатии, без признаков активного воспаления (**см. рис. 3** https://mediasphera.ru/upload/medialibrary/files/Sivertseva_figures.pdf).

Зрительные вызванные потенциалы: признаки нарушения проведения по зрительному анализатору с двух сторон.

Оптическая когерентная томография: частичная атрофия дисков зрительных нервов обоих глаз. Компьютерная периметрия: относительные парацентральные скотомы.

Дифференциальный диагноз с рассеянным склерозом, МОГ-ассоциированными заболеваниями, системными аутоиммунными заболеваниями.

Учитывая AQP4-IgG-позитивный статус, течение с обострениями и с неэффективностью стандартной иммуносупрессивной терапии (ГКС, азатиоприн), наличие инвалидирующих обострений и неврологического дефицита, а также высокий риск дальнейшей инвалидизации, принято решение о назначении таргетной терапии экулизумабом. Перед началом терапии проведена вакцинация против менингококковой инфекции дважды с интервалом три месяца [36].

Терапия начата по стандартной схеме: начальный цикл 900 мг препарата внутривенно капельно в течение 25—45 мин (35±10 мин) 1 раз в нед в течение первых 4 нед; фаза поддерживающей терапии — 1200 мг препарата внутривенно капельно в течение 25—45 мин (35±10 мин) на пятой неделе с последующим введением 1200 мг препарата каждые 14 дней±2 дня.

На момент госпитализации в апреле 2025 г.: сознание ясное, ориентировка сохранена. Легкий нижний спастиче-

ский парапарез (мышечная сила в ногах 4,5 балла, тонус повышен по пирамидному типу, клонусы стоп), легкий атактический синдром. Синдром чувствительных нарушений умеренной степени (гипестезия по проводниковому типу с уровня Th₄). Нарушение контроля за функциями тазовых органов (самокатетеризация до 6 раз в сутки, эпизоды недержания мочи ночью, запоры). Частичная атрофия дисков зрительных нервов обоих глаз, относительные парацентральные скотомы. Значения по шкале EDSS — 4,5—5 баллов (до терапии экулизумабом — 6,5—7,0).

Динамика состояния на фоне терапии экулизумабом. Инициация терапии: декабрь 2023 г., начальный цикл по стандартной схеме, затем поддерживающая терапия 1200 мг в/в 1 раз в 14 дней. Переносимость терапии удовлетворительная, нежелательных явлений не отмечено. За период наблюдения обострений заболевания не зафиксировано. MPT-контроль: отсутствие новых очагов, стабилизация процесса (**см. рис. 4** https://mediasphera.ru/upload/medialibrary/files/Sivertseva_figures.pdf). Неврологический статус: снижение выраженности парапареза, улучшение походки (доступна ходьба со скандинавскими палками), снижение выраженности тазовых нарушений, улучшение показателей EDSS с 6,5—7,0 до 4,5—5,0 баллов. Качество жизни существенно улучшилось, пациентка вернулась к частичной самостоятельности, продолжает реабилитацию.

Обсуждение случая в контексте современных знаний

Клиническое наблюдение демонстрирует эффективность экулизумаба у пациентки с AQP4-IgG-позитивным ЗСОНМ с обострениями, резистентным к стандартной иммуносупрессивной терапии. Назначение экулизумаба позволило добиться стойкой ремиссии, предотвратить новые обострения и существенно снизить степень инвалидизации, что соответствует данным крупных клинических исследований и современным рекомендациям по ведению ЗСОНМ. Представленный случай подчеркивает критическую важность раннего перехода к таргетной терапии у пациентов с неблагоприятным течением и подтверждает роль экулизумаба как препарата выбора при AQP4-позитивном ЗСОНМ с обострениями.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:137-145. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313300>
2. Huda S, Whittam D, Bhojak M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med (Lond)*. 2019;19(2):169-176. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.19-2-169>
3. Jarius S, Paul F, Weinschenker BG, et al. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers*; 2020;6(1):85-91. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0214-9>
4. Zekeridou A, Lennon VA. Aquaporin-4 autoimmunity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(4):e110. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000110>
5. Pittock SJ, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1366(1):20-39. <https://doi.org/10.1111/nyas.12794>
6. Takeshita Y, Obermeier B, Cotleur A, et al. Effects of neuromyelitis optica-IgG at the blood-brain barrier in vitro. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;4(1):e311. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000311>
7. Yao X, Verkman AS. Marked central nervous system pathology in CD59 knockout rats following passive transfer of Neuromyelitis optica immunoglobulin G. *Acta Neuropathol Commun*. 2017;5(1):15-21. <https://doi.org/10.1186/s40478-017-0417-9>
8. Yick LW, Ma OK, Ng RC, et al. Aquaporin-4 Autoantibodies From Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients Induce Complement-Independent Immunopathologies in Mice. *Front Immunol*. 2018;9:1438. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01438>
9. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Richard C, et al. Purified IgG from aquaporin-4 neuromyelitis optica spectrum disorder patients alters blood-brain barrier permeability. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238301. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238301>

10. Shimizu F, Schaller KL, Owens GP, et al. Glucose-regulated protein 78 autoantibody associates with blood-brain barrier disruption in neuromyelitis optica. *Sci Transl Med.* 2017;9(397):eaai9111. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aai9111>
11. Prasad S, Chen J. What You Need to Know About AQP4, MOG, and NMOSD. *Semin Neurol.* 2019;39(6):718-731. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3399505>
12. Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6(4):e572. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000572>
13. Sepulveda M, Armangue T, Sola-Valls N, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Comparison according to the phenotype and serostatus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016;3(3):e225. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000225>
14. Bennett JL, O'Connor KC, Bar-Or A, et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2(3):e104. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000104>
15. Cotzomi E, Stathopoulos P, Lee CS, et al. Early B cell tolerance defects in neuromyelitis optica favour anti-AQP4 autoantibody production. *Brain.* 2019;142(6):1598-1615. <https://doi.org/10.1093/brain/awz106>
16. Crotty S. T Follicular Helper Cell Biology: A Decade of Discovery and Diseases. *Immunity.* 2019;50(5):1132-1148. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.04.011>
17. Nicolas P, Ruiz A, Cobo-Calvo A, et al. The Balance in T Follicular Helper Cell Subsets Is Altered in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients and Restored by Rituximab. *Front Immunol.* 2019;10:2686. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02686>
18. Chen T, Bosco DB, Ying Y, et al. The Emerging Role of Microglia in Neuromyelitis Optica. *Front Immunol.* 2021;12:616301. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.616301>
19. Guerrero BL, Sicotte NL. Microglia in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Front Immunol.* 2020;11:374. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00374>
20. Краснов, В.С., Бахтиярова, К.З., Евдошенко, Е.П., и др. Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптико-невромиелимита: вопросы терминологии и терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(6):139-148. Краснов VS, Bakhtiyarova KZ, Evdoshenko EP, et al. Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: issues of terminology and therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(6):139-148. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-6-139-148>
21. Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, et al.; PREVENT Study Group. Long-Term Safety and Efficacy of Eculizumab in Aquaporin-4 IgG-Positive NMOSD. *Ann Neurol.* 2021;89(6):1088-1098. <https://doi.org/10.1002/ana.26049>
22. Chan K, Lee CY. Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8638. <https://doi.org/10.3390/ijms22168638>
23. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(4):346-351. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316286>
24. Song W, Qu Y, Huang, X. Plasma exchange: an effective add-on treatment of optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Int Ophthalmol.* 2019;39(11):2477-2483. <https://doi.org/10.1007/s10792-019-01090-z>
25. Jacob S, Mazibrada G, Irani S., et al. The Role of Plasma Exchange in the Treatment of Refractory Autoimmune Neurological Diseases: a Narrative Review. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2021;16(4):806-817. <https://doi.org/10.1007/s11481-021-10004-9>
26. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al.; NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group). Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5(6):e504. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000504>
27. Songthammawat T, Srisupa-Olan T, Siritho S, et al. A pilot study comparing treatments for severe attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: Intravenous methylprednisolone (IVMP) with add-on plasma exchange (PLEX) versus simultaneous ivmp and PLEX. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;38:101506. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101506>
28. Yu HH, Qin C, Zhang SQ, et al. Efficacy of plasma exchange in acute attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol.* 2020;350:577449. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577449>
29. Oji S, Nomura, K. Immunoabsorption in neurological disorders. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(5):671-676. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2017.08.013>
30. Lünemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology — mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(2):80-89. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2014.253>
31. Li X, Tian DC, Fan M, et al. Intravenous immunoglobulin for acute attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Mult Scler Relat Disord.* 2020;44:102325. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102325>
32. Mealy MA, Kim SH, Schmidt F, et al. Aquaporin-4 serostatus does not predict response to immunotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler.* 2018;24(13):1737-1742. <https://doi.org/10.1177/1352458517730131>
33. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ултомирис ЛП-№(001862)-(РГ-РУ) от 28.03.2023. Instructions for medical use of the drug Ultomiris LP-No. (001862)-(RG-RU). (In Russ.). dated 03/28/2023 <https://grls.rosminzdrav.ru/>
34. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019;381(7):614-625. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900866>
35. Pittock SJ, Fujihara K, Palace J, et al.; PREVENT Study Group. Eculizumab monotherapy for NMOSD: Data from PREVENT and its open-label extension. *Mult Scler.* 2022;28(3):480-486. <https://doi.org/10.1177/13524585211038291>
36. Брико Н.И. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2017;16(1):51-54. Briko NI. Resolution of the Interdisciplinary Expert Council on the prevention of severe infections in patients with genetic disorders of complement regulation receiving eculizumab therapy. *Epidemiology and Vaccine Prevention.* 2017;16(1):51-54. (In Russ.).
37. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019;381(22):2114-2124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901747>
38. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(5):402-412. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30078-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30078-8)
39. Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, et al. Long-Term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol.* 2015;72(7):756-763. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0533>
40. Zhang C, Zhang M, Qiu W, et al.; TANGO Study Investigators. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(5):391-401. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30070-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30070-3)
41. Schett G. Physiological effects of modulating the interleukin-6 axis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(suppl_2):ii43-ii50. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex513>
42. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al.; N-MOMentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;394(10206):1352-1363. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31817-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31817-3)
43. Collongues N, de Seze, J. An update on the evidence for the efficacy and safety of rituximab in the management of neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016;9(3):180-188. <https://doi.org/10.1177/17562856166632653>
44. Collongues N, Brassat D, Maillart E, et al.; OFSEP and CFSEP. Efficacy of rituximab in refractory neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2016;22(7):955-959. <https://doi.org/10.1177/1352458515602337>

45. Poupart J, Giovannelli J, Deschamps R, et al.; NOMADMUS study group. Evaluation of efficacy and tolerability of first-line therapies in NMOSD. *Neurology*. 2020;94(15):e1645-e1656. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009245>
46. Montcuquet A, Collongues N, Papeix C, et al.; NOMADMUS study group and the Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP). Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*. 2017;23(10):1377-1384. <https://doi.org/10.1177/1352458516678474>
47. Zhang C, Tian DC, Yang CS, et al. Safety and Efficacy of Bortezomib in Patients With Highly Relapsing Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol*. 2017;74(8):1010-1012. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1336>
48. Burt RK, Balabanov R, Han X, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2019;93(18):e1732-e1741. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008394>
49. Crofford LJ, Nyhoff LE, Sheehan JH, et al. The role of Bruton's tyrosine kinase in autoimmunity and implications for therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016, 12:763-773. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1152888>
50. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, et al. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(9):1972-988. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1316909>
51. Peng J, Fu M, Mei H, et al. Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab, sarilumab and anakinra in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2022;32(3):e2295. <https://doi.org/10.1002/rmv.2295>

Поступила 24.06.2025

Received 24.06.2025

Принята к печати 10.07.2025

Accepted 10.07.2025

Изучение нейродегенерации при рассеянном склерозе с помощью оптической когерентной томографии сетчатки и магнитно-резонансной морфометрии головного мозга

© Т.В. ШУКИНА, Г.Н. БИСАГА, В.А. МАЛЬКО, К.А. ТОЛОЧКО, М.П. ТОПУЗОВА, А.Ю. ДАДАЦКИЙ, А.Ю. ЕФИМЦЕВ, А.С. ЛЕПЕХИНА, И.А. ТУРЧИНСКАЯ, Т.М. АЛЕКСЕЕВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Поиск и изучение взаимосвязи между изменением толщины слоев ганглионарного комплекса сетчатки и волюметрическими показателями головного мозга (ГМ) у больных рассеянным склерозом (РС).

Материал и методы. Были обследованы 57 пациентов с РС в возрасте от 19 до 68 лет (средний возраст $9,6 \pm 11,2$ г.), с диагнозом, подтвержденным по критериям Мак-Дональда 2017 г., ранее не переносивших оптического неврита. Всем пациентам были выполнены МРТ-морфометрия ГМ, оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки и проведена оценка по расширенной шкале оценки инвалидности (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

Результаты. Обнаружена прямая корреляционная связь между толщиной большинства слоев «внутренней» сетчатки и общим объемом белого и серого вещества конечного мозга, прилежащих ядер, паллидума, вентрального промежуточного мозга, верхней теменной долики, таламуса, и обратная — с размерами желудочковой системы ГМ, субкаллезной зоны, общим объемом цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и очагов поражения ГМ. В наибольшей степени с объемными показателями ГМ коррелировал поперечный размер слоя ганглиозных клеток (англ.: Ganglion Cell Layer, GCL): с объемами серого ($r=0,426$; $p=0,001$) и белого ($r=0,564$; $p<0,000$) вещества, прилежащего ядра ($r=0,841$; $p<0,000$), таламуса ($r=0,542$; $p=0,000$), ЦСЖ ($r=-0,601$; $p<0,000$), поясной извилины ($r=0,304$; $p=0,002$). Менее отчетливая взаимосвязь обнаружена между параметрами ГМ и толщиной комплекса слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя (англ.: Ganglion Cell+Inner Plexiform Layer, GC IPL): с объемами серого ($r=0,389$; $p=0,002$) и белого ($r=0,439$; $p=0,000$) вещества, прилежащего ядра ($r=0,463$; $p=0,000$), таламуса ($r=0,447$; $p=0,000$), ЦСЖ ($r=-0,518$; $p<0,000$), мозжечка ($r=0,331$; $p=0,012$), а также перипапиллярного слоя нервных волокон (англ.: Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer, pRNFL) с объемами белого вещества ($r=0,419$; $p=0,001$), прилежащего ядра ($r=0,421$; $p=0,001$), таламуса ($r=0,396$; $p=0,002$), ЦСЖ ($r=-0,368$; $p=0,004$), гиппокампа ($r=0,399$; $p=0,002$). Значимая положительная корреляционная связь была выявлена между толщиной макулярного слоя нервных волокон (англ.: Macular Retinal Nerve Fiber Layer, mRNFL) и волюметрическими параметрами мозжечка ($r=0,351$; $p=0,007$).

Заключение. Анатомо-патологическая структура сетчатки глаза способна отражать нейродегенерацию центральной нервной системы в целом. Самыми чувствительными маркерами региональной атрофии серого вещества ГМ являются толщина макулы в GCL и GC IPL и pRNFL.

Ключевые слова: рассеянный склероз, нейродегенерация, маркеры прогрессирования рассеянного склероза, магнитно-резонансная морфометрия головного мозга, оптическая когерентная томография сетчатки.

Информация об авторах:

Шукина Т.В. — <https://orcid.org/0009-0004-4616-1157>

Бисага Г.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-1848-8775>

Малько В.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2230-3750>

Толочко К.А. — <https://orcid.org/0009-0001-8172-5374>

Топузова М.П. — <https://orcid.org/0000-0002-0175-3085>

Автор, ответственный за переписку: Шукина Т.В. — e-mail: stvladimirovna1993@gmail.com

Дадацкий А.Ю. — <https://orcid.org/0009-0006-0591-2836>

Ефимцев А.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-2249-1405>

Лепехина А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-3805-8430>

Турчинская И.А. — <https://orcid.org/0009-0009-7985-6234>

Алексеева Т.М. — <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>

Как цитировать:

Шукина Т.В., Бисага Г.Н., Малько В.А., Толочко К.А., Топузова М.П., Дадацкий А.Ю., Ефимцев А.Ю., Лепехина А.С., Турчинская И.А., Алексеева Т.М. Изучение нейродегенерации при рассеянном склерозе с помощью оптической когерентной томографии сетчатки и магнитно-резонансной морфометрии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(7 вып. 2):66–72. <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507266>

Study of neurodegeneration in multiple sclerosis using optical coherence tomography of the retina and magnetic resonance morphometry of the brain

© T.V. SHCHUKINA, G.N. BISAGA, V.A. MALKO, K.A. TOLOCHKO, M.P. TOPUZOVA, A.YU. DADATSKY, A.YU. EFIMTSEV, A.S. LEPEKHINA, I.A. TURCHINSKAYA, T.M. ALEKSEEVA

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To search and study the relationship between the change in the thickness of the retinal ganglionic complex layers and the volumetric indicators of the brain in patients with multiple sclerosis (MS).

Materials and methods. Fifty-seven MS patients aged 19 to 68 years (mean age 39.6 ± 11.2 years) were examined with a diagnosis confirmed by the 2017 McDonald criteria and no previous history of optic neuritis. All patients underwent MRI brain morphometry, optical coherence tomography (OCT) of the retina, and an Expand Disability Status Scale (EDSS) assessment.

Results. A direct correlation was found between the thickness of most layers of the "internal" retina and the total volume of white and gray matter of the telencephalon, nuclei accumbens, pallidum, ventral diencephalon, superior parietal gyrus, thalamus, and inversely with the size of the ventricular system of the brain, subcallosal zone, total volume of cerebrospinal fluid (CSF), and foci of brain lesion. The transverse size of the ganglion cell layer (GCL) correlated most with the volumetric parameters of the brain: with the volumes of gray ($r=0.426$; $p=0.001$) and white ($r=0.564$; $p<0.000$) matter, the nucleus accumbens ($r=0.841$; $p<0.000$), thalamus ($r=0.542$; $p=0.000$), CSF ($r=-0.601$; $p<0.000$), and cingulate gyrus ($r=0.304$; $p=0.002$). A less distinct correlation was found between the brain parameters and the thickness of the ganglion cell layer and the inner plexiform layer (GCIPL) with volumes of gray ($r=0.389$; $p=0.002$) and white ($r=0.439$; $p=0.000$) matter, nucleus accumbens ($r=0.463$; $p=0.000$), thalamus ($r=0.447$; $p=0.000$), CSF ($r=-0.518$; $p<0.000$), cerebellum ($r=0.331$; $p=0.012$), and peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) with volumes of white matter ($r=0.419$; $p=0.001$), nucleus accumbens ($r=0.421$; $p=0.001$), thalamus ($r=0.396$; $p=0.002$), CSF ($r=-0.368$; $p=0.004$), and hippocampus ($r=0.399$; $p=0.002$). A significant positive correlation was found between the thickness of the macular retinal nerve fiber layer (mRNFL) and cerebellar volumetric parameters ($r=0.351$; $p=0.007$).

Conclusion. The anatomical and pathological structure of the eye's retina reflects the neurodegeneration of the central nervous system as a whole. The most sensitive markers of regional gray matter atrophy of the brain are macular thickness in GCL and GCIPL, as well as pRNFL.

Keywords: multiple sclerosis, neurodegeneration, markers of progression of multiple sclerosis, magnetic resonance morphometry of the brain, optical coherence tomography of the retina.

Information about the authors:

Shchukina T.V. — <https://orcid.org/0009-0004-4616-1157>

Bisaga G.N. — <https://orcid.org/0000-0002-1848-8775>

Malko V.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2230-3750>

Tolochko K.A. — <https://orcid.org/0009-0001-8172-5374>

Topuzova M.P. — <https://orcid.org/0000-0002-0175-3085>

Corresponding author: Shchukina T.V. — e-mail: stvladimirovna1993@gmail.com

Dadatskiy A.Yu. — <https://orcid.org/0009-0006-0591-2836>

Efimtsev A.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-2249-1405>

Lepeknina A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-3805-8430>

Turchinskaya I.A. — <https://orcid.org/0009-0009-7985-6234>

Alekseeva T.M. — <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>

To cite this article:

Shchukina TV, Bisaga GN, Malko VA, Tolochko KA, Topuzova MP, Dadatskiy AY, Efimtsev AY, Lepeknina AS, Turchinskaya IA, Alekseeva TM. Study of neurodegeneration in multiple sclerosis using optical coherence tomography of the retina and magnetic resonance morphometry of the brain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(7 вып 2):66–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507266>

Рассеянный склероз (РС) — это аутоиммунное воспалительно-демиелинизирующее, нейродегенеративное заболевание ЦНС [1]. Доказано, что нейродегенеративное поражение мозга развивается уже на ранних стадиях РС, а на более поздних этапах определяет развитие нарастающей инвалидизации больных. Современное понимание фенотипических изменений на протяжении всего течения заболевания и перехода ремиттирующего РС (ППС) во вторично-прогрессирующую фазу необходимо в целях оптимизации модифицирующей терапии РС [2].

На сегодняшний день отсутствует общепринятый набор клинических, лучевых, лабораторных и иных критериев, которые могли бы точно идентифицировать прогрессирование РС, особенно на ранних этапах заболевания. В качестве таких маркеров помимо нейропсихологических и лабораторных тестов активно изучаются анатомо-патологическая структура сетчатки и головного мозга (ГМ) [3]. Считается, что региональная атрофия серого вещества, выявляемая с помощью МРТ-морфометрии, при РС может предоставить объективную информацию о прогрессировании заболевания и эффективности применяемой терапии [4]. В многочисленных исследованиях продемонстрирована связь волуметрических изменений ГМ с показателями инвалидизации, когнитивных функций, усталостью, тревожно-депрессивными расстройствами у больных с прогрессирующим РС [5, 6]. Если при ПРС развивается распространенная атрофия ГМ,

то при вторично-прогрессирующем РС (ВПРС) паттерн атрофии более выражен в таламусе, подкорковых ганглиях, сомоторной, зрительной, слуховой коре, а при первично-прогрессирующем РС (ППРС) нейродегенеративные изменения захватывают еще и мозжечок [7, 8]. Предполагается, что при РС происходит также ретроградная и транссинаптическая атрофия сетчатки [9]. При этом страдают как макула, так и область диска зрительного нерва (ДЗН). Оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяет неинвазивно сканировать сетчатку глаза в поперечном срезе. При РС атрофии подвергаются задние отделы сетчатки: слой ганглиозных клеток (*англ.*: Ganglion Cell Layer, GCL), внутренний плексиформный слой (*англ.*: Inner Plexiform Layer, IPL), перипапиллярный слой нервных волокон (*англ.*: Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer, pRNFL), макулярный слой нервных волокон (*англ.*: Macular Retinal Nerve Fiber Layer, mRNFL) [10].

Цель исследования — поиск и изучение взаимосвязи между изменением толщины слоев ганглионарного комплекса сетчатки и волуметрическими показателями ГМ у больных с РС.

Материал и методы

В исследование было включено 57 пациентов с РС, подтвержденным по критериям Мак-Дональда 2017 г., без ранее перенесенного оптического неврита в возрасте от 18 до 65 лет.

Из них 66,67% ($n=38$) женщин и 33,33% ($n=19$) мужчин. Средний возраст больных составил $36,2 \pm 12,34$ года. Всем пациентам выполнены МРТ-морфометрия ГМ и ОКТ сетчатки. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России №02-23 от 20.02.2023.

МРТ-морфометрия ГМ проводилась на высокопольном МР-томографе Magnetom Trio A Tim (Siemens, Германия) с силой индукции магнитного поля 3,0 Тл. Протокол исследования включал в себя следующие импульсные последовательности с заданными параметрами: T2-blade — поле обзора 320×320 мм, время повторения (TR) 4710 мс, время эхо (TE) 93 мс.; MPRAGE — Magnetization Prepared Rapid Acquired Gradient Echoes — градиентное эхо с подготовкой магнетизации и быстрым сбором данных (поле обзора 256×240 мм, время повторения (TR) 2300 мс, время эхо (TE) 2,98 мс.); T2 TIRM — поле обзора 256×232 мм, время повторения (TR) 8000 мс, время эхо (TE) 93 мс. Толщина срезов для всех импульсных последовательностей составляла 4,0 мм, для MPRAGE — 0,8 мм. Постпроцессинговая обработка полученных данных МРТ проводилась с использованием программного пакета volBrain, позволяющего точно картировать и количественно оценить объемы структур ГМ.

ОКТ сетчатки проводилась непосредственно при визите к офтальмологу, включавшему рутинные исследования: авторефрактометрию, визометрию, тонометрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза и осмотр глазного дна с высокодиоптрийными линзами в условиях медикаментозной циклоплегии. Для выполнения ОКТ использован прибор TOPCON 3D-ОКТ 2000 (Япония, программное обеспечение v. 8.42.003.01). Пациенты с наличием видимой при офтальмоскопии патологии макулярной области исключению не подлежали. ОКТ ДЗН выполнялось в режиме 3D Disk размером $6,0 \times 6,0$ мм правого и левого глаза с мануальной центровкой ДЗН в кадре. Оценке подлежала общая толщина рRNFL с анализом по 4 квадрантам (верхний, нижний, височный и носовой), с формированием круговой на 360 градусов диаграммы, рассчитанной по стандартной программе ОКТ-анализа ПО ретинального томографа. При работе с полученным изображением, при необходимости, производилась дополнительная корректировка по границе ДЗН и по центровке ДЗН. ОКТ макулярной области выполнялась по 2 стандартным программам: 3D Macula и 3D Macula (V). В режиме 3D Macula $6,0 \times 6,0$ мм на правом и левом глазу оценке подвергались общая и центральная толщина сетчатки и общий объем макулярной области (англ.: Macular Volume, MV) $6,0 \times 6,0$ мм. В режиме 3D Macula (V) $7,0 \times 7,0$ мм программному анализу подвергались толщина mRNFL, GCL и IPL, с сегментарной (верхняя и нижняя зоны) оценкой и общей оценкой. Ввиду низкой контрастности между GCL и IPL, толщина последнего слоя оценивалась в комплексе слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя (англ.: Ganglion Cell+ Inner Plexiform Layer, GCIPL).

Все пациенты оценивались по расширенной шкале оценки инвалидности (Expand Disability Status Scale — EDSS).

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета GraphPad Prism 9.5.1. Для вычисления средней арифметической, стандартного отклонения, медианы и интерквартильного размаха применялись методы описательной статистики. С помощью тестов Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка определяли соответствие переменных нормальному распределению. В случае нормального распределения данных вычисляли t -критерий Стьюдента для сравнения двух независимых групп и коэф-

фициент корреляции Пирсона для поиска линейной зависимости между двумя наборами данных. Непараметрические методы (U -критерий Манна—Уитни, коэффициент корреляции Спирмена) использовались при несоответствии распределения переменных нормальному. Результаты корреляционного анализа интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока. Во всех случаях полученные значения считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемой когорте пациентов РРС диагностирован у 64,91% ($n=37$), ВПРС — у 19,3% ($n=11$), ППРС — у 15,79% ($n=9$). Диагноз высокоактивного РС установлен у 12,28% ($n=7$) пациентов. Медиана (Me) продолжительности заболевания = 4 [1; 1,5] г. Препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС) 1 линии получали 31,58% ($n=18$) пациентов, ПИТРС 2 линии — 21,05% ($n=12$). Структура сетчатки правого (англ.: Oculus Dextra, OD) и левого (англ.: Oculus Sinistra, OS) глаза не имела значимых различий. По данным МРТ-морфометрии ГМ выявлена следующая межполушарная волюметрическая асимметрия: правое и левое полушария ($522,3 \pm 59,18$ и $521 \pm 60,21$; $p=0,042$), правое и левое прилежащие ядра (Me=0,2888 [0,2404; 0,3136] и 0,3210 [0,2776; 0,3494]; $p < 0,0001$), правая и левая теменные доли ($4,111 \pm 0,2431$ и $4,043 \pm 0,2109$; $p=0,033$), правый и левый вентральный промежуточный мозг (Me=0,3316 [0,3126; 0,3459] и 0,3392 [0,3245; 0,3609]; $p < 0,0001$).

Выявлена прямая корреляционная связь объема белого вещества ГМ и общей толщины сетчатки OD ($r=0,423$; $p=0,001$) и OS ($r=0,455$; $p=0,000$); макулярного объема (MV) OD ($r=0,421$; $p=0,001$) и OS ($r=0,454$; $p=0,000$); GCL OD ($r=0,546$; $p < 0,000$), OS ($r=0,564$; $p < 0,000$); GCIPL OD ($r=0,381$; $p=0,003$), OS ($r=0,439$; $p=0,006$); pRNFL OD ($r=0,419$; $p=0,001$), OS ($r=0,411$; $p=0,001$). Объем серого вещества ГМ положительно коррелировал с общей толщиной сетчатки OD ($r=0,301$; $p=0,022$), OS ($r=0,277$; $p=0,043$); MV OD ($r=0,301$; $p=0,024$), OS ($r=0,275$; $p=0,041$); mRNFL OS ($r=0,294$; $p=0,024$); GCL OD ($r=0,359$; $p=0,006$), OS ($r=0,426$; $p=0,001$); GCIPL OD ($r=0,311$; $p=0,012$), OS ($r=0,389$; $p=0,002$).

Обратная корреляция толщины сетчатки верифицирована с объемом цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), размерами боковых и III желудочков, субкаллезной зоны правого и левого полушарий (табл. 1).

При оценке взаимосвязей волюметрических показателей базальных ганглиев и поперечного размера сетчатки выявлены прямая корреляция объемов обоих прилежащих ядер, преимущественно с толщиной GCL, GCIPL, pRNFL, при этом объем правого прилежащего ядра и размеры нижних сегментов GCL OD имели выраженную положительную корреляционную связь. Также отмечена умеренная прямая корреляция волюметрических параметров паллидума и поперечного размера макулопапиллярной зоны сетчатки и менее существенная связь обнаружена между объемом бледного шара с толщиной GCL и GCIPL (табл. 2). Объем хвостатого ядра коррелировал исключительно с толщиной pRNFL OD ($r=0,305$; $p=0,024$) в носовых квадрантах. Найдена положительная корреляционная связь между объемом таламуса и толщиной всех слоев сетчатки, кроме mRNFL OD, при этом наиболее отчетливая взаимосвязь наблюдалась между правым таламусом и нижними сегментами GCL

ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

ОНЛАЙН-ТЕЛЕВИДЕНИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ — СОВРЕМЕННЫЙ
ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЙ ПОМОЩНИК ВРАЧА
В ЕЖЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ И НАДЕЖНЫЙ ИСТОЧНИК
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ

ЛЕКЦИИ, КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗБОРЫ
И НАУЧНЫЕ ДИСКУССИИ

40 МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИЗАЦИЙ

БОЛЕЕ **210 000** ЗРИТЕЛЕЙ

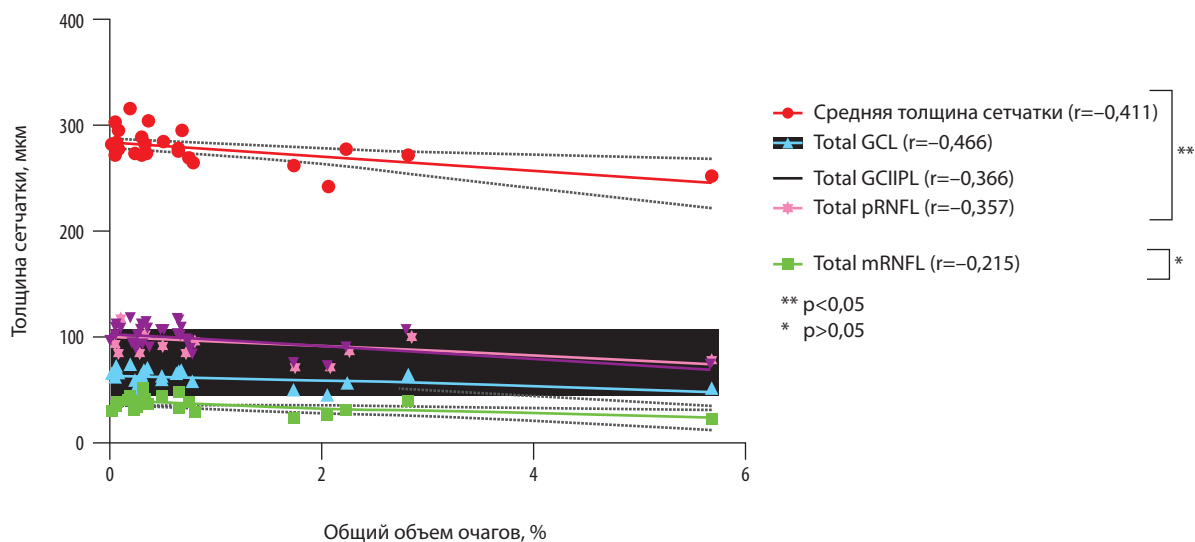
10 ЛЕТ В ЭФИРЕ

1 MED TV

   ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

8 800 100 17 86 ✉ INFO@1MED.TV

К статье Т.В. Щукиной и соавт. «Изучение нейродегенерации при рассеянном склерозе с помощью оптической когерентной томографии сетчатки и магнитно-резонансной морфометрии головного мозга»



Взаимосвязь объема очагов поражения головного мозга и толщины сетчатки OS.

r — коэффициент корреляции; *p* — уровень значимости; total mRNFL — общая толщина макулярного слоя нервных волокон; total GCL — общая толщина слоя ганглиозных клеток; total GCIPL — общая толщина комплекса ганглиозного и внутреннего плексиформного слоя; total pRNFL — общая толщина перипапиллярного слоя нервных волокон.

Correlation between the volume of brain lesions and the thickness of the OS retina.

r, correlation coefficient; *p*, significance level; total mRNFL, total macular retinal nerve fiber layer; total GCL, total ganglion cell layer and the inner plexiform layer; total pRNFL, total peripapillary retinal nerve fiber layer.

Таблица 1. Взаимосвязь толщины сетчатки с объемными показателями ЦСЖ и желудочковой системы головного мозга
Table 1. Correlation between retinal thickness and CSF and ventricular volumes

Слои сетчатки	ЦСЖ, %		Боковые желудочки, %		III желудочек, %		Субкаллезная полость, %	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Толщина сетчатки OD	-0,441	0,000	-0,237	0,081	-0,387	0,003	-0,378	0,004
Толщина сетчатки OS	-0,467	0,000	-0,335	0,012	-0,423	0,001	-0,395	0,003
MV OD	-0,441	0,000	-0,236	0,082	-0,384	0,003	-0,378	0,004
MV OS	-0,448	0,000	-0,336	0,015	-0,421	0,001	-0,395	0,003
mRNFL OD	-0,211	0,091	-0,192	0,178	-0,255	0,062	-0,224	0,095
mRNFL OS	-0,325	0,012	-0,335	0,012	-0,360	0,005	-0,295	0,028
GCL OD	-0,546	0,000	-0,441	0,000	-0,496	0,000	-0,443	0,000
GCL OS	-0,601	0,000	-0,537	0,000	-0,575	0,000	-0,515	0,000
GCIPL OD	-0,421	0,001	-0,355	0,006	-0,397	0,002	-0,363	0,005
GCIPL OS	-0,517	0,000	-0,491	0,000	-0,526	0,000	-0,446	0,000
pRNFL OD	-0,368	0,004	-0,242	0,062	-0,312	0,012	-0,292	0,027
pRNFL OS	-0,383	0,003	-0,345	0,008	-0,386	0,003	-0,371	0,004

Примечание. Здесь и в табл. 2: *r* — коэффициент корреляции; *p* — уровень значимости; OD — правый глаз; OS — левый глаз; MV — макулярный объем; mRNFL — общая толщина макулярного слоя нервных волокон; GCL — общая толщина слоя ганглиозных клеток; GCIPL — общая толщина комплекса ганглиозного и внутреннего плексиформного слоев; pRNFL — общая толщина перипапиллярного слоя нервных волокон.
Note. Here and in Table 2: *r* — correlation coefficient; *p* — significance level; OD — right eye; OS — left eye; MV — macular volume; mRNFL — macular retinal nerve fiber layer; GCL — ganglion cell layer; GCIPL — ganglion cell layer and the inner plexiform layer; pRNFL — peripapillary retinal nerve fiber layer.

OS (*r*=0,542; *p*=0,000) и pRNFL OS (*r*=0,396; *p*=0,002), левым таламусом и GCIPL OS (*r*=0,447; *p*=0,000).

Гипоталамус, мамиллярные тела, субталамические ядра, черная субстанция, красные ядра, латеральное и медиальное коленчатые тела оценивались совместно как структуры вентрального промежуточного мозга. Установлена положительная корреляционная зависимость объема вентрального промежуточного мозга и общей толщины сетчатки OD (*r*=0,357; *p*=0,007) и OS (*r*=0,318; *p*=0,001); MV OD (*r*=0,355; *p*=0,007) и OS (*r*=0,322; *p*=0,001); mRNFL OD (*r*=0,302; *p*=0,025), OS (*r*=0,355; *p*=0,006); GCL OD (*r*=0,408; *p*=0,001), OS (*r*=0,368; *p*=0,004), нижних сегментов GCL OS (*r*=0,464; *p*=0,000); GCIPL OD (*r*=0,387; *p*=0,002), OS (*r*=0,444; *p*=0,006); pRNFL OD (*r*=0,339; *p*=0,009), OS (*r*=0,318; *p*=0,015). Существенной разницы корреляции толщины сетчатки с волюметрическими параметрами правого и левого вентрального промежуточного мозга не обнаружено.

Объем правой верхней лобной извилины прямо коррелировал с толщиной GCIPL OS (*r*=0,351; *p*=0,007) и pRNFL OS (*r*=0,338; *p*=0,011). Аналогичная связь наблюдалась между объемом левой верхней лобной извилины и параметрами GCIPL OS (*r*=0,341; *p*=0,005) и pRNFL OS (*r*=0,333; *p*=0,012). Обнаружена слабая обратная корреляционная зависимость объема правой верхней височной извилины с размерами pRNFL OD (*r*=-0,289; *p*=0,028) и OS (*r*=-0,267; *p*=0,042).

Толщина pRNFL в носовых квадрантах коррелировала с объемом средних сегментов постцентральных извилин (OD — *r*=0,501, *p*<0,000; OS — *r*=0,393; *p*=0,001). При этом правая постцентральная извилина имела связь только с OD (*r*=0,315; *p*=0,021), а у левой наблюдалась слабая корреляционная связь с OD (*r*=0,298, *p*=0,025) и OS (*r*=0,267; *p*=0,045). Волюметрические показатели правой теменной доли коррелировали с толщиной GCL (OD — *r*=0,356, *p*<0,006; OS — *r*=0,385; *p*=0,003) и общей толщиной сетчатки OD (*r*=0,345; *p*=0,009). Объем правой верхней теменной доли имел отчетливую взаимосвязь с толщиной всех исследуемых

слоев сетчатки (GCL OD (*r*=0,409; *p*=0,001), OS (*r*=0,411; *p*=0,001); GCIPL OD (*r*=0,301; *p*=0,023), OS (*r*=0,321; *p*=0,01); pRNFL OD (*r*=0,392; *p*=0,002), OS (*r*=0,3417; *p*=0,009)). Волюметрические значения верхней теменной доли имели аналогичные связи с поперечным размером сетчатки, но корреляция была слабой (GCL OD (*r*=0,298; *p*=0,041), OS (*r*=0,295; *p*=0,024); GCIPL OD (*r*=0,274; *p*=0,034), OS (*r*=0,253; *p*=0,049); pRNFL OD (*r*=0,289; *p*=0,025), височный квадрант OS (*r*=0,325; *p*=0,018)). Установлена положительная связь объемных показателей правой надкраевой извилины и общей толщины сетчатки OD (*r*=0,367; *p*=0,005), OS (*r*=0,306; *p*=0,028). Объемные показатели поясных извилин коррелировали только с аксиальным размером GCL OS: справа наблюдалась умеренная прямая связь (*r*=0,304; *p*=0,021), а слева — слабая (*r*=0,262; *p*=0,046).

Волюметрические значения правой затылочной доли показали слабую прямую связь только с толщиной GCL OS (*r*=0,293; *p*=0,028). Найдена слабая корреляционная взаимосвязь объемных показателей левой затылочной доли и поперечного размера GCL OD (*r*=0,288; *p*=0,036) и умеренная — с OS (*r*=0,337; *p*=0,015). Объем правой верхней затылочной извилины коррелировал с толщиной сетчатки OD (*r*=0,344; *p*=0,012) и OS (*r*=0,396; *p*=0,003); GCL OD (*r*=0,306; *p*=0,022), OS (*r*=0,327; *p*=0,016); GCIPL OS (*r*=0,289; *p*=0,029); височных квадрантов pRNFL OD (*r*=0,313; *p*=0,018) и OS (*r*=0,311; *p*=0,021). Волюметрическая величина левой верхней затылочной извилины была связана с поперечными размерами сетчатки следующим образом: с общей толщиной сетчатки OD (*r*=0,449; *p*=0,000) и OS (*r*=0,411; *p*=0,002); GCL OD (*r*=0,412; *p*=0,001), OS (*r*=0,399; *p*=0,002); GCIPL OD (*r*=0,362; *p*=0,004), OS (*r*=0,357; *p*=0,006). Слабая корреляция найдена между толщиной pRNFL OD (*r*=0,276; *p*=0,038) и OS (*r*=0,292; *p*=0,029) и объемом левой верхней затылочной извилины.

Объем гиппокампа правого и левого полушарий имел положительную связь с толщиной сетчатки только в обла-

Таблица 2. Взаимосвязь волюметрических показателей базальных ганглиев и поперечного размера сетчатки

Table 2. Correlation between the volumetric parameters of the basal ganglia and the transverse size of the retina

Слой сетчатки	Прилежащее ядро, %				Паллидум, %				Бледный шар, %			
	правое		левое		правый		левый		правый		левый	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Толщина сетчатки OD	0,351	0,008	0,291	0,032	0,299	0,025	0,281	0,032	0,206	0,128	0,196	0,112
Толщина сетчатки OS	0,302	0,025	0,187	0,175	0,252	0,064	0,229	0,099	0,167	0,122	0,178	0,128
MV OD	0,351	0,008	0,290	0,034	0,296	0,02	0,278	0,038	0,203	0,113	0,192	0,112
MV OS	0,302	0,026	0,189	0,169	0,256	0,062	0,231	0,097	0,169	0,245	0,182	0,167
mRNFL OD	0,191	0,145	0,331	0,012	0,296	0,024	0,253	0,061	0,216	0,142	0,179	0,124
mRNFL OS	0,218	0,134	0,349	0,007	0,292	0,025	0,254	0,062	0,236	0,071	0,232	0,081
GCL OD	0,488	0,000	0,436	0,000	0,439	0,001	0,408	0,001	0,305	0,028	0,267	0,042
Inferior GCL OD	0,841	0,000	0,432	0,000	0,448	0,001	0,415	0,001	0,313	0,012	0,278	0,036
GCL OS	0,463	0,001	0,387	0,003	0,388	0,002	0,355	0,006	0,243	0,068	0,242	0,061
Inferior GCL OS	0,512	0,000	0,432	0,000	0,455	0,001	0,414	0,001	0,267	0,045	0,270	0,044
GCIPL OD	0,356	0,006	0,366	0,005	0,383	0,003	0,349	0,007	0,274	0,037	0,233	0,083
GCIPL OS	0,463	0,000	0,387	0,003	0,406	0,001	0,374	0,004	0,274	0,031	0,275	0,038
pRNFL OD	0,409	0,001	0,267	0,041	0,377	0,003	0,378	0,003	0,213	0,122	0,215	0,123
pRNFL OS	0,421	0,001	0,254	0,602	0,323	0,012	0,314	0,012	0,157	0,131	0,201	0,1

Примечание. Inferior GCL — толщина нижнего сегмента слоя ганглиозных клеток.
Note. Inferior GCL — thickness of the lower segment of the ganglion cell layer.

сти ДЗН, которая наблюдалась преимущественно с аксиальными размерами верхних квадрантов перипапиллярной зоны сетчатки: найдена слабая корреляция размера правого гиппокампа с толщиной pRNFL OD ($r=0,281$; $p=0,035$) и OS ($r=0,273$; $p=0,031$) и умеренная положительная связь — с pRNFL OD ($r=0,3229$; $p=0,01$) и OS ($r=0,3985$; $p=0,002$).

Общий объем мозжечка коррелировал исключительно с толщиной mRNFL OS ($r=0,305$; $p=0,023$). Волюметрические показатели белого вещества мозжечка имели прямую взаимосвязь только поперечным размером макулярной зоны сетчатки: mRNFL OS ($r=0,3494$; $p=0,007$); GCIPL OD ($r=0,305$; $p=0,02$), OS ($r=0,331$; $p=0,012$). Аналогичная корреляция, но относительно слабая, наблюдалась между значением объема белого вещества мозжечка и толщиной GCL OD ($r=0,282$; $p=0,036$) и OS ($r=0,288$; $p=0,032$). Обратная корреляционная связь наблюдалась между общим объемом очагов поражения ГМ и общей толщиной сетчатки OD ($r=-0,359$; $p=0,011$), GCL OD ($r=-0,378$; $p=0,006$). В OS наблюдалась аналогичная взаимосвязь с толщиной всех слоев ганглионарного комплекса сетчатки, кроме mRNFL (рисунок см. на цв. вклейке).

Обсуждение

При РС развивается диффузная и региональная атрофия ГМ [11]. Если распространенная нейродегенерация ЦНС проявляется уменьшением объема больших полушарий, а на более поздних стадиях заболевания — еще и серого вещества мозжечка, расширением субарахноидальных и конвекситальных пространств и желудочковой системы ГМ, увеличением объема ЦСЖ, то локальные изменения затрагивают в основном подкорковое серое вещество, особенно зрительные бугры и прилежащие ядра, височно-теменно-затылочную кору, поясную извилину [12, 13]. Также

определена закономерность атрофии сетчатки: истончение GCL и IPL, преимущественно сосредоточенного в периферической области при всех фенотипах заболевания, указывает на избирательную уязвимость ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов и, наоборот, степень истончения RNFL, по-видимому, связана с прогрессированием РС [14].

В нашем исследовании общий объем белого и серого вещества конечного мозга, размеры желудочковой системы, объемы ЦСЖ и очагов поражения ГМ имели корреляционную связь практически со всеми слоями и общей толщиной сетчатки. При этом показатели полостных структур ГМ обратно коррелировали с толщиной всех слоев сетчатки, за исключением mRNFL. Это позволяет полагать, что распространенная атрофия сетчатки является маркером диффузной нейродегенерации, которая развивается на развернутых стадиях РС. Значения объема мозжечка имели положительную корреляцию только с толщиной RNFL в области желтого пятна, что, по мнению ряда авторов, также отражает прогрессирование РС [5].

Волюметрические показатели прилежащих ядер, паллидума, вентрального промежуточного мозга, верхней теменной долики продемонстрировали прямую взаимосвязь с толщиной всех исследуемых слоев сетчатки, но относительно большая корреляция обнаружена с GCL и GCIPL. Это дает основание расценивать дегенерацию ганглиозных клеток в качестве раннего маркера региональной атрофии ГМ. Подобные данные содержатся и в зарубежных источниках [15]. Большое внимание в изучении нейродегенерации при РС уделяется размерам прилежащих ядер. Считается, что избирательная атрофия этой структуры напрямую связана с иммунным воспалением в ЦНС. С. Menard и соавт. в экспериментальном исследовании *in vivo* выявили, что поражение прилежащего ядра связано с нарушением целостности гемато-энцефалического барьера и повышенной ло-

кальной экспрессией воспалительного цитокина интерлейкина-6 в ЦНС [16]. Это объясняет развитие хронического нейровоспаления и прогрессирующей дегенерации прилежащих ядер при РС. В свою очередь, мы выявили выраженную положительную корреляцию между толщиной GCL OD и объемом гомолатерального прилежащего ядра. Такая находка снова подчеркивает диагностическую значимость истончения GCL в верификации селективной атрофии ГМ.

Еще одним высокочувствительным радиологическим маркером прогрессирования РС является уменьшение объема таламуса [8]. По результатам нашего исследования, морфометрические параметры зрительного бугра имели прямую взаимосвязь с толщиной GCL, GCIPL и pRNFL. Ряд авторов рассматривает атрофию таламуса и сетчатки глаза как проявление транссинаптической нейродегенерации, при которой повреждение зрительной коры, зрительной лучистости и ядер таламуса влечет за собой истончение сетчатки, особенно в pRNFL [9, 11].

Объем латеральных колленчатых тел оценивался совместно со структурами вентрального промежуточного мозга. Известно, что большинство субпопуляций ганглиозных клеток сетчатки проецируется в латеральных колленчатых телах, где происходит этапная обработка зрительной афферентации [17]. Выявленная умеренная корреляция толщины GCL и GCIPL и объемных показателей вентрального промежуточного мозга, по-видимому, объясняет их функциональную взаимосвязь и позволяет расценивать указанные ретинальные изменения в качестве маркера дегенерации подкорковых образований зрительного анализатора. В свою очередь, атрофия латеральных колленчатых тел может индуцировать ретроградную дегенерацию ганглиозных клеток сетчатки, и многие исследователи поддерживают теорию двунаправленной транссинаптической нейродегенерации при РС [9, 14, 18].

Выявлены межполушарные различия объема прилежащих ядер, теменных долей, правого и левого полушарий, вентрального промежуточного мозга. Найденные особенности билатеральной корреляционной связи объемных показателей структур ГМ и толщины сетчатки правого и левого глаза связаны с межполушарной волюметрической асимметрией, поскольку поперечный размер сетчатки глаз не имел статистически значимой разницы. В целом толщина GCL в большей степени коррелировала с объемными показателями ГМ, менее отчетливая взаимосвязь прослеживается у GCIPL и pRNFL. Подобные находки описаны в ряде публикаций [19–21]. На наш взгляд, это в очередной раз определяет атрофию GCL в качестве оптимального маркера нейродегенерации при РС. Тем не менее имеются данные о большей корреляционной связи толщины GCIPL и pRNFL с морфометрическими показателями ГМ, а именно с объемами таламуса, зрительной коры, лейко- и интракортикальных очагов поражения [21].

В ходе нашего исследования обнаружены структуры, объемные показатели которых имели избирательную корреляционную связь с толщиной GCL — затылочные доли, поясная извилина, правая теменная доля. На основании этого можно предположить, что изменения ганглиозных клеток отражают поражение функционально связанных между собой зрительной коры и поясной извилины. Толщина mRNFL, особенно сетчатки правого глаза, имела слабую взаимосвязь с морфометрическими значениями ГМ по сравнению с pRNFL. Размеры RNFL увеличиваются по направлению от фовеолы к ДЗН, и pRNFL страдает уже на ранних стадиях РС. Это объясняет

большой интерес к изучению толщины RNFL в перипапиллярной области как потенциального маркера прогрессирования РС. В нашем исследовании поперечный размер pRNFL имел отчетливую связь с морфометрическими параметрами большинства исследуемых структур ГМ. Также мы выявили образования, объемные значения которых коррелировали исключительно с толщиной pRNFL — гиппокамп, средние сегменты постцентральной извилины, хвостатые ядра, правая верхняя височная извилина. Сведения о системной таламо-стриарно-кортикальной атрофии при РС содержатся и в литературных источниках [11]. Таким образом, толщина pRNFL, наряду с поперечными размерами GCL и IPL, являются важными диагностическими маркерами подкорково-корковой нейродегенерации при РС.

На сегодняшний день крайне мало литературных данных о соотношении значений ОКТ сетчатки и морфометрических показателей ГМ. Тем не менее в доступных источниках описаны подобные взаимосвязи ретинальных изменений и объемных показателей структур мезолимбической системы, подкорковых ядер и затылочно-теменной коры ГМ, участвующих в зрительно-пространственной производительности, которые выявлены и в нашем исследовании [3, 18, 22, 23].

Заключение

При РС развивается распространенная и региональная атрофия вещества ГМ, которая охватывает преимущественно зрительную кору и базальные ганглии: височно-теменно-затылочная область больших полушарий, поясная извилина, прилежащее ядро, таламус, структуры стриопаллидарной системы, вентральный промежуточный мозг. Существует тесная связь толщины задних отделов сетчатки глаза и объемных показателей ЦНС даже при отсутствии анатомической или функциональной связи между ними. Это позволяет полагать, что при РС развивается антеретроградная транссинаптическая нейродегенерация, а анатомо-патологическая структура сетчатки глаза отражает состояние ЦНС в целом. Полезными маркерами диффузной и региональной атрофии серого вещества ГМ, по нашим данным, являются толщина макулы в GCL и GCIPL и RNFL в области ДЗН, а дегенерация mRNFL, по-видимому, развивается на более поздних стадиях заболевания.

Таким образом, ОКТ позволяет изучать не только структуру сетчатки, но и является ценным и относительно дешевым инструментом для выявления атрофии ЦНС. Тем не менее требуется организация дальнейших продолжительных и крупномасштабных исследований с целью выявления пороговых значений толщины макулопапиллярной зоны сетчатки и объемных показателей ГМ, которые могли бы свидетельствовать о прогрессировании РС, и внедрения ОКТ сетчатки и МРТ-морфометрии ГМ в клиническую практическую ведение больных с РС.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00419, <https://rscf.ru/project/23-25-00419/>
The study was supported by a Russian Science Foundation Grant No. 23-25-00419, <https://rscf.ru/project/23-25-00419/>*

Авторы заявляют о наличии потенциального конфликта интересов в связи с поддержкой гранта.

The authors declare a potential conflict of interest due to the grant support.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бисага Г.Н., Коваленко А.В., Исаева Г.Е. и др. Применение мезенхимальных стволовых клеток при атрофии зрительных нервов у больных рассеянным склерозом: пилотное исследование. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;10(2):26-31.
2. Bisaga GN, Kovalenko AV, Isaeva GE, et al. The use of mesenchymal stem cells for optic nerve atrophy in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*. 2017;10(2):26-31. (In Russ.).
<https://doi.org/10.18454/ACEN.2017.2.4>
3. Bastos A, Soares M, Guimarães J. Markers of secondary progression in multiple sclerosis. *Mult Scler Rel Disord*. 2024;91:105881.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105881>
4. Pietroboni AM, Dell'Arti L, Caprioli M, et al. The loss of macular ganglion cells begins from the early stages of disease and correlates with brain atrophy in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2019;25(1):31-38.
<https://doi.org/10.1177/1352458517740214>
5. Rocca MA, Valsasina P, Meani A, et al; MAGNIMS Study Group. Association of Gray Matter Atrophy Patterns With Clinical Phenotype and Progression in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021;96(11):e1561-e1573.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011494>
6. Parmar K, Fonov VS, Naegelin Y, et al. Regional Cerebellar Volume Loss Predicts Future Disability in Multiple Sclerosis Patients. *Cerebellum*. 2022;21(4):632-646.
<https://doi.org/10.1007/s12311-021-01312-0>
7. Малько В.А., Садовничук Е.А., Лепехина А.С. и др. Возможности магнитно-резонансной морфометрии и лабораторных биомаркеров в изучении прогрессирующего рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2024;124(7-2):66-71. Malko VA, Sadovnichuk EA, Lepekhina AS, et al. Possibilities of magnetic resonance morphometry and laboratory biomarkers in studying the progression of multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(7-2):66-71. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/jnevro202412407266>
8. Preziosa P, Filippi M; MAGNIMS Study Group. Association of Gray Matter Atrophy Patterns With Clinical Phenotype and Progression in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021;96(11):e1561-e1573.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011494>
9. Труфанов А.Г., Бисага Г.Н., Скулябин Д.И. и др. Значение дегенерации ядер таламуса при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе: результаты нейropsychологического и морфометрического исследования. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020;14(3):21-30.
10. Trufanov AG, Bisaga GN, Skulyabin DI, et al. The significance of degeneration of thalamic nuclei in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: results of neuropsychological and morphometric studies. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*. 2020;14(3):21-30. (In Russ.).
<https://doi.org/10.25692/acen.2020.3.3>
11. Panneman EL, Coric D, Tran LMD, et al. Progression of Anterograde Trans-Synaptic Degeneration in the Human Retina Is Modulated by Axonal Convergence and Divergence. *Neuroophthalmology*. 2019;43(6):382-390.
<https://doi.org/10.1080/01658107.2019.1599027>
12. Шукина Т.В., Бисага Г.Н., Малько В.А. и др. Оптическая когерентная томография сетчатки как прогностический биомаркер прогрессирования рассеянного склероза. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(3):16-23.
13. Shchukina TV, Bisaga GN, Malko VA, et al. Optical coherence retinal tomography as a prognostic biomarker of multiple sclerosis progression. *Ros-sijskij nevrologicheskij zhurnal*. 2024;29(3):16-23. (In Russ.).
<https://doi.org/10.30629/2658-7947-2024-29-3-16-23>
14. Chiang FL, Wang Q, Yu FF, et al. Localised grey matter atrophy in multiple sclerosis is network-based: a coordinate-based meta-analysis. *Clinical Radiology*. 2019;74(10):816.e19-816.e28.
<https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.07.005>
15. Mey GM, DeSilva TM. Utility of the visual system to monitor neurodegeneration in multiple sclerosis. *Front Mol Neurosci*. 2023;16:1125115.
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1125115>
16. Rekić A, Aissi M, Rekić I, et al. Brain atrophy patterns in multiple sclerosis patients treated with natalizumab and its clinical correlates. *Brain Behav*. 2022;12(5):e2573.
<https://doi.org/10.1002/brb3.2573>
17. Huang SC, Pisa M, Guerrieri S, et al. Optical coherence tomography with voxel-based morphometry: a new tool to unveil focal retinal neurodegeneration in multiple sclerosis. *Brain Comm*. 2023;6(1):fcad249.
<https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad249>
18. Meijboom R, York EN, Kampaite A, et al; FutureMS Consortium. Patterns of brain atrophy in recently-diagnosed relapsing-remitting multiple sclerosis. *Pub Lib Sci*. 2023;18(7):e0288967.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288967>
19. Menard C, Pfau ML, Hodes GE, et al. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. *Nat Neurosci*. 2017;20(12):1752-1760.
<https://doi.org/10.1038/s41593-017-0010-3>
20. Román Rosón M, Bauer Y, Kotkati AH, et al. Mouse dLGN Receives Functional Input from a Diverse Population of Retinal Ganglion Cells with Limited Convergence. *Neuron*. 2019;102(2):462-476.e8.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.01.040>
21. Papadopoulou A, Gaetano L, Pfister A, et al. Damage of the lateral geniculate nucleus in MS: Assessing the missing node of the visual pathway. *Neurology*. 2019;92(19):e2240-e2249.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007450>
22. Mutlu U, Ikram MK, Roshchupkin GV, et al. Thinner retinal layers are associated with changes in the visual pathway: A population-based study. *Hum Brain Mapp*. 2018;39(11):4290-4301.
<https://doi.org/10.1002/hbm.24246>
23. Pulido-Valdeolivas I, Andorrà M, Gómez-Andrés D, et al. Retinal and brain damage during multiple sclerosis course: inflammatory activity is a key factor in the first 5 years. *Sci Rep*. 2020;10(1):13333.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-70255-z>
24. Barreiro-González A, Sanz MT, Carratalà-Boscà S, et al. Magnetic resonance imaging and optical coherence tomography correlations in multiple sclerosis beyond anatomical landmarks. *J Neurol Sci*. 2020;419:117180.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117180>
25. Petracca M, Cordano C, Cellerino M, et al. Retinal degeneration in primary-progressive multiple sclerosis: A role for cortical lesions? *Mult Scler*. 2017;23(1):43-50.
<https://doi.org/10.1177/1352458516637679>
26. Krämer J, Balloff C, Weise M, et al. Evolution of retinal degeneration and prediction of disease activity in relapsing and progressive multiple sclerosis. *Nat Comm*. 2024;15(1):5243.
<https://doi.org/10.1038/s41467-024-49309-7>

Поступила 10.12.2024

Received 10.12.2024

Принята к печати 19.12.2024

Accepted 19.12.2024

Оценка влияния высокоэффективных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза на прогрессирование заболевания при помощи диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии с трактографией

© А.Н. ПЕШКИН, С.В. КОТОВ, Г.Т. ТОНИЯ, Е.О. ОВЧИННИКОВА

ГБУЗ МО «Московский областной научно-клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние высокоэффективных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (окрелизумаб и кладрибин), на течение заболевания при помощи диффузионно-взвешенной МРТ с трактографией.

Материал и методы. В исследуемую группу вошло 23 пациента, которые были разделены на две группы: первая получала кладрибин, вторая — окрелизумаб. Для оценки степени поражения пирамидного тракта и эффективности лечения всем пациентам проводилась динамическая МРТ головного мозга с трактографией: перед началом терапии (базовая) и через год после начала лечения.

Результаты. Сопоставление результатов обследования участников первой группы с показателями контрольной группы не выявило значимых расхождений в отношении объема пирамидного тракта, FA и ADC. Анализ результатов через год после начала лечения окрелизумабом показал статистически значимое повышение ADC, в то время как прочие параметры не продемонстрировали существенных изменений.

Заключение. Сопоставление результатов обследования участников первой группы с показателями контрольной группы выявило уменьшение длины пирамидного тракта, однако разницы между значениями до и после лечения не обнаружено. Данные результаты позволяют предположить, что терапия кладрибином способствует замедлению нейродегенеративных процессов. Анализ результатов через год после начала лечения окрелизумабом выявил незначительную отрицательную динамику, указывающую на прогрессирование нейродегенеративных процессов. Вероятно, наблюдаемые результаты обусловлены более выраженными исходными нарушениями пирамидной функции и способности к самостоятельному передвижению у этой группы пациентов по сравнению с первой группой.

Ключевые слова: кладрибин, окрелизумаб, трактография, рассеянный склероз, высокоэффективные препараты, изменяющие течение рассеянного склероза.

Информация об авторах:

Пешкин А.Н. — <https://orcid.org/0009-0009-9726-7679>

Котов С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Тония Г.Т. — <https://orcid.org/0009-0003-3973-5362>

Овчинникова Е.О. — <https://orcid.org/0009-0001-1864-2381>

Автор, ответственный за переписку: Пешкин А.Н. — e-mail: a.peshkin@monikiweb.ru

Как цитировать:

Пешкин А.Н., Котов С.В., Тония Г.Т., Овчинникова Е.О. Оценка влияния высокоэффективных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза на прогрессирование заболевания при помощи диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии с трактографией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(7 вып. 2):73–78. <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507273>

Evaluation of the effect of highly effective multiple sclerosis disease-modifying drugs on the progression of the disease using diffusion-weighted magnetic resonance imaging with tractography

© A.N. PESHKIN, S.V. KOTOV, G.T. TONIA, E.O. OVCHINNIKOVA

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To study the effect of highly effective multiple sclerosis disease-modifying drugs (ocrelizumab and cladribine) on the course of the disease using diffusion-weighted MRI with tractography.

Materials and methods. The study included 23 patients divided into two groups: Group 1 received cladribine, and Group 2 received ocrelizumab. To assess the severity of damage to the pyramidal tract and the effectiveness of treatment, all patients underwent dynamic brain MRI with tractography before the start of therapy (baseline) and one year after the start of treatment.

Results. The comparison of the results of the examination of the participants of group 1 with the indicators of the control group did not show significant differences in the volume of the pyramidal tract, FA, and ADC. Analysis of results one year after starting ocrelizumab treatment showed a statistically significant increase in ADC, while other parameters showed no significant change.

Conclusion. The comparison of the examination results of group 1 patients with those in the control group showed a decrease in the length of the pyramidal tract. However, there was no difference between the values before and after treatment. These results suggest that cladribine therapy contributes to slowing down neurodegenerative processes. Analysis of the results one year after the start of treatment with ocrelizumab showed a slight negative trend, indicating the progression of neurodegenerative processes. The observed results are probably due to more severe baseline impairment of the pyramidal function and ambulation in this group of patients compared to group 1.

Keywords: cladribine, ocrelizumab, tractography, multiple sclerosis, highly effective multiple sclerosis disease-modifying drugs.

Information about the authors:

Peshkin A.N. — <https://orcid.org/0009-0009-9726-7679>

Kotov S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Tonia G.T. — <https://orcid.org/0009-0003-3973-5362>

Ovchinnikova E.O. — <https://orcid.org/0009-0001-1864-2381>

Corresponding author: Peshkin A.N. — e-mail: a.peshkin@monikiweb.ru

To cite this article:

Peshkin AN, Kotov SV, Tonia GT, Ovchinnikova EO. Evaluation of the effect of highly effective multiple sclerosis disease-modifying drugs on the progression of the disease using diffusion-weighted magnetic resonance imaging with tractography. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(7 вып 2):73–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507273>

Рассеянный склероз (РС) — заболевание, характеризующееся воспалительной демиелинизацией и аксональной дегенерацией, которое в основном поражает молодых людей. В некоторых очагах демиелинизации поврежденный миелин впоследствии подвергается частичному восстановлению, в то время как другие очаги трансформируются в очаги хронической демиелинизации. В настоящее время лечение РС включает купирование обострений, замедление прогрессирования заболевания и симптоматическую терапию [1, 2]. Диффузионная тензорная визуализация (англ.: Diffusion Tensor Imaging, DTI) — метод, чувствительный к движению молекул воды *in vivo*, который является полезным инструментом для обнаружения патологических процессов в головном и спинном мозге у пациентов с РС. Количественные метрики DTI, такие как средняя диффузионная способность (англ.: Mean Diffusivity, MD) и фракционная анизотропия (англ.: Fractional Anisotropy, FA) широко используются в качестве индекса оценки при РС. На сегодняшний день было опубликовано более 300 статей по применению DTI при РС [3, 4].

Основным преимуществом DTI является то, что кортикоспинальный тракт может быть оценен с помощью вышеупомянутых параметров DTI (FA, MD, длина и объем волокон) и их конфигурационного анализа. В результате последовательные изображения нервных трактов могут быть использованы для оценки механизмов их восстановления или продолжающегося разрушения. Так, значительное количество исследований на основе DTI сообщило о механизмах восстановления речи при различных патологиях мозга, включая инсульт, черепно-мозговую травму и опухоли [5, 6].

Значение FA, которое является наиболее широко используемым параметром, указывает на состояние организации белого вещества, отражая степень направленности и целостности его микроструктур [7]. Значение FA может увеличиваться при повышенной организации проводящих

путей (например, восстановление поврежденных нервных волокон), либо уменьшаться при дезинтеграции трактов (например, РС) [8]. MD предполагает величину диффузии воды, которая может увеличиваться при некоторых патологических состояниях, включая аксональное повреждение [9]. Напротив, количество волокон нервного тракта, которое является мерой количества вокселей, содержащихся в нем, указывает на количество нейронных волокон внутри него. Кроме того, анализ данных предоставляет информацию о целостности и конфигурации нервного тракта и может использоваться в качестве биомаркера для обозначения состояния нервного тракта [10].

Таким образом, механизмы восстановления проводящих путей могут быть определены на основе изменений параметров DTI. Несмотря на то что метод DTI является высоконадежным [11], следует учитывать некоторые его ограничения. DTI может неправильно воссоздавать нервные тракты в областях чрезмерно сложных и пересекающихся волокон, которые могут препятствовать полной реконструкции реальной волоконной архитектуры [12, 13]. Поэтому точный анализ нервных путей на DTI требует наличия опытных специалистов [14].

Цель исследования — изучить влияние высокоэффективных ПИТРС (окрелизумаб и кладрибин) на течение рассеянного склероза при помощи диффузионно-взвешенной МРТ с трактографией.

Материал и методы

Из общего числа больных, получающих высокоэффективные ПИТРС, случайным образом были отобраны и разделены на 2 группы в зависимости от получаемой терапии (окрелизумаб или кладрибин) 23 пациента. В исследуемую группу вошло 9 мужчин и 14 женщин в возрасте от 20 до 57 лет, с продолжительностью РС от 1 до 14 лет.

Таблица 1. Демографические показатели обследованных больных
Table 1. Demographic characteristics of the examined patients

Показатель	Общая группа, n=23	1-я группа, n=12	2-я группа, n=11
Возраст, лет, Min—Max, $M \pm SD$	20—57 37,1±11,5	22—57 35,4±12,5	20—54 39±10,7 $p_{1-2}=0,524$
Пол, М/Ж, n/n	9/14	3/9	6/5 $\chi^2=2,03$, $p_{1-2}=0,147$
Длительность заболевания, лет, Min—Max, $M \pm SD$	1—14, 7,4±3,9	1—14 7,2±4,5	3—13 7,6±3,3 $p_{1-2}=0,737$
Тип течения РС, БПРС/ВАРС/ВПРС	3/17/3	3/7/2	0/10/1 $\chi^2=3,83$, $p_{1-2}=0,148$
ПИТРС на предшествующем этапе	Abs-3, ИФН-13, ТФН-5, ГА-1, мSIP-1	Abs-3, ИФН-5, ТФН-3, ГА-1	ИФН-8, ТФН-2, мSIP-1

Примечание. p_{1-2} — уровень значимости различий между показателями пациентов 1 и 2 группы. Abs — отсутствие ПИТРС, ИФН — высокодозный интерферон-бета 1a или 1b, ТФН — терифлуноид, ГА — глатирамера ацетат, мSIP — модулятор S1P рецепторов.
Note. p_{1-2} — the level of significance of the differences between the indicators of patients of Groups 1 and 2. Abs — absence of MSDMD, ИФН — high-dose interferon-beta 1a or 1b, ТФН — teriflunomide, ГА — glatiramer acetate, мSIP — modulator of S1P receptors.

Диагноз высокоактивного ремиттирующего РС (ВАРС) был установлен у 17 пациентов, быстро прогрессирующего РС (БПРС) — у трех, вторично-прогрессирующего РС с активностью (ВПРС) — у трех. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от назначенного лечения: 1-я группа состояла из 12 пациентов, принимавших кладрибин, вторая — из 11 пациентов, получавших окрелизумаб. Терапия осуществлялась в соответствии с инструкциями по применению данных препаратов. Также в группу контроля вошло 5 здоровых для определения условных норм показателей ДТИ.

Для оценки степени поражения пирамидного тракта и эффективности лечения всем пациентам проводилась динамическая МРТ головного мозга с трактографией: перед началом терапии (базовая) и через год после начала лечения. Анализ полученных данных ДТИ проводился с помощью программы ДТИ FiberTrak. Области интереса (ROI) для полуавтоматического построения пирамидных путей определялись симметрично справа и слева: ROI (1) — в проекции задней ножки внутренней капсулы, ROI (2) — на уровне олив с той же стороны. Автоматическое измерение количественных показателей (объем тракта (V), длина тракта в исследуемой области (L), фракционная анизотропия (FA), средний коэффициент диффузии (*англ.*: Apparent Diffusion Coefficient, ADC) выполнялось с помощью программного обеспечения ДТИ FiberTrak. Для статистической обработки данных использовался программный комплекс StatPlus Pro версии 7.6.5.0. Числовые показатели представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$), а категориальные ранговые переменные — как медиана с указанием первого и третьего квартилей ($Me [Q_1, Q_3]$). В связи с небольшим объемом выборок проверка на нормальность распределения проводилась с использованием теста Шапиро—Уилка. При сравнении данных двух независимых групп применялся U-критерий Манна—Уитни, а для сопоставления показателей в двух связанных выборках — критерий Вилкоксона. Для анализа таблиц сопряженности (четырёхпольных и многопольных) использовался критерий χ^2 .

Результаты

В табл. 1 представлены демографические данные пациентов, которым проводилась динамическая ДТИ, согласно которым средний возраст пациентов 1 и 2 групп статистически значимо не отличался, при этом 14 пациентов были молодого, 9 — среднего возраста. Несмотря на преобладание мужчин во 2-й группе, статистически значимых различий в половом составе не выявлено. Средняя продолжительность заболевания у пациентов обеих групп существенно не отличалась, хотя в 1 группе были 3 пациента с БПРС и длительностью заболевания до 1 года, что указывает на несколько более агрессивное течение РС у пациентов 1 группы.

До начала проведения исследования только у трех пациентов с БПРС, возраст которых от 22 до 25 лет, отсутствовала предшествующая терапия ПИТРС. 13 пациентов проходили лечение высокодозными интерферонами бета-1a и бета-1b, 5 получали терифлуноид, 1 — глатирамера ацетат, и 1 — мSIP рецепторов в рамках клинического исследования. У 5 пациентов была зафиксирована смена терапии из-за недостаточной эффективности предыдущего ПИТРС.

За год, предшествовавший началу терапии ПИТРС второй линии (табл. 2), среднее число обострений (СЧО) составило $1,04 \pm 0,64$. У 19 (82,6%) пациентов наблюдалось появление новых очагов на МРТ, а у 12 (52,2%) были обнаружены активные очаги с накоплением гадолиния. Оценка по шкале NEDA-3 составила $2,48 \pm 0,9$ ($Me [Q_1; Q_3]$ — $3,0 [2,0; 3,0]$) балла. Анализ состояния пациентов, включенных в 1 и 2 группы, согласно критериям NEDA, изначально не выявил статистически значимых различий как в показателях активности нейровоспаления, так и в степени инвалидизации.

По истечении года с момента начала лечения обострение, подтвержденное клинически, было зафиксирован лишь у одной пациентки. Среднее количество очагов поражения, определяемое с помощью МРТ, составило $0,04 \pm 0,21$. Новые очаги на МРТ были обнаружены у 4 (17,4%) пациентов,

Таблица 2. Показатели среднего числа обострений, оценки по EDSS и критериев NEDA-3 у пациентов с РС в зависимости от проводимой терапии

Table 2. Mean number of exacerbations, EDSS and NEDA-3 criteria values in patients with MS by treatment

Показатель	1 группа, n=12		2 группа, n=11	
	До исследования	1 год	До исследования	1 год
Среднее число обострений в течение года, случаев, $M \pm SD$	1,25±0,62 $p=0,005$ $p_A=0,082$	0,08±0,29 $p_B=0,197$	0,82±0,6 $p=0,011$	0
Оценка по EDSS, баллов, Me [Q ₁ ; Q ₃]	2,25 [1,5; 3,0] $p=0,138$ $p_A=0,354$	1,75 [1,5; 2,625] $p_B=0,217$	2,0 [1,5; 5,5] $p=0,109$	2,0 [1,5; 4,0]
Наличие обострений в течение года, n/%	11/91,7% $p=0,005$ $p_A=0,292$	1/8,3% $p_B=0,197$	8/72,7% $p=0,011$	0
Появление новых очагов на МРТ, n/%	10/83,3% $p=0,011$ $p_A=0,384$	2/16,7% $p_B=0,445$	9/81,8% $p=0,018$	2/18,2%
Нарастание оценки EDSS, n/%	10/83,3% $p=0,008$ $p_A=0,5$	1/8,3% $p_B=0,197$	9/81,8% $p=0,008$	0
NEDA-3, баллов, $M \pm SD$, Me [Q ₁ ; Q ₃]	2,58±0,79 3,0 [2,75; 3,0] $p=0,003$ $p_A=0,429$	0,33±0,89 0 [0; 0] $p_B=0,5$	2,36±1,03 3,0 [2,0; 3,0] $p=0,005$	0,18±0,41 0 [0; 0]

Примечание. p — показатель статистической значимости различий до и после 12 мес. терапии, p_A — показатель статистической значимости различий 1-й и 2-й групп до начала лечения, p_B — показатель статистической значимости различий 1-й и 2-й групп после 1 года терапии.

Note. p — statistical significance of differences before and after 12 months of therapy, p_A — statistical significance of differences between Groups 1 and 2 before the start of treatment, p_B — statistical significance of differences between Groups 1 and 2 after 1 year of therapy.

а наличие активных очагов наблюдалось у 3 (13%) пациентов. Оценка по шкале NEDA-3 составила 0,26±0,69 балла.

При сопоставлении результатов обследования пациентов 1 и 2 групп по критериям NEDA-3, в обеих группах было выявлено статистически значимое уменьшение признаков нейровоспаления. Степень инвалидизации, оцениваемая по шкале EDSS, статистически значимо не изменилась, однако отмечено ее снижение у 4 пациентов в 1 группе и у 3 пациентов — во 2. Следовательно, обе группы пациентов продемонстрировали сопоставимые положительные результаты после года терапии препаратами ПИТРС второй линии. В связи с этим не представляется возможным однозначно утверждать о превосходстве какого-либо одного из используемых препаратов.

В табл. 3 приведены данные ДТИ с трактографией пациентов 1 группы.

Информация о показателях пациентов 2 группы представлена в табл. 4.

Обсуждение

Проведенное исследование позволило оценить влияние высокоэффективных препаратов (кладрибина и окрелизумаба) на течение РС с использованием ДТИ МРТ с трактографией. Полученные данные демонстрируют различия в динамике нейродегенеративных процессов между группами пациентов, получавших разные виды терапии. У пациентов, получавших кладрибин, не было выявлено статистически значимых изменений в объеме пирамидного тракта, показателей FA и ADC после года терапии. Однако сохра-

нялось уменьшение длины пирамидного тракта по сравнению с контрольной группой, что может указывать на уже имеющиеся структурные изменения. Отсутствие значимой отрицательной динамики и сохранение стабильности других параметров позволяют предположить, что кладрибин способствует замедлению нейродегенеративных процессов. Это согласуется с его известным механизмом действия, направленным на модуляцию иммунного ответа и снижение активности заболевания [15].

В группе окрелизумаба зафиксировано статистически значимое увеличение ADC, что может свидетельствовать о прогрессировании нейродегенерации, несмотря на контроль воспалительной активности. При этом другие параметры (FA, объем и длина тракта) остались без существенных изменений. Важно отметить, что исходные нарушения пирамидной функции у этих пациентов были более выраженными, что могло повлиять на результаты. Увеличение ADC может отражать аксональное повреждение или демиелинизацию, что требует дальнейшего изучения. W.Y. Aung и соавт. [16] показали, что увеличение ADC часто коррелирует с повреждением аксонов, что может объяснить отрицательную динамику в нашей группе окрелизумаба.

В обеих группах было зарегистрировано снижение активности заболевания по критериям NEDA-3, что подтверждает эффективность обоих препаратов в контроле воспалительного компонента РС. Однако различия в динамике параметров ДТИ подчеркивают важность комбинированной оценки как клинических, так и нейровизуализационных данных. Например, стабилизация по шкале EDSS при увеличении ADC у пациентов на окре-

Таблица 3. Показатели диффузионно-тензорного исследования пирамидного тракта у пациентов 1 группы, $M \pm SD$ Table 3. Indicators of diffusion-tensor imaging of the pyramidal tract in Group 1 patients, $M \pm SD$

Показатель	MPT1, n=12	MPT2, n=12	Контроль, n=5
Объем пирамидного тракта (V), мм ³	6925±2823 $p=0,808$	6651±1963	7251±1025 $p_{1-к}=0,226$ $p_{2-к}=0,349$
Фракционная анизотропия (FA)	0,517±0,023 $p=0,796$	0,519±0,032	0,524±0,007 $p_{1-к}=0,086$ $p_{2-к}=0,067$
Измеряемый коэффициент диффузии (ADC), 10 ⁻³ мм ² /с	0,824±0,035 $p=0,954$	0,82±0,037	0,807±0,02 $p_{1-к}=0,111$ $p_{2-к}=0,043$
Длина пирамидного тракта (L), мм	122,5±15,6 $p=0,37$	124,0±10,2	133,5±7,1 $p_{1-к}<0,003$ $p_{2-к}<0,003$

Примечание. Здесь и в табл. 4: MPT1 — показатели ДТИ до начала терапии, MPT2 — показатели ДТИ через 12 мес. после начала терапии, p — показатель статистической значимости различий до и после 12 мес. терапии, $p_{1-к}$ — показатель статистической значимости различий между данными до начала терапии и контрольной группы, $p_{2-к}$ — показатель статистической значимости различий между данными спустя 12 мес. терапии и контрольной группы.
Note. Here and in Table 4: MPT1 — diffusion-tensor imaging (DTI) before the start of therapy, MPT2 — DTI 12 months after the start of therapy, p — statistical significance of differences before and after 12 months of therapy, $p_{1-к}$ — statistical significance of differences between the data before the start of therapy and the control group, $p_{2-к}$ — statistical significance of differences between the data after 12 months of therapy and the control group.

Таблица 4. Показатели диффузионно-тензорного исследования пирамидного тракта у 2 группы, $M \pm SD$ Table 4. Indicators of diffusion-tensor imaging of the pyramidal tract in Group 2 patients, $M \pm SD$

Показатель	MPT1, n=11	MPT2, n=11	Контроль, n=5
Объем пирамидного тракта (V), мм ³	7255±2084 $p=0,709$	6858±2133	7251±1025 $p_{1-к}=0,619$ $p_{2-к}=0,048$
Фракционная анизотропия (FA)	0,505±0,025 $p=0,271$	0,501±0,026	0,524±0,007 $p_{1-к}<0,001$ $p_{2-к}<0,001$
Измеряемый коэффициент диффузии (ADC), 10 ⁻³ мм ² /с	0,837±0,062 $p<0,001$	0,893±0,091	0,807±0,02 $p_{1-к}=0,107$ $p_{2-к}<0,001$
Длина пирамидного тракта (L), мм	117±14,7 $p=0,237$	122±14,5	133,5±7,1 $p_{1-к}<0,001$ $p_{2-к}=0,003$

лизумабе указывает на необходимость более длительного наблюдения для оценки долгосрочного влияния терапии на нейродегенерацию.

Небольшой размер выборки и короткий период наблюдения (1 год) могут ограничивать интерпретацию результатов. Отметим, что исходные различия между группами (например, более тяжелые нарушения у пациентов на окрелизумабе) могли повлиять на итоговые данные. Для подтверждения выводов требуются более масштабные и длительные исследования.

Результаты исследования подчеркивают, что кладрибин и окрелизумаб оказывают различное влияние на структурную целостность пирамидного тракта при РС. Кладрибин демонстрирует потенциал в замедлении нейродегенерации, тогда как окрелизумаб, несмотря на контроль воспаления, может быть ассоциирован с прогрессированием аксонального повреждения. Это указывает на необходимость персонализированного подхода к выбору терапии с учетом как клинических, так и нейровизуализационных маркеров заболевания.

Заключение

Таким образом, терапия обеими препаратами обеспечила снижение активности заболевания по критериям NEDA-3, что подтверждает их эффективность в подавлении воспалительного компонента РС. Однако стабилизация по шкале EDSS при увеличении ADC в группе окрелизумаба показала, что клинические шкалы могут недостаточно объективно отражать субклиническое прогрессирование нейродегенерации. В группе пациентов, получавших кладрибин отмечена стабильность параметров DTI (FA, ADC, объем тракта), что свидетельствует в пользу его способности замедлять нейродегенеративные процессы при РС. Сохранение уменьшенной длины пирамидного тракта может отражать уже имеющиеся структурные изменения, но отсутствие отрицательной динамики подтверждает нейропротективный потенциал. В группе пациентов, получавших окрелизумаб, несмотря на эффективный контроль воспаления, отмечено увеличение ADC, что может указывать на прогрессирование аксонального

повреждения или демиелинизации. Это требует дальнейшего изучения, особенно у пациентов с исходно более тяжелыми нарушениями.

Полученные результаты подчеркивают важность комбинированной оценки клинических и нейровизуализационных маркеров (параметры DTI) при выборе терапии, и обосновывают необходимость индивидуального подхода к терапии, учитывающего не только клиническую актив-

ность заболевания, но и динамику микроструктурных изменений в головном мозге.

Дальнейшие исследования помогут уточнить долгосрочные эффекты этих препаратов и их роль в предотвращении инвалидизации.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tae WS, Ham BJ, Pyun SB, et al. Current Clinical Applications of Diffusion-Tensor Imaging in Neurological Disorders. *J Clin Neurol*. 2018;14(2):129-140. <https://doi.org/10.3988/jcn.2018.14.2.129>
2. Hori M, Maekawa T, Kamiya K, et al. Advanced Diffusion MR Imaging for Multiple Sclerosis in the Brain and Spinal Cord. *Magn Reson Med Sci*. 2022;21(1):58-70. <https://doi.org/10.2463/mrms.rev.2021-0091>
3. Cercignani M, Gandini Wheeler-Kingshott C. From micro- to macro-structures in multiple sclerosis: what is the added value of diffusion imaging. *NMR Biomed*. 2019; 32:e3888. <https://doi.org/10.1002/nbm.3888>
4. Filippi M, Iannucci G, Cercignani M, et al. A quantitative study of water diffusion in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter using echo-planar imaging. *Arch Neurol* 2000; 57:1017-1021. <https://doi.org/10.1001/archneur.57.7.1017>
5. Jang SH, Yeo SS, Choi EB. Diffusion Tensor Tractography Studies on Recovery Mechanisms of Aphasia in Stroke Patients: A Narrative Mini-Review. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(10):1927. <https://doi.org/10.3390/healthcare10101927>
6. Schlaug G, Marchina S, Norton A. Evidence for plasticity in white-matter tracts of patients with chronic Broca's aphasia undergoing intense intonation-based speech therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1169:385-394. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04587.x>
7. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson Bull*. 1996;111:209-219. <https://doi.org/10.1006/jmrb.1996.0086>
8. Assaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: A review. *J Mol Neurosci*. 2008;34:51-61. <https://doi.org/10.1007/s12031-007-0029-0>
9. Kim S, Jang SH. Prediction of aphasia outcome using diffusion tensor tractography for arcuate fasciculus in stroke. *Am J Neuroradiol*. 2013;34:785-790. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3259>
10. Neil JJ. Diffusion imaging concepts for clinicians. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27:1-7. <https://doi.org/10.1002/jmri.21087>
11. Seo JP, Kwon YH, Jang SH. Mini-review of studies reporting the repeatability and reproducibility of diffusion tensor imaging. *Invest Magn Reson Imaging*. 2019;23:26-33. <https://doi.org/10.13104/imri.2019.23.1.26>
12. Lee SK, Kim DI, Kim J. Diffusion-tensor MR imaging and fiber tractography: A new method of describing aberrant fiber connections in developmental CNS anomalies—Response. *Radiographics*. 2005;25:68. <https://doi.org/10.1148/rg.251045085>
13. Пешкин А.Н., Тония Г.Т., Степанова Е.А. и др. Применение диффузионно-тензорной томографии с трактографией для оценки пирамидной системы у пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):31-37. Peshkin AN, Toniya GT, Stepanova EA, et al. Diffusion tensor tomography with tractography in assessment of the pyramidal system in patients with highly active multiple sclerosis. *Nevrologiya, Nejiropsihiatriya, Psihosomatika*. 2024;16(3):31-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-3-31-37>
14. Parker G, Alexander D. Probabilistic anatomical connectivity derived from the microscopic persistent angular structure of cerebral tissue. *Philos Trans R Soc B Biol. Sci*. 2005;360:893-902. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1639>
15. Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):874-887. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0573-4>
16. Aung WY, Mar S, Benzinger TL. Diffusion tensor MRI as a biomarker in axonal and myelin damage. *Imaging Med*. 2013;5(5):427-440.

Поступила 27.05.2025

Received 27.05.2025

Принята к печати 29.05.2025

Accepted 29.05.2025

Оценка эффективности интенсивной реабилитации при рассеянном склерозе через призму функциональных тестов и сывороточных нейрофиламентов

© С.А. СИВЕРЦЕВА^{1,2,3}, О.Ю. НОВИКОВА¹, В.Д. ЧУКРЕЕВ¹, И.В. ЮРОВСКИХ¹, А.А. БЕЛКИН⁴, А.Н. БОЙКО^{5,6}

¹АО МСЧ «Нефтяник», Тюмень, Россия;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия;

⁴ООО «Клиника института мозга», Екатеринбург, Россия;

⁵ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;

⁶ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить влияние интенсивной реабилитации на уровень нейрофиламентов (NF) в сыворотке крови и функциональные показатели у пациентов с рассеянным склерозом (РС).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 39 пациентов с разными формами РС (ремиттирующий, вторично-прогрессирующий, первично-прогрессирующий). Участники прошли комплексную оценку двигательных, когнитивных функций и качества жизни (шкалы EDSS и Берга, тесты 5STS, 6MWT, МОСА, SDMT, MSQOL-54). Уровень NFL (легкие цепи NF) и NfH (тяжелые цепи NF) в сыворотке крови определяли методом ELISA. Программа реабилитации включала 10-дневный стационарный курс и 8-дневную телереабилитацию. Повторные измерения проводились после завершения реабилитации.

Результаты. Статистически значимого снижения уровня сывороточных нейрофиламентов после реабилитации не выявлено ($p=0,686$). Однако наблюдалось достоверное улучшение когнитивных функций (шкалы MoCA, SDMT, опросник Бека, $p<0,01$), двигательных показателей (шкала Берга, EDSS, 5STS, 6MWT, $p<0,05$) и качества жизни. Обнаружена корреляция уровня NF с показателями инвалидизации (EDSS) и когнитивного статуса.

Заключение. Результаты исследования подтверждают, что интенсивная реабилитация улучшает двигательные и когнитивные функции у пациентов с РС, однако не оказывает значимого влияния на уровень NF, что свидетельствует о преимущественно функциональных, а не структурных изменениях в нервной системе. Это подчеркивает важность комбинированного подхода к лечению РС, включая медикаментозную терапию и реабилитационные мероприятия. Для дальнейшего изучения влияния реабилитации на нейродегенеративные процессы необходимы исследования с расширенной выборкой и более чувствительными методами анализа NF, такими как Simoa.

Ключевые слова: рассеянный склероз, нейрофиламенты, реабилитация.

Информация об авторах:

Сиверцева С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>

Новикова О.Ю. — <https://orcid.org/0009-0002-4323-5064>

Чукреев В.Д. — <https://orcid.org/0000-0001-6668-890X>

Автор, ответственный за переписку: Сиверцева С.А. — e-mail: sivertseva@gmail.com

Юровских И.В. — <https://orcid.org/0009-0002-4671-5485>

Белкин А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0544-1492>

Бойко А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Как цитировать:

Сиверцева С.А., Новикова О.Ю., Чукреев В.Д., Юровских И.В., Белкин А.А., Бойко А.Н. Оценка эффективности интенсивной реабилитации при рассеянном склерозе через призму функциональных тестов и сывороточных нейрофиламентов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(7 вып. 2):79–83. <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507279>

Evaluation of the effectiveness of intensive medical rehabilitation in MS patients through the prism of functional tests and serum neurofilaments

© S.A. SIVERTSEVA^{1,2,3}, O.YU. NOVIKOVA¹, V.D. CHUKREEV¹, I.V. YUROVSKIKH¹, A.A. BELKIN⁴, A.N. BOYKO^{5,6}

¹JSC «Medical and sanitary unit "Neftyanik"», Tyumen, Russia;

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

³Kirov State Medical University, Kirov, Russia;

⁴Clinical Institute of Brain, Yekaterinburg, Russia;

⁵Federal Center for Brain and Neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

⁶N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the effect of intensive medical rehabilitation on serum neurofilament (NF) levels and performance in multiple sclerosis (MS) patients.

Material and methods. The study included 39 patients with various forms of MS (relapsing, secondary progressive, and primary progressive). Participants underwent a comprehensive assessment of motor and cognitive functions and quality of life (EDSS and Berg scales, 5STS, 6MWT, MOCA, SDMT, MSQOL-54 tests). The serum levels of NFL (NF light chains) and NFH (NF heavy chains) were measured using ELISA. The medical rehabilitation program included a 10-day inpatient course and an 8-day tele-rehabilitation. Follow-up measurements were performed after medical rehabilitation was completed.

Results. There was no statistically significant decrease in the level of serum neurofilaments after the medical rehabilitation ($p=0.686$). However, there was a significant improvement in cognitive function (MoCA and SDMT scales, Beck's inventory, $p<0.01$), motor performance (Berg scale, EDSS, 5STS, 6MWT, $p<0.05$), and quality of life. A correlation between NF level and disability indicators (EDSS) and cognitive status was found.

Conclusion. The study's results confirm that intensive medical rehabilitation improves motor and cognitive functions in patients with MS but does not significantly affect the NF level, which indicates predominantly functional rather than structural changes in the nervous system. It emphasized the importance of a combined approach to MS management, including drug therapy and medical rehabilitative interventions. Studies with larger samples and more sensitive NF analysis methods, such as Simoa, are needed to further investigate the effect of medical rehabilitation on neurodegenerative processes.

Keywords: multiple sclerosis, neurofilaments, medical rehabilitation.

Information about the authors:

Sivertseva S.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2826-0560>

Novikova O.Yu. — <https://orcid.org/0009-0002-4323-5064>

Chukreev V.D. — <https://orcid.org/0000-0001-6668-890X>

Corresponding author: Sivertseva S.A. — e-mail: sivertseva@gmail.com

Yurovskikh I.V. — <https://orcid.org/0009-0002-4671-5485>

Belkin A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0544-1492>

Boyko A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

To cite this article:

Sivertseva SA, Novikova OYu, Chukreev VD, Yurovskikh IV, Belkin AA, Boyko AN. Evaluation of the effectiveness of intensive medical rehabilitation in MS patients through the prism of functional tests and serum neurofilaments. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(7 вып 2):79–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507279>

Рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинизирующее аутоиммунное заболевание, которое поражает людей молодого трудоспособного возраста, и при отсутствии адекватного лечения быстро приводит к тяжелой инвалидизации [1]. Пациенты, страдающие РС, имеют более низкое качество жизни, чем люди, не имеющие этого заболевания.

Известно о существенной корреляции между ранним началом лечения РС и степенью инвалидизации пациентов [2]. Своевременное вмешательство в прогрессирование этого заболевания, предотвращение и замедление повреждения тканей головного и спинного мозга имеют решающее значение для максимального поддержания уровня жизни пациентов [3–6].

Для оценки эффективности лечения используются комбинированные критерии NEDA (отсутствие доказательств активности заболевания). Широко используемый набор критериев NEDA-3 включает в себя отсутствие клинических рецидивов, прогрессирования инвалидности и отсутствие МРТ-активности [7]. В дальнейшем набор NEDA-3 был дополнен еще одним критерием — отсутствием прогрессирования атрофии головного мозга (NEDA-4) [8]. В последнее время была предложена возможная оценка NEDA-5, включающая параметры NEDA-4 и уровень сывороточных нейрофиламентов (NF), который отражает повреждение аксонов [9, 10].

Прогрессирование РС обуславливает степень разрушения нервной ткани, одним из показателей нейродегенерации может служить наличие NF в биологических материалах пациентов [11, 12]. NF — это промежуточные филаменты, являющиеся цитоскелетными белками аксонов, нейронов и синапсов. В структуру NF входят несколько

субъединиц: α -интернексин, периферин, а также три цепи NF, которые различаются по своей молекулярной массе, — легкая (NFL), средняя (NFM) и тяжелая (NFH). Легкая цепь NF наряду с α -интернексином или периферином являются центральной частью NF, а потому их первостепенной задачей является формирование структуры и формы аксонов [13]. В свою очередь тяжелая цепь NF участвует в радиальном росте и стабилизирует структуру нервных волокон [14]. При повреждении аксонов NF высвобождаются из структуры нервного отростка и попадают в кровь и цереброспинальную жидкость (ЦСЖ).

Изучение NF имеет большую актуальность, так как этот сывороточный маркер может указать на активность и прогрессирование РС, а также иметь прогностическое значение в течении заболевания [15, 16]. По данным литературы, уровень сывороточных NF коррелирует с прогрессированием заболевания по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (*англ.*: Expanded Disability Status Scale, EDSS) и нарастающей утратой способности к самообслуживанию, что может также послужить прогностическим признаком течения РС [17–21]. Методами для обнаружения NF в сыворотке крови являются Simoa и ELISA. Метод Simoa — это сверхчувствительный цифровой иммуоферментный анализ для количественного определения белковых биомаркеров, он считается более дорогим, но и более чувствительным по сравнению с другим высокочувствительным иммуоферментным анализом ELISA. В последних исследованиях было обнаружено, что два этих метода исследования являются эффективными для обнаружения NFL в сыворотке крови, в то время как для определения NFH более чувствительным методом является метод Simoa [22].

Также NF показывают удовлетворительную корреляцию между значениями показателя, как в ЦСЖ, так и в сыворотке крови. Именно поэтому сывороточные NF могут быть использованы в качестве доступного анализа эффективности терапии, так как в отличие от исследования ЦСЖ данный метод является более простым и удобным в использовании [23]. В настоящее время существует множество исследований, отражающих связь между концентрацией NF в сыворотке крови и эффективностью лекарственной терапии, направленной на лечение РС. Таким образом, уровень NF можно рассматривать как маркер ответа на терапию [24–28].

Также одним из направлений терапии у пациентов с РС является реабилитация, однако в литературных источниках нет достоверной информации об изменении уровня NF как показателя эффективности реабилитационных мероприятий. Поэтому в своем исследовании мы провели анализ уровня NF у пациентов до и после прохождения курса интенсивной реабилитации.

Цель исследования — оценка влияния интенсивной реабилитации на уровень NF в сыворотке крови и функциональные показатели у пациентов с РС.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 39 пациентов с РС в возрасте от 25 до 64 лет (17 мужчин, 22 женщины). Распределение по типам течения заболевания было следующим: ремиттирующий РС (РРС, $n=11$), вторично-прогрессирующий РС (ВПРС, $n=17$) и первично-прогрессирующий РС (ППРС, $n=11$). Из общей выборки 9 пациентов получали терапию препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), первой линии, а 30 — ПИТРС второй линии.

Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет включительно на момент подписания информированного согласия; достоверный диагноз РС в соответствии с критериями Мак-Дональда 2017 г.; формы течения заболевания: РРС, ВПРС, ППРС; общий балл по шкале EDSS 3,5 — 6,5 включительно; способность адекватно отвечать на вопросы анкет и опросников; отсутствие суицидальных идей и суицидального поведения в течение 6 мес. до начала исследования; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: обострение РС в течение 30 дней до подписания информированного согласия; другие заболевания, которые могут повлиять на оценку выраженности симптомов основного заболевания: маскировать, усиливать, изменять симптомы основного заболевания; любые острые и хронические инфекции в стадии обострения, а также другие хронические заболевания, которые на момент подписания информированного согласия, по мнению врача-исследователя, могут оказать негативное влияние на безопасность пациента при использовании исследуемой терапии; наличие признаков клинически значимой депрессии (количество баллов более 15 по шкале Бека на момент скринингового обследования); неспособность пациента, по мнению исследователя, соблюдать процедуры протокола.

Перед началом реабилитации все участники прошли комплексное обследование, включавшее оценку двигательных функций: шкала EDSS (*англ.*: Expanded Disability Status Scale), шкала Берга (оценка равновесия), тест 5 припаданий (5 STS), и тест 6-минутной ходьбы (6 MWT); когнитивных функций: Монреальская шкала когнитивных

функций (*англ.*: Montreal Cognitive Assessment, MoCA), тест символно-цифрового кодирования (*англ.*: Symbol Digit Modalities Test, SDMT), шкала депрессии Бека; качества жизни: опросник MSQOL-54 (физический (PH) и психический (MH) компоненты).

У пациентов провели забор венозной крови для определения уровня NF (NFL и NFH) в сыворотке крови. Концентрацию NF измеряли методом иммуноферментного анализа (ELISA, набор VIDITEST), что позволило количественно оценить биомаркеры в образцах крови.

Интенсивная реабилитация состояла из двух этапов: стационарный этап: 10-дневный курс в «КИМ» (г. Березовский) с акцентом на восстановление двигательных функций; телереабилитация: 8-дневная программа под дистанционным контролем инструктора ЛФК, включающая упражнения для увеличения мышечной силы, занятия для развития координации, дыхательную гимнастику, мимическую гимнастику. Проводили постреабилитационную оценку функций и результатов лабораторных анализов. После завершения программы у пациентов повторно оценили двигательные и когнитивные функции с использованием тех же шкал и тестов, а также провели повторный анализ уровня NF в сыворотке крови.

Статистический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 21. Описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлено в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение; для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$, где Me — медиана, Q_1 и Q_3 — первый и третий квартили. Оценку распределения количественных данных проводили критерием Шапиро—Уилка. Для обработки данных в зависимости от распределения признака использовали t -критерий Стьюдента для зависимых групп или критерий Вилкоксона. Значимыми различия считали при двухстороннем уровне $p < 0,05$.

Результаты

В ходе анализа уровня сывороточных NF до и после прохождения реабилитации 9,51 [3,20; 15,40] и 9,43 [3,10; 14,80] пг/мл было определено, что статистически значимая разница отсутствует ($p=0,686$).

Однако после проведения реабилитации прослеживалось улучшение показателей когнитивных функций по данным опросника Бека (10,44 и 8,36, $p=0,006$), MoCA-теста (26,62 и 27,36, $p=0,001$), теста SDMT (41,89 и 46,69, $p < 0,001$), качества жизни MSQOL-54 (MH), результаты представлены в **табл. 1**.

Значимые различия также прослеживались между первой и второй оценкой двигательных функций, а именно улучшение координаторной функции согласно шкале равновесия Берга (38,03 и 41,51, $p=0,003$ балла), уменьшения среднего балла EDSS по функции мозжечка (2,41 и 2,31, $p=0,046$), также уменьшение общего балла по шкале EDSS (4,92 и 4,73, $p=0,005$), а также улучшение выполнения тестов 5STS (14,66 и 13,02 балла, $p=0,032$) и 6MWT (266,56 и 298,76 балла, $p < 0,001$).

После анализа полученных результатов было выявлено уменьшение общего балла по шкале EDSS, улучшение двигательной, координаторной и когнитивной функций, качества жизни, а также значимая корреляция между

Таблица 1. Динамика когнитивных показателей до и после реабилитации у пациентов с РС, баллы, Me [Q₁; Q₃]Table 1. Change of cognitive indicators before and after medical rehabilitation in patients with MS, scores, Me [Q₁; Q₃]

Тесты	До реабилитации	После реабилитации	<i>p</i> (критерий Вилкоксона)
Опросник Бека	10,44 [5,00; 14,50]	8,36 [4,00; 12,00]	0,006
MoCA	26,62 [25,00; 28,00]	27,36 [26,00; 29,00]	0,001
SDMT	41,89 [35,00; 48,00]	46,69 [40,00; 52,00]	<0,001
MSQOL-54 (МН)	57,75 [45,00; 70,00]	63,11 [50,00; 75,00]	0,016

Примечание. MoCA — Монреальская шкала когнитивных функций, SDMT — тест символьно-цифрового кодирования, MSQOL-54 (МН) (физический (PH) — опросник качества жизни больных РС, психический компонент.

Note. MoCA — Montreal Cognitive Assessment; SDMT — Symbol Digit Modalities Test; MSQOL-54 (МН) — Multiple Sclerosis Quality of Life, a physical (PH) questionnaire for assessing the quality of life for MS patients, mental component.

Таблица 2. Динамика двигательных функций до и после реабилитации у пациентов с РС, баллы, M±SD

Table 2. Change of motor functions before and after medical rehabilitation in patients with MS, scores, M±SD

Тесты	До реабилитации	После реабилитации	<i>p</i> (критерий Вилкоксона)
EDSS	4,92±1,27	4,73±1,20	0,005
Функции мозжечка	2,41±0,72	2,31±0,69	0,046
5STS	14,66±6,54	13,02±4,00	0,032
6MWT	266,56±152,46	298,76±166,92	<0,001
Шкала Берга	38,03±12,83	41,51±10,29	0,003

Примечание. EDSS — расширенная шкала оценки степени инвалидизации, 5STS — тест 5 приседаний, 6MWT — тест 6-минутной ходьбы.

Note. EDSS — Expanded Disability Status Scale; 5STS — Five Times Sit to Stand Test, 6MWT — 6-minute walking test.

уровнями NF и баллом по шкале EDSS, 5STS и опросником Бека. Разделив пациентов по типам течения РС, на группы РРС и ППРС/ВППРС уровень NF уменьшился в обеих группах с 7,445 до 7,368 и с 10,094 до 9,67 пг/мл соответственно. В зависимости от того, ПИТРС какой линии получает пациент — 1-й или 2-й — уровень NF в первой группе повысился с 6,719 до 7,573, а во второй группе снизился с 10,884 до 10,066 пг/мл.

Обсуждение

Исследование показывает, что в результате проведения курса интенсивной реабилитации повышаются показатели по шкале Берга, по тестам 5STS и 6MWT, отмечается уменьшение общего балла по шкале EDSS, а также среднего балла EDSS по функции мозжечка. Эти данные свидетельствуют о улучшении двигательной активности пациентов на фоне интенсивных физических занятий. В свою очередь, увеличение данных показателей по опросникам Бека, тестам MoCA и SDMT свидетельствует об улучшении когнитивных функций у пациентов с РС. Показатели когнитивной и двигательной активности напрямую влияют на качество жизни пациентов. Это коррелирует с данными других авторов, которые утверждают, что реабилитационные мероприятия могут улучшать качество жизни пациентов. Но несмотря на улучшение этих показателей, уровень сывороточных NF до и после прохождения реабилитации не оказался статистически значимым, что указывает на отсутствие влияния непродолжительных интенсивных физических нагрузок на процессы нейродегенерации. Выявленная связь между уровнем NF в сыворотке крови и баллом по шкале EDSS, тесту 5-ти приседаний и опроснику Бека

доказывает факт того, что NF могут являться эффективными маркерами тяжести и прогрессирования РС. Результаты проведенного исследования соответствуют данным литературы, которые определяют высокую корреляцию между уровнем NF и прогрессированием инвалидизации. Однако в исследованиях, оценивающих изменение уровня биомаркеров нейродегенерации на фоне лекарственной терапии, прослеживается более значимое их уменьшение при эффективном лечении, в нашем же исследовании реабилитационные мероприятия не привели к такому же выраженному снижению NF, что говорит о возможном воздействии физической активности на функциональные, а не структурные изменения в нервной системе пациентов. В отличие от предыдущих работ, фокусирувавшихся на оценке влияния лекарственной терапии на уровень NF, наше исследование впервые демонстрирует, что реабилитация улучшает функциональные показатели без влияния на уровень NF, что подчеркивает необходимость комбинированного подхода к лечению пациентов и включения в терапию обязательных реабилитационных мероприятий для улучшения качества жизни пациентов.

Для более детального изучения влияния, которое оказывает реабилитация на процессы разрушения нервной ткани, необходимо провести анализ биомаркеров с большим объемом выборки, а также использованием более чувствительных методов определения этих биомаркеров, например Simoa. Дополнительно интересным направлением в данном исследовании может оказаться изучение долгосрочных эффектов реабилитационных мероприятий на уровень NF.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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.
Boiko AN, Gusev EI. Current algorithms of diagnosis and treatment of multiple sclerosis based on the individual assessment of the patient. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Specvyuski.* 2017;117(2-2):92-106. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20171172292-106>
- Wandall-Holm MF, Buron MD, Kopp TI, et al. Time to first treatment and risk of disability pension in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93(8):858-864.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329058>
- He A, Spelman T, Manouchehrinia A, et al. Association between early treatment of multiple sclerosis and patient-reported outcomes: a nationwide observational cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;94(4):284-289.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-330169>
- Karampampa K, Gyllensten H, Murley C, et al. Early vs. late treatment initiation in multiple sclerosis and its impact on cost of illness: A register-based prospective cohort study in Sweden. *Mult Scler J.* 2022;8(2):205521732210924.
<https://doi.org/10.1177/20552173221092411>
- Cerqueira JJ, Compston DAS, Geraldes R, et al. Time matters in multiple sclerosis: can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(8):844-850.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317509>
- Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, et al. T. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;9:S5-S48.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.07.003>
- Newsome SD, Binns C, Kaunzner UW, et al. No Evidence of Disease Activity (NEDA) as a clinical assessment tool for Multiple sclerosis: Clinician and Patient Perspectives [Narrative Review]. *Neurol Ther.* 2023;12(6):1909-1935.
<https://doi.org/10.1007/s40120-023-00549-7>
- Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2016;22(10):1297-1305.
<https://doi.org/10.1177/1352458515616701>
- Lorefice L, Mellino P, Fenu G, et al. How to measure the treatment response in progressive multiple sclerosis: Current perspectives and limitations in clinical settings. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;76:104826.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.104826>
- Fedčová M, Mikula P, Gdovinová Z, et al. Annual Plasma Neurofilament Dynamics Is a Sensitive Biomarker of Disease Activity in Patients with Multiple Sclerosis. *Medicina.* 2023;59(5):865.
<https://doi.org/10.3390/medicina59050865>
- Park Y, Kc N, Paneque A, et al. Tau, glial fibrillary acidic protein, and neurofilament light chain as brain protein biomarkers in cerebrospinal fluid and blood for diagnosis of neurobiological diseases. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):6295.
<https://doi.org/10.3390/ijms25126295>
- Husseini L, Jung J, Boess N, et al. Neurofilament light chain serum levels mirror age and disability in secondary progressive multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2024;11(5):e200279.
<https://doi.org/10.1212/NXI.000000000200279>
- Ding EA, Kumar S. Neurofilament Biophysics: from Structure to Biomechanics. *Mol Biol Cell.* 2024;35(5):re1.
<https://doi.org/10.1091/mbc.E23-11-0438>
- Алифиров В.М., Каменских Е.М., Королева Е.С. Применение оценки уровня сывороточных легких цепей нейрофиламентов в диагностике, мониторинге лечения и прогнозе при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2019;119(10-2):7-13.
Alifirova VM, Kamenskikh EM, Koroleva ES. Evaluation of serum neurofilament light chains levels for diagnosis, treatment monitoring and prognosis in multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(10-2):7-13. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20191191027>
- Fox RJ, Cree BAC, de Sèze J, et al. Temporal relationship between serum neurofilament light chain and radiologic disease activity in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2024;102(9):e209357.
<https://doi.org/10.1212/WNL.000000000209357>
- Yang J, Hamade M, Wu Q, et al. Current and future biomarkers in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):5877.
<https://doi.org/10.3390/ijms23115877>
- Ciubotaru A, Grosu C, Alexa D, et al. The faces of "Too Late"—A surprisingly progressive cohort of "Stable" relapsing remitting multiple sclerosis patients. *Medicina.* 2024;60(9):1401.
<https://doi.org/10.3390/medicina60091401>
- Zhu W, Chen C, Zhang L, et al. Association between serum multi-protein biomarker profile and real-world disability in multiple sclerosis. *Brain Commun.* 2023;6(1):fcad300.
<https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad300>
- Schilke ED, Remoli G, Funelli E, et al. Current use of fluid biomarkers as outcome measures in Multiple Sclerosis (MS): a review of ongoing pharmacological clinical trials. *Neurol Sci.* 2023;45(5):1931-1944.
<https://doi.org/10.1007/s10072-023-07228-3>
- Passali M, Galea I, Knudsen MH, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain in acute optic neuritis and its predictive ability of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2024;271(9):6127-6135.
<https://doi.org/10.1007/s00415-024-12587-8>
- Desu HL, Sawicka KM, Wuerch E, et al. A rapid review of differences in cerebrospinal neurofilament light levels in clinical subtypes of progressive multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2024;15:1382468.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1382468>
- Revendova KZ, Zeman D, Bunganic R, et al. Serum neurofilament levels in patients with multiple sclerosis: A comparison of SIMOA and high sensitivity ELISA assays and contributing factors to ELISA levels. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;67:104177.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104177>
- Koerbel K, Maiworm M, Schaller-Paule M, et al. Evaluating the utility of serum NfL, GFAP, UCHL1 and tTAU as estimates of CSF levels and diagnostic instrument in neuroinflammation and multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;87:105644.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105644>
- Højsgaard Chow H, Petersen ER, Olsson A, et al. Age-corrected neurofilament light chain ratio decreases but does not predict relapse in highly active multiple sclerosis patients initiating natalizumab treatment. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;88:105701.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105701>
- Barrero Hernández FJ, Romero Villarrubia A, Muñoz Fernández C, et al. Real-World Study of Serum Neurofilament Light Chain Levels in Ocrelizumab-Treated People with Relapsing Multiple Sclerosis. *J Person Med.* 2024;14(7):692.
<https://doi.org/10.3390/jpm14070692>
- Stork L, Hauths M, Kruse N, et al. Serum neurofilament light chains in progressive multiple sclerosis patients treated with repeated cycles of high-dose intravenous steroids. *PubMed.* 2023;4:4-15.
<https://doi.org/10.17879/freeneuropathology-2023-5049>
- Delcoigne B, Manouchehrinia A, Barro C, et al. Blood neurofilament light levels segregate treatment effects in multiple sclerosis. *Neurology.* 2020;94(11):e1201-e1212.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009097>
- Sainz-Amo R, Rodero A, Romero A, et al. Effect of alemtuzumab over sNfL and sGFAP levels in multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2024;15.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1454474>

Поступила 28.05.2025

Received 28.05.2025

Принята к печати 13.06.2025

Accepted 13.06.2025

Влияние уролитина А на продукцию интерлейкинов 6 и 10 иммунными клетками пациентов с рассеянным склерозом и здоровых доноров

© А.Д. КУКУШКИНА^{1,2}, В.С. РОГОВСКИЙ^{1,3}, А.Н. БОЙКО^{1,3}

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние уролитина А на цитокиновую продукцию у пациентов с рассеянным склерозом (РС) и здоровых доноров.

Материал и методы. Проведена оценка влияния уролитина А на стимулированную цитокиновую продукцию интерлейкинов (ИЛ)-6 и -10 мононуклеарными клетками периферической крови (МНПК) и макрофагами у пациентов с РС и здоровых доноров с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. Базальная и липополисахарид-стимулированная продукция ИЛ-10 МНПК у пациентов с РС ниже, чем у здоровых доноров. Базальная и стимулированная продукция ИЛ-6 МНПК, напротив, выше у пациентов с РС по сравнению со здоровыми донорами. Уролитин А в концентрации 5 мкМ способствовал повышению продукции ИЛ-10 МНПК как в группе РС (в среднем на 28%), так и у здоровых доноров. Уролитин А также вызывал снижение макрофагальной продукции ИЛ-6 у здоровых доноров (в среднем на 10%) и у пациентов с РС.

Заключение. Учитывая способность уролитина А оказывать благоприятный иммунотропный эффект, данный метаболит кишечной микробиоты может быть рассмотрен как перспективное соединение для дальнейшего изучения у пациентов с РС, в том числе и в рамках клинических плацебо-контролируемых исследований.

Ключевые слова: рассеянный склероз, полифенолы, уролитин А, интерлейкин-6, интерлейкин-10.

Информация об авторах:

Кукушкина А.Д. — <https://orcid.org/0000-0001-9964-8103>

Роговский В.С. — <https://orcid.org/0000-0002-3682-6571>

Бойко А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Автор, ответственный за переписку: Роговский В.С. — e-mail: qwer555@mail.ru

Как цитировать:

Кукушкина А.Д., Роговский В.С., Бойко А.Н. Влияние уролитина А на продукцию интерлейкинов 6 и 10 иммунными клетками пациентов с рассеянным склерозом и здоровых доноров. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(7 вып. 2):84–88. <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507284>

Effect of urolithin A on production of interleukins 6 and 10 by immune cells from patients with MS and healthy donors

© А.Д. KUKUSHKINA^{1,2}, V.S. ROGOVSKY^{1,3}, A.N. BOYKO^{1,3}

¹Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

²Municipal Clinical Hospital named after M.E. Zhadkevych, Moscow, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Abstract

Objective. To study the effect of urolithin A on cytokine production in multiple sclerosis (MS) patients and healthy donors.

Material and methods. The effect of urolithin A on stimulated production of interleukin (IL)-6 and interleukin-10 by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and macrophages in patients with MS and healthy donors was evaluated using enzyme immunoassay.

Results. Basal and lipopolysaccharide-stimulated production of IL-10 PBMCs in patients with MS is lower than in healthy donors. In contrast, basal and stimulated production of IL-6 by PBMCs is higher in patients with MS compared to healthy donors. Urolithin A at 5 μM contributed to an increase in the production of IL-10 by PBMCs both in MS patients (by an average of 28%) and in healthy donors. Urolithin A also caused a decrease in the macrophage production of IL-6 in healthy donors (by an average of 10%) and MS patients.

Conclusion. Given the beneficial immunotropic effect of urolithin A, this metabolite of the intestinal microbiota can be considered a promising compound for further study in patients with MS, including in clinical placebo-controlled studies.

Keywords: multiple sclerosis, polyphenols, urolithin A, interleukin-6, interleukin-10.

Information about the authors:

Kukushkina A.D. — <https://orcid.org/0000-0001-9964-8103>

Rogovskii V.S. — <https://orcid.org/0000-0002-3682-6571>

Boyko A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Corresponding author: Rogovskii V.S. — e-mail: qwer555@mail.ru

To cite this article:

Kukushkina AD, Rogovsky VS, Boyko AN. Effect of urolithin A on production of interleukins 6 and 10 by immune cells from patients with MS and healthy donors. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(7 вып 2):84–88. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507284>

Рассеянный склероз (РС) является хроническим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся демиелинизацией нервных волокон и воспалительными процессами в ЦНС. Одним из ключевых аспектов патогенеза РС является нарушение цитокинового баланса, что приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-6, и снижению уровня противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10. Эти молекулы играют важную роль в регуляции иммунного ответа и могут оказывать значительное влияние на прогрессирование заболевания [1].

Уролитин А, метаболит, образующийся в результате микробиомной ферментации полифенола эллаготанина, привлекает внимание благодаря своим противовоспалительным свойствам и относительно высокой биодоступности. Исследования показывают, что уролитин А может модулировать иммунный ответ, подавляя в различных моделях уровень ИЛ-6 и разнонаправленно влияя ИЛ-10 [2, 3]. Показан благоприятный профиль безопасности уролитина А, его позитивное влияние на митохондриальную функцию, а также облегчение симптомов в модели РС *in vivo* [4, 5]. Это открывает новые горизонты для использования уролитина А в качестве средства для дополнительной терапии у пациентов с РС. Актуальны исследования иммуотропных эффектов уролитина А у пациентов с РС.

Цель исследования — изучить влияние уролитина А на цитокиновую продукцию у пациентов с РС и здоровых доноров.

Материал и методы

С помощью иммуоферментного анализа (ИФА) проводилась оценка влияния уролитина А на стимулированную цитокиновую продукцию (ИЛ-6, ИЛ-10) мононуклеарными клетками периферической крови (МНПК) и макрофагами (МФ) у пациентов с РС и здоровых доноров. С этой целью брались образцы крови как у здоровых доноров, так и у пациентов с РС. Все пациенты с РС имели подтвержденный диагноз ремиттирующей формы РС (РРС), согласно критериям Мак-Дональда 2017 г., и получали терапию интерферонами не менее 6 мес. Все образцы забиралась у участников в момент отсутствия признаков остро-

го респираторного заболевания, а также в момент ремиссии хронических заболеваний.

После забора венозной крови МНПК выделялись на градиенте плотности фикокол-урографин, клетки ресуспендировали в среде RPMI-1640 (НПП «Панэко», Россия), содержащей 2 мМ L-глутамин (НПП «Панэко», Россия) и 10% сыворотки FBS (Biosera, ЮАР). МНПК в концентрации $5 \cdot 10^4$ на 200 мкл на лунку культивировали в 96-луночных планшетах с U-образным дном в присутствии (5 мкМ) и в отсутствии уролитина А. Для стимуляции цитокиновой продукции вносился липополисахарид (ЛПС, 0,1 мкг/мл). Культивация происходила в течение 24 ч. Супернатанты отбирались и замораживались при -80°C до проведения анализа. Макрофаги культивировались из моноцитов (6 сут.), выделенных из МНПК при помощи метода залипания на поверхности, в дальнейшем все этапы проведения эксперимента были схожи с экспериментами для МНПК.

Для анализа уровня цитокинов проводился иммуоферментный анализ (использовались наборы «ИФА-Бест», Россия и Invitrogen).

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения GraphPrism, версия 8.0. Для оценки нормальности распределения применялся критерий Шапиро—Уилка. Для определения значимости различий использовался критерий Стьюдента (для анализа относительной цитокиновой продукции) и критерий Манна—Уитни (для анализа абсолютной цитокиновой продукции).

Результаты

Спонтанная и стимулированная продукция ИЛ-6 и ИЛ-10 МНПК пациентов с РС и здоровых доноров

Нами исследован уровень спонтанной и ЛПС-стимулированной продукции исследуемых цитокинов МНПК пациентов с РС и здоровых доноров (**рис. 1**). Выявлено, что спонтанная продукция ИЛ-10 значительно выше у здоровых доноров (203 (73; 453) пг/мл), чем у пациентов с РС (52 (0; 101) пг/мл) ($p < 0,01$) (здесь и далее данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей). Стимуляция ЛПС сглаживает различия в уровне продук-

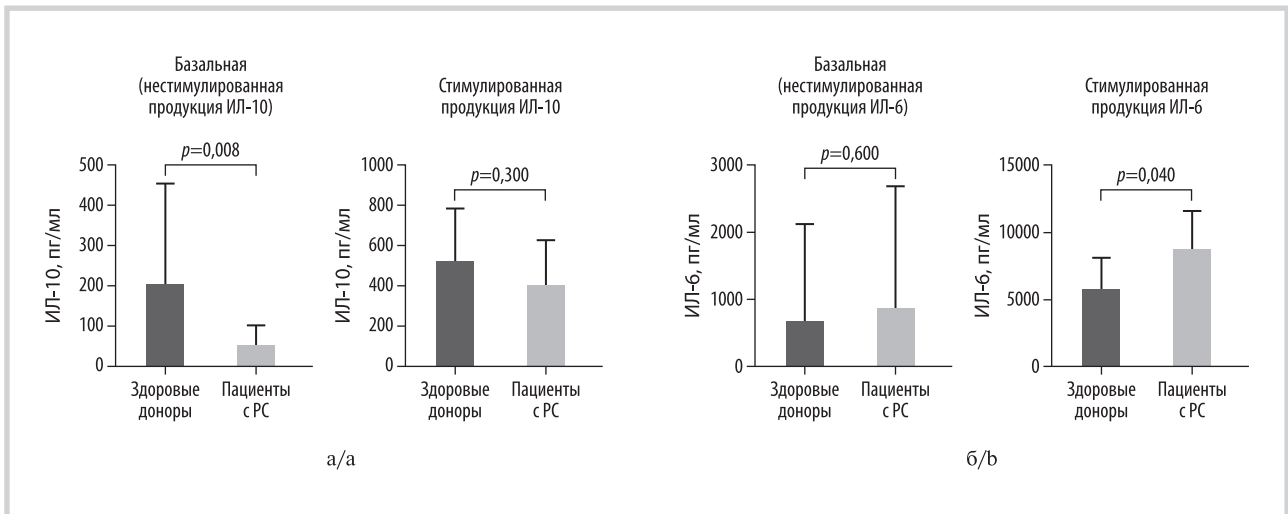


Рис. 1. Спонтанная и стимулированная продукция ИЛ-10 и ИЛ-6 у пациентов с РС (n=15) и здоровых доноров (n=9).

Здесь и на рис. 2 и 3 представлены абсолютные значения в пг/мл. Столбцы — медиана и межквартильный размах.

Fig. 1. Spontaneous and stimulated IL-10 and IL-6 production in MS patients (n=15) and healthy donors (n=9).

Here and in Fig. 2 and 3 are absolute values in pg/mL. The columns indicate median and interquartile range.

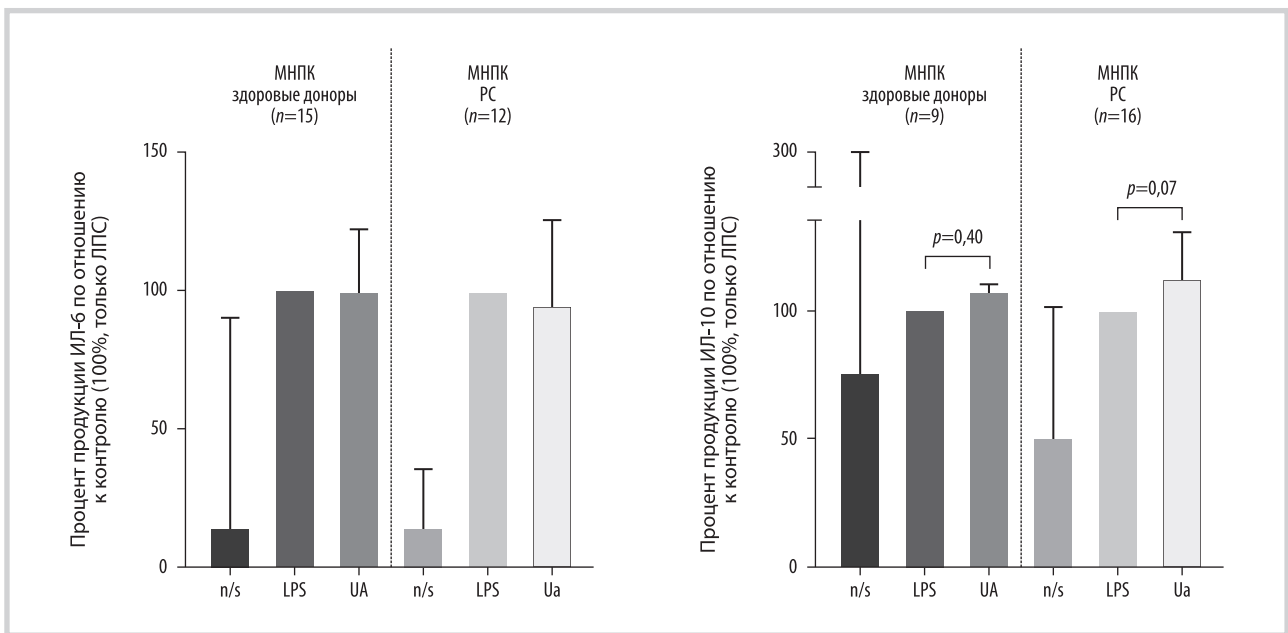


Рис. 2. Уровень ИЛ-6 и ИЛ 10 МНПК у пациентов с РС и здоровых доноров после добавления уролитина А (5 мкМ).

Здесь и на рис. 3: UA 5 — уролитин А (5 мкМ), ns — нестимулированная продукция, LPS — липополисахарид.

Fig. 2. The level of IL-6 and IL-10 produced by PBMC in patients with MS and healthy donors after the addition of urolithin A (5 μM).

Here and in Fig. 3: UA 5, urolithin A (5 μM); ns, non-stimulated production; LPS, lipopolysaccharide.

ции ИЛ-10, хотя тенденция к более высокой продукции ИЛ-10 у здоровых доноров сохраняется.

Различия в продукции ИЛ-6 МНПК между здоровыми донорами и пациентами с РС представляют собой обратную картину по сравнению с ИЛ-10. Так, у здоровых доноров имеется тенденция к меньшей нестимулированной продукции ИЛ-6 по сравнению с пациентами с РС. Также нами показано значительно меньшая ЛПС-стимулированная продукция ИЛ-6 у здоровых доноров (5800 (2800;8100) пг/мл) по сравнению с пациентами с РС (8700 (5500;11600) пг/мл).

Влияние уролитина А на продукцию ИЛ-6 и ИЛ-10 МНПК пациентов с РС и здоровых доноров

Мы оценили влияние уролитина А на уровень ИЛ-10 у пациентов с РС (n=16) и здоровых доноров (n=9) (рис. 2). После стимуляции образцов с уролитином А (5 мкМ) отмечена тенденция к повышению уровня данного цитокина до 112 (93; 130) пг/мл у пациентов с РС, и до 106 (101; 110) пг/мл у здоровых доноров (данные приведены в виде относительных значений, в процентах относительно ЛПС-стимулированного контроля).

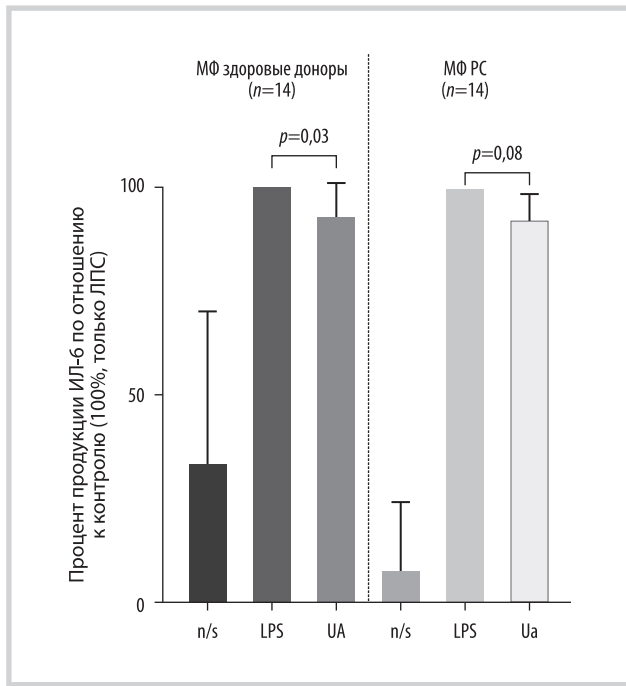


Рис. 3. Уровень ИЛ-6 МФ у пациентов с РС и здоровых доноров после добавления уролитина А (5 мкМ).

Fig. 3. Levels of IL-6 produced by macrophages in MS patients and healthy donors after addition of urolithin A (5 μM).

Влияние уролитина А на продукцию ИЛ-6 и ИЛ-10 макрофагами пациентов с РС и здоровых доноров

Также мы исследовали влияние уролитина А на функциональную активность МФ от пациентов с РС и здоровых доноров. К показателям, отражающим функциональную активность МФ, можно также отнести продукцию цитокинов, в частности, ИЛ-6 и ИЛ-10.

После добавления уролитина А отмечено подавление стимулированной активности МФ (рис. 3) — снижение уровня ИЛ-6 до 92 (88; 98) пг/мл у пациентов с РС и до 93 (79; 101) пг/мл у здоровых доноров (данные приведены в виде относительных значений, в процентах относительно ЛПС-стимулированного контроля).

В отношении продукции ИЛ-10 МФ не отмечено существенных отличий после добавления уролитина А по сравнению с ЛПС-стимулированным контролем.

Обсуждение

Нами показано, что базальный и стимулированный уровень продукции ИЛ-10 МНПК выше у здоровых доноров по сравнению с пациентами с РС. Уролитин А повышает стимулированную продукцию ИЛ-10 МНПК пациентов с РС. Уровень ИЛ-6 изменяется в противоположную сторону по сравнению с уровнем ИЛ-10: у здоровых доноров базальный и стимулированный уровень ИЛ-6 ниже, чем у пациентов с РС. Уролитин А снижает ЛПС-стимулированную продукцию ИЛ-6 макрофагами пациентов с РС и здоровых доноров.

При РС ИЛ-10 способствует снижению воспаления и препятствует прогрессированию заболевания. Напротив,

многие работы свидетельствуют о связи повышения ИЛ-6 при РС с неблагоприятным прогнозом [1, 6]. В литературе имеются данные, что МНПК пациентов с РС *in vitro* выделяют меньше ИЛ-10 и больше ИЛ-6 по сравнению с МНПК здоровых доноров. Точные механизмы этого дисбаланса пока неясны, но результаты исследований указывают на изменения в сигнальных путях ИЛ-6 и ИЛ-10, усугубляющие нарушение их баланса при РС [1].

Известно, что ИЛ-6 связывается с рецептором ИЛ-6R, активируя сигнальный путь через гомодимеризацию гликопротеина gp130, что приводит к фосфорилированию STAT3, его ядерной транслокации и регуляции генов. Также ИЛ-6 активирует MAPK-каскад и индуцирует экспрессию множества генов. Существует сложный механизм обратной связи, регулирующий продукцию ИЛ-6 посредством SOCS1 (супрессор цитокиновой передачи 1), SOCS3 и PIAS (протеиновый ингибитор активированных STAT). Важную роль играет и растворимая форма рецептора к ИЛ-6 (sIL-6R), которая обеспечивает «транс-сигнализацию» путем связывания с ИЛ-6 и только затем — с мембранным gp130, что, в частности, вносит значительный вклад в патогенез волчаночного нефрита. ИЛ-6 снижает уровень железа (посредством гепцидина, снижающего его всасывание), опосредует синтез белков острой фазы, усиливает иммунный ответ, в том числе дифференцировку клеток Th-17 [1, 7].

ИЛ-10 связывается со специфическим рецептором IL-10R, состоящим из двух α- и двух β-субъединиц. Рецептор IL-10Rα экспрессируется на большинстве гемопоэтических клеток, особенно высок его уровень на антигенпрезентирующих клетках и микроглии, тогда как в наивных CD4+ Т-клетках его экспрессия возрастает только после активации. После связывания ИЛ-10 активируются тирозинкиназы Jak1 и Tyk2, фосфорилирующие IL-10Rα, что приводит к рекрутированию и фосфорилированию STAT3, который затем перемещается в ядро, активируя транскрипцию генов, таких как SOCS3, подавляющих по механизму отрицательной обратной связи экспрессию провоспалительных цитокинов (включая ИЛ-6 и ФНО) [8]. Также активируется транскрипция Bcl3 и Ddit4, ингибирующих NF-κB и mTOR, что способствует подавлению воспалительного ответа и разрешению воспаления [8, 9]. ИЛ-10 стимулирует митохондрию, устраняя дисфункциональные митохондрии, характеризующиеся низким мембранным потенциалом и высоким уровнем активных форм кислорода [9].

У пациентов с РС показана сниженная экспрессия гена ИЛ-10 по сравнению со здоровыми донорами [10]. Важная противовоспалительная роль ИЛ-10 в патогенезе и терапии РС может подчеркиваться тем фактом, что введение глюкокортикоидов пациентам с РС с обострениями увеличивает экспрессию и продукцию ИЛ-10 МНПК [11]. В целом повышение уровня ИЛ-10 связано с положительным ответом на терапию ПИТРС [8].

Способность уролитина А повышать продукцию ИЛ-10 МНПК пациентов с РС свидетельствует о перспективности этого полифенола как потенциального средства для терапии РС. Также имеются данные, что уролитин А облегчает симптомы экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита — животной модели РС [5]. Снижение продукции ИЛ-6 макрофагами под влиянием уролитина А, показанное в настоящей работе, также может иметь важное значение как потенциальный терапевтический эффект, заключаю-

щийся в модуляции поляризации макрофагов для перевода их более противовоспалительное и репаративное состояние при РС [12]. Как известно, в патогенезе РС важную роль играют клетки микроглии, являющиеся резидентными макрофагами ЦНС. С результатами нашей работы согласуются данные исследований на клетках микроглии BV2, которые выявили, что уролитин А подавляет провоспалительные цитокины (ФНО- α и ИЛ-6) посредством ингибирования фосфорилирования и ацетилирования p65 NF- κ B, что вносит вклад в его нейропротекторный эффект [13].

Заключение

Нами показан меньший уровень продукции ИЛ-10 МНПК пациентов с РС по сравнению с МНПК здоровых доноров. ИЛ-6, напротив, продуцируется в большей степе-

ни МНПК пациентов с РС. Наши данные свидетельствуют о способности уролитина А повышать уровень продукции ИЛ-10 МНПК пациентов с РС и здоровых доноров. Среди ограничений данной работы стоит отметить малый объем выборки. В целом, результаты настоящей работы в комплексе с данными других исследований свидетельствуют о перспективности изучения уролитина А в качестве средства дополнительной терапии при РС. Принимая во внимание благоприятный профиль безопасности уролитина А, а также его сравнительно высокую биодоступность среди других полифенолов, можно рекомендовать уролитин А для клинических исследований в качестве средства дополнительной терапии РС. Также необходимы дальнейшие исследования иммунотропных эффектов уролитина А.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ireland SJ, Monson NL, Davis LS. Seeking balance: Potentiation and inhibition of multiple sclerosis autoimmune responses by IL-6 and IL-10. *Cytokine*. 2015;73(2):236-244. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2015.01.009>
- Bobowska A, Granica S, Filipek A, et al. Comparative studies of urolithins and their phase II metabolites on macrophage and neutrophil functions. *Eur J Nutr*. 2021;60(4):1957-1972. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02386-y>
- Ronning SB, Voldvik V, Bergum SK, et al. Ellagic acid and urolithin A modulate the immune response in LPS-stimulated U937 monocytic cells and THP-1 differentiated macrophages. *Food Funct*. 2020;11(9):7946-7959. <https://doi.org/10.1039/c9fo03008e>
- Singh A, D'Amico D, Andreux PA, et al. Urolithin A improves muscle strength, exercise performance, and biomarkers of mitochondrial health in a randomized trial in middle-aged adults. *Cell Rep Med*. 2022;3(5):100633. <https://doi.org/10.1016/j.crm.2022.100633>
- Shen PX, Li X, Deng SY, et al. Urolithin A ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by targeting aryl hydrocarbon receptor. *EBioMedicine*. 2021;64: 103227. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103227>
- Grunwald C, Kretowska-Grunwald A, Adamska-Patruno E, et al. The Role of Selected Interleukins in the Development and Progression of Multiple Sclerosis-A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5):34-39. <https://doi.org/10.3390/ijms25052589>
- Goldstein I, Paakinaho V, Baek S, et al. Synergistic gene expression during the acute phase response is characterized by transcription factor assisted loading. *Nat Commun*. 2017;8(1):1849. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02055-5>
- Bugbee E, Wang AA, Gommerman JL. Under the influence: environmental factors as modulators of neuroinflammation through the IL-10/IL-10R axis. *Front Immunol*. 2023;14: 1188750. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1188750>
- Ip WKE, Hoshi N, Shouval D, et al. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science*. 2017;356(6337):513-519. <https://doi.org/10.1126/science.aal3535>
- Glasnovic A, Stojic M, Dezmalj L, et al. RANKL/RANK/OPG Axis Is Downregulated in the Cerebrospinal Fluid of Multiple Sclerosis Patients at Clinical Onset. *Neuroimmunomodulation*. 2018;25(1):23-33. <https://doi.org/10.1159/000488988>
- Gayo A, Mozo L, Suarez A, et al. Glucocorticoids increase IL-10 expression in multiple sclerosis patients with acute relapse. *J Neuroimmunol*. 1998;85(2):122-30. [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(97\)00262-2](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(97)00262-2)
- Nally FK, De Santi C, McCoy CE. Nanomodulation of Macrophages in Multiple Sclerosis. *Cells*. 2019;8(6):45-49. <https://doi.org/10.3390/cells8060543>
- Velagapudi R, Lepiarz I, El-Bakoush A, et al. Induction of Autophagy and Activation of SIRT-1 Deacetylation Mechanisms Mediate Neuroprotection by the Pomegranate Metabolite Urolithin A in BV2 Microglia and Differentiated 3D Human Neural Progenitor Cells. *Mol Nutr Food Res*. 2019;63(10):e1801237. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201801237>

Поступила 07.06.2025
Received 07.06.2025
Принята к печати 13.06.2025
Accepted 13.06.2025

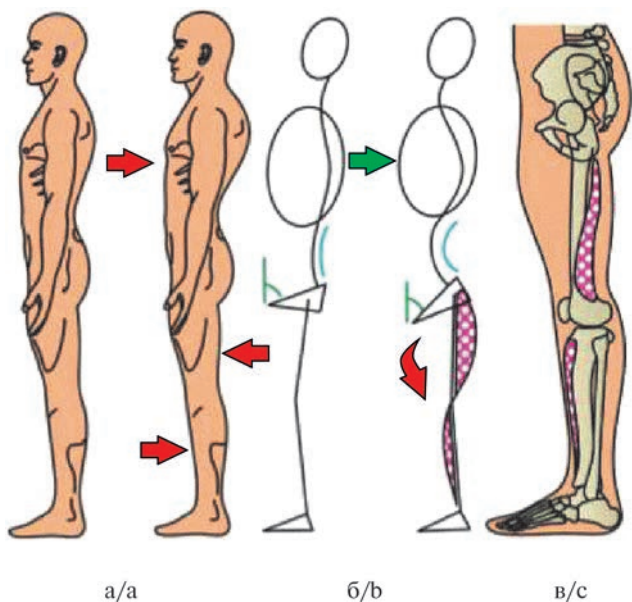


Рис. 1. Гиперлордотическая вертебральная деформация с постуральными миоадаптивными нарушениями задней группы мышц бедра и передней группы мышц голени (стрелки; адаптировано по [15]).

Здесь и в рис. 2 и 3: а — общий вид; б — схематическое изображение; в — схема мышц.

Fig. 1. Hyperlordotic vertebral deformity with postural myoadaptive disorders of the posterior group of muscles of the thigh and anterior group of muscles of the lower leg (arrows) (adapted from [15]).

a — general view; b — schematic view; c — muscle lay-out.

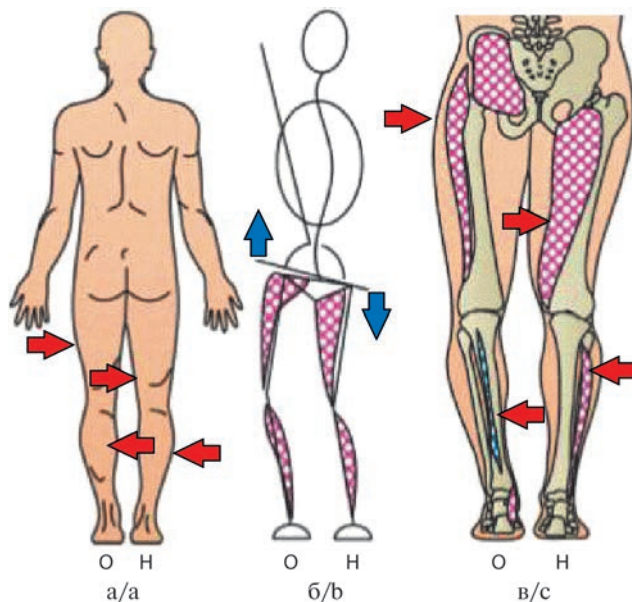


Рис. 2. Сколиотическая вертебральная деформация с постуральными миоадаптивными (перегрузочными) нарушениями (стрелки; адаптировано по [15]).

На опорной (О) ноге — признаки поражения в аддукторах бедра и супинаторах стопы, а на неопорной (Н) — в аддукторах бедра и пронаторах стопы.

Fig. 2. Scoliotic vertebral deformation with postural myoadaptive (overload) disorders (arrows) (adapted from [15]).

On the support (O) leg, there are signs of involvement of the adductors of the thigh and arch supports of the foot, as well as the adductors of the thigh and pronators of the foot of the non-support (H) leg.

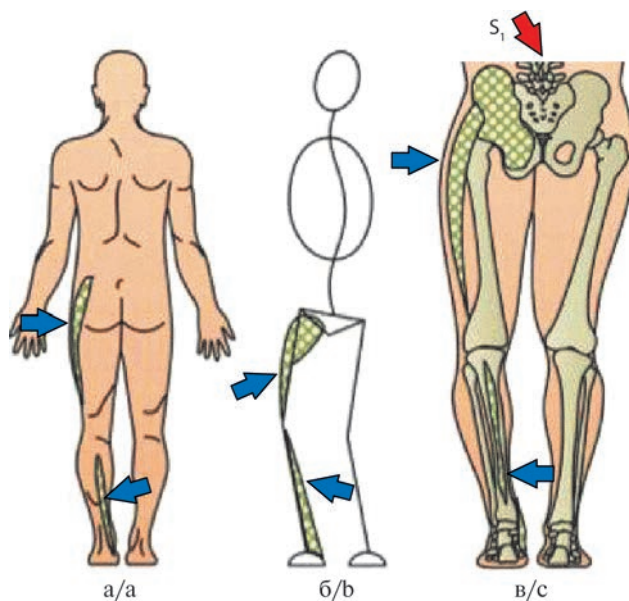


Рис. 3. Викарный миоадаптивный (перегрузочный) синдром (адаптировано по [15]).

При выпадении функций икроножной мышцы (корешок S₁) перегрузка падает на переднюю большеберцовую мышцу (корешок L₅), и в ней формируются триггерные, курковые зоны и явления гипертрофии (стрелки).

Fig. 3. Vicarious myoadaptive (overload) syndrome (adapted from [15]).

When the functions of the gastrocnemius muscle (root S₁) are lost, the overload falls on the anterior tibial muscle (root L₅), followed by trigger zones and hypertrophy development (arrows) in it.

К статье Д.В. Капканца и соавт. «Изменение объема хориоидальных сплетений при дебюте демиелинизирующего заболевания»

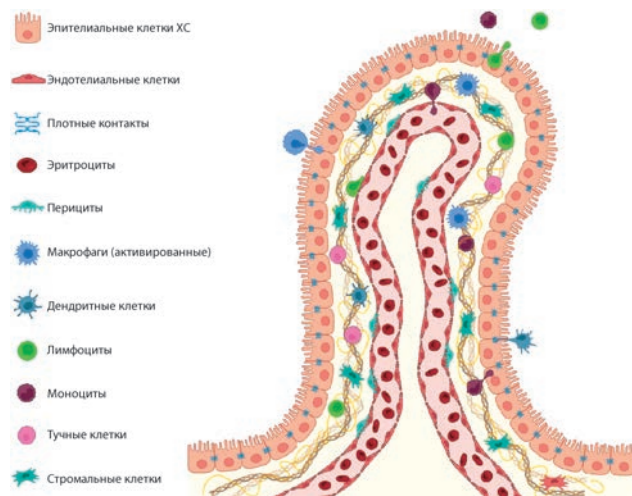


Рис. 1. Схематическое строение хориоидальных сплетений. Создано с помощью платформы <https://www.biorender.com>

Fig. 1. Schematic structure of choroidal plexuses. Created with <https://www.biorender.com>

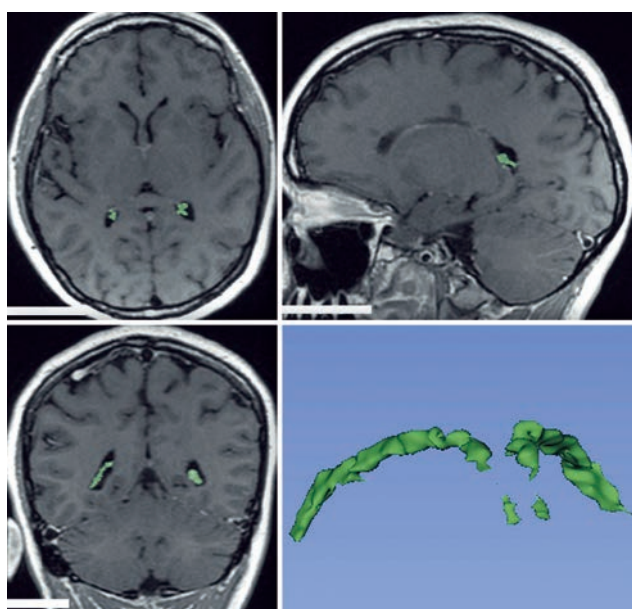


Рис. 4. МРТ-морфометрия ХС, локализованных в боковых желудочках головного мозга от 2022 г.

Изображен процесс сегментирования ХС в аксиальной, сагитальной и коронарной проекциях с финальной 3D-моделью. Объем ХС на момент исследования равен 1,660 мм³.

Fig. 4. MRI morphometry of CPs localized in the lateral ventricles of the brain dated 2022.

The process of CP segmentation in axial, sagittal, and coronary views with the final 3D model is demonstrated. The CP volume at the time of the study was 1.660 mm³.

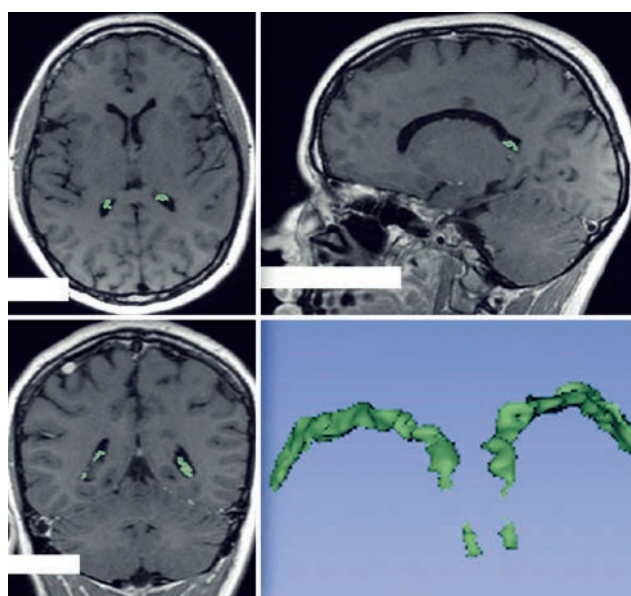


Рис. 5. МРТ-морфометрия ХС, локализованных в боковых желудочках головного мозга от 2023 г.

Изображен процесс сегментирования ХС в аксиальной, сагитальной и коронарной проекциях с финальной 3D-моделью. На момент исследования отмечается увеличение объема ХС на 35% до 2,249 мм³.

Fig. 5. MRI morphometry of CPs localized in the lateral ventricles of the brain dated 2023.

The process of CP segmentation in axial, sagittal, and coronary views with the final 3D model is demonstrated. At the time of the study, there was a 35% increase in CP volume to 2.249 mm³.

Миоадаптивные перегрузочные синдромы нижних конечностей у пациентов с рассеянным склерозом

© Ф.А. ХАБИРОВ¹, Д.Х. ХАЙБУЛЛИНА¹, Н.Н. БАБИЧЕВА², И.И. САФАРОВ¹

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова», Казань, Россия

Резюме

Статья посвящена актуальной проблеме хронического болевого синдрома у пациентов с рассеянным склерозом (РС). Особое внимание уделено ноцицептивному компоненту боли, обусловленному нарушением биомеханики позвоночника и формированием миоадаптивных перегрузочных синдромов (МПС). Представлен патогенетический анализ постуральных и vicарных механизмов перегрузки опорно-двигательного аппарата, возникающих на фоне парезов, спастического гипертонуса и деформации позвоночника. Отмечено их значение в хронизации болевого синдрома, снижении двигательной активности и качества жизни пациентов с РС. Обоснована необходимость интегративного подхода к диагностике и лечению боли, включающего не только фармакологические методы, но и коррекцию биомеханических нарушений с применением мягких мануальных методик и двигательной терапии.

Ключевые слова: рассеянный склероз, хронический болевой синдром, ноцицептивная боль, биомеханическая дисфункция, миоадаптивные перегрузочные синдромы, миофасциальные триггерные точки.

Информация об авторах:

Хабиров Ф.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9199-7392>

Хайбуллина Д.Х. — <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>

Бабичева Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-5562-5065>

Сафаров И.И. — <https://orcid.org/0009-0000-2373-8188>

Автор, ответственный за переписку: Сафаров И.И. — e-mail: edge.23.1999@mail.ru

Как цитировать:

Хабиров Ф.А., Хайбуллина Д.Х., Бабичева Н.Н., Сафаров И.И. Миоадаптивные перегрузочные синдромы нижних конечностей у пациентов с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(7 вып. 2):89–93.
<https://doi.org/10.17116/jnevro202512507289>

Myoadaptive overload syndromes of lower extremities in multiple sclerosis patients

© F.A. KHABIROV¹, D.KH. KHAYBULLINA¹, N.N. BABICHEVA², I.I. SAFAROV¹

¹Kazan State Medical Academy, branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia;

²City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov, Kazan, Russia

Abstract

The article addresses the actual problem of chronic pain in patients with multiple sclerosis (MS). Particular attention is paid to the nociceptive component of pain caused by the biomechanics disorders of the spine and the development of myoadaptive overload syndromes (MOSs). A pathogenetic analysis of postural and vicarious mechanisms of musculoskeletal overload occurring due to paresis, spastic hypertonicity, and spinal deformity is presented. Their importance in the pain chronification, decreased motor activity, and the quality of life of MS patients has been reported. The need for an integrative approach to diagnosing and treating pain, including pharmacological methods and correction of biomechanical disorders using soft manual techniques and motor therapy, is substantiated.

Keywords: multiple sclerosis, chronic pain, nociceptive pain, biomechanical dysfunction, myoadaptive overload syndromes, myofascial trigger points.

Information about the authors:

Khabirov F.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9199-7392>

Khaibullina D.Kh. — <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>

Babicheva N.N. — <https://orcid.org/0000-0001-5562-5065>

Safarov I.I. — <https://orcid.org/0009-0000-2373-8188>

Corresponding author: Safarov I.I. — e-mail: edge.23.1999@mail.ru

To cite this article:

Khabirov FA, Khaybullina DKh, Babicheva NN, Safarov II. Myoadaptive overload syndromes of lower extremities in multiple sclerosis patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(7 вып 2):89–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507289>

Современная концепция болевых расстройств при рассеянном склерозе (РС) все чаще включает центральную сенситизацию и изменения работы ноцицептивных ядер ствола мозга, а также дисбаланс между дорсальными и вентральными рогами спинного мозга, что создает функциональную гиперинтеграцию ноцицептивных сигналов [1]. У пациентов с РС болевой синдром формирует не только физический, но и аффективно-когнитивный контур, включающие тревожность, катастрофизацию боли и избегающее поведение, что требует интеграции психотерапевтических методов в программу нейрореабилитации [2]. У пациентов с РС часто развиваются различные виды болевых синдромов. Эти боли, как правило, связаны с самим заболеванием и возникают как следствие демиелинизации и других нарушений. Болевые ощущения могут отличаться по механизму возникновения, локализации и клиническим проявлениям, нередко сочетаются между собой. Такие боли, как правило, носят хронический характер, что значительно снижает качество жизни и способствует росту инвалидизации [3].

Хроническая боль представляет собой один из наиболее распространенных, но при этом часто недооцененных симптомов РС, затрагивающим, по различным данным, от 29 до 86% пациентов. Это состояние оказывает значительное негативное влияние на функциональные возможности больных, ограничивая их участие в социальной и профессиональной жизни. Несмотря на широкую распространенность, патофизиологические механизмы хронической боли при РС остаются сложными и до конца не изученными [4].

Нейропатическая боль связана с очагами демиелинизации и нарушением центральной передачи [5], ноцицептивная боль представляет собой важную проблему, поскольку она связана с дисфункцией опорно-двигательного аппарата — важной особенностью РС [6]. Согласно данным крупного национального опроса, наиболее распространенной формой боли у пациентов с РС является ноцицептивная, она была выявлена у 41% обследованных [7]. Несмотря на большую клиническую значимость ноцицептивной боли, ее характеристики и причины возникновения при РС остаются недостаточно изученными, и этот недостаток данных ограничивает возможность лечебных мероприятий.

У пациентов с РС важным фактором формирования ноцицептивного болевого синдрома является нарушение биомеханики позвоночника, возникающее на фоне неврологического дефицита. [8, 9]. Развитие патологического двигательного стереотипа при парезах и/или спастическом гипертонусе приводит к изменению осанки, нарушению походки и неравномерному распределению массы тела как в покое, так и при движении. Такие биомеханические дисфункции вызывают хроническую перегрузку отдельных мышечных групп, суставов и связок, эти структуры переходят в состояние дезадаптации, что становится основой для формирования миоадаптивных перегрузочных синдромов (МПС), усиливая существующие функциональные расстройства и дополнительно ограничивая двигательную активность пациента [10–12].

В настоящее время МПС подразделяются на два типа: постуральные и викарные [12–16]. Постуральные перегрузки развиваются как компенсаторная реакция на изменения осанки и биомеханики тела. При вертебральных синдромах выявляется связь между локализацией болевого синдрома и выраженностью мышечной защитной активности нижних конечностей, а также между степенью деформации позвоночника и характером мышечного напряжения [15]. Например, при кифотических изменениях преобладает перенапряжение мышц передней группы бедра и задней поверхности голени, тогда как при гиперлордозе чаще вовлекаются мышцы задней группы бедра и передней поверхности голени (**рис. 1 на цв. вклейке**). При сколиозе перераспределение нагрузки различается: на опорной ноге гипертонус возникает в отводящих мышцах бедра и супинаторах стопы, тогда как на противоположной стороне — в приводящих мышцах бедра и пронаторах стопы (**рис. 2 на цв. вклейке**).

Викарные перегрузочные механизмы формируются как приспособительный ответ на компрессионные синдромы и утрату функции отдельных мышечных групп. В качестве примера можно привести компенсаторную гипертрофию передней большеберцовой мышцы (зона иннервации корешка L₅) при снижении функции икроножной мышцы вследствие компрессии корешка S₁ (**рис. 3 на цв. вклейке**). Такой подход к оценке постуральных и викарных мышечных перегрузок позволяет проследить закономерности вовлечения различных мышечно-фиброзных структур в формировании миофасциальных болевых синдромов. Чаще всего оба механизма (постуральный и викарный) взаимодействуют между собой или сменяют друг друга на разных этапах патологического процесса [12–16].

МПС являются важным патогенетическим звеном в развитии и хронизации боли у пациентов с РС. Их наличие усугубляет биомеханические нарушения, ограничивает двигательную активность и снижает качество жизни пациентов. В результате формируется порочный круг: прогрессирующие нарушения осанки и походки способствуют развитию постурально-динамической дискоординации, которые, в свою очередь, усиливают болевой синдром и приводят к дальнейшему ухудшению двигательных функций.

В литературе имеются данные о положительном влиянии мягких мануальных методик, применяемых для купирования болевого и миотонического синдромов при РС. Некоторые авторы рассматривают их как часть комплексного подхода, направленного на восстановление нарушенной биомеханики движений и коррекцию мышечного дисбаланса [2].

Клиническое наблюдение

Пациент 3., 41 год, предприниматель.

Жалобы на момент обращения на постоянные боли в нижней части спины ноющего характера, возникающие без видимой причины, периодически иррадиирующие в об-

ласть правой ягодицы и по заднебоковой поверхности бедра и голени до уровня голеностопного сустава. Боли усиливаются при некоторых видах движений (наклон вперед), длительном положении сидя. Легкая хромота. Ощущение слабости в правом коленном суставе. Чувство усталости, тяжести в области правого бедра, с преимущественной локализацией по внутренней поверхности правого бедра. Периодически возникает нарушение походки в виде хромоты справа, связанная, со слов пациента, с ощущением невозможности «управлять движением в колене». Из-за вышеперечисленных жалоб стал меньше двигаться. Кроме того, беспокоят жалобы на преходящую неловкость и слабость в правой руке. Чувство слабости в правых конечностях усиливается на фоне гриппоподобного синдрома, развивающегося при приеме препарата Плеgridи. Также сохраняются жалобы на сложности фокусировки взгляда вправо, и появление диплопии при взгляде вдаль.

Анамнез: в ноябре 2024 г. развился эпизод боли в нижней части спины на фоне занятий ходьбой (начал ходить по 10 000 шагов в день). Обратился к врачу общей практики по месту жительства, был назначен нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) в стандартной дозировке, на фоне приема которого болевой синдром несколько уменьшился, но полностью не купировался. Примерно через 1,5–2 мес. появились жалобы на дискомфорт в правой ноге, нарушение походки, которые пациент описывал как отличающиеся от аналогичных жалоб при обострении РС (диагноз РС установлен в 2024 г.). Кроме того, усилился болевой синдром в нижней части спины. Пациент самостоятельно сделал МРТ поясничного отдела позвоночника, где был верифицирован спондилез и спондилоартроз L₃-L₄-L₅, L₅-S₁. При активном расспросе пациент уточнил, что возникновению эпизода боли в нижней части спины предшествовало появление хромоты (примерно через неделю от начала занятий ходьбой).

В начале весны 2024 г. появилась выраженная общая слабость без видимой причины. 09.05.2024 во время поездки в автомобиле отметил, что стало сложно концентрировать взгляд. К вечеру этого же дня не смог вести автомобиль из-за появления двоения при взгляде вправо. 11.05.2024 наступило временное улучшение, но затем симптомы вернулись. 13.05.2024 консультирован офтальмологом — патологии не выявлено. Пациент консультирован неврологом, проведена МРТ головного мозга и МРТ-ангиография сосудов головного мозга, которые не выявили патологических изменений. Учитывая, имеющиеся жалобы был предположен диагноз миастении: декремент-тест отрицательный, концентрация антител к MUSK и AXP — норма. КТ органов средостения — без очаговой патологии. 23.05.2024 присоединились эпизоды системного головокружения. С течением времени симптомы без нарастания.

МРТ головного мозга (16.06.2024) — очаговые изменения в стволе, структуре среднего рога, варолиевом мосту, ножках мозжечка, очаг в мозолистом теле, накапливающий контрастный препарат (Gd+). МРТ (19.06.2024) шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов спинного мозга — без очаговой патологии. В июне 2024 г. установлен диагноз: «РС», назначена терапия препаратом Плеgridи. На фоне терапии отмечается выраженный гриппоподобный синдром. МРТ головного мозга (16.10.2024) — очаговые изменения перивентрикулярно, в стволе, мозолистом теле, вблизи среднего рога, варолиевом мосту, ножках мозжечка — без динамики (Gd-). МРТ головного мозга

(12.02.2025) — очаговые изменения сохраняются, отмечена положительная динамика, очаги (Gd-).

Анамнез жизни: Образование высшее, предприниматель. Перенесенные и сопутствующие заболевания: хронический гастрит, язвенная болезнь 12-перстной кишки (последнее обострение в 1999 г.). Женат, имеет двух здоровых детей. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственный анамнез без особенностей. Туберкулез, венерические заболевания, гепатит не выявлены. Онкологический анамнез не отягощен.

Данные объективного осмотра: общее состояние удовлетворительное. Гиперстенического телосложения. Кожные покровы чистые, физиологической влажности, усиление сосудистого рисунка в области поясничного отдела позвоночника. Лимфоузлы не увеличены.

Неврологический статус. Зрачки равные, прямая и содружественная реакции на свет живые. Объем движений глазных яблок полный, диплопии не отмечает, нарушение ассоциированных движений глазных яблок. Недостаточность конвергенции с обеих сторон. Нистагма нет. Нарушений болевой чувствительности на лице нет. Сглажена носогубная складка справа. Глазные щели равные. Рефлексы орального автоматизма: Маринеску — Радовичи, больше справа. Дисфонии, дисфагии нет. Язык по средней линии, объем произвольных движений полный. Самостоятельная ходьба >500 м. Мышечный тонус в руках и ногах: обычный. Мышечная сила в руках: справа 5, слева 5 баллов; мышечная сила в ногах, баллов: справа 5, слева 5 баллов. Пронаторная проба — положительна справа. Проба Мингаццини для ног — слабоположительна справа. Рефлексы с рук оживлены, D>S, коленные рефлексы высокие, D<S, ахилловы рефлексы оживлены, D>S. Патологические рефлексы с рук: нет, с ног — рефлекс Бабинского справа. Гипотрофии мышц и произвольных движений нет. Нечеткая гипопалезия в правой руке. Вибрационная чувствительность и мышечно-суставное чувство сохранены. В пробе Ромберга устойчив. При выполнении пальце-носовой пробы выявляется минимально выраженный интенционный тремор, D>S. Пяточно-коленную пробу выполняет уверенно. Функция тазовых органов не нарушена.

Вертеброневрологический статус: плоско-вальгусная стопа, нарушение статики в форме уплощения физиологических изгибов позвоночника. Глобальные тесты на объем активных движений в позвоночнике: ограничена флексия и экстензия в пояснично-крестцовом отделе позвоночника (ПКОП). Интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) — 6 баллов при движении в ПКОП, в нейтральном положении — 2 балла. Пальпаторно выявляется болезненность легкой степени остистых отростков L_{IV}, L_V; умеренной степени в крестцово-подвздошном суставе (КПС) справа. При функциональном исследовании определяется ограничение «суставной игры» в КПС справа, укорочение крестцово-остистой и крестцово-бугорной связок также справа. На этой же стороне выявляются симптомы Виленкина и Бонне—Бобровниковой. Положительные пробы Генслена, Патрика, дистракционный и компрессионный тесты, тест нагрузки на бедро (все — справа). При кинезиологическом исследовании мышечной системы выявлены укорочение и болезненность средней ягодичной, грушевидной мышц, мышцы, натягивающей широкую фасцию бедра, справа. Выявлена активная триггерная зона в мышце, натягивающей широкую фасцию бедра, справа, а также в указанных пальпируемых мышцах выявлены бо-

лезненные узелки размером в просяное зерно, так называемые миофасциальные триггерные точки.

После проведенного клинического исследования пациенту был установлен клинический диагноз: «Рассеянный склероз, ремиттирующее течение. Хронический гастрит в стадии ремиссии». Сопутствующий диагноз: «Миоадаптивный перегрузочный болевой синдром с миофасциальными триггерными образованиями в средней ягодичной, грушевидной мышцах справа, а также в мышце, натягивающей широкую фасцию бедра. Хроническая люмбагия. Функциональный блок правого КПС. Статические деформации в форме плоско-вальгусной стопы, уплощения физиологических изгибов позвоночника».

Лечение включало в себя продолжение базовой терапии РС (Интерферон-бета 1a (Peginterferonbeta 1a) (Плегриди) 125 мкг подкожно, один раз в две недели; витамин D; цитофлавин) и терапию БНЧС. С целью купирования болевого синдрома пациенту были рекомендованы препараты следующих групп: НПВП, медленно действующих симптоматических средств, венотоников. Также была проведена коррекция выявленных патобиомеханических нарушений методиками мануальной терапии. Для устранения мышечно-тонического синдрома применялась постизометрическая релаксация укороченных мышц, а также техника миофасциального релиза. С целью разрешения функционального блокирования КПС использовалась артикуляционная мобилизационная техника. Кроме того, пациенту было рекомендовано проведение физиотерапевтического лечения (синусоидальные модулированные токи в расслабляющем режиме на область правой ягодичи).

В результате проведенного лечения нормализация двигательного стереотипа способствовала регрессу болевого синдрома в нижней части спины и ноге, улучшился акт ходьбы (исчезла хромота). Пациенту были даны рекомендации и подобран индивидуальный курс лечебной гимнастики.

Обсуждение

У наблюдавшегося пациента имелась легкая слабость в правой ноге на фоне демиелинизирующего заболевания (РС), которая до определенного момента, а именно, пока он не дал повышенную нагрузку (ежедневная ходьба по 10 000 шагов), не была клинически актуальной. В результате возросла нагрузка на паретичные мышцы, что в дальнейшем вызвало декомпенсацию миоадаптивных механизмов и привело к перегрузке КПС и интактных компенсаторных групп: напрягателя широкой фасции бедра, грушевидной мышцы. В свою очередь, дисфункция

КПС, сопровождающаяся укорочением крестцово-остистой и крестцово-бугорной связок привела к появлению болевого синдрома в нижней части спины, а также усугублению нарушения походки. Фактически создался «порочный круг»: нарушение походки — декомпенсация миоадаптивных механизмов — нарушение походки. В данном случае для разрыва указанного «порочного круга» были использованы мягкотканые и артикуляционные методики мануальной терапии, которые позволили уменьшить выраженность патобиомеханических изменений.

Так как у пациента имеется прогрессирующее заболевание ЦНС, в первую очередь необходимо исключить обострение основного заболевания. Отсутствие ухудшения иных симптомов со стороны ЦНС или появления новых, а также положительная динамика, выявленная при проведении МРТ головного мозга, позволили предположить, что причиной имеющейся симптоматики являются патобиомеханические изменения. Адекватная терапия подтвердила наше предположение.

Заключение

Таким образом, болевые проявления у пациентов с РС являются мультифакторным феноменом, отражающим сочетанное влияние нейропатических и ноцицептивных механизмов. Существенную роль в ее формировании и хронизации играют биомеханические нарушения, возникающие на фоне двигательных расстройств, спастичности и патологических изменений осанки. Все описанные механизмы как विकарные, так и постуральные относятся к миоадаптивно-перегрузочным синдромам [13—15]. В предложенном термине МПС содержится и указание на первично иннервационный миогенный фактор. Развитие МПС приводит к прогрессированию функциональных ограничений и снижению качества жизни пациентов. Эффективное лечение болевого синдрома при РС с учетом миоадаптивных механизмов требует интегрального подхода, который учитывает как неврологические, так и патобиомеханические аспекты, обеспечивая индивидуализацию реабилитационной тактики. Принимая во внимание значительный вклад МПС в хронизацию боли, особое внимание должно уделяться коррекции нарушенных двигательных паттернов и внедрению кинезиологических и мануальных методик, что должно стать неотъемлемой частью протокола нейрореабилитации пациентов РС с болевым миоадаптивным компонентом.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хабиров Ф.А., Бойко А.Н., Хайбуллин Т.И. *Выбор оптимальной терапии рассеянного склероза*. Казань: Медицина; 2023. 231 с. Khabirov FA, Boiko AN, Khaibullin TI. *Wybor optimal'noi terapii rasseianogo skleroza*. Kazan: Meditsina; 2023. 231 p. (In Russ.).
2. Бойко А.Н., Гусев Е.И., Барышников А.Ю. *Жизнь с рассеянным склерозом: руководство для пациентов и их семей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 375 с.
3. Киселев Д.В., Спиринов Н.Н., Карпова М.С. Болевые синдромы у пациентов с рассеянным склерозом: вопросы патогенеза, дифференциальной диагностики и терапии. *Неврозные болезни*. 2023;23(2):32-43.

- Kiselev DV, Spirin NN, Karpova MS. Pain syndromes in patients with multiple sclerosis: pathogenesis, differential diagnosis and therapy. *Nervnye Bolezni*. 2023;23(2):32-43. (In Russ.).
<https://doi.org/10.24412/2226-0757-2023-2-32-43>
4. Ayache SS, Chalah MA. Neurophysiological approaches for managing pain in multiple sclerosis: a mini review. *Front Hum Neurosci*. 2025;19:1552435.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2025.1552435>
 5. Heitmann H, Biberacher V, Tiemann L, et al. Prevalence of neuropathic pain in early multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2016;22:1224-1230.
<https://doi.org/10.1177/1352458515613643>
 6. Marck CH, De Livera AM, Weiland TJ, et al. Pain in people with multiple sclerosis: associations with modifiable lifestyle factors, fatigue, depression, anxiety, and mental health quality of life. *Front Neurol*. 2017;8:461.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00461>
 7. Kratz AL, Whibley D, Alschuler KN, et al. Characterizing chronic pain phenotypes in multiple sclerosis. *J Pain*. 2021;162(5):1426-1433.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002136>
 8. Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, et al. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013;260(2):351-367.
<https://doi.org/10.1007/s00415-012-6579-2>
 9. Massot C, Donze C, Guyot MA, et al. Low back pain in patients with multiple sclerosis: a systematic review and the prevalence in a French multiple sclerosis population. *Revue Neurologique (Paris)*. 2021;177(4):349-358.
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.07.018>
 10. Dallmeijer AJ, Beckerman H, de Groot V, et al. Long-term effect of comorbidity on the course of physical functioning in patients after stroke and with multiple sclerosis. *J Rehab Med*. 2009;41(5):322-326.
<https://doi.org/10.2340/16501977-0335>
 11. Turpin KV, Carroll LJ, Cassidy JD, et al. Deterioration in the health-related quality of life of persons with multiple sclerosis: the possible warning signs. *Mult Scler*. 2007;13(8):1038-1045.
<https://doi.org/10.1177/1352458507078393>
 12. Попелянский Я.Ю., Веселовский В.П. Участие позных и викарных мышечных перегрузок в формировании люмбоишиальгических синдромов. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1976;76(9):1281-1286.
 Popelianskii YaYu, Veselovskii VP. Participation of postural and vicarious muscular overloads in the formation of lumboischialgic syndromes. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 1976;76(9):1281-1286. (In Russ.).
 13. Веселовский В.П. *Практическая вертеброневрология и мануальная терапия*. Рига: Знание. 1991. 344 с.
 Veselovsky VP. *Prakticheskaja vertebronevrologiia i manual'naia terapiia*. Riga: Znanie. 1991. 344 p. (In Russ.).
 14. Попелянский Я.Ю. *Ортопедическая неврология*. Т. 2. Казань: Медицина. 1997. 487 с.
 Popelianskii YaYu. *Ortopedicheskaja nevrologiia*. Vol. 2. Kazan: Medicine. 1997. 487 p. (In Russ.).
 15. Хабиров Ф.А. *Руководство по клинической неврологии позвоночника*. Казань: Медицина; 2021. 720 с.
 Khabirov FA. *Rukovodstvo po klinicheskoi nevrologii pozvonochnika*. Kazan: Meditsina; 2021. 720 p. (In Russ.).
 16. Хабиров Ф.А. *Локальная инъекционная терапия при миофасциальных, периартикулярных и туннельных синдромах*. Казань: Медицина. 2022. 284 с.
 Khabirov FA. *Lokal'naya inyeksionnaya terapiya pri miofascialnykh, periarticularnykh i tunnelnykh sindromakh*. Kazan: Medicine. 2022. 284 p. (In Russ.).

Поступила 19.05.2025

Received 19.05.2025

Принята к печати 16.06.2025

Accepted 16.06.2025

Изменение объема хориоидальных сплетений при дебюте демиелинизирующего заболевания

© Д.В. КАПКАНЕЦ¹, А.Н. БОЙКО^{1, 2}, М.Б. ДОЛГУШИН², Д.В. НИКИТИН², Р.В. НАДЕЛЯЕВ²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

Резюме

На сегодняшний день хориоидальные сплетения (ХС) вызывают особенный интерес из-за их иммунологической активности и непосредственного участия в процессе нейровоспаления при рассеянном склерозе (РС). В настоящее время патогенез РС изучен недостаточно и наиболее актуальными для изучения являются ранние этапы заболевания, в том числе радиологически изолированный синдром (РИС). Объем ХС — это новый возможный маркер, способный позволить прогнозировать переход из доклинических форм РС в развернутую форму заболевания. В статье представлен клинический случай конверсии РИС в РС. Во время динамического наблюдения и проведения нейровизуализации также было выявлено увеличение объема ХС методом МРТ-морфометрии.

Ключевые слова: рассеянный склероз, радиологически изолированный синдром, хориоидальные сплетения, МРТ-морфометрия.

Информация об авторах:

Капканец Д.В. — <https://orcid.org/0009-0000-0266-0596>

Никитин Д.В. — <https://orcid.org/0009-0001-2761-7743>

Бойко А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Наделяев Р.В. — <https://orcid.org/0009-0005-7367-9311>

Долгушин М.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-3930-5998>

Автор, ответственный за переписку: Капканец Д.В. — e-mail: kkapkanetsdv@gmail.com

Как цитировать:

Капканец Д.В., Бойко А.Н., Долгушин М.Б., Никитин Д.В., Наделяев Р.В. Изменение объема хориоидальных сплетений при дебюте демиелинизирующего заболевания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(7 вып. 2):94–99. <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507294>

Change in the volume of choroidal plexus at the onset of a demyelinating disease

© D.V. KAPKANETS¹, A.N. BOYKO^{1, 2}, M.B. DOLGUSHIN², D.V. NIKITIN², R.V. NADELAEV²

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

²Federal Center for Brain and Neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Choroidal plexuses (CPs) are particularly interesting due to their immunological activity and direct involvement in neuroinflammation in patients with multiple sclerosis (MS). Currently, MS pathogenesis has not been sufficiently studied, and the early stages of the disease, including radiologically isolated syndrome (RIS), are the most relevant ones for study. The CP volume is a new promising marker that can predict the transformation from preclinical forms of MS to the symptomatic form of the disease. The article presents a clinical case of RIS transformation to MS. During follow-up and neuroimaging, an increase in the volume of CS according to MRI morphometry was also revealed.

Keywords: multiple sclerosis, radiologically isolated syndrome, choroidal plexuses, MRI morphometry.

Information about the authors:

Kapkanets D.V. — <https://orcid.org/0009-0000-0266-0596>

Nikitin D.V. — <https://orcid.org/0009-0001-2761-7743>

Boyko A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Nadelyaev R.V. — <https://orcid.org/0009-0005-7367-9311>

Dolgushin M.B. — <https://orcid.org/0000-0003-3930-5998>

Corresponding author: Kapkanets D.V. — e-mail: kkapkanetsdv@gmail.com

To cite this article:

Kapkanets DV, Boyko AN, Dolgushin MB, Nikitin DV, Nadelaev RV. Change in the volume of choroidal plexus at the onset of a demyelinating disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(7 вып 2):94–99. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512507294>

Актуальность ранней диагностики демиелинизирующих патологий, несмотря на обширный объем исследований, сохраняется в связи с инвалидирующим потенциалом рассеянного склероза (РС) — хронического аутоиммунного заболевания, патогенез которого определяется демиелинизацией, нейровоспалением, нейродегенерацией и глиозом [1]. В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости взрослого населения идиопатическими воспалительными демиелинизирующими заболеваниями ЦНС [2]. Около 75% всех выявленных случаев приходится на РС.

В настоящее время патогенез РС изучен недостаточно и наиболее актуальными для изучения являются ранние этапы заболевания, в том числе радиологически изолированный синдром (РИС) [3]. Для этого синдрома характерно выявление по данным инструментальных методов исследования демиелинизирующих очаговых поражений белого вещества ЦНС без каких-либо клинических проявлений и анамнестических данных [4]. С момента описания РИС ведутся дискуссии о том, является ли это состояние доклинической формой РС и есть ли необходимость инициировать терапию препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), поскольку был доказан высокий риск развития РС у части пациентов с РИС. В ходе масштабного исследования с участием 451 пациента с РИС за период 5-летнего наблюдения у одной трети пациентов развился клинически изолированный синдром (КИС), ремиттирующий РС (РРС) или первично-прогрессирующий РС (ППРС), у одной трети были выявлены МРТ-признаки активности процесса, а оставшаяся группа наблюдаемых осталась стабильной [5].

Важно отметить, что при более длительном наблюдении за больными с РИС у 53% был зафиксирован переход в развернутую форму РС, а у 5% пациентов клиническая картина соответствовала критериям ППРС [6]. В ходе альтернативного исследования в течение 6-летнего наблюдения у 12% пациентов был установлен диагноз ППРС, что соответствует распространенности этого варианта течения заболевания среди пациентов с РС [7, 8].

РИС представляет собой неоднородный синдром: у одних пациентов заболевание может протекать без прогрессирования, в то время как у других наблюдается высокий риск развития РС при наличии определенных факторов, таких как семейный анамнез и специфические МРТ-маркеры. Для пациентов с РИС предикторами более быстрого развития клинически достоверного РС являются множественные T2-очаги на МРТ, очаги в инфратенториальной области или спинном мозге, а также наличие олигоклональных иммуноглобулинов (Ig) IgG в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [9–11]. Исследования показывают, что изменения зрительных вызванных потенциалов, молодой возраст и накопление контраста на МРТ также указывают на более быстрое прогрессирование РИС, в то время как поражение спинного мозга, особенно шейного отдела, является надежным маркером клинического прогрессирования [9–11]. Наличие очагов в спинном мозге в сочетании с изменениями в ЦСЖ и большим количеством очагов на МРТ в режиме T2 может служить основанием для выделения группы пациентов с РИС, нуждающихся в пристальном наблюдении и раннем начале патогенетической терапии [9–11]. Несмотря на необходимость дальнейших исследований с более длительным периодом наблюдения, имеющиеся данные позволяют стратифицировать пациентов с РИС на группы

с низким и высоким риском развития РС, что может оптимизировать тактику ведения и лечения [9–11].

Продолжается поиск новых звеньев патогенеза раннего РС, и в фокусе внимания вновь оказываются хориоидальные сплетения (ХС) — высоко васкуляризованные специфические структуры ЦНС, располагающиеся в желудочковой системе головного мозга. ХС состоят из одного слоя эпителиальных клеток, расположенных на базальной мембране и имеют хорошо развитые микроворсинки, выступающие в просвете желудочка (рис. 1 на цв. вклейке) [12]. За счет большого количества микроворсинок увеличивается площадь поверхности эпителиальных клеток, что позволяет более эффективно осуществлять транспортные и другие функции. ХС в каждом желудочке отделено от окружающей паренхимы головного мозга эндимальными клетками, выстилающими желудочки изнутри. Фенестрированные капилляры в ХС отделены от эпителиальных клеток тонким слоем соединительной ткани, называемой стромой [13]. Соседние эпителиальные клетки сплетения связаны плотными связями, которые образуют гематоликворный барьер (ГЛБ). Это обеспечивает селективную диффузию мелких молекул, ионов и воды [14]. ГЛБ наряду с гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ) играет не менее важную роль регуляции гомеостаза головного мозга.

ХС имеют ряд функций, в том числе одной из наиболее известных является выработка достаточного объема ЦСЖ и регуляции ее состава. В то же время регуляция гомеостаза происходит путем выведения продуктов жизнедеятельности и метаболитов с помощью глимфатического клиренса [12, 15, 16]. На сегодняшний день ХС представляют особый интерес из-за их иммунологической активности и непосредственного участия в процессе нейровоспаления [17]. Кроме того, в исследовании, проведенном на лабораторных мышцах, было показано, что данные структуры могут регулировать проницаемость для различных иммунных клеток и участвовать в их активации путем экспрессии различных молекул клеточной адгезии, таких как VCAM-1, ICAM-1 и MAdCAM-1, участвуя в привлечении иммунных клеток к клеткам ХС [18]. Экспрессия этих молекул увеличивается при РС, что способствует проникновению иммунных клеток в ЦНС [19]. Имеются данные о том, что в сосудистом сплетении присутствует собственная миелоидная популяция: стромальные макрофаги, стромальные дендритные клетки, стромальные миелоидные предшественники и эпиплексные клетки Колмера, расположенные на апикальной поверхности ХС [20]. Большое количество миелоидных клеток способствует активному антигенпрезентирующему процессу, что увеличивает перемещение Т- и В-лимфоцитов в ЦНС [21, 22]. При патологических состояниях ЦНС барьерная функция ГЛБ изменяется наряду с изменениями в эпендиме, что приводит к просачиванию жидкости из желудочковой системы, что приводит к отеку и проникновению провоспалительных клеток в паренхиму головного мозга (ГМ) [23].

Немаловажен аспект взаимодействия ХС сплетений и окружающей ее микроглии, которая также принимает непосредственное участие в процессах нейровоспаления. Это изучалось в работах французских ученых с использованием МРТ ГМ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), где у пациентов с РС было выявлено усиленное накопление радиофармпрепарата флуорин 18 — флюородиоксиголюкозы 714 (¹⁸F-DPA-714), что свидетельствует о повышенной экспрессии транслокаторного белка (TSPO), который,

возможно, связан с инфильтрацией ХС макрофагами и микроглией [24–26]. Также в данных работах был исследован объем ХС на достаточно большой выборке пациентов с РС ($n=97$ РС, из которых 61 с РРС и 36 с ППРС) и здоровых лиц ($n=44$). В результате у пациентов с РС объем ХС был на 35% больше в сравнении с контрольной группой, в особенности у исследуемых с активным течением заболевания. Интересно, что авторами была проанализирована группа пациентов с РИС ($n=27$), и объем их ХС также был увеличен в сравнении с здоровыми, но значительно не отличался от пациентов с уже установленным РС [24, 26].

Для количественной оценки данного потенциального маркера ранней формы РС, как объем ХС, наиболее подходящей методикой является МРТ-морфометрия. Данный инструмент давно используется исследователями в области изучения медицины, в частности, различных неврологических патологий, таких как болезнь Альцгеймера, эпилепсия, новообразования ЦНС, болезнь Паркинсона и многих других [27–29]. Суть данного метода заключается в постобработке данных, полученных с помощью нейровизуализации (МРТ), и представляет собой последовательную обработку T1-взвешенных изображений головного мозга в специальном программном обеспечении. Ключевым этапом

является сегментирование зон интереса. Результат такой обработки представляет собой количественное значение объема сегментированных структур [30].

Клиническое наблюдение

Пациент С., 1979 г. рождения. В сентябре 2018 г. на фоне полного здоровья стал отмечать частые головные боли. Был осмотрен неврологом по месту жительства, выполнено МРТ головного мозга без контрастного усиления. По данным нейровизуализации выявлены множественные очаги в перивентрикулярных отделах, в области семиовальных центрах с обеих сторон, гиперинтенсивные в режимах T2 и FLAIR диаметром до 0,7 см, а также сходного характера единичные очаги в субкортикальных отделах лобно-теменной области, больше слева. Эти изменения были расценены как возможные очаги демиелинизации и рекомендовано проведение МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга с внутривенным контрастированием. Исследование было проведено в октябре 2018 г. По результатам МРТ сохранились прежние очаги демиелинизации в головном мозге, контраст не накапливали. В спинном мозге на шейном

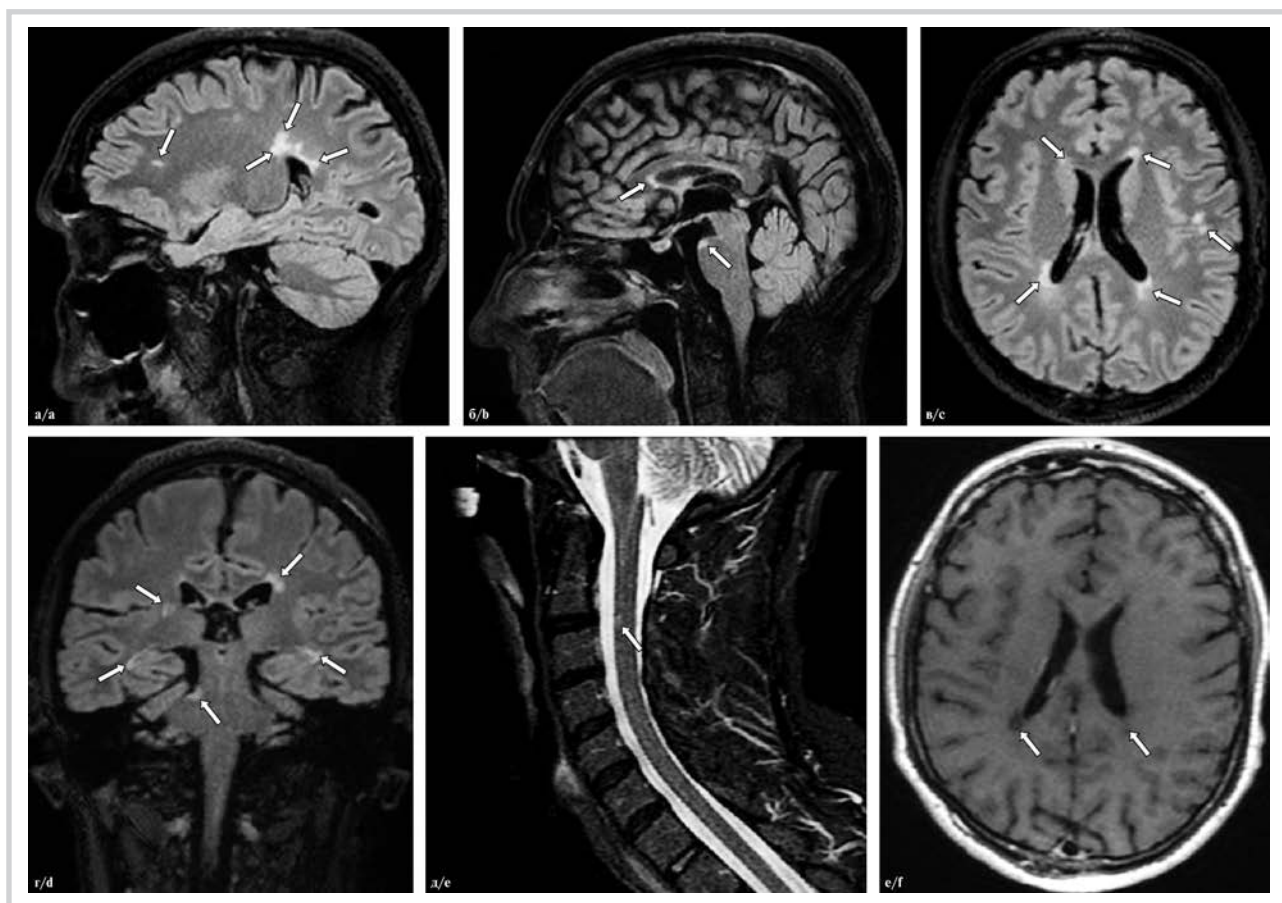


Рис. 2. МРТ головного мозга от 2022 г.

а–г – в режимах T2-FLAIR, д – спинного мозга в режимах T2-STIR, е – T1 после введения контрастного вещества. Супра- и инфратенториальные очаги в веществе головного мозга, очаги в шейном отделе спинного мозга демиелинизирующего характера (обозначены стрелками) без признаков патологического накопления контрастного вещества.

Fig. 2. MRI of the brain dated 2022.

T2-FLAIR (a-d), spinal cord in T2-STIR (e), and T1 modes after injection of a contrast agent (f). Demyelinating supra- and infratentorial lesions in the brain matter and the cervical spinal cord (indicated by arrows) without signs of abnormal uptake of the contrast agent.

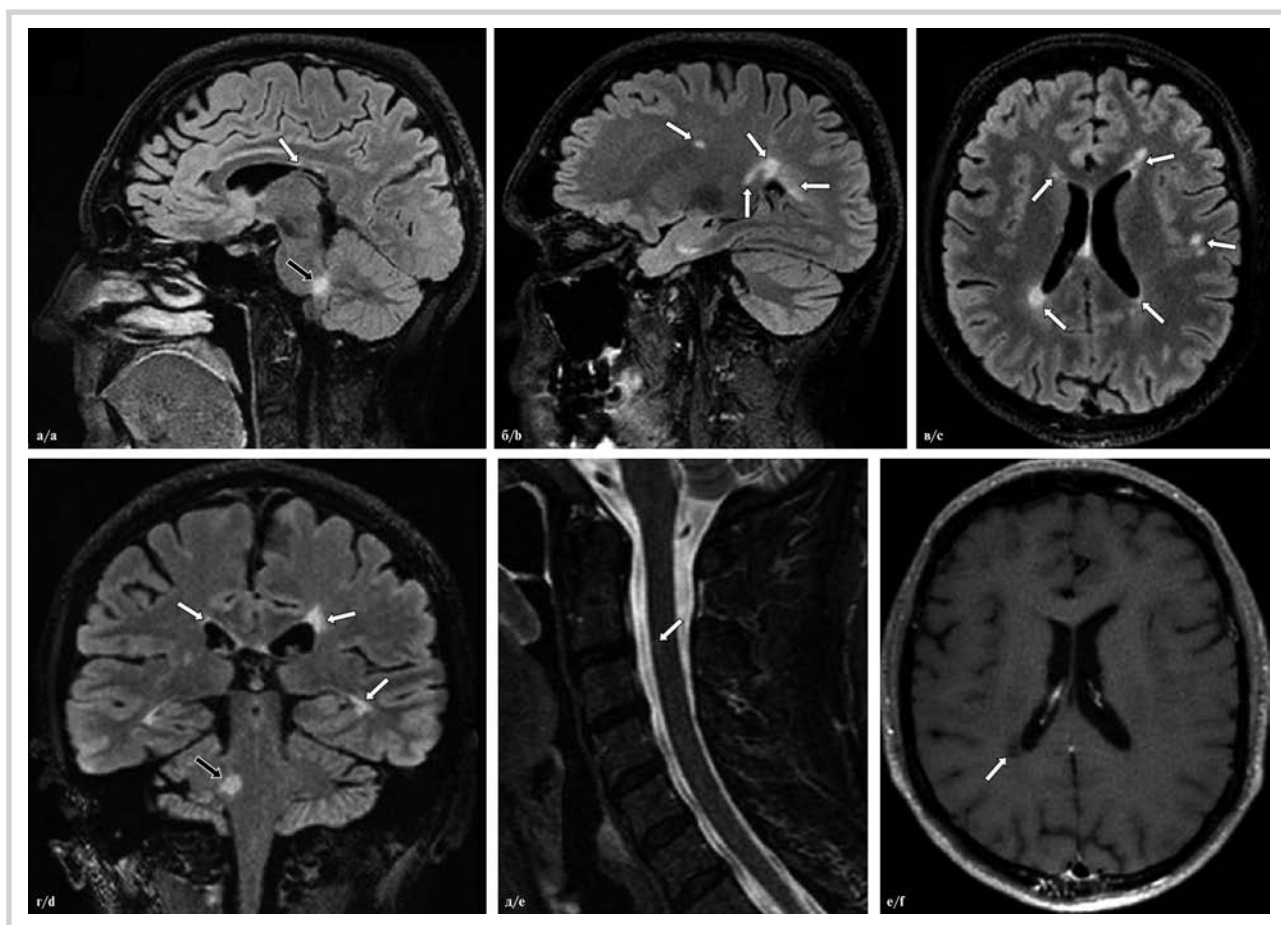


Рис. 3. МРТ головного мозга от 2022 г., повторное исследование.

а–г – в режимах T2-FLAIR, д – спинного мозга в режимах T2-STIR, е – T1 после введения контрастного вещества. Сохраняются супра- и инфратенториальные очаги в веществе головного мозга, очаги в шейном отделе спинного мозга демиелинизирующего характера (обозначены белыми стрелками), появление нового крупного очага в правой средней ножке мозжечка (обозначен черными стрелками) без признаков патологического накопления контрастного вещества.

Fig. 3. MRI of the brain dated 2022, re-examination.

T2-FLAIR (a–d), spinal cord in T2-STIR (e), and T1 modes after injection of a contrast agent (f). Demyelinating supra- and infratentorial lesions in the brain matter and the cervical spinal cord (indicated by white arrows), the occurrence of a new large lesion in the right middle cerebellar peduncle (indicated by black arrows) without signs of abnormal uptake of the contrast agent persist.

уровне очагов выявлено не было. Находился под наблюдением невролога по месту жительства, рекомендовано проведение контроля МРТ через 1 год. В конце лета 2019 г. отметил нарастание частоты и выраженности эпизодов диффузной головной боли ноющего характера, с отсутствием эффекта от приема анальгетиков. Самостоятельно выполнил МРТ головного мозга с контрастным усилением в сентябре 2019 г., по данным которого визуализировано два новых очага со слабым накоплением контраста одного из них — над передним рогом левого бокового желудочка. Очаговые симптомов в неврологическом статусе не отмечалось. В дальнейшем не обследовался, люмбальная пункция не проводилась. В октябре 2022 г. направлен в ФГБУ «ФЦМН» ФМБА с целью дообследования и определения дальнейшей тактики лечения. По данным проведенного во время госпитализации МРТ выявлены супра- и инфратенториальные очаги в веществе головного мозга, очаги в шейном отделе спинного мозга демиелинизирующего характера (рис. 2). Признаков активности процесса в виде накопления контрастного препарата не выявлено. Проведена диагностическая люмбальная пункция, выявлен поликлональный IgG в ЦСЖ

и сыворотке крови (1 тип синтеза). Был выписан с диагнозом демиелинизирующего заболевания ЦНС, РС с риском развития РС. Рекомендовано динамическое наблюдение невролога, проведение контроля МРТ через 6 мес.

В октябре 2023 г. через неделю после перенесенной респираторной инфекции появились чувствительные нарушения в виде онемения правой половины лица, через несколько дней присоединилась шаткость походки, отметил нечеткость зрения. Госпитализирован в ФГБУ «ФЦМН» ФМБА повторно, проведено МРТ головного и спинного мозга, отмечено появление нового крупного очага в правой средней ножке мозжечка (рис. 3). В неврологическом статусе отмечались гипестезия правой половины лица, акцент сухожильных и периостальных рефлексов слева, шаткость при выполнении координаторных проб. В связи с наличием признаков обострения после проведенного дообследования проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000, 5 введений после с положительным эффектом в виде регресса очаговой неврологической симптоматики. Пациент выписан с диагнозом: «РС, ремиттирующее течение», рекомендовано начало терапии ПИТРС 1-й линии.

Также пациенту в период госпитализации в 2022 г. (рис. 4 на цв. вклейке) и 2023 г. (рис. 5 на цв. вклейке) была проведена МРТ-морфометрия по данным выполненной нейровизуализации (томограф GE Optima mr450w напряженностью магнитного поля 1,5 Тл TE-10 TR — 600). Было выявлено увеличение объема ХС на 35% (в абсолютных значениях 1,660 мм³ и 2,249 мм³). Для более точной интерпретации данных использовалось отношение объема ХС к интракраниальному объему (ИКО), умноженное на 1000, который является неизменной величиной. Таким образом, в результате мы получили коэффициент 1,049 и 1,404 (ИКО был 1583 см³ и 1601 см³). Подобный подход также использовался в работе некоторых исследователей [26, 31, 32].

Обработку данных можно совершить несколькими способами. Наиболее простым является использование автоматизированных алгоритмов, например, таких как Freesurfer, Fassurfer, платформа volbrain, где исследователю необходимо лишь загрузить результат нейровизуализации в необходимом формате (DICOM или NIFTI). Более трудоемкий метод — ручная сегментация изображений [33]. Каждый из методов имеет свои плюсы и минусы, но золотым стандартом пока остается мануальная обработка данных. Учитывая, что модели машинного обучения были обучены на основе ручных сегментаций, было принято решение использовать гибридную методику, где сегментация ХС была выполнена

вручную с помощью программного обеспечения 3D slicer (<https://github.com/Slicer/Slicer/tree/main>, v. 5.7.0), а ИКО с помощью автоматизированной методики — платформы volbrain (<https://volbrain.net/>) [34, 35].

Заключение

Таким образом, учитывая накопленный опыт по оценке ХС, а также увеличение объема сплетений в момент клинического обострения РС у нашего пациента, позволяет нам выдвинуть гипотезу о непосредственном участии ХС в процессе модуляции нейровоспаления и возможном участии в рекрутировании иммунных клеток. Данные представленного случая из практики позволяют предположить, что изменение объема ХС можно использовать для мониторинга активности нейровоспалительного процесса и прогнозирования дальнейшего развития РС. Необходимо дальнейшее изучение участия ХС и ГЛБ в патогенезе демиелинизирующего процесса для оценки возможности создания специфической терапии, влияющей на очаги поражения в перивентрикулярном пространстве.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, et al. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(8):e37297. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037297>
- Светличная А.В. Эпидемиологическая характеристика идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС, включая рассеянный склероз. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2024;23(1):21-32.
- Svetlichnaya AV. Epidemiological Characteristics of Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System Including Multiple Sclerosis. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika*. 2024;23(1):21-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-1-21-32>
- Liu R, Du S, Zhao L, et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front Immunol*. 2022;13:996469. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.996469>
- Брюхов В.В., Попова Е.В., Кротенкова М.В. и др. Радиологически изолированный синдром (МРТ-критерии и тактика ведения больного). *Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова*. 2016;116(10):47-52.
- Bryukhov VV, Popova EV, Krotenkova MV, et al. Radiologically isolated syndrome — MRI criteria and management tactic. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(10):47-52. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201611610247-52>
- Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014;9(3):e90509. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090509>
- Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, et al. Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event. *Ann Neurol*. 2020;88(2):407-417. <https://doi.org/10.1002/ana.25799>
- Kantarci OH, Lebrun C, Siva A, et al. Primary Progressive Multiple Sclerosis Evolving From Radiologically Isolated Syndrome. *Ann Neurol*. 2016;79(2):288-294. <https://doi.org/10.1002/ana.24564>
- Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, et al. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). *Neurology*. 1998;51(3):765-772. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.3.765>
- Okuda DT, Mowry EM, Cree BA, et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2011;76(8):686-692. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820d8b1d>
- Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol*. 2009;66(7):841-846. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.119>
- Villar LM, García-Barragán N, Sádaba MC, et al. Accuracy of CSF and MRI criteria for dissemination in space in the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2008;266(1-2):34-37. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.08.030>
- Redzic ZB, Segal MB. The structure of the choroid plexus and the physiology of the choroid plexus epithelium. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004;56(12):1695-1716. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2004.07.005>
- Wolburg H, Paulus W. Choroid plexus: biology and pathology. *Acta Neuropathol*. 2010;119(1):75-88. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0627-8>
- Lorke DE, Kalasz H, Petroianu GA, et al. Entry of oximes into the brain: a review. *Curr Med Chem*. 2008;15(8):743-753. <https://doi.org/10.2174/092986708783955563>
- Hutton D, Fadelalla MG, Kanodia AK, et al. Choroid plexus and CSF: an updated review. *Br J Neurosurg*. 2022;36(3):307-315. <https://doi.org/10.1080/02688697.2021.1903390>
- Raghib MF, Bao F, Elkhooley M, et al. Choroid plexus volume as a marker of retinal atrophy in relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2024;457:122884. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2024.122884>
- Gherzi-Egea JF, Strazielle N, Catala M, et al. Molecular anatomy and functions of the choroidal blood-cerebrospinal fluid barrier in health and disease. *Acta Neuropathol*. 2018;135(3):337-361. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1807-1>
- Xu H, Lotfy P, Gelb S, et al. The choroid plexus synergizes with immune cells during neuroinflammation. *Cell*. 2024;187(18):4946-4963.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.07.002>

19. Pyka-Fościk G, Lis GJ, Litwin JA. Adhesion Molecule Profile and the Effect of Anti-VLA-4 mAb Treatment in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, a Mouse Model of Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4637. <https://doi.org/10.3390/ijms23094637>
20. Ghersi-Egea JF, Strazielle N, Catala M, et al. Molecular anatomy and functions of the choroidal blood-cerebrospinal fluid barrier in health and disease. *Acta Neuropathol.* 2018;135(3):337-361. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1807-1>
21. Engelhardt B, Wolburg-Buchholz K, Wolburg H. Involvement of the choroid plexus in central nervous system inflammation. *Microsc Res Tech.* 2001;52(1):112-129. [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20010101\)52:1<112::AID-JEMT13>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20010101)52:1<112::AID-JEMT13>3.0.CO;2-5)
22. Nathanson JA, Chun LL. Immunological function of the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(5):1684-1688. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.5.1684>
23. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(11):647-56. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.168>
24. Ricigliano VAG, Louapre C, Poirion E, et al. Imaging Characteristics of Choroid Plexuses in Presymptomatic Multiple Sclerosis: A Retrospective Study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022;9(6):e200026. <https://doi.org/10.1212/NXI.000000000200026>
25. Wengler K, Ha J, Syritsyna O, et al. Abnormal blood-brain barrier water exchange in chronic multiple sclerosis lesions: A preliminary study. *Magn Reson Imaging.* 2020;70:126-133. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2020.04.017>
26. Ricigliano VAG, Morena E, Colombi A, et al. Choroid Plexus Enlargement in Inflammatory Multiple Sclerosis: 3.0-T MRI and Translocator Protein PET Evaluation. *Radiology.* 2021;301(1):166-177. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021204426>
27. Huang H, Zheng S, Yang Z. Voxel-based morphometry and a deep learning model for the diagnosis of early Alzheimer's disease based on cerebral gray matter changes. *Cereb Cortex.* 2023;33(3):754-763. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac099>
28. Потемкина Е.Г., Саломатина Т.А., Андреев Е.В. и др. Применение МР-морфометрии в эпилептологии: достижения и перспективы. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2023;87(3):113-19. Potemkina EG, Salomatina TA, Andreev EV, et al. MR morphometry in epilepsy: progress and perspectives. *Voprosy neirohirurgii im. N.N. Burdenko.* 2023;87(3):113-119. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro202387031113>
29. Ågren R, Awad A, Blomstedt P, et al. Voxel-Based Morphometry of Cerebellar Lobules in Essential Tremor. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:667854. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.667854>
30. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage.* 2000;11(6 Pt 1):805-21. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
31. Bergsland N, Dwyer MG, Jakimovski D, et al. Choroid plexus enlargement is associated with future periventricular neurodegeneration in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;87:105668. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105668>
32. Klistorner S, Barnett MH, Yiannikas C, et al. Expansion of chronic lesions is linked to disease progression in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2021;27(10):1533-1542. <https://doi.org/10.1177/1352458520974357>
33. Bannai D, Cao Y, Keshavan M, et al. Manual Segmentation of the Human Choroid Plexus Using Brain MRI. *J Vis Exp.* 2023;(202): 23-28. <https://doi.org/10.3791/65341>
34. Müller J, Sinnecker T, Wendebourg MJ, et al. Choroid Plexus Volume in Multiple Sclerosis vs Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Retrospective, Cross-sectional Analysis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022;9(3):e1147. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001147>
35. Manjón JV, Coupé P. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Front Neuroinform.* 2016;10:30. <https://doi.org/10.3389/fninf.2016.00030>

Поступила 28.05.2025

Received 28.05.2025

Принята к печати 03.06.2025

Accepted 03.06.2025

Памяти Джанкарло Коми

© С.А. СИВЕРЦЕВА, А.Н. БОЙКО

In Memory of Giancarlo Comi

© S.A. SIVERTSEVA, A.N. BOYKO



С глубоким прискорбием редакция Журнала неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова сообщает о кончине выдающегося итальянского невролога, профессора Джанкарло Коми — человека, чье имя стало синонимом профессионализма, научного лидерства и гуманистического подхода в современной неврологии.

Профессор Коми оставил после себя не только впечатляющий массив научных трудов, но и школу мышления, клинической культуры и международного научного сотрудничества. Он был почетным профессором Университета Вита-Салоте Сан-Рафаэле, руководителем Института экспериментальной неврологии, президентом Европейского фонда Шарко, лауреатом многих наград, включая высшие государственные и академические знаки признания.

Его вклад в изучение рассеянного склероза трудно переоценить. Он стоял у истоков применения иммуномоду-

Наука — это не только поиск механизмов, но и стремление облегчить судьбу конкретного человека. Если ты забываешь о втором, ты теряешь смысл первого.

лирующей терапии, активно участвовал в клинических исследованиях, которые изменили траекторию заболевания и качество жизни миллионов пациентов по всему миру. Его подход к рассеянному склерозу сочетал фундаментальную науку, точную диагностику и внимание к индивидуальности пациента — все это сделало его фигурой планетарного масштаба.

Российское неврологическое сообщество было лично знакомо с профессором Коми. Он не раз приезжал в Россию, с большим интересом общался с отечественными специалистами, делился знаниями и опытом. Особенно значимым было его участие в Ярославском конгрессе Российского комитета исследований в области рассеянного склероза (РОКИРС), где его лекции неизменно становились знаковыми. Для многих российских врачей он был не только авторитетом, но и настоящим наставником, примером научной и человеческой этики. За заслуги в области изучения демиелинизирующих заболеваний он был избран почетным членом Всероссийского общества неврологов и почетным членом РОКИРС, принимал активное участие с устными докладами в работе трех последних съездов Всероссийского общества неврологов и четырех конгрессов РОКИРС.

Мы запоем профессора Коми не только как великого ученого, но и как человека тонкой культуры, открытого к диалогу, чуткого к судьбе каждого пациента и каждого молодого коллеги, с которым он говорил не сверху вниз, а с глазу на глаз — на равных.

Всероссийское общество неврологов, РОКИРС и редакция Журнала неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова выражают глубокие соболезнования его родным, близким, коллегам и многочисленным ученикам. Память о нем будет жить в научных трудах, в признании коллег и в делах, которые он начал и которые продолжаются

Тезисы Всероссийской конференции с международным участием «Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы» (VI конгресс РОКИРС) 2—4 октября 2025 г.

Как цитировать:

Тезисы Всероссийской конференции с международным участием «Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы» (VI конгресс РОКИРС) 2—4 октября 2025 г. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(7 вып. 2):101–131. <https://doi.org/10.17116/jnevro2025125072101>

Abstracts of the All-Russian Conference with International Participation «Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases of the Nervous System» (VI RUCTRIMS Congress), October 2—4, 2025

To cite this article:

Abstracts of the All-Russian Conference with International Participation «Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases of the Nervous System» (VI RUCTRIMS Congress), October 2—4, 2025. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(7 вып 2):101–131. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2025125072101>

В КИШЕЧНОМ МИКРОБИОМЕ ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ ИЗМЕНЕН МЕТАБОЛИЗМ АМИНОКИСЛОТ

© И.Н. Абдурасулова¹, Е.А. Чернявская¹,
А.В. Мацулевич¹, Е.А. Цымбалова¹, Е.Ю., Скрипченко²,
Г.Н. Бисага³, В.И. Людыно¹

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

Кишечную микробиоту рассматривают в качестве функционального органа, поскольку она метаболически и иммунологически интегрирована с хозяином. Цель исследования — оценить потенциал участия кишечного микробиома в биосинтезе, метаболизме аминокислот у пациентов с разным возрастом дебюта рассеянного склероза. В исследовании приняли участие 16 детей и 100 взрослых с РС. Таксономический состав микробиома определяли методом секвенирования гена 16S рРНК на платформе Illumina с праймерами на участок гена V3–V4. Для прогнозирования путей бактериального метаболизма аминокислот использовали алгоритм PICRUST и базу данных KEGG. Выявлены 6 типов изменений состава кишечного микробиома у пациентов с РС и значимые изменения в представленности бактериальных генов, потенциально вовлекаемых в 8 путей из базы KEGG, которые с разным знаком коррелировали с определенными бактериальными таксонами. Так, вклад бактери-

альных генов, вовлекаемых в пути ko00250 (alanin aspartate and glutamate metabolism) снижался при РС, особенно у детей и отрицательно коррелировал с численностью *Verrucomicrobiota* ($r=-0,73$; $p<0,05$). Напротив, вовлеченность бактериальных генов в пути ko00260 (Glycine, serine and threonine metabolism) и ko00350 (Tyrosine metabolism) увеличивалась при РС и имела положительную корреляцию с представленностью в микробиоме *Verrucomicrobiota* ($r=0,76$; $p<0,05$). С численностью *Mycoplasmata* отрицательно коррелировала представленность бактериальных генов, вовлекаемых в пути ko00400 (Phenilalanine, tyrosine and tryptophan biosynthesis), особенно у детей и ($r=-0,52$; $p<0,05$). А представленность в кишечном микробиоме бактериальных генов, вовлекаемых в пути метаболизма C5-разветвленных двухосновных кислот, сниженная при РС, коррелировала с численностью *Euryarchaeota* ($r=0,53$; $p<0,05$). Представленность бактериальных генов, вовлекаемых в Шикиматный путь (KEGG: M00022), с образованием хоризмата, уменьшается у детей с РС, параллельно с уменьшением доли генов, вовлекаемых в синтез треонина из хоризмата, который также используется бактериями для синтеза фолатов. Результаты исследования свидетельствуют об изменении бактериального метаболизма аминокислот, имеющих отношение к патогенезу РС, демонстрируя неиммунный путь влияния микробиоты на механизмы развития РС.

Работа выполнена по ГЗ ФГБНУ «ИЭМ»,
тема FGWG-2025—0018.

* * *

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В ТВЕРСКОМ РЕГИОНЕ

© В.Н. Абрамова, К.В. Хорошавина, Т.А. Слюсарь

ГБУЗ «ОКБ», Тверь, Россия;
ФГБУ ВО «Тверской государственной медицинской
университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Тверская область входит в состав центрального федерального округа и имеет протяженность до 450 км с запада на восток. Одной из особенностей региона является эксцентричное расположение главного административного центра на юге области (г. Тверь), где функционирует кабинет рассеянного склероза (РС), что делает труднодоступной медицинскую помощь для жителей отдаленных районов. Основными отраслями промышленности в регионе являются машиностроение, деревообрабатывающие предприятия, стекольное и текстильное производство, также на территории области функционирует Калининская атомная электростанция. Численность населения Тверской области — 1 210 692 человек, всего на учете с РС состоит 1016 пациентов, получают ПИТРС 881 человек, из них дети — 1,7%. Распространенность РС 83,9 случаев на 100 тыс. населения, что соответствует средним показателям в России. Средний возраст пациентов $41,3 \pm 0,4$, средняя длительность заболевания $9,1 \pm 0,2$ года. Согласно данным регистра пациентов с РС наблюдается следующая динамика по заболеваемости: количество пациентов, у которых дебют заболевания состоялся в 1970-х годах на текущий момент времени составляет 2 чел., с дебютом в 1980-е гг. — 6 чел., с 1990 по 1999 гг. — 18 чел., 2000 по 2005 гг. — 53 чел., с 2006 по 2010 гг. — 102 чел., с 2011 по 2015 гг. — 161 чел., с 2016 по 2019 гг. — 176 чел., 2020 — 31 чел., 2021 — 60 чел., 2022 — 49 чел., 2023 — 38 чел., 2024 — 37 чел., май 2025 — 3 чел. В целом наблюдается общемировая тенденция к росту заболеваемости, с максимальным пиком на 2021 год — 4,96 случая на 100 тыс. населения, с 2022 года выявляется снижение уровня заболеваемости. Из 881 пациента, получающих ПИТРС, 198 находятся на высоко эффективной терапии (ВЭ), что составляет порядка 22,4%. Для таких протяженных по площади регионов, как Тверская область особое значение имеет контроль заболевания, который удается достичь за счет более раннего старта ВЭ терапии, что замедляет прогрессирование заболевания и предотвращает инвалидизацию, которые затрудняют последующее лечение и своевременное наблюдение пациента. Изучение динамики заболеваемости и распространенности РС в дальнейшем остается актуальной задачей в целях повышения качества и доступности медико-социальной поддержки пациентов с РС в Тверской области.

* * *

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ ПО ДАННЫМ НА 2024 ГОД

© М.В. Аброськина, А.А. Хомченкова, И.А. Казадаева, Д.А. Далеко

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;
КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

Цель исследования. Исследование клинико-эпидемиологических и демографических особенностей РС в Красноярском крае на основании данных Центра Рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы (Центр РС и АИЗНС) за 2024 г.

Материал. Работа проводилась на основании данных Центра РС и АИЗНС, собранных за период с 15.06.2023 по 01.01.2025.

Результаты. По результатам исследования распространенность РС в Красноярском крае в 2024 г. составила 51,3 на 100 тыс. населения, первичная заболеваемость РС — 2,1 на 100 тыс. населения. В когорту исследования клинико-демографических особенностей (1241 пациент) вошли 851 женщина ($68,58 \pm 1,32\%$) и 390 мужчин ($31,43 \pm 1,32\%$), средний возраст составил — 41 [34; 50] год, EDSS — 3 [2; 5] балла, распределение по форме течения РС представлено: РРС — 999 чел. ($80,5 \pm 1,12\%$), активный ВППС — 60 чел. ($4,83 \pm 0,61\%$), неактивный ВППС — 130 чел. ($10,48 \pm 0,87\%$), ПППС — 52 чел. ($4,19 \pm 0,57\%$). Выявлено превалирование, среди наблюдающихся в Центре РС пациентов с РРС, молодого возраста, с невысоким баллом EDSS 2,5 [1,5; 3,5]. Выделена группа с неактивным ВППС, характеризующаяся наибольшим баллом по шкале EDSS и возрастом.

Заключение. Впервые в Красноярском крае проведена работа по изучению клинико-демографических и эпидемиологических особенностей РС. В дальнейшем планируется продолжить исследование клинической эпидемиологии РС на территории Красноярского края.

* * *

КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ: ОЦЕНКА И СОХРАНЕНИЕ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА

© К.С. Анфилофьева, С.А. Сиверцева

Областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы, Тюмень, Россия

Современный подход к лечению РС предполагает сочетание медикаментозной терапии с инновационными реабилитационными технологиями, включая этапные, дистанционные и домашние программы.

Цель исследования. Оценить динамику восстановления функциональных возможностей (реабилитационный потенциал) у пациентов с прогрессирующим течением РС при применении комплексной многоэтапной реабилитационной программы.

Материал и методы. Исследование представляет собой одноцентровое клиническое рандомизированное наблюдение. Пациенты основной группы ($n=60$) получали трех-

этапную реабилитацию — стационарную (10 дней), телереабилитацию (10 занятий) и домашнюю реабилитацию под контролем врача. Пациенты контрольной группы ($n=60$) получали стандартную терапию. Пациенты были осмотрены 3 раза: в начале исследования, через 12 и 24 нед. соответственно. Кроме стандартного неврологического осмотра и оценки по шкале EDSS, были использованы следующие шкалы: Berg Balance Scale, T25-FW, тест 6-минутной ходьбы, опросник Бека, CCRS, шкала Бартел, шкала Рэнкина, шкала Ривермида. Была проведена комплексная оценка реабилитационного потенциала у пациентов с прогрессирующими формами РС после многоэтапной реабилитации. Разработаны практические рекомендации по сохранению реабилитационного потенциала у пациентов с прогрессирующим РС.

Заключение. Применение непрерывной реабилитационной программы показывает комплексный эффект, включающий замедление прогрессирования заболевания, сохранение восстановительного потенциала и повышение приверженности пациентов к реабилитационному процессу.

* * *

ВЛИЯНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ТИП НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ РС

© И.Е. Архипов^{1,2}, Д.С. Коробко^{1,2,3}, Н.А. Малкова^{1,2,3}

¹ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Минздрава России, Новосибирск, Россия;

³ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН, Новосибирск, Россия

Накопление инвалидизации у пациентов с рассеянным склерозом (РС) начинается рано и является результатом необратимого повреждения нервной системы, вызванного хроническим воспалением. Показано влияние кладрибина на показатель PIRA в виде его отсутствия у 93,3% пациентов через 24 мес. после начала данной терапии.

Цель исследования. Изучить влияние таблетированной терапии иммунной реконституции (ТИР) (кладрибин) на прогрессирование РС в реальной клинической практике областного центра РС Новосибирской области.

Материал и методы. В исследование включено 89 пациентов. За 6 мес. до старта терапии и на ее фоне обострения отсутствовали у 48 пациентов (54%), что позволило в данной группе более селективно оценить влияние кладрибина на PIRA.

Результаты. За 18-месячный период наблюдения EDSS оставался стабильным ($Me=2,5$), не зафиксированы случаи подтвержденного прогрессирования инвалидизации (ППИ). Показано уменьшение доли пациентов с радиологической активностью (появление новых и/или увеличившихся Т2-гиперинтенсивных очагов) к 6 мес. от старта кладрибина (с 72,5 до 3,2%, $p<0,05$) с последующим отсутствием данных пациентов к 9-му, 12-му и 18-му мес. наблюдения.

Заключение. В нашем исследовании кладрибин предотвращал прогрессирование инвалидизации пациентов с РС, не связанного с обострениями. Также продемонстрирована способность кладрибина подавлять радиологическую активность у пациентов без обострений.

* * *

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В НОВОСИБИРСКЕ 40-ЛЕТНИЕ ДАННЫЕ

© И.Е. Архипов^{1,2}, Д.С. Коробко^{1,2,3}, Н.А. Малкова^{1,2,3}

¹ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Минздрава России, Новосибирск, Россия;

³ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН, Новосибирск, Россия

Цель исследования. Изучить динамику распространенности и заболеваемости РС с 01.01.1980 по 01.01.2024 в Новосибирске.

Материал и методы. В когорту распространенности включено 2254 пациента с РС, проживающих в г. Новосибирске на 01.01.2024. Когорту заболеваемости составили 1998 пациентов с дебютом РС с 01.01.2003 по 31.12.2023 включительно. Показатели стандартизированы с учетом стандартной европейской популяции, 13.07.2013. Проведено сравнение с результатами предыдущего эпидемиологического исследования РС за период с 01.01.1980 по 01.01.2003.

Результаты. Распространенность РС на 01.01.2024 составила 137,83 на 100 тыс. населения (стандартизированный показатель — 123,43). Средний возраст наблюдавшихся пациентов с РС составил $46,15 \pm 0,48$ года. Заболеваемость РС с 2003 по 2023 год демонстрирует тенденцию к росту — с $5,12 \pm 0,07$ до $7,71 \pm 0,03$ на 100 тыс. населения в год ($p<0,05$), что в основном связано со значительным увеличением доли женщин (с $6,56 \pm 0,11$ до $11,01 \pm 0,09$, $p<0,05$), но не у мужчин ($p>0,05$). Средний возраст начала РС за исследуемый период составил $30,48 \pm 0,33$ года ($r_{xy}=0,08$, $p<0,001$), отмечено ежегодное его увеличение на 0,15 года. Наблюдается увеличение заболеваемости ранним и поздним РС ($p=0,041$ и $p=0,003$ соответственно).

Заключение. В эпоху управляемого течения заболевания наше исследование показало увеличение распространенности РС за 40-летний период (с 29,2 до 137,83 на 100 тыс. населения). Наблюдалось увеличение заболеваемости РС (с $2,37 \pm 0,42$ до $7,71 \pm 0,03$ на 100 тыс. населения в год, $p<0,05$), в основном за счет женщин ($p<0,05$). Возраст начала РС значительно увеличился за 40-летний период наблюдения ($p<0,05$). Было показано увеличение заболеваемости ранним и поздним РС ($p<0,05$).

* * *

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В НОВОСИБИРСКЕ

© И.Е. Архипов^{1,2}, А.И. Прокаева^{1,2}, Д.С. Коробко^{1,2}, Н.А. Малкова^{1,2}

¹ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Минздрава России, Новосибирск, Россия

Цель исследования. Изучить изменения клиники РС в период с 01.01.2003 до 31.12.2022 в г. Новосибирска.

Материал и методы. Проанализировано 1773 пациента с РС. Описаны основные типы и варианты течения РС

в эпоху терапии ПИТРС. Для рассмотрения «управляемого» течения РС проведен анализ достижения этапов инвалидизации с учетом клинических факторов дебюта заболевания.

Результаты. Отмечено увеличение доли случаев РРС (с 52 до 67%), уменьшение ВПРС (с 41 до 26%) ($p < 0,05$). Доля пациентов с ППРС не изменилась ($p > 0,05$). ППРС в сравнении с РРС был связан с меньшим временем достижения EDSS 3,0, EDSS 6,0 ($p < 0,05$). Не показано половых различий по достижению EDSS 3,0 ($p > 0,05$). Выявлено увеличение риска достижения EDSS 6,0 у мужчин в 1,73 раза ($p < 0,05$). Возраст дебюта РС сохраняет прямую корреляцию с риском инвалидизацией пациентов ($p < 0,05$). Степень инвалидизации пациентов в дебюте РС прямо коррелирует с последующей инвалидизацией ($p < 0,05$). «Управляемое» течение РС с применением ПИТРС связано с меньшей вероятностью и временем достижения EDSS 3,0, EDSS 6,0 в сравнении с «естественным» течением ($p < 0,05$).

Заключение. Пол, возраст, клинические характеристики начала РС, использование ПИТРС связаны с риском и вероятностью достижения EDSS 3,0, EDSS 6,0 ($p < 0,05$).

* * *

ОЦЕНКА УРОВНЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

© Н.Ф. Ахметгалева¹, О.В. Лютов², К.З. Бахтиярова²

¹ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

От 3 до 10% случаев клинического начала РС приходится на детский возраст.

Цель исследования. Оценить качество жизни педиатрических пациентов с РС.

Материал и методы. Опросник качества жизни Pediatric Quality of Life Questionnaire — PedsQL 4.0. Выполнен опрос 12 педиатрических пациентов в возрасте от 12 до 18 лет в стадии ремиссии и в обострении. В качестве контрольной группы опрошены 12 здоровых детей. Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью программы Statistic 22.0. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У подростков в период обострения заболевания отмечалось достоверное снижение уровня качества жизни $245 \pm 46,8$ по сравнению с периодом ремиссии $296 \pm 63,3$, $p = 0,039$. В большей степени снижались показатели физического функционирования и составили в период обострения $60,6 \pm 18,4$, в ремиссии — $74,0 \pm 13,1$; $p = 0,043$, в то время как остальные показатели практически не изменились. Уровень качества жизни пациентов с РС в период обострения $245 \pm 46,8$ достоверно ниже, чем у здоровых детей $302 \pm 29,6$, $p = 0,004$. Наиболее значимы различия в показателях физического и эмоционального компонентов. Показатели физического функционирования в группе контроля составили $84,9 \pm 7,73$, что достоверно выше, чем у детей с РС $60,6 \pm 18,4$, $p = 0,004$. Показатели эмоционального функционирования в контрольной группе также оказались более высокими $67,3 \pm 13,68$ по сравнению с пациентами в обострении заболевания $49,2 \pm 13,6$, $p = 0,005$. В пери-

од ремиссии у пациентов с РС показатели качества жизни (как по отдельным функциям, так и суммарно) статистически значимо не отличались от группы контроля, что наиболее вероятно обусловлено хорошим восстановлением после обострений заболевания.

Заключение. Результаты проведенного опроса свидетельствуют о снижении физического функционирования детей в период обострения заболевания, что в целом приводит к ухудшению качества жизни. Необходима ранняя диагностика и адекватная терапия заболевания с целью предупреждения формирования стойкого неврологического дефицита и сохранения качества жизни.

* * *

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РС С ДЕБЮТОМ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ В БАШКОРТОСТАНЕ

© Н.Ф. Ахметгалева, К.З. Бахтиярова

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;
ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Россия

Цель исследования. Изучить клинико-эпидемиологические характеристики педиатрического РС (ПедРС) в Башкортостане.

Материал. Данные регистра Республиканского Центра РС, медицинских карт пациентов РКБ и РДКБ.

Результаты. По данным на 01.01.2024 за период с 1993 по 2023 г. в РБ зарегистрировано 113 случаев РС с дебютом в детском возрасте, что составляет 4,2% от общего числа пациентов (количество пациентов с РС с 1993 по 2023 г. составляет 2691 чел.). Отмечается увеличение заболеваемости за наблюдаемый период с 0,19 до 1,3 на 100 тыс. детского населения. Распространенность возросла с 0,19 до 2,72 на 100 тыс. детского населения. Усредненный показатель распространенности детского РС за последние 5 лет (2019—2023) составил 2,72 случая, заболеваемость — 0,82 на 100 тыс. детского населения. Распространенность РС на 2023 г. в городах выше и составляет 3,2 на 100 тыс. детского городского населения, в сельских поселениях — 1,8 на 100 тыс. детского населения. Среди заболевших больше всего выявлено русских — 40%, татар — 37%, башкир — 9,0%, детей от смешанных браков — 10,5%, других национальностей — 3,5%. Выявлено 3 случая семейного РС с дебютом в детском возрасте, что составляет 2,65% всех педиатрических пациентов. Преобладает женский пол — 80 (72,7%), мужской пол — 33 (27,3%), соотношение 2,6:1. Средний возраст пациентов в дебюте составил 15 лет (5; 17). Начало заболевания чаще всего зафиксировано в старшем школьном возрасте (13—18 лет) — 89 (78,7%) пациентов, реже в младшем (7—12 лет) — 23 (18,8%), у одного (2,5%) ребенка дебют был в 5 лет. Средняя скорость прогрессирования неврологического дефицита — 0,2 в год (0,1; 1,3). Ремиттирующий тип выявлен у всех пациентов, из них у 5 (4,4%) наблюдается высокая активность заболевания. Моносимптомное начало отмечалось у 68% пациентов (РБН, чувствительные и двигательные нарушения, диплопия и др.). Полисимптомный дебют РС наблюдался у 32% педиатрических пациентов.

Заключение. Наблюдается увеличение заболеваемости и распространенности детского РС за наблюдаемый период. Распространенность РС выше в городской местности. Имеется этническая предрасположенность к заболеванию. Начало заболевания при ПедРС чаще всего приходится на подростковый возраст. Заболевают чаще девочки, соотношение заболевших девочек и мальчиков составляет примерно 3:1. В большинстве случаев отмечается ремиттирующий тип течения заболевания с монофазальным дебютом.

* * *

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦИФРОВОЙ БИОМИКРОСКОПИИ И НЕЙРОСЕТЕВОГО АНАЛИЗА В ДИАГНОСТИКЕ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

© В.В. Бакуткин, И.В. Бакуткин

ООО «Макао ИТ», Саратов, Россия

Цель исследования. Анализ диагностических возможностей цифровой биомикроскопии и нейросетевого анализа в диагностике заболеваний нервной системы.

Материал и методы. Разработан аппаратно-программный комплекс цифровой биомикроскопии глаза, включающий интернет-сервис на сайте Intemsys.ru, где имеются опросники, выявляющие симптомы и жалобы с их анализом нейронной сетью и возможностью обмена данными между пациентом и врачом. Аппаратная часть представляет собой устройство для цифровой биомикроскопии глаза и программами обработки данных. Имеется возможность исследования параметров глазной щели, частоты моргательных движений, объема движений глаз по 8 меридианам, зрачковых реакций, нистагма, микроциркуляции переднего сегмента глаза. Программное обеспечение использует объективные данные цифровой биомикроскопии и диагностические алгоритмы, которые выявляют отклонения от возрастной нормы.

Результаты. Клинические результаты показывают широкий диапазон офтальмологических проявлений в виде межъядерной офтальмоплегии, дискоординированные движения глазных яблок, их разностояние по горизонтали и вертикали, ограничение движения глазных яблок кнутри и кнаружи, вертикальный и горизонтальный нистагм, асимметричный нистагм с ротаторным компонентом, «саккадирующие» движения глазных яблок, мононуклеарный нистагм. Цифровая биомикроскопия обеспечивает объективизацию получаемых данных и использование методов автоматизированного анализа, что позволило осуществить диагностику и мониторинг состояния у 120 пациентов и показало высокую диагностическую значимость.

Обсуждение. Наиболее перспективными направлениями в диагностике неврологических заболеваний различного генеза является использование цифровых технологий прежде всего в анализе глазодвигательной активности. Комплексный подход к решению данных задач заключается в создании информационного сервиса для выявления симптомов и жалоб пациента и обследования.

Заключение. Использование объективных методов обследования глазодвигательной активности на основе циф-

ровой биомикроскопии и анализа нейросетевыми методами обеспечивает раннее выявление неврологических проявлений, их динамику и оценку эффективности лечения.

* * *

КОМОРБИДНОСТЬ ЗСОНМ И МИАСТЕНИИ ГРАВИС. (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

М.А. Барабанова, А.И. Бондаренко, Е.Н. Головкин, Е.В. Кривомлина

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт, Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

ЗСОНМ — редкое аутоиммунное поражение ЦНС, сопровождающееся тяжелыми, непредсказуемыми обострениями и ведущее к инвалидизации. Обсуждается вопрос сосуществования ЗСОНМ с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями, в том числе имеющими неврологические проявления: миастенией, саркоидозом и др.

Материал. В нашем центре наблюдаются 2 пациентки с сочетанием ЗСОНМ и миастении гравис (МГ).

Клинический пример. Ж, 55 лет, европеоидной расы. Заболела остро 05.01.2024, чувствительные нарушения в области шеи, грудной клетки. 08.01.2024 слабость в левой ноге, постепенно присоединилась слабость в левой руке. Госпитализирована в ГБУЗ «НИИ-ККБ №1». МРТ ШОП+С от 19.01.2024 МР-признаки поперечного миелита С1-Th1, с активностью процесса. МРТ ГОП+С от 24.01.2024 МР-картина миелопатии на уровне Th1. МРТ ГМ+С от 30.01.2024. Очаги глиоза. В неврологическом статусе: центральный асимметричный тетрапарез с сенсорными нарушениями. Дисфункция тазовых органов. Грубое нарушение функции ходьбы и передвижения. EDSS 8 баллов. Обращает на себя внимание анамнез: в 2005 г. пациентке диагностирована МГ, серопозитивная по АТ к АХР. В 2005 г. выполнена тимэктомия, достигнута стойкая ремиссия. Получен анализ на AQP4-IgG методом НРИФ от 24.01.2024 1: 80. Скрининг на ДБСТ без патологии. КТ в режиме онкопоиска без патологий. Проведено 5 сеансов процедуры плазмафереза в условиях АРО. Пульс-терапия ГКС 1000 мг №5, метаболическая терапия, комплекс реабилитационных мероприятий. По жизненным показаниям пациентке назначена терапия препаратом сатрализумаб (САТ). С 19.02.2024. получила 5 инъекций согласно инструкции. Ухудшение состояния с 25.06.2024: нарастание тетрапареза и спастики, болевые ощущения. МРТ ШОП+С от 28.06.2024: МР-признаки демиелинизирующего заболевания шейного отдела спинного мозга с признаками активности процесса — отрицательная динамика. Пульс-терапия ГКС 1000 мг №8. Учитывая рецидивирующее течение заболевания с развитием обострений — тяжелых миелитов, высокий риск повторного обострения заболевания с развитием поперечного миелита, пациентке показана патогенетическая терапия препаратами моноклональных антител, эффективность которых доказана результатами мультицентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. В связи с агрессивным течением, неэффективностью терапии САТ в виде развития очередного обострения, наличия сопутствующего за-

болевания — миастении, пациентке рекомендована терапия препаратами моноклональных антител к С5 компоненту системы комплемента — экулизумаб (ЭКУ), решением врачебной комиссии. В настоящее время длительность лечения 12 мес. В дальнейшем обострений ЗСОНМ не было. Признаки клинической активности миастении на прежнем уровне, не требовали коррекции терапии. Данных по лабораторной активности миастении нет.

Заключение. Вопрос коморбидности МГ и ЗСОНМ остается открытым. Дополнительным преимуществом является возможность контроля над двумя аутоиммунными заболеваниями одним препаратом.

* * *

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КЛАДРИБИН В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

© М.А. Барабанова, А.И. Бондаренко, Е.Н. Головкин, Е.В. Кривомила

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт, Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

Кладрибин — единственный пероральный препарат группы селективной иммунорекогностации.

Материал и методы. 72 пациента, получавших Кладрибин в период 2021—2024 гг. 32 (44,4%) закончили одногодичный курс, 40 (55,6%) закончили двухгодичный курс. Соотношение мужчин и женщин 1:2. Средний возраст дебюта 27 лет. Учитывая, что в когорте много наивных пациентов (НП), средняя длительность заболевания до начала лечения Кладрибином менее 4 лет, со средним значением EDSS 2,6. 30% были наивными, 70% имели в анамнезе ПИТРС: из них 68% — препарат 1 линии, 24% — 2 или более препаратов 1 линии, 8% — 2 линии.

Результаты. Высокую эффективность Кладрибин продемонстрировал уже после 1 года лечения — среднегодовая частота обострений (СЧО) снизилась на 93%. В подгруппе НП снижение составило 98%. У переведенных с других ПИТРС, снижение СЧО составила 91%. Низкая частота обострений сохраняется и после завершения двухгодичного курса лечения: из 40 лишь у одной, исходно не наивной пациентки, мы зафиксировали 1 обострение. У НП мы видим большее снижение EDSS. Положительная динамика сохраняется и у всех завершивших полный двухгодичный курс. Ни у одного не было подтвержденного усиления или прогрессирования инвалидизации. МР-активности до начала терапии была у 67, после 1 года лечения МР-активность сохраняется у 14. В подгруппе НП МР-активность была исходно почти у всех и была выше, чем у находившихся на лечении ПИТРС. Количество пациентов с МР-активностью продолжает снижаться на фоне лечения и после завершения двухгодичного курса МР-активностью была только у 2. Количество контраст-позитивных (КПО) Т1-очагов после 1 года лечения в общей группе снизилось на 90%. Исходно количество КПО было выше в подгруппе НП, у них снижение составило 87%. У переведенных на Кладрибин с других ПИТРС, количество КПО снизилось на 92%. По завершении двухгодичного курса только у 2 сохранялось по 1 КПО. По Т2 мы также фиксируем стабильную картину как после 1, так

и после 2 года лечения. При статистической обработке и усреднении данных мы видим стабильную МР-картину без отрицательной динамики по количеству и/или размеру Т2-очагов. В итоге через 1 год 76% достигли NEDA-3. При этом в подгруппе НП этого показателя достигли 80% по сравнению с 75% в подгруппе перевода с ПИТРС. Среди завершивших двухгодичный курс у 95% удалось достичь контроля над заболеванием. По профилю безопасности у большинства не было никаких нежелательных явлений (НЯ). Основное НЯ — лимфопения, которая была транзиторной и в большинстве случаев 1—2 степени. После 2-го года лечения было больше случаев лимфопении 2 и 3 степени. Ни одного случая тяжелой лимфопении 4 степени зафиксировано не было.

Заключение. Наш опыт показывает, что Кладрибин — высокоэффективный препарат, позволяющий достичь стойкого контроля над заболеванием уже после 1 года лечения. При этом максимальная эффективность достигается у НП. Кроме того, за время наблюдения ни у одного пациента не произошло конверсии РС в ВПРС.

* * *

АНАЛИЗ ПРИЧИН СМЕРТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

© К.З. Бахтиярова, О.В. Лютов, Н.Ф. Ахметгалеева, И.Д. Талипова

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Пациенты с РС по классическим данным имеют меньшую продолжительность жизни по сравнению с общей популяцией, а смертность при РС связана не только с особенностями течения самого заболевания, но и с влиянием таких факторов, как коморбидные заболевания, образ жизни и психологическое состояние.

Цель исследования. Изучить причины смерти у пациентов с РС в Республике Башкортостан.

Материал. На учете в Республиканском центре РС состоит 2680 пациентов. Имеются данные о 300 умерших пациентах с 2009 по 2024г.

Результаты и обсуждение. Общая смертность среди пациентов с РС в Республике Башкортостан остается стабильной за последние 5 лет — в среднем 39 человек в год. РС как причина смерти выставлен 143 пациентам (47,8%). Посмертные диагнозы — легочно-сердечная недостаточность, отек легких, отек головного мозга (58 пациентов, 19,3%) — являются, наиболее вероятно, следствием РС у глубоко инвалидизированных пациентов, в данных случаях возможно рассматривать РС как причину смерти. Гипостатическая пневмония явилась непосредственной причиной смерти у 12 пациентов (4%). Онкологическая патология, развившаяся на фоне РС, являлась причиной смерти у 15 пациентов (5%, у 12 женщин и 3 мужчин). Суициды достоверно зарегистрированы у 11 пациентов (3,6%, у 9 мужчин и 1 женщины). Наиболее вероятен суицид еще у 3 молодых женщин, со слов родственников, в момент смерти они были одни дома. ОНМК как причина смерти зарегистрирована у 7 (2,3%, у 3 женщин и 4 мужчин), COVID-19 — у 9 пациентов (3%, у 5 женщин и 4 мужчин). Увеличение смертности в пандемию не зарегистрировано.

Заключение. Снизить риски смертности у пациентов с РС и улучшить прогноз позволит лечение сопутствующих заболеваний, внимание к психическому здоровью и качественный уход за инвалидами.

* * *

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИНТЕРФЕРОНЫ

© Ю.А. Белова, Ю.Ю. Чуксина, С.В. Котов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Эффективность терапии РС в клинической практике оценивается по критериям активности заболевания, определяемых клиническими показателями и данными магнитно-резонансной томографии.

Цель исследования. Исследование фенотипов лимфоцитов у пациентов с активным течением РС, получающих интерфероны (ИНФ).

Материал и методы. В ходе открытого проспективно-наблюдательного исследования подробно обследовано 32 пациента с РС на ИНФ с частотой обострений за предшествующие 12 мес. $1,4 \pm 0,3$. Оценивались параметры клеточного иммунитета методом проточной цитометрии с использованием панели МАТ (Becton Dickinson, США) к дифференцировочным антигенам лимфоцитов периферической крови. В качестве референсных значений использованы аналогичные показатели 10 практически здоровых лиц.

Результаты и обсуждение. Выявлено значительное снижение содержания эффекторной (CD3+CD8+) и NKT-субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+CD16+CD56+). Отмечена низкая степень активации Т-лимфоцитов по экспрессии HLA-DR, но выраженная активация по CD25 (R-ИЛ-2). Выраженная экспрессия костимулирующей молекулы CD40 на В-лимфоцитах.

Заключение. Обнаруженные изменения свидетельствуют о недостаточном киллерном потенциале адаптивного Т-клеточного иммунитета и демонстрирует большую реактивность иммунной системы вследствие недостаточной эффективности терапии ИНФ.

* * *

ПОКАЗАТЕЛИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАДИОЛОГИЧЕСКИ И КЛИНИЧЕСКИ ИЗОЛИРОВАННЫМ СИНДРОМОМ

© Г.Н. Бисага, В.А. Малько, Е.А. Садовничук, Т.В. Шукина, А.Ю. Ефимцев, А.С. Лепехина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

У пациентов с радиологически изолированным (РИС) и клинически изолированным синдромом (КИС) определение объективных маркеров риска развития рассеянного склероза (РС) остается нерешенной задачей.

Материал и методы. 12 пациентов с РИС ($36,8 \pm 14,0$ года), 6 пациентов с КИС ($31,7 \pm 5,0$ года) наблюдались в течение года. Для сравнения использовались данные 15 пациентов с ремиттирующим течением (РРС) и 7 пациентов с первично-прогрессирующим течением РС (ППРС), аналогичного возраста и продолжительности заболевания. Всем пациентам выполнялся иммуноферментный анализ в сыворотке крови с определением легких (NFL) и фосфорилированных тяжелых (pNFH) цепей нейрофиламентов, глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) на момент включения в исследование и через 12 мес. В одной точке всем пациентам была выполнена магнитно-резонансная морфометрия головного мозга (МР-морфометрия) и оптическая когерентная томография (ОКТ).

Результаты. За год наблюдения у 2 пациентов с РИС развился РРС, у 4 с КИС — РРС. По данным лабораторных маркеров у пациентов с РИС не было значимого изменения NFL ($p=0,06$), pNFH ($p=0,48$) и GFAP ($p=0,13$), уровни данных показателей значимо не отличались от пациентов с РРС. Однако у пациентов, у которых наблюдался переход из РИС в РРС, наблюдалось повышение NFL в 2 раза с $2,63$ пг/мл до $4,53$ пг/мл и с $1,24$ пг/мл до $4,05$ пг/мл, при КИС такой закономерности не было выявлено. По данным МР-морфометрии, значимых различий в объемах головного мозга у пациентов с РИС или КИС и РРС не было выявлено. У пациентов с ППРС объем белого вещества мозжечка был меньше $1,66 \pm 0,18\%$, чем у пациентов с РИС $1,86 \pm 0,18$, в отличие от других исследуемых областей. По данным ОКТ у пациентов с РИС толщина сетчатки в верхних квадрантах слоя нервных волокон была меньше ($34,42 \pm 5,2$), чем у пациентов с РРС ($38,2 \pm 4,18$), $p=0,046$, а также меньше слой ганглиозных клеток сетчатки ($97,83 \pm 10,7$), чем у пациентов с РРС ($105,1 \pm 5,51$), $p=0,031$.

Заключение. У пациентов с переходом из РИС в РРС зафиксировано двукратное повышение уровня NFL, что указывает на его потенциальную роль как прогностического маркера. Истончение слоя нервных волокон сетчатки, по данным ОКТ, у пациентов с РИС по сравнению с РРС свидетельствует о ранних нейродегенеративных изменениях, требующих дальнейшего изучения.

Источник финансирования: грант РНФ No. 23-25-00419.

* * *

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ С МОТОРНЫМИ И КОГНИТИВНЫМИ ФУНКЦИЯМИ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

© В.А. Быкова, М.В. Попова, П.Е. Иванова, Е.Р. Орехова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

На современном этапе ведение пациентов с рассеянным склерозом (РС) требует получения более точных клинических данных о прогрессировании заболевания и ответе на терапию для построения индивидуальных стратегий лечения и реабилитации.

Цель исследования. Определить диагностическую значимость тестов для оценки моторных и когнитивных функций и их взаимосвязь с качеством жизни пациентов с РС.

Материал и методы. Обследовано 48 пациентов с РС, распределенных на равные группы по 16 человек: ремиттирующий РС (РРС) без ПИТРС, РРС на фоне терапии ПИТРС, прогрессирующие типы течения без ПИТРС. Использовали тест Хаузера — ходьба на 25 футов (7,5 м), тест 9 колышков и отверстий (все пациенты — правши), тест PASAT-2, опросник качества жизни SF-36. Статистический анализ с использованием программы StatTech v. 4.8.1.

Результаты. Отмечено достоверное снижение качества жизни по физическому и ролевому компоненту при прогрессирующих типах РС. Обнаружены обратные корреляции между временем выполнения теста 9 колышков, временем ходьбы на 25 футов и качеством жизни по физическому компоненту при всех типах течения РС (достоверно в группе РРС+ПИТРС $r=0,57$; $p=0,05$). В группе прогрессирующих типов прослеживалась прямая корреляция теста Хаузера и EDSS ($r=0,56$; $p=0,005$). В группе РРС обнаружены обратные связи между психическим компонентом качества жизни и скоростью прогрессирования (СП) ($r=-0,69$; $p=0,03$), длительностью РС ($r=-0,73$; $p=0,03$), а также обратная связь между тестом PASAT и СП-заболевания ($r=-0,81$; $p=0,01$). В группе РРС+ПИТРС получены достоверные прямые корреляции теста 9 колышков правой рукой с EDSS ($r=0,71$; $p=0,009$). При всех типах течения РС выявлено снижение показателей теста PASAT, но значимых связей с компонентами качества жизни не обнаружено.

Заключение. Качество жизни пациентов с РС по физическому компоненту зависит от нарушения моторных функций, по психическому компоненту при РРС — от длительности и СП заболевания. Не обнаружено существенного влияния когнитивного снижения на качество жизни пациентов с РС. Для оценки моторных функций при РРС на фоне терапии ПИТРС более информативен тест 9 колышков, а при прогрессирующих типах течения — тест Хаузера. При РРС ухудшение теста PASAT может указывать на прогрессирование заболевания.

* * *

ИССЛЕДОВАНИЕ МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА И МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕМИТТИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

© В.А. Быкова¹, А.О. Хороших¹, Н.В. Ткаченко², М.В. Попова²

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

²Воронежская областная клиническая больница №1, Воронеж, Россия

Цель исследования. Проанализировать диагностическую значимость мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и молекул адгезии (ICAM, NCAM) у пациентов с ремиттирующим РС, получающих и не получающих терапию ПИТРС.

Материал и методы. Забор крови и оценка клинических характеристик течения заболевания проводились в группах пациентов с ремиттирующим РС (РРС) без ПИТРС ($n=20$), пациентов с РРС, получающих ПИТРС ($n=15$) и контрольной группе условно здоровых добровольцев ($n=15$). Средний возраст пациентов в группе РРС составил $39,5 \pm 2,1$ го-

да, в контрольной группе $35,1 \pm 1,8$ года. Выраженность инвалидизации пациентов определяли по EDSS. Оценивали среднегодовую частоту обострений (СЧО) и скорости прогрессирования (СП) заболевания. Оценивались признаки активности по результатам МРТ ЦНС (наличие очагов демиелинизации с накоплением контраста). Исследование уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и молекул адгезии (ICAM, NCAM) осуществляли с помощью набора для иммуноферментного анализа ELISA (человек, Cloud-Clone, КНР) на анализаторе Multiskan Go.

Результаты и обсуждение. При исследовании BDNF обнаружено достоверное повышение концентрации этого фактора в сыворотке пациентов с РРС по сравнению с контрольной. В этих группах обнаружена положительная умеренная корреляция уровня BDNF со средней частотой обострений ($r=0,371$, $p=0,118$). Концентрация NCAM в сыворотке крови достоверно увеличивалась по сравнению с контролем в группах РРС на фоне и без терапии ПИТРС ($892,0 \pm 111,6$ пг/мл). Достоверных отличий в концентрации ICAM в сыворотке крови среди пациентов исследованных групп не получено. Обнаружена положительная корреляция уровня ICAM и скорости прогрессирования заболевания в группе пациентов с РРС ($r=-0,335$, $p=0,343$).

Заключение. Повышение концентрации BDNF и NCAM может указывать на готовность защитных механизмов ЦНС к активации в ответ на разрушение миелина, что может быть расценено как нейропротекторный эффект. Положительная корреляция между уровнем ICAM и скоростью прогрессирования отражает нейродегенеративный потенциал данного биомаркера и его роль в развитии аутоиммунного воспаления в ЦНС.

* * *

ДЕФИЦИТ БИОТИНИДАЗЫ КАК «МАСКА» ЗАБОЛЕВАНИЯ СПЕКТРА ОПТИКОНЕВРОМИЕЛИТА У ДЕТЕЙ

© О.В. Быкова, Т.Т. Батышева

ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Дефицит биотинидазы — редкое заболевание с вариабельной клинической симптоматикой от незначительных кожных высыпаний и потери волос до серьезных неврологических осложнений, включая судороги, мышечную слабость, замедленное развитие, а также проявления по типу заболевания спектра оптического нейромиелиита (ЗСОНМ). При наличии у ребенка клинических признаков ЗСОНМ это должно навести врача на мысль о необходимости проверки на дефицит биотинидазы. Иммуномодулирующая терапия у таких пациентов может привести к ухудшению состояния, хотя некоторые исследователи отмечают незначительную чувствительность к стероидам на ранних стадиях заболевания в отличие от поздних рецидивов. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу через два патогенных варианта гена *BTD*, расположенного на хромосоме 3p25.1. Ген *BTD* кодирует белок и фермент биотинидазу, которые перерабатывают биотин, делая кофактор доступным для карбоксилаз. Спектр клинических проявлений при недостаточности биотинидазы зависит

от степени выраженности дефицита биотина, а также от того, в каком возрасте было начало заболевания. Частичная недостаточность фермента может проявиться как в раннем детстве, так и во взрослом возрасте. Симптомы варьируются от незначительных кожных высыпаний и потери волос до серьезных неврологических осложнений, включая судороги, мышечную слабость и замедленное развитие. В детском возрасте клинические проявления биотинидазного дефицита могут имитировать синдромы спектра оптиконейромиелита (ЗСОНМ). Для биотинидазной недостаточности с поздним проявлением неврологических симптомов характерно повышение уровня лактата в сыворотке крови или ЦСЖ, отсутствие плеоцитоза в ликворе и отрицательные результаты анализов на антитела к аквапорины-4 и МОГ. При наличии у ребенка клинических признаков ЗСОНМ это должно навести врача на мысль о необходимости проверки на дефицит биотинидазы. Несмотря на поздние клинические проявления, у всех описанных в литературе пациентов с клиническим фенотипом ЗСОНМ наблюдался крайне низкий уровень биотинидазы (в среднем 0,16 нмоль/мин/мл), при этом ни у кого из них не было задержки развития или эпилепсии. Генетические мутации гена *BTD* были гетерогенными, хотя у ряда пациентов были отмечены общие мутации (с.1612С>Т [p.R538C]). Все симптомы курабельны при раннем выявлении и лечении биотином. Однако изменения зрения, потеря слуха и задержка развития, если они происходят, приводят к стойкой инвалидизации пациента. Неврологические проявления биотинидазной недостаточности при отсутствии патогенетического лечения, могут привести к метаболической декомпенсации, коме и смерти.

* * *

ПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS* K/A^R-08 НА МОДЕЛИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА РЕАЛИЗУЕТСЯ НА УРОВНЕ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА

© В.В. Бынзарь, Н.М. Грефнер, А.В. Мацулевич, О.В. Кирик, И.Н. Абдурашулова

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Концепция оси «кишечник—мозг» стимулировала исследования роли кишечника в патогенезе РС. Наблюдаемый у пациентов с РС дисбиоз приводит к хроническому воспалению слизистой кишечника и синдрому протекающей кишки, с последующим проникновением бактериальных компонентов в кровотоки и запуском нейровоспаления. На модели РС у животных — экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ) показана перспективность использования пробиотиков не только для улучшения функций ЖКТ, но и ЦНС.

Цель исследования. Оценка эффектов курсового введения пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus* K/A^R-08 (LR) на течение ЭАЭ у крыс, воспалительный процесс, проницаемость кишечного барьера и бактериальную транслокацию.

Материал и методы. Половозрелых самок крыс Wistar разделили на три группы: интактная ($n=9$), с ЭАЭ ($n=29$) и с ЭАЭ+LR ($n=29$). ЭАЭ индуцировали однократной подкожной инъекцией энцефалитогенной смеси. Про-

биотик вводили орогастрально со 2-го по 15-й день в дозе 5×10^8 КОЕ/крысу. Для оценки тяжести заболевания использовали 6-балльную шкалу. В разные фазы ЭАЭ в тонкой и толстой кишке оценивали наличие и интенсивность воспаления, состояние кишечного барьера и бактериальную транслокацию.

Результаты. ЭАЭ у крыс развивался на фоне эозинофильного воспаления в кишечнике, достигавшего максимума на пике ЭАЭ и влиявшего на тяжесть заболевания. У животных с ЭАЭ уменьшалось содержание клаудина-3 в обоих отделах кишечника, что указывает на повышение проницаемости кишечного барьера. В толстом отделе кишки крыс с тяжелым течением ЭАЭ наблюдалась транслокация бактерий в подслизистый слой. Введение *L. rhamnosus* K/A^R-08 снижало тяжесть заболевания у крыс и ослабляло воспаление, уменьшалась численность эозинофилов и их дегрануляция, уровень клаудина-3 не изменялся.

Вывод. *L. rhamnosus* K/A^R-08 на модели ЭАЭ ослабляет воспалительный процесс в кишке и предотвращает бактериальную транслокацию, сохраняя структуру кишечного барьера. Это открывает перспективы для новых терапевтических подходов при РС, направленных на восстановление барьерной функции кишечника.

Работа выполнена в рамках ГЗ ФГБНУ «ИЭМ», тема FGWG-2025-0018.

* * *

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК, КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СПЕКТРА ОПТИКОНЕЙРОМИЕЛИТА В РОССИИ И КАЗАХСТАНЕ

© Е.А. Вехина¹, Д.С. Касаткин¹, К.С. Мозокина², С.Т. Туруспекова³, К.К. Альмаханова³

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

²ООО «АРПИ Канон Медикал Системз», Ярославль, Россия;

³Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

ЗСОНМ сопровождаются когнитивным дефицитом в 29—67% случаев с преобладанием нарушений памяти, внимания и скорости обработки информации.

Цель исследования. Сравнить клинические характеристики, когнитивный и психоэмоциональный статусы пациентов с ЗСОНМ в России ($n=26$) и Казахстане ($n=7$).

Материал и методы. Пациенты из Казахстана ($n=7$) и России ($n=26$) с ЗСОНМ (согласно критериям 2015 года), возраст от 18 лет и старше, вне стадии обострения. Для оценки когнитивных функций использовались шкалы: MoCA, SDMT, PASAT, психоэмоционального статуса — HAM-D, HAM-A.

Результаты и обсуждение. В российской выборке ($n=26$) средний возраст составил 44,8 года [21,4—73,5 года], в казахстанской ($n=7$) — 43,1 года [26,5—64,4 года]. Женщины преобладали в обеих группах: 84,6 и 85,7%, доля пациентов с антителами к аквапорины-4 (AQP4+) составила 50 и 57,1%, поражение спинного мозга встречалось у 65,4 и 100%, средний балл по шкале EDSS — 3,12 [1,5—6,0], 3,79 [1,5—6,0] соответственно. В России число обострений

в год составило $0,42 \pm 1,27$, в Казахстане — $1,14 \pm 1,21$, средняя длительность заболевания — $6,49 \pm 4,48$ года и $9,54 \pm 8,29$ года соответственно. SDMT: Россия — $47,85 \pm 14,72$, Казахстан — $33,29 \pm 9,62$ ($p=0,019$). PASAT (z-оценка): Россия: $-1,37 \pm 2,01$, Казахстан: $-1,13 \pm 1,56$ ($p=0,771$), Россия: $-1,32 \pm 1,90$, Казахстан: $-1,32 \pm 1,78$ ($p=0,997$) в первую и вторую попытки соответственно. MoCA: Россия — $24,0 \pm 2,40$, Казахстан — $24,7 \pm 2,21$ ($p>0,05$). Депрессия (HAM-D): Россия — $11,31 \pm 8,59$, Казахстан — $8,00 \pm 3,65$ ($p=0,041$). Тревога (HAM-A): Россия — $15,04 \pm 9,99$, Казахстан — $12,43 \pm 4,79$ ($p>0,05$).

Заключение. Пациенты с ЗСОНМ из Казахстана продемонстрировали более тяжелое течение болезни, но менее выраженные показатели тревоги и депрессии по сравнению с российской популяцией: отмечается более высокая частота обострений, балл EDSS и распространенность поперечного миелита. Снижение когнитивных функций отмечалось по результатам всех тестов, пациенты из России продемонстрировали более высокие результаты в тесте SDMT, однако показатели MoCA и PASAT оказались сопоставимыми в обеих группах.

* * *

КОМОРБИДНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ. (ДАННЫЕ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ)

© З.А. Гончарова, Ю.В. Тринитатский, Т.В. Баландина, Ю.Ю. Погребнова

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель исследования. Определить частоту встречаемости, структуры и особенностей течения РС у пациентов с коморбидной онкологической патологией (по данным популяции Ростовской области).

Материал и методы. На 12.2024 в Ростовской области состоит на диспансерном учете 2958 больных РС, из них 44 пациента имеют значимую коморбидную онкологическую патологию (в том числе новообразования центральной и периферической нервной системы). Определены распространенность онкологической патологии среди пациентов с РС, структура коморбидных онкопроцессов, возрастнополовые характеристики больных. Методом использования непараметрического *U*-критерия Манна—Уитни для сравнения независимых выборок проведен анализ возможного влияния коморбидного неопластического процесса на течение РС.

Результаты. Среди наблюдаемых нами пациентов сочетание онкологической патологии с РС выявлено у 38 женщин и 6 мужчин в возрасте от 35 до 63 лет (средний возраст $47,64 \pm 8,25$ года). Диагностировано 8 менингиом, 2 невриномы кохлеовестибулярных нервов, 1 астроцитомы, 1 нейрофиброма периферической нервной системы, 8 случаев рака шейки матки, 6 случаев рака молочной железы, 6 случаев рака мочевого пузыря, 5 меланом, 3 случая рака щитовидной железы, 2 дерматофибросаркомы, 2 случая рака толстой кишки, 1 аденокарцинома поджелудочной железы. Отмечены случаи сочетания неопластических процессов (аденокарцинома, менингиома). При расчетах эмпирическое значение *U*-критерия Ман-

на—Уитни превысило критическое, что указало на отсутствие влияния факта наличия сопутствующей онкологической патологии на темп нарастания балла EDSS наблюдаемых нами пациентов.

Заключение. Распространенность злокачественных новообразований в Ростовской области (2,88%) оказалась выше, чем для группы пациентов с РС (1,15%), а средний возраст диагностирования ЗНО у пациентов с РС (40,23 года) — меньше, чем для общей популяции населения региона, где основное количество впервые выявленных случаев злокачественных новообразований отмечено в возрастной группе 60—84 года (67,9%). Замечен сдвиг гендерного соотношения в сторону в женской популяции (Ж:М=6:1). При оценке динамики нарастания балла EDSS значимых различий в клиническом течении РС у больных с коморбидным онкопроцессом выявлено не было.

* * *

ДИНАМИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В Г. РОСТОВ-НА-ДОНУ

© З.А. Гончарова, Ю.Ю. Погребнова, Н.М. Ярош

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Динамическая оценка эпидемиологических показателей РС в г. Ростов-на-Дону проводится в рамках проспективного исследования по данным регистра пациентов с достоверным диагнозом по критериям McDonald (2017 г.) на контрольный день 01.01.2025 в сравнении с данными 2008, 2011, 2019 гг. В него включено 837 человек с достоверным диагнозом РС, из них 257 (30,7%) — мужчины и 580 (69,7%) — женщины. Анализ динамики эпидемиологических показателей отражает сохраняющийся рост распространенности РС — 31,2:100 000 (2008 г.), 42,6:100 000 (2011 г.), 62,6:100 000 (2019 г.) и 73,4:100 000 (2025 г.). При рассмотрении заболеваемости в период с 2011 по 2019 г. средний показатель впервые выявленных пациентов в год составил 35, а в период с 2020 по 2025 г. — 26 пациентов. Вероятной причиной пика роста заболеваемости в период с 2011 по 2019 гг. является оптимизация как диагностических критериев, в первую очередь МРТ, увеличение ее доступности и настороженности радиологов. Немаловажным критерием диагностики заболевания является исследование ЦСЖ, позволяющее устанавливать диагноз в кратчайшие сроки. В 2019 г. немаловажным являлся показатель интервала «дебют—диагноз», который был довольно продолжительным ($3,7 \pm 0,3$ г.), в 2025 г. средний интервал «дебют—диагноз» составляет менее года и по большей части утратил свою значимость. Диагноз РС в течение двух лет от времени появления первых симптомов установлен у 96,4% пациентов в первую очередь за счет выявления 2 типа синтеза олигоклонального IgG в ЦСЖ и МРТ-скрининга. Немаловажным является динамическое наблюдение за пациентами с радиологически изолированным синдромом (РИС), которое также в течение двух лет выявляло отрицательную радиологическую картину, конверсию в КИС и РС. Смертность в период с 2011 по 2018 г. составила от 3 до 5 пациентов в год, не увеличилась в период 2019—2025 гг., несмотря на пандемию коронавирусной инфекции.

Вывод. Выявленный пик роста заболеваемости РС в период с 2011 по 2019г. отражает важнейшую роль оптимизации диагностики, уточнения и расширения диагностических критериев, ведения регистра.

* * *

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИАСТЕНИИ ГРАВИС В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО 10-ЛЕТНЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

© З.А. Гончарова, О.В. Милованова

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Рост заболеваемости и распространенности миастении гравис (МГ), зафиксированный в последних исследованиях, появление новых высокоэффективных препаратов определяет актуальность анализа клинико-эпидемиологических показателей в регионе. С целью оптимизации лечебно-диагностической помощи в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях проводится оценка эпидемиологических характеристик и особенностей клинической картины у пациентов с МГ в популяции Ростова-на-Дону. Для оценки эпидемиологических характеристик в исследование включены пациенты ($n=198$) из госпитальной и поликлинической базы данных клиники РостГМУ; также использовались данные городских поликлиник за период с 2012 по 2023 г. Клиническая картина МГ оценена у 289 пациентов, наблюдавшихся в клинике РостГМУ и поликлиниках города. Диагноз МГ верифицирован на основе клинических, фармакологических, электрофизиологических и иммунологических (определение антител к ацетилхолиновым рецепторам, рецепторам мышечной тирозинкиназы) критериев. Оценены возрастные характеристики дебюта заболевания, проанализированы показатель «дебют—диагноз», особенности и формы течения болезни, клинические проявления миастении, а также методы проводимого лечения и их результаты. Распространенность МГ в Ростове-на-Дону, на 01.01.2024 составила 17,3 на 100 тыс. человек, заболеваемость — 1,05 на 100 тыс. человек. Минимальный возраст дебюта МГ — 4 года, максимальный — 85 лет. Соотношение женщины/мужчины — 2:1. Выявлено два пика заболеваемости: в возрастной группе 20—30 лет, и после 45 лет. Для всех пациентов с МГ медиана возраста дебюта составила 47,5 лет (женщины — 36 лет, мужчины — 59 лет). Дебют в пожилом возрасте зафиксирован у 65 человек (22,5%). В течение первого года заболевания диагноз был установлен у 62,6% пациентов. Медиана времени «дебют—диагноз» составила 12 мес. В дебюте заболевания преобладали глазодвигательные нарушения (38,7% пациентов), генерализованная мышечная слабость (30,7%), бульбарные нарушения и слабость мышц шеи (26,5%), изолированные дыхательные нарушения (1,7%). Кроме того, у 9 (3,1%) обследованных было зафиксировано развитие кризов в дебюте заболевания. Из 112 пациентов с началом заболевания с глазной формы у 88,6% в дальнейшем развилась генерализованная форма МГ. При оценке течения заболевания установлено, что у 65,7% пациентов сохранялось прогрессирующее или было рефрактерное течение МГ. При анализе состояния по шкале тяжести клинических проявлений MGFA (Barohn R.J.,

1996) зафиксировано значительное преобладание пациентов в группах 3В (87 человек) и 4В (58 человек). Анализ терапии МГ показал, что 193 человека получают патогенетическую терапию глюкокортикостероидами, что составляет 66,7%, а 32 пациента (11%) получают цитостатиками. В этих группах пациентов отмечаются длительные ремиссии. У пациентов, получающих глюкокортикостероиды и цитостатики, стабильное течение отмечается в 71 и 84% случаев соответственно. У 68 больных (23,5%) были выявлены в анамнезе изменения вилочковой железы: у 41 (60,3%) — гиперплазия, у 27 (39,7%) — тимомы. Оперативное лечение было проведено 51 пациенту. Отмечена высокая распространенность МГ в популяции г. Ростова-на-Дону наряду с ростом числа пациентов пожилого возраста с труднокурабельными формами заболевания; гетерогенность клинической картины, увеличение частоты обострений среди исследуемой когорты пациентов в течение последних лет подчеркивают необходимость дальнейшего изучения эпидемиологических и клинических особенностей региона.

* * *

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ С ПОЗДНИМ ДЕБЮТОМ В ПОПУЛЯЦИИ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

© З.А. Гончарова, Ю.Ю. Погребнова, Н.М. Ярош, С.М.М. Сехвейл

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Расширение возрастных границ начала и, в частности, поздний (начало в 50 лет и старше) дебют (ПД) относится в настоящее время к основным трендам эпидемиологии рассеянного склероза (РС). Интерес к этому фенотипу определяется трудностями диагностики, облигатным наличием коморбидности, ограниченными возможностями терапии, открытым вопросом о влиянии возраста дебюта на прогноз РС. По данным 20-летнего проспективного клинико-эпидемиологического исследования в популяции Ростовской области (1993—2013 гг.) был выявлен 1% пациентов с дебютом старше 50 лет (Гончарова З.А., 2013). В настоящем исследовании проанализирована база данных Ростовского городского центра РС (из 837 больных, состоящих в регистре на 01.01.2025, ПД имелся в 9,2% случаев). Очень ПДРС (в возрасте 60 лет и старше) выявлен в 2,2% (18 пациентов). Соотношение мужчины/женщины в группе больных с ПДРС составило 1:16 (при типичном возрасте дебюта 1:2,2). Только 56% больных анализируемой группы имели направительный диагноз «демиелинизирующее заболевание», что указывает на низкую настороженность неврологов к РС у лиц старших возрастных групп. Выявлена слабая положительная корреляция между возрастом и интервалом дебют—диагноз, отражающая трудности диагностики ПДРС ($r=0,12$; $P<0,05$). В дебюте заболевания преобладали пирамидные, чувствительные, координаторные нарушения, астенический синдром. У 47% пациентов с ПДРС выявлены прогрессирующие формы течения. У всех пациентов имелась коморбидная патология (заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, метаболический синдром, дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника, онкопатология, невралгия тройничного нерва и другие).

Выводы. 1. Имеется значительное увеличение числа больных с ПДРС в популяции Ростовской области; 2. ПДРС значительно чаще встречается у женщин; 3. Выявленные клинические особенности данного фенотипа необходимо учитывать при выборе тактики обследования и лечения этой категории больных.

* * *

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (РС) И ЗАБОЛЕВАНИЙ СПЕКТРА ОПТИКОНЕВРОМИЕЛИТА (ЗСОНМ)

© Е.В. Гранатов, Ф.А. Хабилов

Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

Цель исследования. Определить диагностическую и прогностическую ценность комплексного нейрофизиологического мониторинга в оценке ответа на лечение и динамики демиелинизирующего/нейродегенеративного процесса при РС и ЗСОНМ.

Материал и методы. В проспективном исследовании пациенты с РС ($n=104$) и ЗСОНМ ($n=18$) на фоне специфической патогенетической терапии и симптоматического лечения проходили комплексное нейрофизиологическое обследование до начала лечения и через 6/12 мес.: ЗВП, ССВП, ТКМС, мигательный рефлекс (МР), оценка стволовых рефлекторных дуг (латентность R1, R2 на ипси- и контралатеральной стороне).

Результаты. У пациентов с положительным клинико-МРТ ответом на терапию выявлена значимая ($p<0,05$) положительная динамика нейрофизиологических параметров: укорочение латентности P100 (ЗВП), снижение центрального моторного времени (ТКМС), укорочение латентности корковых компонентов ССВП, нормализация параметров МР (латентность R1, R2). В группе ЗСОНМ отмечены более выраженные исходные нарушения и меньшая динамика восстановления по параметрам ЗВП (тяжелое поражение зрительных нервов) и ССВП (обширные поперечные поражения спинного мозга). В 30% случаев нейрофизиологические методы выявили субклиническое ухудшение (продлонгация латентностей, снижение амплитуд) до манифестации новой симптоматики или появления новых очагов на МРТ, что потребовало коррекции терапии. Выявлены значимые корреляции между динамикой нейрофизиологических параметров (особенно комбинированного индекса) и изменением баллов по шкалам EDSS, MSSS, а также объема T2-очагов на МРТ.

Заключение. Комплексный нейрофизиологический мониторинг (ЗВП, ТКМС, СВП, МР) является высокоинформативным инструментом объективной оценки функционального состояния проводящих путей ЦНС при РС и ЗСОНМ.

Интеграция комплекса нейрофизиологических методов в алгоритмы мониторинга пациентов с РС и ЗСОНМ повышает точность оценки эффективности лечения и способствует персонализации терапевтических стратегий.

* * *

РОЛЬ D₁-РЕЦЕПТОРОВ ДОФАМИНА В РЕГУЛЯЦИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

© Д.Д. Есипова^{1,2}, А.В. Лопатина^{1,3}, Д.В. Николаева¹, Н.Е. Муругина^{1,2}, В.В. Муругин^{1,2}, А.А. Свиридова¹, М.В. Пашенков², А.Н. Бойко^{1,3}, М.В. Мельников¹⁻³

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Установлено, что антагонисты D₁-рецепторов дофамина (D₁DR) улучшают течение экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ) у мышей путем снижения способности антигенпрезентирующих клеток (АПК) активировать Th17-лимфоциты, играющих критическую роль как в развитии, так и в поддержании аутоиммунного нейровоспаления. Однако влияние блокады D₁DR на функции АПК больных рассеянным склерозом (РС) не изучено.

Цель исследования. Изучить влияние блокады D₁DR на функции моноцитов больных ремиттирующим (РРС), а также установить молекулярные механизмы, опосредующие это влияние.

Материал и методы. Обследовано 14 больных РРС и 21 здоровый донор. Оценивали влияние антагониста D₁DR SCH 23390 на продукцию стимулированными CD14⁺ моноцитами интерлейкина-6 (ИЛ-6) и ИЛ-1β. Также изучали влияние блокады D₁DR на активацию в CD14⁺ моноцитах сигнального пути PKA—CREB. Кроме того, исследовали влияние блокады D₁DR на способность CD14⁺ моноцитов индуцировать продукцию ИЛ-17 и ИФН-γ аутологичными CD4⁺ клетками больных РС и здоровых доноров.

Результаты. Продукция цитокинов CD14⁺ моноцитами, а также CD4⁺ Т-клетками была сопоставима между группами. Блокада D₁DR подавляла продукцию ИЛ-6 и ИЛ-1β CD14⁺ моноцитами в обеих группах. Блокада D₁DR также ингибировала активацию PKA—CREB-сигнального пути в CD14⁺ моноцитах больных РС. Кроме того, блокада D₁DR снижала способность CD14⁺ моноцитов индуцировать продукцию ИЛ-17 и ИФН-γ CD4⁺ Т-клетками в обеих группах.

Заключение. Блокада D₁DR оказывает противовоспалительный эффект как *in vivo* (при ЭАЭ), так и *in vitro* (при РС), что позволяет рассматривать D₁DR как потенциальную дополнительную патогенетическую мишень при РРС.

* * *

ГИПЕРДИАГНОСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА. (ПРИМЕР ИЗ ПРАКТИКИ ЦЕНТРА РС ПК)

© И.Ю. Данченко, Т.Н. Трушникова, Т.В. Байдина

Центр рассеянного склероза Пермского края, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Известно, что до 20% пациентов, направляемых на прием в центр РС, не имеют такого диагноза. Необходимо обращать внимание на возможность развития инфекци-

онных, других аутоиммунных, сосудистых и генетических заболеваний со схожими клинико-МРТ-проявлениями. В нашей практике встречались следующие нозологические формы, имитирующие рассеянный склероз: заболевание спектра нейрооптикомиелита, неспецифические изменения белого вещества мозга — non-specific white matter abnormalities, незавершенная миелинизация, левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия, CADASIL, образование головного мозга, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, церебральная амилоидная ангиопатия, миелопатия в рамках фуникулярного миелоза, нейросаркоидоз, нейро-СКВ (системная красная волчанка), болезнь мойя-мойя.

Цель исследования. Пример генетического заболевания у пациента, маршрутизированного в Пермский краевой центр РС.

Материал и методы. КС: женщина, 48 лет. В течение четырех лет постепенно нарастает неврологическая симптоматика: парапаретическая и атактическая походка, низкие СХР. Кистевые и стопные знаки Россолимо. Снижение вибрационной чувствительности до колен, сенситивная атаксия. На МРТ головного мозга: распространенные зоны демиелинизации по проводящим путям, включая ствол, мозжечок, шейный отдел с кистозной перестройкой. Известно, что у бабушки была изменена походка. По месту жительства заподозрен РС, назначен прием ГКС, но — без эффекта. Врачами Центра РС ГКС отменены. Выполнена ЭНМГ: аксонально-демиелинизирующее поражение моторных волокон (множественная нейропатия). Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования — прямое секвенирование гена DARS-2, мутация rs142433332. Обнаружено носительство по результатам генетического теста. Диагноз: «Клинически, радиологически, генетически подтвержденное наследственное заболевание — лейкоэнцефалопатия с поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышением лактата (LBSL)».

Результаты. Адекватное реагирование пациентки на предложенное генетическое тестирование, несмотря на его недоступность в рамках системы ОМС, позволило установить верный клинический диагноз и избежать неверной тактики ведения.

Заключение. Необходимо помнить, что РС — клинический диагноз, требующий подтверждения параклиническими методами (МРТ, ЦСЖ), и исключения других, курабельных и некурабельных заболеваний.

* * *

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В РЕСПУБЛИКЕ АЛТАЙ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

© Е.Ю. Ельчанинова, И.В. Смагина, С.А. Аргучинская, К.Ю. Ельчанинова

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

В Республике Алтай (РА) эпидемиологические исследования РС были проведены лишь однажды около 40 лет назад под руководством профессора А.П. Иерусалимского.

Цель исследования. Анализ эпидемиологических показателей РС в Республике Алтай на данный момент.

Материал и методы. Анализ данных о проживающих в РА больных РС проведен с использованием сведений медицинской документации центральных районных больниц РА, поликлиники республиканской больницы г. Горно-Алтайска, а также центра демиелинизирующих заболеваний на базе Сибирского медицинского центра (г. Барнаул).

Результаты. По данным Всероссийской переписи населения 2010 года, коренное население РА представлено алтайцами (33,5%), казахами (6,2%), кумандинцами (0,5%); русские по этнической принадлежности составляют около 60% населения: На 1 января 2025 года в РА зарегистрировано 73 пациента с диагнозом РС, из них 49 (67,1%) женщин и 24 (32,9%) мужчины. Распространенность РС составляет 34,6 случаев на 100 тыс. населения, что позволяет отнести РА к зоне среднего риска РС. Ретроспективно оцененная за последние 30 лет заболеваемость составляет $0,47 \pm 0,86$ на 100 тыс. населения в год (от 1 до 8 случаев в год). Средний возраст больных — $41,5 \pm 10,2$ года, возраст дебюта заболевания — $31,7 \pm 9,2$ года. С дебютом РС в возрасте до 18 лет — два пациента. Длительность заболевания в среднем — $9,8 \pm 6,7$ года (от 1 до 29 лет), медиана 10,0 лет. Преобладает ремиттирующий тип течения заболевания (78,9% пациентов). Вторично-прогрессирующий РС документирован у 15,8%, первично-прогрессирующий РС — у 5,3% пациентов. Степени тяжести неврологического дефицита у больных РС — $3,8 \pm 2,2$ балла (от 0 до 8,5 баллов, медиана — 2,8) по расширенной шкале инвалидизации (EDSS).

Заключение. Республика Алтай может быть отнесена к зоне среднего риска РС. Необходимо динамическое эпидемиологическое исследование РС в республике с учетом как тенденций нарастания распространенности и заболеваемости РС в России и мире, так и высокой стоимости лечения этого заболевания современными лекарственными препаратами.

* * *

ВЛИЯНИЕ ДЕПРЕССИВНЫХ НАРУШЕНИЙ НА ЛИЧНОСТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

© Н.В. Зарубина¹, Б.Д. Цыганков², М.С. Артемьева³

¹ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №1 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

²Научно-образовательный институт непрерывного профессионального образования им. Н.Д. Юшкова ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Цель исследования. Изучить влияние депрессии на личностные характеристики пациентов с РС.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 213 человек, участники были разделены на группы: основная представлена пациентами с рассеянным склерозом с депрессией и без депрессии. Возраст больных на момент обследования составлял от 18 до 60 лет, где средний возраст $39,7 \pm 10,91$ года. С учетом течения заболевания больные РС распределены: с ремиттирующим (РРС) типом течения РС 88,2% (179 человек) и 11,8% (24 человека) с вторично-прогрессирующим течением (ВПРС). Уровень инвалидизации РРС

2,89±0,16 ВПРС (5,0±0,24) баллов. Количество депрессивных эпизодов, выявленных в анамнезе в пределах (2,3±1,18) случаев. Диагноз депрессивного расстройства устанавливался в соответствии с критериями МКБ-10 врачом-психиатром. Для оценки уровня депрессивных нарушений применялась шкала А. Бека, изучение личностных особенностей у пациентов проводили с помощью опросника (Мини-мульти).

Результаты и обсуждение. Выявлена разница значений личностных характеристик пациентов «Основной группы» с депрессивными нарушениями и без депрессии в базисных шкалах. В ходе исследования получены данные, что наличие депрессии у женщин с РС, обостряет личностные черты по истероидному, психопатическому, параноидному, психастеническому и шизоидному типу. Прогрессирующее заболевание с переходом во вторично-прогрессирующее течение чаще сопровождается депрессией, которая способствует усилению личностных черт, особенно у женщин по ипохондрическому и истероидному типу. Получена связь влияния депрессии на формирование личностных характеристик. Самые значимые изменения личностных черт происходят под влиянием апатической депрессии по типу психопатии, психастении, с проявлением шизоидных и параноидальных личностных характеристик. Депрессия с ипохондрическими симптомами меняет личность по ипохондрическому, истероидному и шизоидному типу, тогда как меланхолическая депрессия усиливает проявления ипохондрических переживаний.

Заключение. Депрессивные нарушения усложняют не только течение самого заболевания, но и приводят к личностным нарушениям, снижая приверженность к терапии ПИТРС и реабилитационный потенциал пациентов РС с ремиттирующим и ВПРС.

* * *

ИЗМЕНЕНИЕ ОБЪЕМОВ ХОРИОИДАЛЬНЫХ СПЛЕТЕНИЙ У ЛИЦ С РАДИОЛОГИЧЕСКИ ИЗОЛИРОВАННЫМ СИНДРОМОМ

© Д.В. Капканец¹, А.Н. Бойко^{1,2}, М.Б. Долгушин²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия

Приоритетное значение приобретает исследование ранних этапов РС, включая радиологически изолированный синдром (РИС). Особый интерес представляют хориоидальные сплетения (ХС) — структуры, расположенные в желудочках мозга, формирующие гематоликворный барьер, продуцирующие спинномозговую жидкость и участвующие в иммунном рекрутинге. Известно, что ХС участвуют в процессах нейровоспаления, что подтверждено ПЭТ-исследованиями.

Материал и методы. На базе ФГБУ ФЦМН ФМБА было проведено исследование с участием 30 лиц с РИС и 30 здоровых контролей. Предварительно участники были тщательно отобраны для исключения искажения получаемых результатов, были взяты во внимание такие факторы, как прием медикаментов, соматические и инфекционные заболевания, дегидратация и некоторые другие. В качестве материала для исследования использовались

данные Т1-взвешенных изображений МРТ головного мозга (МРТ ГМ). Полученные изображения были сортированы на предмет наличия двигательных артефактов и соотношения сигнал/шум. В дальнейшем полученные снимки прошли постпроцессинговую обработку, проведена воксельная ручная МР-морфометрия ХС с помощью программного обеспечения 3D Slicer, объем внутричерепного пространства был вычислен с помощью автоматического метода валидизированной онлайн-платформой volbrain.

Результаты. Для наиболее точной интерпретации полученных данных выполнена поправка на общий интракраниальный объем (ИКО). Вычислялся как абсолютный объем ХС, так и коэффициент объем ХС/ИКОх1000. По данным воксельной МР-морфометрии, пациенты с доклиническими формами РС имели больший объем ХС как в абсолютных значениях, так и коэффициент, описанный выше, по сравнению с контрольной группой. В ходе проводимого исследования у части пациентов произошла конверсия из РИС в клинически выраженный РС. При этом у данных пациентов отмечалось наибольшее увеличение объема ХС.

Заключение. Дальнейшее изучение ХС очень важно, поскольку увеличение объема ХС при РИС может являться доказательством раннего участия дисфункции гематоликворного барьера в развитии РС.

* * *

ПРОБЛЕМА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

© Д.В. Киселев, Н.Н. Спирин, М.С. Карпова

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

По данным различных авторов, у 29—92% пациентов с рассеянным склерозом (РС) выявляются хронические болевые синдромы (БС), Отдельные патогенетические варианты БС (невропатические, ноцицептивные, смешанные) далеко не всегда распознаются клиницистами. Трудности диагностики и, как следствие, неоптимальная терапевтическая тактика, обуславливают недостаточную эффективность анальгетической терапии, отмечаемую у 68% пациентов с РС и хроническими БС.

Цель исследования. Оценить распространенность различных патогенетических вариантов хронических БС у пациентов с РС, их связь с инсомническими и эмоциональными нарушениями.

Материал и методы. Обследовано 382 пациента с РС (273 женщины, 109 мужчин), средний возраст — 43,2±11,8 года. Из них 334 — с ремиттирующим (308 — в ремиссии, 26 — в стадии обострения) и 48 пациентов — с вторично-прогрессирующим течением РС. Средний балл по EDSS-2,92±1,53. Проводились анкетирование, неврологический осмотр, заполнение шкал EDSS, Бека, Спилбергера, Питтсбургского опросника индекса качества сна. Целенаправленно выявлялись хронические БС, характерные для пациентов с РС.

Результаты. Хронические БС выявлялись у 271 (70,9%) из 382 пациентов с РС, при этом у 72 (18,8%) наблюдались сочетания двух, а у 63 пациентов (16,5%) — трех и более вариантов БС. Невропатические БС отмечались у 92 (24,1%) больных, в том числе центральные невропатические боли — у 46 (12,0%), тригеминальная невралгия — у 6 (1,6%),

синдром Лермитта — у 56 (14,7%) пациента; ноцицептивные скелетно-мышечные БС — у 139 (36,4%), в том числе боли в поясничном и грудном отделах позвоночника — у 94 (24,6%), в шейном отделе — у 70 (18,3%) больных; смешанные БС — у 81 (21,2%), в том числе болезненные мышечные спазмы — у 64 (16,7%), боли при спастичности — у 21 (5,5%) пациентов; первичные головные боли: мигрень — у 34 (8,9%), головные боли напряжения — у 80 (20,9%) больных. Хронические БС в целом значительно чаще наблюдались у женщин, пациентов с более высоким уровнями инвалидизации, инсомнических нарушений, депрессии, личностной тревожности ($p < 0,01$).

Заключение. У пациентов с РС с высокой частотой встречаются хронические БС, патогенетически связанные с основным заболеванием; их раннее выявление и адекватная терапия являются обязательными условиями поддержания качества жизни больных. С учетом тесной связи хронических БС у пациентов с РС с эмоциональными и инсомническими нарушениями, лечение БС, наряду с патогенетически обоснованной анальгетической терапией, должно включать в себя активное применение психотерапии, антидепрессантов, анксиолитиков и методов коррекции инсомний.

* * *

ЛЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА ГЛАТИРАМЕРА АЦЕТАТОМ ВЫЗЫВАЕТ ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК В МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТКАХ КРОВИ

© И.С. Киселев^{1,2}, О.Г. Кулакова^{1,2}, О.А. Батурина³, М.Р. Кабилов³, А.Н. Бойко^{1,4}, О.О. Фаворова^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия;

⁴ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия

Развитие рассеянного склероза (РС) сопровождается значительным изменением профилей метилирования ДНК иммунных клеток крови пациентов. Исследования уровней метилирования ДНК при терапии больных РС иммуномодулирующими препаратами крайне немногочисленны, а для глатирамера ацетата (ГА) ранее не проводились. Проведен полногеномный анализ профилей метилирования ДНК четырех больных РС женщин (средний возраст $31,0 \pm 13,4$ года) трижды: непосредственно перед первым приемом ГА, через $4,2 \pm 0,5$ и через $7,9 \pm 0,5$ мес. после начала лечения. Значимые изменения метилирования ДНК в ходе лечения ГА были выявлены для 14 CpG-сайтов генома. Для всех них наблюдали постепенное повышение уровня метилирования в ходе терапии. Десять из этих выявленных дифференциально метилированных сайтов (ДМС) расположены в области генов *DST*, *CGREF1*, *TMEM134*, *MIR9-3HG*, *COL16A1*, *ATRN*, *ARHGAP12*, *TESK1*, *LDB1* и *SORBS1*, большинство из которых вовлечено в организацию внеклеточного матрикса, взаимодействие различных элементов ци-

тоскелета и межклеточное взаимодействие. Согласно полученным данным о функциональной роли генов, в области которых расположены ДМС, эпигенетический механизм метилирования ДНК может опосредовать терапевтический эффект ГА через ингибирование взаимодействия лейкоцитов с другими клетками и внеклеточным матриксом.

Исследование выполнено в рамках Государственного задания РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России №124020900018-1.

* * *

ПЕРЕХОД РАДИОЛОГИЧЕСКИ ИЗОЛИРОВАННОГО СИНДРОМА В РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ ИЗМЕНЕНИЕМ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТКАХ КРОВИ

© М.С. Козин^{1,2}, М.А. Омарова³, А.Н. Бойко^{1,3}, О.О. Фаворова^{1,2}, О.Г. Кулакова^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия

Радиологически изолированный синдром (РИС) — состояние, диагностируемое по данным МРТ мозга на основании изменений, характерных для рассеянного склероза (РС), при полном отсутствии клинической симптоматики.

Цель исследования. Поиск изменений в транскрипционных профилях, сопровождающих конверсию РИС в РС. В исследование включен 31 пациент с РИС (13 мужчин и 18 женщин). В момент постановки диагноза от каждого из них получен образец мононуклеарных клеток крови (МНК). В ходе дальнейшего прогностического наблюдения у 9 из них в течение полутора лет развился РС. У 4 женщин из их числа МНК собирали повторно, в период ремиссии РС. У этих женщин методом секвенирования РНК провели сравнение профилей транскрипции до и после развития РС. У 40 генов уровень экспрессии в МНК после развития достоверного РС значимо изменился ($\text{adj} < 0,05$, $|\log_2\text{FC}| > 1$). Анализ обогащения этого набора генов участниками путей, описанных в базе Gene Ontology, показал, что среди них избыточно представлены компоненты путей Negative regulation of inflammatory response и Negative regulation of response to external stimulus.

Вывод. Показано, что профили транскрипции МНК изменяются в ходе конверсии РИС в РС, причем снижается экспрессия генов, участвующих в подавлении воспалительных реакций или ответа на внешний стимул. Возможно, повышенная экспрессия этих генов на этапе РИС позволяет замедлять воспалительный процесс, тогда как уменьшение их экспрессии способствует усилению повреждающего действия.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №23-75-01109 (<https://rscf.ru/project/23-75-01109/>).

* * *

ОЦЕНКА ВТОРИЧНОЙ ПРОГРЕССИИ У БОЛЬНЫХ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

© Н.В. Комиссарова, М.К. Мадатова

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

Рассеянный склероз (РС) является второй по частоте причиной инвалидизации лиц молодого возраста после травмы. Примерно 85% пациентов с РС имеют ремиттирующее течение, которое в 1/2 случаев в течение 15–20 лет переходит в неуклонное прогрессирование с сохранением активности или без нее в виде обострений или новых активных очагов. Диагноз вторично-прогрессирующий РС ставится ретроспективно на основании наличия в анамнезе постепенного прогрессирования заболевания за 6–12 мес. после первоначального ремиттирующего течения заболевания. Диагностика ВПРС затруднена отсутствием общепринятых клинических, радиологических, иммунологических или патоморфологических критериев, позволяющих определить, когда именно происходит конверсия ремиттирующего РС (РРС) в ВПРС.

Цель исследования. Выявление у пациентов перехода ремиттирующего рассеянного склероза во вторично-прогрессирующий рассеянный склероз.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 69 пациентов с диагнозом РС, ремиттирующее течение. Задействованы следующие методы: анализ медицинской документации, беседа с пациентами, оценка инвалидизации по шкале EDSS, оценка течения заболевания с использованием цифрового инструмента (MSPRtoDiscuss).

Результаты. В нашем наблюдении большая часть пациентов с ВПРС была молодого возраста. Степень инвалидизации по шкале EDSS выше у пациентов с ВПРС без обострений. Средние сроки перехода РРС в ВПРС составили 5–15 лет.

Заключение. В 40% случаев среди исследуемых пациентов наблюдалось смещение сроков диагностирования ВПРС, запоздалая смена алгоритма лечения или даже отмены получаемой пациентом иммуномодулирующей терапии, так как лишь некоторые препараты, эффективные при РРС, продемонстрировали эффект и при ВПРС с обострениями, и при единичных ВПРС без обострений.

* * *

СРАВНЕНИЕ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА ПО ШКАЛАМ MSSS И ARMSS

© О.Г. Кулакова^{1,2}, М.С. Козин^{1,2}, И.С. Киселев^{1,2}, О.О. Фаворова^{1,2}, А.Н. Бойко¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Для оценки относительной тяжести заболевания используют шкалу тяжести РС (Multiple Sclerosis Severity Score, MSSS) и режес шкалу Age Related Multiple Sclerosis Severity score (ARMSS). В работе проведена сравнительная характеристика тяжести течения РС по этим шкалам

в российской популяции на примере выборки больных из Московского региона. В работу включено 549 пациентов с ремиттирующим РС. Для каждого пациента определено значение тяжести РС по шкалам MSSS и ARMSS до начала терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС) и на фоне лечения ПИТРС (глатирамера ацетат или интерферон-бета), длительность лечения $3,5 \pm 2,7$ года. На фоне лечения значение медианы MSSS значительно уменьшилось ($3,69$ vs $3,17$, $p < 0,0001$), тогда как ARMSS практически не изменилось ($5,02$ vs $4,85$, $p > 0,05$). При анализе распределения пациентов по медианным значениям MSSS и ARMSS до лечения ПИТРС сформированы группы с более мягким и с более тяжелым течением РС. Только около 74% пациентов попали в одинаковые группы по обеим шкалам. Показан умеренный уровень корреляции между баллами, определенными по шкалам MSSS и ARMSS ($r < 0,7$). До начала лечения тяжесть РС значительно отличалась между мужчинами и женщинами по обеим шкалам ($p = 0,030$ и $p = 0,0016$ соответственно), а на фоне лечения эти отличия сохранялись только при использовании ARMSS ($p = 0,0065$).

Вывод. Показатели тяжести РС, оцененные по шкалам MSSS и ARMSS, не полностью идентичны и по-разному учитывают терапевтический эффект лечения ПИТРС. Существование пол-специфических различий в скорости прогрессирования РС следует принимать во внимание при проведении клинических и научных исследований.

Исследование выполнено в рамках Государственного задания РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России №124020900018-1.

* * *

ВАРИАНТЫ ГЕНОВ ИММУННОГО ОТВЕТА КАК МОДИФИКАТОРЫ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

© О.Г. Кулакова^{1,2}, И.С. Киселев^{1,2}, Н.В. Баулина^{1,2}, М.С. Козин^{1,2}, А.Н. Бойко¹, О.О. Фаворова^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Выявление генетических предикторов тяжести РС может помочь объяснить природу этого феномена и способствовать разработке новых инструментов для точного прогнозирования его течения.

Материал и методы. Проведено генетическое ассоциативное исследование носительства вариантов 35 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в генах иммунного ответа с тяжестью РС, оцененной с помощью шкалы тяжести РС MSSS (Multiple Sclerosis Severity Score) в выборке из 548 русских пациентов с ремиттирующим РС, которые ранее не получали иммуномодулирующей терапии. Для увеличения мощности исследования применен мультилокусный анализ. Ассоциацию SNP с тяжестью РС анализировали при двух дихотомических делениях: сравнивали как всех пациентов, разделенных по медиане MSSS ($>3,5$ против $\leq 3,5$), так и группы пациентов с «крайни-

ми» значениями MSSS (>5,0 против <2,5). Для подтверждения полученных результатов проводили регрессионный анализ.

Результаты. Полиморфные варианты в генах *CXCR5*, *EOMES*, *PVT1*, *CD40*, *TNFRSF1A*, *IRF8*, *TYK2* и *TGFB1* были значимо ассоциированы с показателями MSSS в однолокусном ($p=0,086$ — $0,034$) и/или мультилокусном анализе ($p=0,00024$ — $0,0014$) как минимум при одном из дихотомических делений. Эти результаты были подтверждены методом регрессионного анализа.

Вывод. В настоящем исследовании мы обнаружили модифицирующее влияние на тяжесть течения РС полиморфных вариантов ряда генов иммунного ответа, ассоциация которых с риском развития РС была показана ранее в полногеномных исследованиях (GWAS), а также еще нескольких SNP, локализованных в области других генов иммунного ответа.

Исследование выполнено в рамках Государственного задания РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России №124020900018-1.

* * *

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕМИТТИРУЮЩЕГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 65 ЛЕТ

© В.Ю. Лиждвой, С.В. Котов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Минздрава МО, Москва, Россия

В настоящее время в эпидемиологии рассеянного склероза (РС) отмечается увеличение количества пациентов старшей возрастной группы.

Цель исследования. Изучить особенности течения заболевания и тактики терапии пациентов с ремиттирующим РС старшей возрастной группы.

Материал и методы. Работа проведена на базе Центра рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Для получения информации использовались данные амбулаторных карт пациентов.

Результаты. В центре РС МО активно наблюдается 65 пациентов (женщин 55, мужчин 10) старше 65 лет с ремиттирующим РС. Средний возраст пациентов $67,9 \pm 2,7$ года (от 65 до 77 лет). Пациенты имеют легкую степень неврологического дефицита по шкале EDSS $2,5 \pm 0,8$ баллов. Для пациентов исследуемой группы был характерен относительно поздний дебют заболевания ($48 \pm 12,5$ лет). Отмечено, что позднее начало (от 50 до 60 лет) имеют 40%, очень позднее начало 13,8% пациентов. Дебют заболевания после 50 лет чаще был полисимптомным или проявлялся координаторными нарушениями. Для пациентов был характерен низкий уровень обострений ($2,4 \pm 0,9$) за все время наблюдения, при это средняя длительность заболевания составила $19,9 \pm 12$ лет. 91% пациентов получают иммуномодулирующую патогенетическую терапию препаратами с умеренной активностью, из них 32 человека применяют препараты дольше 10 лет. Средняя длительность терапии составляет $10 \pm 4,9$ года. Время после последнего обостре-

ния на терапии $8,8 \pm 4,9$ года. На момент последнего визита в центр РС 5 человек завершили прием ПИТРС, обострений РС после отмены за время наблюдения не отмечалось.

Заключение. Данная группа пациентов имеет относительно благоприятное течение РС, отмечается хорошая переносимость препаратов ПИТРС. Остается актуальным вопрос об необходимости продолжения или отмене ПИТРС в данной возрастной группе пациентов с РС.

* * *

ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЕ НОВООБРАЗОВАНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ: ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

© В.Ю. Лиждвой, С.В. Котов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Минздрава МО, Москва, Россия

Возможно сочетание РС и злокачественного новообразования (ЗНО) у одного пациента и перед ним встает вопрос об необходимости коррективки патогенетической терапии РС. Согласно инструкциям по медицинскому применению лекарственных препаратов, ПИТРС с умеренной активностью возможно продолжить у пациента с выявленным ЗНО, в то время как высокоактивные ПИТРС противопоказаны при активном онкопроцессе. Также необходимо учитывать сопутствующее лечение, назначенное онкологом и целесообразность совместной терапии.

Клинический пример. Пациентка Д, 56 лет, болеет РС с ремиттирующим высокоактивным течением на протяжении 22-х лет, имеет умеренно выраженный неврологический дефицит (шкала EDSS 3,0 балла). ПИТРС 1 линии получала с 3-го года заболевания (интерферон бета 1б 250 мкг, затем глатирамера ацетат 20 мг). С 2023 г. в связи с сохраняющейся активностью демиелинизирующего процесса назначен ПИТРС 2 линии (окрелизумаб 600 мг). В октябре 2024 г. был диагностирован рак молочной железы cT3N1aM0G2, по поводу которого назначено противоопухолевое гормональное средство, селективный нестероидный ингибитор ароматазы анастрозол 1 мг с последующим рассмотрением возможности хирургического лечения при положительной динамике. Неврологом центра РС рекомендована отмена ПИТРС 2-й линии и назначение терифлуномида 14 мг (от инъекционных ПИТРС пациентка категорически отказалась в связи с плохой переносимостью в анамнезе) с возможной отменой терапии в случае назначения цитостатиков.

Вывод. Выбор тактики ведения пациентов с РС при выявленном активном ЗНО является сложной задачей, которая решается совместно с онкологом и обязательно пересматривается при изменении состояния пациента.

* * *

РОЛЬ 5-НТ_{2B}-РЕЦЕПТОРОВ СЕРТОНИНА В МОДУЛИРУЮЩЕМ ВЛИЯНИИ ФЛУОКСЕТИНА НА ИММУНОПАТОГЕНЕЗ РАССЕЙННОГО СКЛЕРОЗА

© А.В. Лопатина^{1, 2}, Н.Е. Муругина³, В.В. Муругин, М.В. Пашенков³, М.В. Мельников¹⁻³

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

³ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

Установлено, что селективный ингибитор обратного захвата серотонина флуоксетин обладает противовоспалительным эффектом при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЭАЭ) и при рассеянном склерозе (РС).

Цель исследования. Изучить роль 5-НТ_{2B}-рецепторов серотонина (5-НТ_{2B}R) в модулирующем влиянии флуоксетина на индуцируемый макрофагами (МФ) Th17-иммунный ответ, который играет важную патогенетическую роль при РС.

Материал и методы. Обследовано 26 больных ремиттирующим (РРС) и 25 здоровых доноров. Оценивали влияние флуоксетина на продукцию стимулированными МФ интерлейкина-6 (ИЛ-6) и ИЛ-1β, а также на уровень экспрессии в МФ мРНК этих цитокинов. Кроме того, изучали влияние флуоксетина на способность МФ индуцировать продукцию ИЛ-17 и ИФН-γ аутологичными CD4⁺ клетками больных РС и здоровых доноров. Также исследовали участие 5-НТ_{2B}R в модулирующем влиянии флуоксетина на МФ, а также собственно участие 5-НТ_{2B}R в модуляции функций МФ.

Результаты. Продукция цитокинов МФ, а также CD4⁺ Т-клетками была сопоставима между группами. Флуоксетин подавлял продукцию ИЛ-6 и ИЛ-1β, а также экспрессию мРНК цитокинов в МФ в обеих группах. Кроме того, флуоксетин снижал способность МФ индуцировать продукцию ИЛ-17 и ИФН-γ CD4⁺ Т-клетками в обеих группах. Этот эффект блокировался антагонистом или моноклональным антителом к 5-НТ_{2B}R. При этом собственно блокада 5-НТ_{2B}R на МФ (без флуоксетина) не влияла на функции МФ ни в одной из групп, тогда как активация 5-НТ_{2B}R подавляла продукцию цитокинов МФ, а также способность МФ активировать CD4⁺ Т-клетки.

Заключение. Флуоксетин оказывает противовоспалительный эффект на функции МФ при РС путем воздействия на 5-НТ_{2B}R, что позволяет исследовать флуоксетин в качестве добавочной патогенетической терапии РРС, а 5-НТ_{2B}R в качестве потенциальной дополнительной терапевтической мишени.

* * *

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИАСТЕНИИ В АЛТАЙСКОМ КРАЕ

© Е.А. Лунева¹, К.В. Лунев², И.В. Смагина²

¹ООО «ПРОФИМЕД», Сибирский медицинский центр, Барнаул, Россия;

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

Миастения gravis (МГ) — иммуноопосредованное заболевание, в основе которого лежит снижение функциональной активности никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (АХР) скелетных мышц и структурное изменение концевой пластинки синапса вследствие воздействия различных аутоантител. На территории Алтайского края ранее не проводилось эпидемиологических исследований миастении.

Цель исследования. Провести анализ эпидемиологических и клинических характеристик миастении в Алтайском крае.

Материал. В исследовании приняли участие 122 пациента с верифицированным диагнозом миастения гравис, проживающие на территории Алтайского края (АК).

Результаты. Исследуемая группа пациентов составляет 14–28% от предполагаемого числа больных МГ в АК. В целом в группе преобладают пациенты с поздним дебютом заболевания (71 человек против 51). Выявлено преобладание женщин в группе с ранним началом заболевания, тогда как в группе с поздним дебютом соотношение мужчин и женщин выравнивается. Особенностью клинического течения МГ в АК можно считать выявление двух пиков возраста дебюта заболевания у женщин, чего не наблюдалось в группе мужчин. В исследуемой группе чаще встречалась генерализованная форма (88,5% миастении, дебют заболевания у большинства пациентов начинался со слабости наружных мышц глаз (61%). У большинства пациентов миастения ассоциировалась с антителами к рецептору ацетилхолина (91%), но отмечались и серонегативные случаи. Установлена более редкая частота выявления патологии тимуса. Проведен анализ факторов, предшествовавших дебюту миастении, среди которых самым частым являлись: принесенный острый стресс (30%) и вирусные инфекции (18%). Описанные клиничко-эпидемиологические особенности миастении в Алтайском крае являются научной базой для дальнейшего изучения, позволят уточнить региональные особенности факторов риска развития и течения заболевания и послужат научной базой для организации специализированной помощи в регионе.

* * *

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ РАССЕЙННОМ СКЛЕРОЗЕ

© В.А. Малько, Г.Н. Бисага, Т.В. Шукина, А.М. Малкова, А.Ю. Дадацкий, Е.А. Садовничук, Лепехина А.С., М.В. Лукин, Н.В. Дрягина, А.Ю. Ефимцев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

У пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза (РРС) важно определение объективных маркеров перехода во вторично-прогрессирующее течение (ВПРС), поэтому целью исследования было создание прогностической модели на основе интеграции клинических данных, оптической когерентной томографии (ОКТ), магнитно-резонансной морфометрии (МР-морфометрии) и лабораторных маркеров.

Материал и методы. В исследование включено 100 пациентов с РС: 80 с РРС, 20 с прогрессирующим РС (ПРС)

(из них 8 с ППРС и 12 с ВПРС). У всех пациентов выполнена ОКТ (аппарат TOPCON 3D-ОСТ 2000) и методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови оценен уровень лабораторных маркеров: легких цепей нейрофиламентов (NFL), фосфорилированных тяжелых цепей (pNFH), глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP). МР-морфометрия выполнена на 3.0 Тл аппарате (последовательности T2 blade, T2 tirm, MPRAGE), анализ в VolBrain проведен 93 пациентам из 100. Модель разработана на основе машинного обучения (XGBoost, SMOTE, нейронные сети).

Результаты. Можно предположить прогрессирование РС при объеме подмозолистого поля менее 0,208% с чувствительностью 64,71% и специфичностью 75,0% (ДИ 64,22—83,37%), при объеме серого вещества менее 52,38% с чувствительностью 77,63% и специфичностью 64,71% (ДИ 41,30—82,69%). У пациентов с ПРС выявлена более выраженная дегенерация макулярной и перипапиллярной области сетчатки в нижних квадрантах ($p=0,04$). Чувствительность и специфичность лабораторных маркеров в сыворотке крови оказались недостаточными, отмечалась тенденция к повышению GFAP при ПРС (3,36 vs 1,6 нг/мл, $p=0,08$). Точность модели достигает 100% при использовании комбинаций МР-морфометрии и клинических данных (ROC AUC 1, accuracy 1) и ОКТ и клинических данных (ROC AUC 1, accuracy 1). Протестировать модель можно на сайте <http://sclerosispro.tilda.ws>

Заключение. Прогностическая модель на основе машинного обучения с использованием клинических данных ОКТ позволяет с высокой точностью оценивать риск прогрессирования у пациентов с РС, оптимизируя затраты на диагностику.

Источник финансирования: грант РНФ No 23-25-00419.

* * *

ПРОБЛЕМА РЕБАУНД-ЭФФЕКТА ПРИ СМЕНЕ ПИТРС У ДЕТЕЙ

© М.О. Мосина, О.В. Быкова, Т.Т. Батышева

ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Ребаунд-эффект после отмены иммуномодулирующей терапии у детей с рассеянным склерозом (РС) представляет собой серьезную проблему в педиатрической практике. Для минимизации риска развития ребаунд-эффекта необходимо соблюдать стратегию, включающую постепенную отмену препарата, МРТ-мониторинг и готовность к проведению «мостовой» терапии. У детей этот эффект особенно заметен при отмене финголимода (препарата, воздействующего на S1P-рецепторы) и требует специализированных мер профилактики и лечения. Патогенез ребаунд-эффекта, возникающего после прекращения приема финголимода, связан с резкой отменой препарата, что приводит к массивному высвобождению лимфоцитов из лимфатических узлов и, как следствие, к значительному усилению аутоиммунной агрессии против центральной нервной системы (ЦНС). Согласно данным клинического исследования PARADIGMS Extension study (2023), проведенного на 107 детях, частота ребаунд-эффекта варьирует от 15 до 30%. Клинически ре-

баунд-эффект проявляется обострением неврологических симптомов и появлением новых активных очагов на МРТ. Анализ ЦСЖ: плеоцитоз и олигоклональные полосы IgG. Критерии ребаунда включают ухудшение состояния в течение полугода после прекращения приема препарата, выявление новых очагов на МРТ и отсутствие других провоцирующих факторов, таких как инфекции. Для профилактики и лечения ребаунд-эффекта применяются: **А.** Постепенное прекращение приема финголимода: снижение дозы до 0,5 мг, затем до 0,25 мг в сутки в течение 2—4 недель, после чего препарат полностью отменяется. Во время отмены проводится мониторинг, включающий МРТ на 4-й и 12-й неделях, еженедельные клинические осмотры в течение 1—2 мес., а также контроль уровня лимфоцитов и печеночных ферментов до их нормализации. **В.** «Мостовая» терапия: при первых признаках реактивации применяется пульс-терапия метилпреднизолоном (1 г/сут внутривенно в течение 3—5 дней) и ранний переход на альтернативную терапию, например, окрелизумаб (начало через 8—12 недель) или натализумаб (при JCV-отрицательном статусе). **С.** Экспериментальные подходы: рассматривается возможность применения краткого курса ритуксимаба для подавления активности В-клеток. Прогноз без лечения неблагоприятный: риск стойкой инвалидизации (увеличение EDSS на ≥ 2 балла у 40% детей). Своевременное лечение позволяет стабилизировать состояние у 85% пациентов в течение 6 мес. Ключевыми предикторами неблагоприятного исхода являются появление 10 и более новых очагов на МРТ и наличие стволовых нарушений в начале ребаунда.

Заключение. Ребаунд-эффект после отмены финголимода представляет собой серьезную проблему в педиатрической практике РС.

* * *

АНАЛИЗ ДАННЫХ РЕГИСТРА ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ПО СОСТОЯНИЮ НА ДЕКАБРЬ 2024 ГОДА

© Е.В. Мухина, М.В. Пантелеева

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» МЗ МО, Москва, Россия

Рассеянный склероз диагностируется не менее чем у 30 тыс. детей в возрасте до 18 лет, что составляет около 1,5% от общего числа пациентов с РС. Однако точное количество детей с РС сложно определить из-за их перехода во взрослую возрастную группу. Подсчет количества детей с РС затруднителен, так как дети становятся взрослыми, что нередко приводит к путанице в статистических данных.

Цель исследования. Изучить распространенность и терапию РС в детской популяции Московской области.

Материал и методы. Проведено обследование 30 пациентов в возрасте от 7 до 17 лет с диагнозом РС, проживающих в Московской области. Методы исследования включали сбор анамнестических данных, оценку неврологического статуса, нейровизуализацию и лабораторные методы диагностики.

Результаты. Среди пациентов с РС 21 человек (70,0%) — девочки в возрасте от 8 до 17 лет. Средний возраст дебю-

та заболевания у них составляет 12,6 года, а средний стаж болезни — 2,8 года. Еще 9 человек (30,0%) — мальчики в возрасте от 14 до 17 лет. Средний возраст дебюта у них — 14,9 года, а средний стаж болезни — 1,6 года. Заболеваемость РС в Московской области составляет 1,70 на 100 тыс. детского населения или 0,34 на 100 тыс. населения региона. Согласно регистру пациентов детского возраста Московской области с РС, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, назначаются следующим образом: интерферон бета-1а — 70,0% (21 чел.); финголимод — 10,0% (3 чел.); моноклональные антитела — 13,3% (4 чел.); глатирамера ацетат — 6,7% (2 чел.).

* * *

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ В ПЕРИОД С 2016 ПО 2024 Г.

© Е.В. Мухина, М.В. Пантелеева

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» МЗ МО, Москва, Россия

Частота ДЗ ЦНС среди детей и подростков варьирует в диапазоне от 0,6 до 1,66 случаев на 100 тыс. детского населения ежегодно. Возрастает число редких форм ДЗ ЦНС, что требует проведения высокоспециализированной диагностики и применения современных методов верификации.

Цель исследования. Изучить структуру ДЗ ЦНС и дифференциальную диагностику в детской популяции Московской области в период с 2016 по 2024 г.

Материал и методы. В период с 2016 по 2024 г. проведено обследование 164 пациентов детского возраста с направительным диагнозом ДЗ ЦНС. Методы исследования включали тщательный сбор анамнестических данных, оценку неврологического статуса, нейровизуализацию и лабораторные методы диагностики.

Результаты. В результате проведенного комплексного обследования пациенты были разделены на 2 группы. В 1 группу вошло 49 пациентов с неподтвержденным ДЗ ЦНС; 2 группа — 115 пациентов с подтвержденным ДЗ ЦНС. В 1 группе, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, преобладали следующие заболевания: последствия перинатального поражения с очагами измененной плотности вещества головного мозга, соответствующие постгипоксическим изменениям 77,6% (38 чел.), следствия перенесенного инфекционного процесса — 10,2% (5 чел.), редкие генетические заболевания — 6,1% (3 чел.), новообразования — 6,1% (3 чел.). Во 2 группе были верифицированы следующие нозологии: РС — 85,2% (98 чел.), ретроульбарный неврит — 7,0% (8 чел.), расстройства спектра нейрооптикомиелита — 2,6% (3 чел.), MOG-IgG-ассоциированный энцефаломиелит — 2,6% (3 чел.), ОРЭМ -2,6% (3 чел.).

Заключение. Несмотря на разнообразие состояний, сходных по клинической картине, использование современных диагностических подходов позволило не только исключить эти заболевания из общей группы, но и определить нозологические единицы среди выявленных ДЗ ЦНС,

что приводит к своевременному назначению патогенетической терапии в зависимости от верифицированной нозологической формы.

* * *

СТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ РЕГИСТРА ПАЦИЕНТОВ С ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ПО СОСТОЯНИЮ НА ДЕКАБРЬ 2024 ГОДА

© Е.В. Мухина, М.В. Пантелеева

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» МЗ МО, Москва, Россия

Цель исследования. Изучить распространенность и структуру ДЗ ЦНС в детской популяции Московской области.

Материал и методы. Проведено обследование 53 пациентов в возрасте от 7 до 17 лет с диагнозом демиелинизирующее заболевание ЦНС, проживающих в Московской области. Методы исследования включали сбор анамнестических данных, оценку неврологического статуса, нейровизуализацию и лабораторные методы диагностики.

Результаты. На декабрь 2024 г. в Московской области зарегистрировано 53 случая демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) у детей. Из них 75,5% составляют девочки в возрасте от 7 до 17 лет, а 24,5% — мальчики в возрасте от 14 до 17 лет. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что заболеваемость этой патологией среди детского населения составляет 3,0 случая на 100 тыс. детей, что эквивалентно 0,6 случая на 100 тыс. жителей Московской области. Большинство пациентов, представленных в исследовании, — это дети с диагнозом «рассеянный склероз», их всего 30 человек (56,6%). У трех пациентов (5,7%) диагностирован MOG-IgG-ассоциированный энцефаломиелит. Остальные 20 детей (37,7%) находятся на этапе дифференциальной диагностики.

Заключение. Основываясь на данных, полученных в ходе исследования, можно сделать вывод, что распространенность демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы в Московской области составляет 3,0 на 100 тыс. детского населения и 0,6 на 100 тыс. населения Московской области в целом по состоянию на декабрь 2024 г. Среди этих заболеваний лидирующую позицию занимает РС, что составляет 56,6% из всех случаев ДЗ ЦНС в детской популяции Московской области.

* * *

АУТОИММУННЫЕ ЭНЦЕФАЛИТЫ: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ, ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ИСХОД

© Ш.Р. Набиев, С.А. Джуккаева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Выявляемость аутоиммунных энцефалитов (АЭ) в настоящее время растет во всем мире. АЭ могут быть ассоциированы с аутоантителами к различным нейрональным и глиальным антигенам.

Цель исследования. Оценить влияние аутоантител, ассоциированных аутоиммунных заболеваний (АИЗ) и терапевтических подходов на исходы АЭ.

Материал и методы. Обследованы 18 пациентов с диагнозом АЭ, из них 13 женщин (72,2%), 5 мужчин (27,8%). Всем пациентам выполнялось исследование сыворотки крови на антинейрональные антитела к внутриклеточным антигенам (сыворотка крови) и антитела к поверхностным нейрональным антигенам (сыворотка и цереброспинальная жидкость). Также всем пациентам выполнялись КТ органов грудной, брюшной полости и полости малого таза с контрастным усилением для исключения новообразований.

Результаты. Средний возраст обследованных на момент госпитализации составил 45 лет. Медиана наблюдения составила 1,5 года. У 4 пациентов (22,2%) выявлены антитела к GAD65, у 3 пациентов (16,7%) — антитела к NMDA-рецептору. По одному выявленному случаю было со следующими антителами: GFAP, CV2/CRMP5, Ma2, AMPA, тиреопероксидаза (случай энцефалопатии Хашимото). Еще в одном случае были обнаружены антитела к двум антигенам: NMDA и GABA/b-рецепторам. Пять случаев (27,8%) были серонегативными. Пять случаев АЭ (27,8%) были ассоциированы с новообразованиями: лимфома Ходжкина (Ma2), тимомы (CV2/CRMP5), тератома средостения (AMPA), рак молочной железы (серонегативный АЭ), мелкоклеточный рак легкого (серонегативный АЭ). У 8 пациентов (44,4%) встречались другие АИЗ: 7 пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, 1 пациентка с сахарным диабетом 1 типа. Семнадцать пациентов (94,4%) получили иммунотерапию, из них 15 (83,3%) получили 2 линии иммунотерапии АЭ. При раннем начале иммунотерапии (<1 мес. от дебюта) медиана по шкале Рэнкин (ШР) составила 1 балл, при позднем (>1 мес.) — 2 балла. Медиана по ШР у пациентов с новообразованиями составила 3 балла, у пациентов с другими АИЗ — 1,5, у пациентов без этих ассоциаций — 1 балл.

Заключение. При АЭ опухоли и, в меньшей степени, сопутствующие АИЗ ассоциированы с худшими исходами. Ранняя комбинированная иммунотерапия ассоциирована с улучшением прогноза при этих заболеваниях.

* * *

ПРИМЕНЕНИЕ САТРАЛИЗУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С ЗСОНМ. (ОПЫТ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ)

© Е.С. Новикова, С.В. Котов, А.С. Котов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» МЗ МО, Москва, Россия

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность применения сатрализумаба у взрослых пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) в Московской области.

Материал. В исследование, носившее проспективный характер, включено 10 пациентов с ЗСОНМ с наличием антител к аквапорины-4 (9 женщин и 1 мужчина) в возрасте

от 32 лет до 61 года, получавших терапию сатрализумабом в 2022—2025 гг.

Результаты и обсуждение. Средний возраст пациентов, получающих терапию сатрализумабом, составил $46,5 \pm 10,2$ года (при среднем возрасте начала заболевания $39,5 \pm 12,3$ года), средняя длительность терапии $12,3 \pm 10,1$ мес. Медиана EDSS 4,0 [2,5; 6,3] балла. Пять пациентов из группы были терапевтически наивными, 2 пациента переведены на лечение ингибитором интерлейкина-6 (ИЛ-6) из-за недостаточной эффективности предшествующей терапии ритуксимабом, у 1 пациента смена препарата вследствие нежелательных явлений на фоне приема азатиоприна и еще 2 пациента переведены по причине невозможности дальнейшего получения анти-В-клеточной терапии. На фоне лечения ингибитором ИЛ-6 у 7 пациентов сохранялась стойкая ремиссия заболевания. Обострение зафиксировано у 3 человек, при этом все эпизоды развились до достижения полного эффекта действия препарата (через 3 и 4 мес. после начала терапии) и не привели к увеличению балла EDSS. Также отмечен ряд нежелательных явлений (НЯ) у 4 из 10 пациентов: гематологические нарушения (нейтропения, тромбоцитопения), повышение уровня печеночных ферментов и абдоминальный болевой синдром. Большинство НЯ были легкой или умеренной степени тяжести, однократно зафиксирована нейтропения 4 степени, которая носила транзиторный характер и не была подтверждена при повторном исследовании, ни одно НЯ не потребовало приостановления или отмены терапии.

Заключение. Полученные данные демонстрируют перспективность применения сатрализумаба в терапии ЗСОНМ у взрослых пациентов, но при обязательном динамическом контроле возможного развития нежелательных явлений.

* * *

ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ ПИТРС У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОАКТИВНЫМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ: НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

© О.В. Переверзева, А.Г. Буянк, Чернуха Т.Н., О.В. Линник, Н.В. Маковская, Р.И. Мельников, Т.Г. Мурашкевич, Г.И. Наумова, О.Г. Устинова

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Республика Беларусь

Особенности течения заболевания у пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом (ВАРС) и частое несоблюдения критериев NEDA-3 на терапии, определяют необходимость переключения на другие высокоэффективные препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС). С 2023 г. в Республике Беларусь появилась возможность назначения пациентам с ВАРС препарата кладрибин в качестве терапии иммунореконституции.

Цель исследования. Проанализировать особенности переключения с ПИТРС второй линии на препарат кладрибин у пациентов с ВАРС в Республике Беларусь.

Материал. В открытое проспективное наблюдательное исследование включено 33 пациента с РС, которым был назначен препарат кладрибин. Все пациенты были женского пола, в возрасте 27,0 [95% ДИ 25,0; 30,0] лет, с длительностью заболевания 8,0 [95% ДИ 6,2; 10,9] лет, с EDSS 1,5 [95% ДИ 1,5; 2,4] балла на момент инициации терапии.

Среди пациенток, включенных в исследование, 4 пациентки (12,1%) были наивными, 29 пациенток (87,9%) ранее получали другие ПИТРС (интерферон бета-1а, глатирамера ацетат, интерферон бета-1b, финголимод, офатумумаб). 10 пациенток к настоящему времени прошли полный курс лечения.

Результаты и обсуждение. У 9 пациенток предшествующим ПИТРС был препарат финголимод. При этом после инициации терапии кладрибином клинические обострения развились только у трех (9,0%) пациенток из 9: у двух по одному обострению спустя 1 мес. после инициации терапии, у 1 пациентки — 2 обострения (одно спустя 1 мес., второе спустя 2 мес. от начала терапии кладрибином). Все 3 пациентки были переключены с терапии препаратом финголимод ввиду следующих причин: несоблюдения критериев эффективности и безопасности, а также планирования беременности в ближайшие 2 года. Обострения заболевания на фоне терапии кладрибином купировались назначением пульс-терапии глюкокортикостероидами. У одной из пациенток во время терапии кладрибином и после завершения курса лечения сохраняется стойкая радиологическая активность в виде наличия очагов накопления контрастного вещества, что требует дальнейшего наблюдения и вероятного рассмотрения вопроса о смене ПИТРС.

Заключение. Клинические обострения заболевания, в особенности развившиеся в течение трех месяцев первого года терапии кладрибином, могут быть следствием неполного иммунологического эффекта препарата в начале лечения. Согласно существующим рекомендациям, возможно назначение краткосрочной терапии системными кортикостероидами. Зафиксированные обострения во время проводимой терапии у пациенток исследуемой группы, вероятно, можно объяснить развитием ребаунд-феномена, наблюдаемого в случае отмены препарата финголимод, что требует разработки дополнительной стратегии переключения на терапию кладрибином для минимизации рисков обострений.

* * *

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С АТАКОЙ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

© О.В. Полянская, Е.Т. Мустафаева

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

Цель исследования. Изучить особенности регуляции функций вегетативной нервной системы у больных с РС путем оценки вариабельности сердечного ритма (ВСР), в т.ч. в зависимости от типа течения заболевания.

Материал и методы. Обследовано 35 пациентов с РС в возрасте от 19 до 51 года, госпитализированных по поводу атаки РС; 21 пациент с ремиттирующим типом течения (РРС), 4 — со вторично-прогредиентным (ВПРС). Мужчин — 3, женщин — 32, медиана возраста — 35 лет, 25-й и 75-й перцентили — 6 и 45 лет соответственно. Для контроля обследовано 17 здоровых лиц в возрасте от 18 до 35 лет. Для оценки ВСР проводилась регистрация 5-минутных записей ЭКГ в покое прибором ВНС-Микро в соответствии с международными стандартами. Изучались показатели: SDNN, RMSSD, pNN50,

TP, VLF%, LF%, HF%, LF/HF, SI. Далее указаны только статистически значимые различия, $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Молодые пациенты до 35 лет с обострением РС (18 человек) отличаются от здоровых лиц до 35 лет сниженными показателями ВСР: медиана и 25-й и 75-й перцентили для SDNN (мощность всех вегетативных влияний) составили 46 мс (26; 56) для РС и 68 мс (57; 94) для здоровых; RMSSD (активность парасимпатического звена) 29 мс (20; 38) и 59 мс (44; 91) соответственно; pNN50 (соотношение активности парасимпатического и симпатического звеньев) 6% (1,2; 15,6) и 30,3% (22,6; 60,5); TP (мощность нейрогуморальных влияний) 2400 мс² (863; 3192) и 6309 мс² (3685; 8888); SI (степень преобладания центральных механизмов регуляции над автономными) 120 (75; 225) и 49 (23,6; 60,5). Для пациентов с РС характерно снижение ВСР: pNN50% у пациентов с РРС составил 1,65 (0,5; 15,3), с ВПРС — 0 (0; 0,43), HF% (уровень активности парасимпатического звена) 17,3% (9,3; 29,5) против 7,8% (3,5; 8,8), LF/HF (симптовагальный баланс) 1,9 (1,0; 3,2) и 4,4 (3,8; 4,7) соответственно.

Заключение. Пациенты с обострением РС характеризуются низким уровнем ВСР в целом, особенно парасимпатического звена, по сравнению со здоровыми. У пациентов с РРС более сохранены и сбалансированы механизмы вегетативной регуляции по сравнению с пациентами с ВПРС, для которых характерна выраженная симпатикотония.

* * *

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО РАССЕЯННОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА

© Г.И. Садекова^{1,2}, М.С. Козин^{2,3}, О.Г. Кулакова^{2,3}, А.Н. Бойко^{1,2}

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) — редкое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся обширным воспалением головного и спинного мозга, клинически проявляющееся мультифокальными неврологическими симптомами, и сопровождающееся мультифокальной демиелинизацией с поражением белого вещества. Показано участие аллелей главного комплекса гистосовместимости (HLA) у пациентов с воспалительными демиелинизирующими заболеваниями (ВДЗ) ЦНС. Обнаружено, что аллели HLA-DRB1*15:01/*16:02 определялись только у пациентов с ОРЭМ, что клинически классифицировано как фактор риска развития РС в последующем. Транскриптомные исследования применительно к ОРЭМ показали, что в мононуклеарных клетках пациентов с демиелинизирующим заболеванием ЦНС, ассоциированным с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ-ассоциированным демиелинизирующим заболеванием), экспрессия HLA-DRA была значительно ниже по сравнению со здоровыми контролями, и снижение

уровня экспрессии HLA-DRA коррелировало с монофазным течением заболевания и увеличением объема мозга.

Вывод. Данные, полученные в ходе проведенных исследований, свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения экспрессии генов при ОРЭМ, при условии анализа гомогенной выборки больных и желательности с использованием методов полнотранскрипционного профилирования, без ограничений, налагаемых подходом «ген-кандидат».

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, грант №25-25-00250, <https://rscf.ru/project/25-25-00250/>.

* * *

КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ: ОЦЕНКА И СОХРАНЕНИЕ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА

© С.А. Сиверцева, К.С. Анфилофьева

Тюменский областной Центр аутоиммунных заболеваний нервной системы, Тюмень, Россия

Современный подход к лечению РС предполагает сочетание медикаментозной терапии с инновационными реабилитационными технологиями, включая этапные, дистанционные и домашние программы. Важным оценочным критерием служит «реабилитационный потенциал» — прогнозируемый уровень восстановления функций с учетом патогенеза заболевания и индивидуальных компенсаторных возможностей пациента.

Цель исследования. Оценить динамику восстановления функциональных возможностей (реабилитационный потенциал) у пациентов с прогрессирующим течением РС при применении комплексной многоэтапной реабилитационной программы.

Материал и методы. Исследование представляет собой одноцентровое клиническое рандомизированное наблюдение. Пациенты основной группы ($n=60$) получали трехэтапную реабилитацию — стационарную (10 дней), телереабилитацию (10 занятий) и домашнюю реабилитацию под контролем врача. Пациенты контрольной группы ($n=60$) получали стандартную терапию. Пациенты были осмотрены 3 раза — в начале исследования, через 12 и 24 недели соответственно. Кроме стандартного неврологического осмотра и оценки по шкале EDSS, были использованы следующие шкалы: Berg Balance Scale, T25-FW, тест 6-минутной ходьбы, опросник Бека, CCRS, шкала Бартел, шкала Рэнкина, шкала Ривермида.

Результаты. Была проведена комплексная оценка реабилитационного потенциала у пациентов с прогрессирующими формами РС после многоэтапной реабилитации. Разработаны практические рекомендации по сохранению реабилитационного потенциала у пациентов с прогрессирующим РС.

Заключение. Применение непрерывной реабилитационной программы показывает комплексный эффект, включающий замедление прогрессирования заболевания, сохранение восстановительного потенциала и повышение приверженности пациентов к реабилитационному процессу.

* * *

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ ПРИ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ, ИЗМЕНЯЮЩИМИ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (ПИТРС)

© С.А. Сиверцева, А.В. Зотова, О.Ю. Новикова

Тюменский областной Центр аутоиммунных заболеваний нервной системы, Тюмень, Россия

В клинической практике ведения пациентов с РС на первый план выходит вопрос онкологической безопасности длительной иммуномодулирующей терапии. Особую настороженность вызывает кумулятивный риск у пациентов, получающих лечение в течение многих лет: по данным метаанализа, опубликованного в 2025г., каждый 25-й пациент (3,8%) сталкивается с онкологическим диагнозом. Примечательно, что профиль опухолей (рак груди, кожные новообразования) соответствует известным паттернам иммуносупрессион-ассоциированного канцерогенеза. Эти наблюдения подчеркивают необходимость разработки персонализированных алгоритмов мониторинга для пациентов, длительно получающих ПИТРС.

Цель исследования. Оценить частоту, спектр и возможные факторы риска развития онкологических заболеваний у пациентов с РС на фоне терапии ПИТРС с учетом длительности лечения и типа применяемых препаратов.

Материалы и результаты. Были проанализированы 13 случаев развития онкологических заболеваний у пациентов с РС. Среди группы исследуемых большая часть была женщины (9 чел.). Средний возраст на момент диагностики онкологического заболевания составил $44,7 \pm 14,1$ года. Подавляющее большинство (9 из 11) пациентов, получавших ПИТРС, принимали препараты первой линии, тогда как оставшиеся двое — второй линии. Средняя длительность приема терапии ПИТРС составила 8,2 года ($\pm 4,7$). Среди выявленных злокачественных новообразований преобладали опухоли ЖКТ ($n=3$) и заболевания системы крови ($n=2$); также зарегистрированы единичные случаи рака молочной железы, меланомы, рака яичка и канцероматоза неуточненного происхождения. У двух пациентов с РС, не получавших терапию ПИТРС, был диагностирован рак щитовидной железы.

Заключение. Развитие онкологических заболеваний у пациентов с РС, получающих терапию ПИТРС, обусловлено комплексом факторов, что требует проведения дальнейших исследований для разработки эффективных профилактических мер и персонализированных подходов к лечению.

* * *

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ЛЮДЕЙ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ НА ТРУДОВУЮ ЗАНЯТОСТЬ

© С.А. Сиверцева, А.В. Зотова

Тюменский областной Центр аутоиммунных заболеваний нервной системы, Тюмень, Россия

Выраженная инвалидизация при РС ($EDSS \geq 6,0$) существенно ограничивает трудовую деятельность, тогда как влияние умеренных функциональных нарушений ($EDSS 3,0—5,5$) на профессиональную адаптацию изучено недо-

статочно. Особый интерес представляют когнитивные дисфункции, которые даже при сохранном неврологическом статусе могут значительно снижать трудоспособность. Показатели занятости среди пациентов с РС на 15–30% ниже, а уровень доходов существенно меньше по сравнению с общей популяцией. При изолированных когнитивных нарушениях (так называемый «когнитивный вариант РС») профессиональная дезадаптация может развиваться даже при отсутствии выраженных физических ограничений.

Цель исследования. Оценить влияние когнитивных нарушений на трудоустройство пациентов с РС с низким и средним уровнем инвалидизации (EDSS ≤ 6), с учетом социально-демографических и клинических факторов.

Материал и методы. Проанализированы социально-демографические факторы, которые могли оказать влияние на трудоустройство. Группа состояла из 66 пациентов с достоверным диагнозом РС, из них 36 женщин и 30 мужчин. Средний возраст составил 42,2 ($\pm 9,92$) года. Средний балл по шкале EDSS 4,69 ($\pm 1,25$) балла. Высшее образование было у 40 человек (61%). На момент проведения опроса официальное трудоустройство имели лишь 27 человек (41,5%). При анализе результатов МОСА-теста статистически достоверных различий между группами работающих и не работающих пациентов не выявлено. Средний результат теста SD-MT работающих пациентов составил 41,85 ($\pm 12,6$) баллов, тогда как неработающих 40,68 ($\pm 10,14$) баллов. Выявленные различия так же не достигали статической значимости.

Заключение. Несмотря на отсутствие значимых результатов в текущем исследовании, его проведение представляет собой важный шаг в понимании механизмов влияния РС на трудоспособность пациентов и разработке эффективных стратегий поддержки пациентов.

* * *

ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ (ЛО)

© Е.А. Скорнякова, А.Г. Заславский

ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Изучение эпидемиологических характеристик РС в Ленинградской области в динамике.

Материал и методы. Проанализировали и сравнили некоторые демографические показатели заболеваемости РС в ЛО за 2 периода по 15 лет с 1995–2009 гг. (1 группа) и в 2010–2023 гг. (2 группа). В исследование были включены только больные, родившиеся в ЛО.

Результаты. В 1 группу вошло 653 больных (459 женщин и 194 мужчин, соотношение ж/м — 2,4). Вторую группу составило 728 человек (478 женщин и 250 мужчин, соотношение ж/м — 1,9). Т.о., заболеваемость во 2 группе увеличилась на 11,5%. В 1 группе заболевших младше 20 лет было 94 чел., во 2 — 60. В 1 группе в диапазоне 20–29 лет было 204, во 2 группе — 241 больной. В 30–39 лет заболело 180 человек в 1 группе и 189 во 2-й. В 40–49 лет заболели 132 в 1 группе и 147 — во 2-й. Заболевших в 50–59 лет было 42 в 1 группе и 74 — во 2-й. В 60–69 лет в 1 группе заболел

только 1 пациент и гораздо больше — 17 во 2 группе. Если укрупнить группы — до и после 40 лет, то в 1 группе до 40 лет заболело 478, во второй примерно так же — 490. А вот после 40 лет в первой группе заболело 175, во второй группе на 36% больше — 238 человек. Обращает внимание и увеличение доли мужчин среди заболевших РС во второй группе.

Обсуждение. Число заболевших РС во второй группе увеличилось на 11,5%, а число жителей ЛО по официальной статистике с 2002 по 2021 г. увеличилось на 17% с 1 669 000 до 2 001 000, что свидетельствует об отсутствии роста заболеваемости РС в ЛО. Увеличилось число заболевших после 40 лет в интервале с 2010 по 2023 г., что указывает «старение» дебюта РС. По мнению авторов сниженные уровни церебральной пластичности и факторов роста типичны для этой популяции и приводят к неполному восстановлению после демиелинизации и диффузной аксональной дегенерации.

Заключение. Число заболевших РС в ЛО умеренно увеличивается, но не растет средняя заболеваемость. Растет и число заболевших в более поздний период, после 40 лет, а также увеличилась доля мужчин.

* * *

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В ПОЗДНЕМ ВОЗРАСТЕ

© Н.Н. Спирин¹, Е.В. Киселева¹, Д.С. Касаткин¹, Е.Г. Шипова¹, И.О. Степанов^{1,2}, В.А. Шадричев¹, Д.В. Киселев¹, Н.Н. Спирина¹

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

²ГБУЗ ЯО «Клиническая больница №2», Ярославль, Россия

В последнее время растет интерес к проблемам пациентов с РС позднего взрослого (46–60 лет) и пожилого возраста (60–74 года). Это связано с тенденцией увеличения среднего возраста больных РС и ростом числа больных с дебютом после 50 лет, что привело к появлению новых понятий — поздний дебют РС (после 50 лет, late onset MS, LOMS) и очень поздний дебют РС (после 60 лет, very-late-onset MS, VLOMS).

Цель исследования. Изучить частоту позднего и очень позднего дебюта РС, выделить особенности течения заболевания в позднем и пожилом возрасте по материалам регистра Научно-образовательного центра изучения демиелинизирующих заболеваний ЯГМУ.

Материал и методы. Оценена группа из 1138 пациентов с диагнозом РС, из них 25% были в возрасте старше 55 лет, 9,1% старше 65 лет. 793 человека получали препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), из них 18,3% пациентов были старше 55 лет, 5,2% старше 65 лет, что подтверждает значимость изучения проблемы. Подробнее проанализирована часть общей выборки (630 больных), из них 25 пациентов (4%) с дебютом в возрасте 50 лет и старше. Средний возраст пациентов в основной группе 63 года, возраст дебюта — 51 год [50, 54]. Группу сравнения составили 20 пациентов с классическим возрастом дебюта (до 30 лет).

Результаты. Гендерных отличий между группами не выявлено, однако в группе больных с поздним дебютом РС чаще встречались прогрессирующие типы течения (48%), в том числе ППРС (8%) и ВПРС (40%), в группе

сравнения — только ВПРС (20%), процент ремиттирующего РС составил 52% в группе позднего дебюта против 80% в группе классического. Среди дебютных симптомов в основной группе достоверно чаще встречались двигательные нарушения (48 против 15% в группе сравнения, $p=0,02$) и вестибулярно-мозжечковые (32 и 15%) симптомы. В группе сравнения чаще наблюдались зрительные (40 против 25%) и стволовые расстройства (25 и 8%), однако данные различия не достигли статической значимости.

Заключение. При ведении пациентов с поздним дебютом необходимо учитывать потребность в более интенсивной реабилитации из-за преобладания двигательных и вестибулярно-мозжечковых нарушений, а также тщательно проводить выбор и оценку эффективности ПИТРС, учитывая высокую частоту прогрессирующих форм и уменьшение эффективности ПИТРС, в первую очередь в отношении замедления инвалидизации.

* * *

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

© Н.Н. Спирин, Е.В. Киселева, Д.С. Касаткин, Е.Г. Шипова, Н.Н. Спирина

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

Цель исследования. Исследовать особенности РС у мужчин и женщин по данным регистра Ярославского Центра изучения демиелинизирующих заболеваний.

Материал и методы. Обследовано 111 женщин и 85 мужчин с достоверным диагнозом РС (критерии McDonald, 2010, 2017). Средний возраст женщин $39,33 \pm 9,07$ лет (ДИ 95% 37,63—41,04), мужчин $39,60 \pm 8,78$ лет (95%ДИ 37,71—41,49). Пациенты были сопоставимы по длительности и течению заболевания: у женщин стаж болезни 10 лет [7; 13], у мужчин 9 лет [5,83; 16]. Ремиттирующее течение имели 87% женщин ($n=97$) и 84% мужчин ($n=71$), ВПРС 13% женщин ($n=14$) и 17% мужчин ($n=14$).

Результаты. Моносимптомный дебют РС наблюдался у 78% женщин ($n=87$) и 78% мужчин ($n=62$), полисимптомное начало было отмечено у 22% женщин ($n=24$) и 27% мужчин ($n=23$). При моносимптомном дебюте у пациенток с РС достоверно чаще встречались нарушения координации (20% женщин в сравнении с 6% мужчин, Хи-квадрат=5,12, $p=0,03$). Скорость прогрессирования РС более 1 балла в год была выявлена у 9% мужчин и только 3% женщин (Хи-квадрат=4,09, $p=0,04$). При одинаковой продолжительности заболевания большее число мужчин достигли 4,5 баллов EDSS (34% мужчин против 22% женщин, Хи-квадрат=3,81, $p=0,05$). По данным МРТ, у мужчин чаще отмечалась отрицательная динамика и очаги, накапливающие контрастное вещество (71% мужчин, 57% женщин, Хи квадрат=3,94, $p=0,04$). В группе мужчин с РС глатирамера ацетат был назначен 24 пациентам и у 12 пациентов (50%) был отменен из-за неэффективности, в группе женщин глатирамера ацетат получали 50 человек, препарат был отменен только у 14 пациентов (28%) (критерий Фишера, $p=0,05$). При анализе количества смен препаратов в целом (при неэффективности и плохой переносимости), в группе мужчин с РС

медиана данного показателя составила 1 [1; 3], у пациенток с РС — 1 [0; 2], ($U=p=0,003$).

Вывод. У мужчин с РС выявлена более высокая скорость нарастания инвалидизации, чаще отрицательная динамика по данным МРТ, чаще случаи неэффективности глатирамера ацетата.

* * *

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

© И.О. Степанов

ГБУЗ ЯО «Клиническая больница №2», Ярославль, Россия; ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

Выявление проблем оказания медицинской помощи пациентам с РС основывается на анализе существующей нормативно-правовой базы и реальной клинической практики. Согласно Ф3-323, медицинская помощь в РФ оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, на основе клинических рекомендаций с учетом стандартов. На сегодняшний день отсутствует порядок оказания медицинской помощи больным РС. На местах создаются центры РС, комиссии по назначению препаратов, но нет правового регулирования на федеральном уровне. Клинические рекомендации существуют и применяются, но не имеют соответствующего финансового обеспечения в рамках тарифа ОМС, что увеличивает финансовые затраты пациента, особенно на этапе постановки диагноза, а необходимость проведения внутривенной терапии ПИТРС в условиях отсутствия специализированных центров и кабинетов (их создание не противоречит Приказу МЗ №926 от 2012 г.) для проведения данных процедур и определенных тарифов и объемов для них, приводит к значительным финансовым потерям стационаров. Стандарты оказания медицинской помощи были приняты в 2012 г. и не могут соответствовать современным требованиям. Критерии оценки качества оказания медицинской помощи больным РС на амбулаторном этапе не имеют должного определения (Приказ МЗ РФ №203 от 2017 г.). Важной проблемой является нарушение поставок препаратов в регион, что создает дополнительные риски для пациентов, в том числе в рамках немедицинского переключения. Следует отметить проблему включения новых инновационных препаратов в список ВЗН и определение роли субъектов РФ в организации обеспечения данными препаратами в рамках существующего законодательства.

Вывод. Необходимо дополнительное нормативно-правовое регулирование по вопросам создания оптимальной системы оказания медицинской помощи больным РС, возможно с принятием Порядка оказания медицинской помощи (не исключается возможность создания диспансеров по профилю неврология), ужесточения системы, в том числе контроля за исполнением, лекарственного обеспечения, как в рамках ВЗН, так и на региональном уровне, с установлением юридической ответственности за нарушения сроков и объемов лекарственного обеспечения.

* * *

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЗСНОМ С ДЕБЮТОМ СИНДРОМА *AREA POSTREMA*. (СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

© Ю.В. Тринитатский, О.Ю. Сидоренко, Т.В. Баландина, Н.Н. Чалмаз

ГБУ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия

Цель исследования. Выявление особенностей диагностики дебюта ЗСНОМ с синдрома *area postrema* на примере наблюдаемого нами клинического случая.

Материал и методы. Пациентка М., 27 лет, в феврале 2018 г. госпитализирована в хирургическое отделение с жалобами на неукротимую рвоту, икоту, тошноту с подозрением на острый панкреатит, морфологического субстрата болезни не выявлено. В 2018 г. — два эпизода разностороннего оптического неврита, МРТ головного мозга без очагового поражения, первичная консультация невролога также не определила признаков заболевания нервной системы. В октябре 2019 г. у пациентки развился тетрапарез до пlegии в ногах. По данным МРТ грудного отдела спинного мозга, выявлен интрамедуллярный очаг на уровне Th1—Th12, гетерогенно накапливающий контрастное вещество. Выполнены МРТ головного мозга (без очагового поражения) и МРТ шейного отдела спинного мозга (интрамедуллярной очаг на уровне С3—С4 без накопления контрастного вещества), определен положительный титр антител к аквапорино-4 1:40, признаки частичной атрофии зрительных нервов, белково-клеточная диссоциация по результатам ликворологического исследования и олигоклональный тип синтеза IgG в ликворе и сыворотке. В конце октября 2019 установлен диагноз: «ЗСНОМ, рецидивирующее течение, с антителами к аквапорино-4, обострение, РШСИ 7.0», проведена пульстерапия стероидами в суммарной дозе 7 г метилпреднизолона, сеансы объемного плазмафереза с положительным эффектом. На фоне терапии азатиоприном в дозе 200 мг/сут в течение 5 лет пациентка клинически стабильна с неврологическим дефицитом 5,5 баллов шкалы РШСИ, сохраняются признаки радиологической активности болезни в виде накопления контрастного вещества очагом в грудном отделе спинного мозга по данным ежегодной динамики нейровизуализации. Дальнейшая тактика ведения пациентки обсуждается.

Вывод. Учитывая вероятный клинический дебют заболевания с синдрома *area postrema* в 2018 г., интервал «дебют—диагноз» составил почти 2 года, что говорит о выраженных диагностических сложностях на ранних этапах заболевания.

* * *

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ И ХРОНИЧЕСКАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ДЕМЬЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СОЧЕТАННОГО ДЕМЬЕЛИНИЗИРУЮЩЕГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

© Ю.В. Тринитатский, О.Ю. Сидоренко, Т.В. Баландина, Т.Ю. Смирнова

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель нашего исследования заключалась в описании клинических особенностей, диагностических результатов, лечения и исходов у группы пациентов с РС и хронической воспалительной демьелинизирующей полинейропатией (ХВДП).

Материал и методы. Проанализированы 350 историй болезней пациентов с демьелинизирующими заболеваниями, из них отобраны 36 историй с сочетанием РС с ХВДП (сочетанная центральная и периферическая демьелинизация — СЦИПД). Сравнили клинические проявления, лабораторные данные, результаты ЭНМГ, МРТ и прогноз.

Результаты. Из 36 пациентов СЦИПД наблюдалась у 86% (31 пациент). Остальные случаи распределились между клинически изолированным синдромом с ХВДП, ОРЭМ с демьелинизирующей полинейропатией, заболеваниями спектра нейрооптикомиелита (ЗСНОМ) с и без антител к аквапорино-4 в сочетании с демьелинизирующей полинейропатией. Среди пациентов с РС и ХВДП: мужчин — 7, женщин — 25. Средний возраст на момент дебюта заболевания — 37 лет. Клиническая картина характеризовалась нарушением чувствительности в виде гипестезии по полиневритическому типу в 91,1% случаев, слабость нижних конечностей у 63%. Слабость верхних конечностей была обнаружена у 10 пациентов (32,2%). Сухожильные рефлексы были повышены в верхних конечностях в 76% случаев, снижение ахилловых рефлексов отмечалось в 93% случаев. Симптом Бабинского был выявлен у 71% пациентов, сенситивная атаксия у 98%. ЭНМГ-изменения соответствовали электрофизиологическим критериям Европейской академии неврологии 2021 г. ХВДП. Генетическое тестирование с целью исключения транстиретинового амилоидоза проведено 24 пациентам, результат отрицательный. У пациентов РС при дебюте с одновременным вовлечением и ПНС наблюдалась более выраженная инвалидизация, по сравнению с пациентами с разделенным началом поражением ЦНС и ПНС.

Вывод. СЦИПД представляет собой сложное, гетерогенное заболевание, которое требует дальнейшего изучения для уточнения патогенетических механизмов и разработки более эффективных методов диагностики и лечения.

* * *

ТАБЛЕТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ИММУННОЙ РЕКОНСТИТУЦИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

© Т.Н. Трушниковая, И.Ю. Данченко, Т.В. Байдина

Центр рассеянного склероза Пермского края, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Цель исследования. Изучить эффективность и безопасность селективной терапии иммунной реконституции ТИР (кладрибин) в реальной клинической практике краевого центра РС Пермского края.

Материал. В исследование включено 42 пациента, которые получили терапию кладрибином в Пермском центре РС.

Результаты. За 24-месячный период наблюдения 10 пациентов закончили одnogодичный курс терапии, а 32 пациента двухгодичный (полный курс) терапии кла-

дрилином. При этом предшествующую терапию ПИТРС получали 35 пациентов (83%) и 7 пациентов (17%) были «наивными». Длительность заболевания на момент начала терапии кладрибином составила $7,5 \pm 5,47$ года. Средний балл EDSS $3,5 \pm 2,86$. СЧО на момент начала терапии кладрибином $0,91 \pm 0,98$. Через год терапии кладрибином СЧО снизилась с $0,91$ до $0,09$, то есть на 90% ($n=42$). После полного двухгодичного курса терапии у 32 пациентов не было обострений. Динамика EDSS: у 25% пациентов отмечено улучшение по шкале EDSS: уменьшение на $0,5-1,0$ балл после одногодичного курса ($n=42$). После полного двухгодичного курса терапии у 32 пациентов не зафиксировано случаев подтвержденного прогрессирования инвалидизации (ППИ). Число пациентов с Gd+очагами уменьшилось уже на первом году терапии на 70%. У пациентов, завершивших полный двухгодичный курс не отмечено МРТ-активности ($n=42$). Показано достижение NEDA-3: через год терапии кладрибином у 88% пациентов ($n=37$), а через 2 года у 100% ($n=32$). Оценивалась также безопасность лечения: частота нежелательных явлений (НЯ) в когорте пациентов Пермского края была ниже, чем в клинических исследованиях. Выявлена более высокая частота случаев лимфопении в целом — 27%, тогда как частота НЯ в клиническом исследовании CLARITY показана, как в 21,6%. Лимфопении III–IV степени у пациентов Пермского края отмечено не было.

Вывод. В реальной клинической практике в Пермском крае препарат кладрибин показал эффективность уже после первого годового курса терапии и сохранение эффективности в течение полного двухгодичного курса. 88% пациентов достигли NEDA-3 после первого года терапии и 100% после полного двухгодичного курса. Также показана хорошая переносимость лечения без серьезных НЯ и отсутствие случаев тяжелой лимфопении.

* * *

ОПЫТ ТЕРАПИИ ИММУННОЙ РЕКОНСТИТУЦИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

© Е.А. Турова

ГАУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия

Цель исследования. Провести анализ эффективности терапии иммунной реконституции (ТИР) препаратами кладрибин и алемтузумаб в реальной клинической практике.

Материал и методы. В анализ включены группа пациентов, получивших кладрибин ($n=27$), и группа пациентов, получивших алемтузумаб ($n=14$). Длительность РС на момент старта ТИР в группе кладрибина составила $8,9 \pm 6,8$ (менее года — 26) лет, в группе алемтузумаба — $9,0 \pm 5,1$ ($3,0-21$). Балл EDSS на момент начала терапии в группе кладрибина составил $2,2 \pm 0,8$ ($1,5-4,0$), в группе алемтузумаба — $3,5 \pm 1,4$ ($1,5-6,0$). Количество предшествующих ПИТРС в группе кладрибина $1,3 \pm 0,6$ ($0-3$), в группе алемтузумаба — $2,4 \pm 1,1$ ($0-4$). Наивных пациентов в обеих группах было по одному, в группе кладрибина переводы были в основном с препаратов 1 линии: 2 пациента с натализумаба, в группе алемтузумаба 11 (78,6%) пациентов переведены с натализумаба. СЧО до старта терапии в группе кладрибина $0,9 \pm 0,5$ ($0-2$), в группе алемтузумаба — $0,9 \pm 1,1$ ($0-4$). Дли-

тельность наблюдения с момента старта терапии в группе кладрибина 3 года, в группе алемтузумаба — 3 (2–4) года.

Результаты. После завершения полного курса кладрибина 92,6% пациентов не имели обострений, только у двух (7,4%) пациентов зафиксировано одно легкое обострение. У двух пациентов балл EDSS увеличился на 0,5 балла, у одного на 1 балл. По данным МРТ у двух (7,4%) пациентов выявлены единичные новые очаги. В группе алемтузумаба после двухгодичной терапии обострения случились у 5 (35,7%) пациентов, увеличение балла EDSS наблюдалось у 5 (35,7%), новые и активные очаги на МРТ — у 7 (50%). В последующем 6 (43%) пациентов переведены на анти-В-клеточную терапию, 1 пациенту проведен 3-й курс алемтузумаба. Патология щитовидной железы развилась у 5 (35,7%) пациентов.

Заключение. Препарат кладрибин подтверждает свою долгосрочную эффективность в реальной клинической практике. В анализируемой группе алемтузумаб был менее эффективен по сравнению с кладрибином. Возможно, это связано исходно с активностью РС. Также алемтузумаб не продемонстрировал эффективность, сопоставимую с натализумабом. Следует полагать, что ТИР показана на ранней стадии заболевания при небольшой степени инвалидизации. При этом профиль безопасности кладрибина, его способ применения, простой последующий мониторинг обеспечивают ему явное преимущество.

* * *

ЛЕВАМИЗОЛ-АССОЦИИРОВАННАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

© О.В. Ульянова, М.А. Бакалова

БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия

Левамизол является иммуномодулирующим препаратом, который может вызывать развитие мультифокальной воспалительной лейкоэнцефалопатии. Пациентка Л., 60 лет. Жалобы на периодическое головокружение при перемене положения тела. Больна с начала апреля 2024 г., когда приняла, по совету дочери, таблетку Декариса. Спустя 3 ч появилась рвота с желчью неоднократно, повышение температуры тела до $38,5$ в течение недели, общая слабость и, спустя неделю, дома потеряла сознание. Муж вызвал СП, была госпитализирована в БУЗ ВО «ВГКБСМП №1». В отделении состояние пациентки продолжало ухудшаться до сопора с терапарезом и до плевгии в правых конечностях. На МРТ головного мозга (ГМ): в белом веществе паравентрикулярно — множественные сливные очаги размером до $3,7 \times 2,8$ см, большинство очагов по типу кистозных («черные дыры»). Имеются очаги в мозолистом теле, мозгу, левой гемисфере мозжечка. Проводилась пульс-терапия Метипредом, ВВИГ. Начала самостоятельно передвигаться в первых числах мая. Пациентка из БСМП уходила самостоятельно. МРТ ГМ с контрастированием: в белом веществе больших полушариях — многочисленные очаги, местами сливные с нечеткими контурами, диаметром до $0,9$ см, без перифокальной фокальной реакции и ограничения диффузии, без фиксации контраста. Неврологический статус: в сознании, менингеальных знаков нет. ЧМН: Глазные щели S=D. Зрачки D=S. Беспокойство глазных яблок в край-

них отведениях. Диплопии нет. Пальпация тригеминальных точек безболезненна. Лицевая мускулатура симметрична. Глотание и фонация не нарушены. Речь не изменена. Язык по средней линии. Мышечный тонус: не повышен. Парезов нет. Глубокие рефлексы с рук и ног умеренные с легким преобладанием справа. Патологические знаки: не получено. В п. Ромберга легкая неустойчивость. КП выполняет удовлетворительно. Чувствительность не нарушена. Функция тазовых органов: императивные позывы. Диагноз: «Левамизол-ассоциированная воспалительная лейкоэнцефалопатия с многоочаговым поражением головного мозга, в стадии обратного развития. Вестибулярная дисфункция, правосторонний рефлекторный пирамидный дефицит, императивные позывы на мочеиспускания». Таким образом, на фоне проведенного лечения мы наблюдаем полное восстановление неврологических функций у нашей пациентки. В заключении необходимо отметить, что при сборе анамнеза необходимо уточнять факт приема левамизола у пациентов с демиелинизирующим поражением ЦНС. Важно создать алгоритм дифференциальной диагностики левамизол-ассоциированной воспалительной лейкоэнцефалопатии и других демиелинизирующих заболеваний.

* * *

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

© М.А. Урбан, Н.В. Комиссарова, А.И. Пелин, А.А. Малкова

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Ижевск, Россия

Цель исследования. Изучить клинико-эпидемиологические особенности РС на территории Удмуртской Республики (УР) на основе регистра.

Материал и методы. Обследовано 115 пациентов на базе центра РС 1 РКБ г. Ижевска с диагнозом РС. Из них женщин 76 (66%), мужчин 39 (34%). Соотношение женщин и мужчин 2:1, что соответствует данным регистра РФ. Средний возраст пациентов составил $44,15 \pm 1,09$ года (от 20 до 73 лет). Длительность заболевания в среднем составила $126,7 \pm 8,03$ мес. (от 9 до 444 мес.) Проживают в городе 89 пациентов (77%), в сельской местности — 26 (23%). В ходе работы использованы следующие методы: сбор анамнеза при беседе с пациентом, изучение амбулаторных карт и карт стационарного пациента, неврологический осмотр пациентов, оценка степени инвалидизации по шкале EDSS, оценка когнитивных функций по Монреальской шкале, оценка тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии. Данные обработаны статистически с использованием компьютерной программы Statistica 6.0.

Результаты. В данной группе пациентов чаще наблюдается ремиттирующий тип течения (69%), первично-прогрессирующий — в 15%, а вторично-прогрессирующий — в 16%, что соответствует данным других регистров. В этой выборке у пациентов РС дебютировал с пирамидной (56%) и мозжечковой (52%) симптоматики, что не соответствует данным других регистров, в которых симптомами дебюта являются зрительные и чувствительные нарушения. А дви-

гательные и мозжечковые синдромы являются более тяжелыми. Также ведущими синдромами у пациентов являются пирамидный (65%) и мозжечковый (75%). Кроме этих синдромов вклад в инвалидизацию пациентов вносят тазовые (52%) и глазодвигательные нарушения (51%). Пациенты получают терапию препаратами ПИТРС 1 и 2 линии в зависимости от типа течения РС. В целом преобладают препараты 1 линии. При оценке эмоционального статуса у пациентов наблюдается субклиническая и выраженная тревога в 44% случаев, а субклиническая и выраженная депрессия в 37,5%. Когнитивные нарушения выявлены в 28% случаев. Пропускали прием препаратов 36% пациентов, но нет взаимосвязи когнитивных и эмоциональных нарушений на приверженность терапии. Выявлена связь тяжести РС с национальным признаком. У русских РС протекает тяжелее ($p < 0,05$). Не выявлена связь места проживания в УР и тяжестью заболевания. Выявлена ожидаемая корреляционная зависимость длительности заболевания и тяжести РС ($p = 0,00 < 0,05$). Наблюдается взаимосвязь типа течения РС и тяжести заболевания: меньшая тяжесть при ремиттирующем типе течения ($p < 0,05$). Оценена связь тяжести РС с особенностями питания. Тяжесть заболевания больше при смешанном типе питания ($p < 0,05$). Выявлена достоверная связь атрофии зрительного нерва и большей степени тяжести заболевания ($p < 0,05$). Выявлена достоверная связь когнитивных нарушений и тяжести РС ($gp = 0,28, p = 0,03 < 0,05$).

Заключение. Таким образом, распространенность РС в УР за 2020—2022 гг. находится в зоне среднего риска (42,5 пациента на 100 тыс. населения). Тяжесть течения РС не зависит от района проживания пациента в УР, но зависит от национальности (у русских РС протекает более тяжело). Наблюдается достоверная связь тяжести РС с длительностью течения заболевания, с когнитивными нарушениями, наличием атрофии зрительных нервов и особенностями питания.

* * *

СВЯЗЬ УРОВНЯ МЕТИЛИРОВАНИЯ LINE-1 С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

© Е.А. Цымбалова¹, Е.А. Чернявская¹, Г.Н. Бисага², А.Ю. Полушин³, Е.И. Лопатина³, И.Н. Абдурасулова¹, В.И. Людино¹

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Нарушение эпигенетической регуляции (в частности метилирования ДНК) играет важную роль в развитии ряда заболеваний, в том числе рассеянного склероза (РС), влияя на экспрессию генов, связанных с контролем воспалительных реакций, образованием миелина и поддержанием стабильной структуры миелиновой оболочки. Обратимость этих эпигенетических изменений делает их перспективной мишенью для терапевтического воздействия. Поддержание адекватного уровня метилирования ДНК в значительной

степени зависит от метаболизма одноуглеродных фрагментов. Нарушения в фолатном цикле и цикле гомоцистеин-метионин, вызванные дефицитом метионина, витаминов группы В, или генетическими полиморфизмами ферментов MTHFR, MTR и MTRR, приводят к изменению соотношения SAM/SAH, что в свою очередь влияет на уровень общегеномного метилирования.

Цель исследования. Изучение взаимосвязи между наличием полиморфизмов в генах фолатного цикла, лабораторными показателями, характеризующими состояние фолатного обмена и метилированием ДНК при РС.

Материал и методы. Для оценки уровня общегеномного метилирования использовали метил-чувствительный анализ кривых плавления с высоким разрешением (Methyl-sensitive High-Resolution Melting Assay, MS-HRM). С помощью данного метода определяли степень метилирования ретро-транспозонов LINE-1 (Long Interspersed Nuclear Element 1), содержащих в своем составе значительную часть всех потенциально-метилируемых CpG-динуклеотидов генома. Геномную ДНК выделяли из периферических мононуклеарных клеток крови, генотипирование по полиморфизмам генов фолатного цикла проводили методом ПЦР с аллель-специфическими флуоресцентными зондами.

Результаты. У пациентов с РС, но не в контрольной группе выявлена достоверная положительная связь между уровнем метилирования LINE-1 и содержанием гомоцистеина ($r=0,45$; $p=0,020$), а также между уровнем метилирования и отношением Hcy/B9 ($r=0,52$; $p=0,006$). Регрессионный анализ подтвердил, что отношение Hcy/B9 может быть предиктором уровня метилирования ($p=0,010$). Помимо этого достоверно более высокие показатели для соотношения Hcy/B9 наблюдались у пациентов с генотипом CC по полиморфизму C677T гена MTHFR при сравнении с пациентами — носителями минорного аллеля.

Вывод. Выявленные закономерности согласуются с представлениями о влиянии изменений метаболизма одноуглеродных фрагментов, обусловленных генетическими вариациями фолатного цикла, с нарушением эпигенетической регуляции при развитии РС.

* * *

ТЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19 НА ФОНЕ ТЕРАПИИ НАТАЛИЗУМАБОМ

© И.О. Штанг, Т.И. Якушина, С.В. Котов, Д.М. Якушин

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» МЗ МО, Москва, Россия

Пациенты с РС относятся к категории повышенного риска по заболеваемости и развитию осложнений коронавирусной инфекции в связи с иммуноопосредованным патогенезом заболевания. ПИТРС оказывают воздействие на иммунитет, в связи с этим тяжесть течения и особенности клинических проявлений инфекции COVID-19 напрямую зависят от вида применяемой терапии.

Материал. Под наблюдением находилось 100 пациентов, получающих терапию натализумабом с весны 2020 по осень 2024 года.

Результаты и обсуждение. С весны 2020 по осень 2021 г. инфекцию COVID-19 перенесли 34 пациента из 100 обследо-

ванных, контакт с заболевшими отмечался у 46 человек. Во всех случаях получены положительные тесты ПЦР. Основные клинические проявления: у 25 пациентов — повышение температуры тела до 38,5 градусов, у 15 — кашель и одышка, потеря вкуса и обоняния — у 23 человек, головная боль у 14 обследованных, астения у 31 пациента. Основная симптоматика купировалась в течение двух недель от начала заболевания. На КТ легких признаки пневмонии 1 степени отмечались у 8 человек, 2 степени — у 6 пациентов. Тяжелое течение, потребовавшее стационарного лечения, наблюдалось у 7 пациентов, из них двоим проводилась оксигенация кислородом. ИВЛ не потребовалась ни одному пациенту. Летальных случаев не наблюдалось. Обострения рассеянного склероза на фоне перенесенной инфекции COVID-19 выявлены у 3 человек: у 2 легкой, у 1 средней степени тяжести. С осени 2021 по осень 2022 г. инфекцию COVID-19 перенесли 9 пациентов без специфических особенностей, обострений, госпитализаций в стационар, ИВЛ и летальных исходов. С осени 2023 по осень 2024 г. случаев заражения COVID-19 нет.

Вывод. Ведение пациентов с РС на терапии натализумабом в период пандемии COVID-19 демонстрирует положительный результат, который отражается и на заболеваемости, и на тяжести течения инфекции, и на развитии обострений, что обусловлено отсутствием иммуносупрессивного влияния на организм человека.

* * *

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АТРОФИИ СЕТЧАТКИ И ПОДКОРКОВЫХ ЯДЕР ГОЛОВНОГО МОЗГА В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРОВ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

© Т.В. Шукина, Г.Н. Бисага, А.Ю. Дадашкин, М.В. Лукин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Сравнительное изучение нейродегенерации на основе оценки показателей толщины слоев сетчатки, морфометрических параметров подкорковых ядер ГМ, специализированных клинико-неврологических и психофизиологических тестов у пациентов с ремиттирующим РС (РРС) и вторично-прогрессирующим РС (ВПРС) без ранее перенесенного оптического неврита.

Материал и методы. Были обследованы 55 пациентов с РС, подтвержденным по критериям Мак-Дональда 2017 г., без ранее перенесенного оптического неврита в возрасте от 19 до 68 лет. Средний возраст больных составил $36,6 \pm 12,35$ лет. Всем пациентам были выполнены МР-морфометрия ГМ, ОКТ сетчатки и проведена оценка по расширенной шкале оценки инвалидности (EDSS), функциональной шкале РС (MSFC), включающей 25-футовый тест ходьбы, 9-колышковый тест и символично-цифровой тест (SDMT), Монреальской шкале когнитивной оценки (MoCA) и шкале тяжести усталости (FSS). Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев со средним возрастом $36,78 \pm 15,28$ года, которым проводились аналогичные исследования.

Результаты. Пациенты с РРС, по сравнению с контрольной группой, имели меньшую толщину комплекса

слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя (GCIPL) ($101,9 \pm 9,84$ против $109,6 \pm 7,75$; $p < 0,001$) и перипапиллярного слоя нервных волокон (pRNFL) ($102,4 \pm 11,85$ против $111,3 \pm 11,61$; $p < 0,001$), а у больных с ВПРС, относительно РРС, наблюдалась более выраженная атрофия всех исследуемых слоев сетчатки, в том числе и макулярного слоя нервных волокон (mRNFL) ($34,23 \pm 6,84$ против $36,88 \pm 5,35$; $p < 0,05$). Волюметрические параметры прилежащего (Медиана $0,062$ [ИКР: $0,053-0,067$] против Медиана $0,048$ [ИКР: $0,043-0,057$]) и хвостатого ядер (Медиана $0,541$ [ИКР: $0,521-0,578$] против Медиана $0,411$ [ИКР: $0,386-0,451$]), таламуса (Медиана $1,118$ [ИКР: $1,072-1,156$] против Медиана $0,898$ [ИКР: $0,881-0,954$]) были больше в контрольной группе по сравнению с группой РРС ($p < 0,05$), а у больных с ВПРС объемные показатели всех подкорковых образований (таламус, стриатум, паллидум, вентральный промежуточный мозг), кроме прилежащего ядра, оказались значительно меньше, чем у пациентов с РРС ($p < 0,05$). В группе ВПРС найдена заметная обратная корреляция показателя MSFC и объемов таламуса ($r = -0,528$; $p < 0,001$), прилежащего ядра ($r = -0,559$; $p < 0,001$), вентрального промежуточного мозга ($r = -0,651$; $p < 0,001$), паллидума ($r = -0,635$; $p < 0,001$) и высокая — с толщиной pRNFL ($r = -0,749$; $p < 0,001$), GCIPL ($r = -0,752$; $p < 0,001$) и слоя ганглиозных клеток (ganglion cell layer — GCL) ($r = -0,761$; $p < 0,001$). Также обнаружена прямая корреляционная связь между толщиной большинства слоев «внутренней» сетчатки и общим объемом прилежащих ядер, паллидума, вентрального промежуточного мозга, таламуса. В наибольшей степени с объемными показателями подкорковых ядер ГМ коррелировал поперечный размер GCL: с объемами прилежащего ядра ($r = 0,841$; $p < 0,001$), таламуса ($r = 0,542$; $p < 0,001$). Менее отчетливая взаимосвязь обнаружена между GCIPL и объемом таламуса ($r = 0,447$; $p < 0,001$), а также pRNFL и объемов прилежащего ядра ($r = 0,421$; $p < 0,001$) и таламуса ($r = 0,396$; $p < 0,001$).

Заключение. При РС развивается распространенная и региональная нейродегенерация, имеющая стадийный характер, наблюдаемая преимущественно в таламусе, структурах стриопаллидарной системы, вентральных отделах промежуточного мозга, задних отделах сетчатки глаза, в основном при ВПРС. Это объясняет необходимость поиска пороговых показателей объемов подкорковых ядер ГМ и толщины сетчатки, которые могли бы свидетельствовать о конверсии РРС в ВПРС уже на субклинической фазе прогрессирования РС.

* * *

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

© Т.Д. Юнусов, Л.Р. Шарифутдинова, К.З. Бахтиярова

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Цель исследования. Изучение риска развития онкологической патологии у больных РС в Республике Башкортостан (РБ).

Материал. Регистр больных РС, состоящих на учете в Республиканском центре рассеянного склероза (г. Уфа).

Результаты. Проанализированы данные 1500 пациентов (1081 женщина и 419 мужчин) с РС, проживающих в РБ на 01.01.2025. Онкологическая патология выявлена у 25 женщин (1,6%) и 5 мужчин (0,3%), Ж:М — 5:1, из них в городах проживают 26 (1,7%) человек (и женщины, и мужчины), в селах — 4 (0,2%) человека (все женщины). Средний возраст пациентов с онкопатологией и РС составляет $55,9 \pm 11,4$ года, у мужчин — $52,6 \pm 18,1$, у женщин: $56,6 \pm 10,0$ лет. Средняя длительность РС — $15,5 \pm 10,1$ года. Онкопатология диагностирована на фоне РС у 25 человек (средняя длительность заболевания — $11,0 \pm 11,0$ лет), у 5 — онкопатология предшествовала РС. Ремитирующий РС был у 13 пациентов (43,3%), ВПРС — у 16 (53,3%), ППРС — у 1 (3,3%). Диагностированы случаи рака: 9 — молочной железы, 5 — кожи различной локализации, 4 — матки, 3 — почек, 2 — поджелудочной железы и сигмовидной кишки, 2 — яичников, 2 — предстательной железы, 1 — щитовидной железы. EDSS с 1,0 до 4,5 было у 15 пациентов, больше 4,5 — у 15 пациентов. Получавших высокоэффективную терапию 2 линии среди этих пациентов не было. Ранее пациенты принимали интерфероны или глатирамера ацетат, часть пациентов прекратили прием ПИТРС из-за выраженной инвалидизации.

Заключение. Коморбидная онкологическая патология, необходимость ее лечения препаратами, отличными от ПИТРС, могут привести к существенному ухудшению течения РС и сокращению продолжительности жизни.

* * *

ОСОБЕННОСТИ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ. (ОПЫТ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ)

© Д.М. Якушин, С.В. Котов, Т.И. Якушина, И.О. Штанг

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» МЗ МО, Москва, Россия

Цель. Изучить показатели фертильности у пациенток с РС наблюдающихся в центре РС Московской области (ЦРС МО).

Материал и методы. Пациенткам от 19 до 50 лет, обратившимся в Московский областной Центр РС с подозрением на РС или подтвержденным заболеванием, было предложено пройти анонимное анкетирование, которое состояло из 25 вопросов, посвященных фертильности. Вопросы включали: возраст, индивидуальные репродуктивные показатели, осведомленность о влиянии заболевания и патогенетической терапии на течение беременности и развитие плода.

Результаты. Нами было опрошено 110 женщин, обратившихся в ЦРС МО. 27 пациенток (24,5%) ответили, что не планируют беременность. 22 женщины (20%) ранее консультировались с врачом и получили ответ, что беременность противопоказана при РС. 3 пациентки (2,7%) опасаются, что не смогут забеременеть из-за заболевания. 37 пациенток (33,7%) считают, что проводимая терапия может негативно повлиять на развитие плода. 19 опрошенных (17,3%) опасаются, что отмена лечения может привести к обострению заболевания. 3 пациентки (2,7%) не уверены, что смогут самостоятельно родить. 47 пациенток (42,7%)

считают, что из-за симптомов РС не смогут полноценно ухаживать за детьми.

Заключение. Исследование показало, что для многих пациенток и даже врачей понятия беременности и РС несовместимы. Поэтому рекомендуется уже на этапе постановки диагноза обсуждать вопросы планирования семьи и деторождения. Уверенность женщины в том, что она способна зачать, выносить и родить здорового ребенка, и при этом беременность не окажет негативного влияния на дальнейшее течение заболевания, приводит к значительному увеличению эффективности лечения и улучшению качества жизни.

* * *

ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ ЛЕБЕРА

© Б.Т. Янтурин, Т.Р. Галиуллин, Е.В. Сайфуллина,
В.Ф. Туник

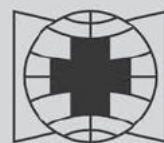
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Рассеянный склероз (РС) и наследственная оптическая нейропатия Лебера (болезнь Лебера, LHON) — два различных заболевания, которые могут иметь схожие клинические проявления, что затрудняет их дифференциальную диагностику. Однако эти заболевания могут встречаться совместно (LHON-РС, болезнь Хардинга), что подтверждает этот клинический случай.

Клиническое наблюдение. Пациент М., 1991 г.р., обратился к офтальмологу в августе 2017 г. с жалобами на появление центрального пятна в поле зрения левого глаза, увеличившегося в размерах в течение месяца. На МРТ головного мозга были выявлены типичные для РС очаги демиелинизации, не копящие контраст. Выставлен диагноз:

«Рассеянный склероз», проведена пульс-терапия метилпреднизолоном без положительного результата, снижение зрения прогрессировало в течение года. В ЦСЖ был определен 2 тип синтеза олигоклонального IgG, специфические аутоантитела к аквопарину-4 не выявлены. Пациенту был назначен интерферон-бета 1a, который в последующем перестал принимать из-за выраженного гриппоподобного синдрома и отсутствия динамики восстановления зрения левого глаза. В апреле 2018 г. оперирован во Всероссийском Центре глазной и пластической хирургии с использованием передовой трансплантационной технологии «Аллоплант» на левый глаз с незначительным улучшением зрения. Учитывая резкое снижение зрения на правый глаз в июне 2018 г., проведено молекулярно-генетическое тестирование митохондриальной ДНК на болезнь Лебера, выявлены мутации m.11778G>A в гомоплазматическом состоянии. В 2018—2020 гг. пациент участвовал в клиническом исследовании генной терапии болезни Лебера. В 2019 г. — появление слабости в ногах и тазовых нарушений в виде задержки мочеиспускания и императивных позывов на дефекацию, на фоне лечения слабость в ноге регрессировала, дисфункция тазовых органов сохраняется по настоящее время. В 2021 г. вновь развилась слабость в правой ноге, на МРТ выявлен очаг в шейном отделе спинного мозга, который ранее не наблюдался. После пульс терапии метилпреднизолоном состояние улучшилось, зрение не восстановилось. На данный момент зрение — OD-0.005; OS-0.01. МРТ 01.04.2025 — типичные для РС множественные очаги в головном и спинном мозге без активности процесса.

Заключение. Особенность этого случая — развитие LHON-РС у пациента мужского пола, как в большинстве случаев — начало в молодом возрасте, ремиттирующий фенотип РС и двустороннее поражение зрительных нервов с развитием слепоты. Таким пациентам необходимо мультидисциплинарное наблюдение у невролога, офтальмолога и генетика.



МЕДИА
СФЕРА

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА

на сайте mediasphera.ru



Подписка на почте:

- онлайн, не выходя из дома: podpiska.pochta.ru
- в отделениях связи по подписным индексам (указаны на странице выходных данных)

Подписка через агентства, в том числе для юридических лиц:

- «Агентство Книга-Сервис»: akc.ru
- «Урал-Пресс»: ural-press.ru

По вопросам подписки:

- zakaz@mediasphera.ru
- +7 495 482 4329



ЭЛИЗАРИЯ® НАДЁЖНАЯ ТОЧКА ОПОРЫ

ЭКУЛИЗУМАБ

- Полное и устойчивое подавление избыточной активности терминального компонента системы комплемента¹
- Препарат выбора для лечения пациентов с высокой активностью заболевания спектра оптиконевромиелита и антителами к AQP4²
- Доказанная эффективность и безопасность терапии генерализованной миастений гравис у детей старше 6 лет и взрослых^{1,3}

Краткая информация на основании инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®.
Регистрационный номер: ЛП-№(000140)-(PF-RU). **Торговое наименование препарата:** Элизария®. **Международное непатентованное наименование:** экулизумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Действующее вещество:** экулизумаб, гуманизированное моноклональное антитело, полученное с использованием клеточной линии CHO по технологии рекомбинантной ДНК. Каждый флакон объемом 30 мл содержит 300 мг экулизумаба (10,0 мг/мл). **Механизм действия:** экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5b-компоненту. Как следствие, полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией, избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, генерализованной миастенией гравис и заболеваниями спектра оптиконевромиелита. **Показания к применению:** препарат Элизария® показан для лечения взрослых пациентов и детей с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ); атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС); генерализованной миастенией гравис (гМГ) у пациентов в возрасте 6 лет и старше с антителами к ацетилхолиновым рецепторам, а также для лечения взрослых пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) с наличием антител к аквапорину-4 и рецидивирующим течением заболевания. **Противопоказания:** гиперчувствительность к экулизумабу или к любому из вспомогательных веществ, отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis*, и, если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации, активная инфекция *Neisseria meningitidis*. **Способ применения и дозы:** препарат Элизария® должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом, имеющим опыт ведения пациентов с гематологическими, почечными, нейромышечными или невровоспалительными заболеваниями. Подготовленный раствор препарата Элизария® необходимо вводить внутривенно капельно в течение 25–45 минут (35 ± 10 минут) взрослым пациентам и в течение 1–4 часа детям до 18 лет. Начальный цикл для взрослых пациентов с ПНГ: 600 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение первых 4 недель, поддерживающая терапия: 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе с последующим введением 900 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. Начальный цикл для взрослых пациентов с аГУС, гМГ и ЗСОНМ: 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель, поддерживающая терапия: 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. Детям с ПНГ, аГУС и гМГ с массой тела <40 кг дозирование препарата Элизария® проводят по схеме (см. полную инструкцию по медицинскому применению). **Побочные действия:** наиболее частым побочным явлением при лечении экулизумабом была головная боль (в основном, в начальном цикле терапии). Подробная информация о побочных явлениях представлена в официальной инструкции по применению лекарственного препарата Элизария®. Учитывая механизм действия препарата, он должен с осторожностью назначаться пациентам с активными системными инфекциями и нарушениями функции печени (в связи с отсутствием клинического опыта). **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Волгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, py@generium.ru. **Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед применением обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®.**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Элизария® ЛП-№ (000140)-(PF-RU) <https://grls.rosminzdrav.ru>.
 2. Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопрос терминологии и терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2022; 14(6): 139-148, doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148.
 3. Howard JF Jr, et al. REGAIN Study Group. Lancet Neurol. 2017;16(12):976-986 (Ховард Дж.Ф. Мл. и соавт., группа исследователей REGAIN. Ланцет Неврол. 2017; 16(12):976-986).