

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в два месяца

# НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Заместитель главного редактора

д.м.н., проф. Н.А. Тювина

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. Г.Н. Бельская (Челябинск)

д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)

д.м.н., проф. А.Н. Бойко (Москва)

д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)

д.м.н., проф. Б.А. Волель (Москва)

д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)

д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)

д.м.н. В.В. Захаров (Москва)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. М.А. Кинкулькина (Москва)

д.м.н., проф. Л.Л. Корсунская (Евпатория)

д.м.н., проф. А.А. Кулеш (Пермь)

д.м.н., проф. В.Ю. Лобзин (Санкт-Петербург)

к.м.н., доцент В.Э. Медведев (Москва)

к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)

д.м.н., проф. Е.Г. Менделевич (Казань)

д.п.н., проф. Ю.В. Миладзе (Москва)

д.м.н., проф. О.Д. Остроумова (Москва)

д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)

д.м.н., проф. Е.Н. Попова (Москва)

д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)

д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)

д.м.н., проф. А.В. Фоянкин (Москва)

## EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editor-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

## EDITORIAL BOARD

Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)

Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)

Prof. A.N. Boyko, MD (Moscow)

D.S. Danilov, MD (Moscow)

Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)

Prof. M.A. Kinkulkina, MD, Corresponding Member of the RAS (Moscow)

Prof. L.L. Korsunskaya, MD (Evpatoriya)

Prof. A.A. Kulesh, MD (Perm)

Prof. V.Yu. Lobzin, MD (St. Petersburg)

V.E. Medvedev, PhD, Associate Professor (Moscow)

A.G. Merkin, PhD (Moscow)

Prof. E.G. Mendelevich, MD (Kazan)

Prof. V.V. Mikadze, MD (Moscow)

Prof. O.D. Ostroumova, MD (Moscow)

Prof. E.V. Oshepkova, MD (Moscow)

Prof. E.N. Popova, MD (Moscow)

I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)

A.P. Rachin, MD (Smolensk)

Prof. P.N. Viasov, MD (Moscow)

Prof. B.A. Volel, MD (Moscow)

L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)

V.V. Zakharov, MD (Moscow)

## FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

**Jes Olesen**, MD, Professor of Neurology, Director of Center for Experimental Headache Research Danish Headache Center of Department of Neurology, Rigshospitalet – Glostrup, Denmark

**Evzen Ruzicka**, MD, Professor and Chairman at the Department of Neurology, Charles University, Prague, Czech Republic

**Valery Feigin**, MD is Professor of Neurology and Epidemiology, National Institute for Stroke and Applied Neurosciences, Auckland University of Technology, New Zealand

**Emilio Perucca**, MD, PhD, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

Журнал включен  
в реферативную базу  
**Scopus**

2024, том 16,  
приложение № **2**

Редактор спецвыпуска –  
д.м.н., профессор А.Н. Бойко

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:

115093, Москва, Партийный пер., 1, корп. 58, оф. 45,

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Телефон: (495) 926-78-14; e-mail: info@ima-press.net

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций.

ПИ № ФС 77-35419 от 20 февраля 2009 г.,

перерегистрирован ПИ № ФС 77-44207 от 15 марта 2011 г.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.  
2024;16(Прил. 2):1–90.

Подписано в печать 31.07.2024.

Отпечатано в типографии ООО «БИпринт».

Тираж 3000 экз.

Журнал представлен в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru> и на сайте: <http://nnp.ima-press.net>

Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» – 41239

[https://www.pressa-ru/cat/1/edition/y\\_e41239/](https://www.pressa-ru/cat/1/edition/y_e41239/)

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ**

*Кукушкина А.Д., Rogovskiy B.C., Понежевская Е.В., Лысогорская Е.В., Бойко А.Н.*

**Куркумин в качестве добавочной терапии рассеянного склероза у пациентов, получающих терапию интерферонами бета . . . . . 4**

*Губская К.В., Малыгин Я.В., Александрова А.Ю.*

**Многофакторная модель предикторов развития депрессивных нарушений при рассеянном склерозе: лонгитюдное проспективное исследование . . . . . 11**

*Сиверцева С.А., Анфилофьева К.С., Зотова А.В., Чукреев В.Д., Белкина А.Ю., Волкова Л.И., Гусева М.Е., Бойко А.Н.*

**Результаты применения телереабилитации у пациентов с рассеянным склерозом в период пандемии COVID-19 в 2020–2021 гг . . . . . 18**

*Хабиров Ф.А., Гранатов Е.В., Дыханов А.Я., Хайбуллин Т.И.*

**Анализ опыта применения интерферона бета-1а для внутримышечного введения один раз в неделю в российской популяции пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом . . . . . 25**

*Козин М.С., Кабаева А.Р., Омарова М.А., Бойко А.Н., Фаворова О.О., Кулакова О.Г.*

**Полнотранскриптомное профилирование мононуклеарных клеток крови пациентов с радиологически изолированным синдромом позволяет выявить нарушения, характерные для скорой манифестации симптомов рассеянного склероза . . . . . 31**

*Новикова Е.С., Котов А.С., Котов С.В.*

**Болевой синдром у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита . . . . . 38**

*Бойко А.Н., Алифирова В.М., Пашковская Д.В., Кучина Е.И., Сиверцева С.А., Турова Е.Л., Гончарова З.А., Руденко О.Ю., Погребнова Ю.Ю., Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Бабичева Н.Н., Хорошилова Н.Л., Дзундза О.В., Солдатова О.А., Белова А.Н., Шейко Г.Е., Макарова А.Е., Главинская Н.Г.*

**Опыт применения кладрибина в таблетках в реальной клинической практике: независимый анализ данных 12 российских клиник . . . . . 44**

*Набиев Ш.Р., Джуккаева С.А., Асведов М.Ш., Прохоров Д.Е., Попова Е.В., Гринюк В.В., Магомадова П.Р., Аневалова А.Р., Воскресенская О.Н.*

**Комбинированный анализ свободных каппа-цепей и симптома центральной вены увеличивает специфичность диагностики рассеянного склероза . . . . . 51**

*Баранова Н.С., Овсянникова Л.А., Остапенко Я.С., Спиринов Н.Н., Баранов А.А., Грись М.С., Артюхов А.С., Манякина Ю.В.*

**Уровень цитокинов у пациентов с рассеянным склерозом и хроническим нейроборрелиозом . . . . . 57**

**О Б З О Р**

*Ахметгалеева Н.Ф., Симанив Т.О., Яушева Э.М., Саитова Я.А., Люттов О.В., Кутлубаев М.А., Бахтиярова К.З.*

**Заболевания спектра оптиконевромиелита у детей . . . . . 65**

**КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

*Бронина Н.В., Быкова О.В., Бронин Г.О., Кессель А.Е., Серегин Г.З., Киргизов К.И., Полушин А.Ю., Батышева Т.Т.*

**Высокодозная иммуносупрессивная терапия с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток как метод лечения рефрактерных форм заболевания спектра оптиконевромиелита у детей . . . . . 74**

*Соколова И.А., Корнакова О.С., Соколова Э.В.*

**Сампэгинтерферон бета-1а в клинической практике . . . . . 83**

**ДИСКУССИЯ**

*Бойко А.Н., Зырянов С.К., Власов Я.В.*

**Оптимизация терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза . . . . . 88**

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

*Kukushkina A.D., Rogovskii V.S., Ponevezhskaya E.V., Lysogorskaia E.V., Boyko A.N.*  
**Curcumin as an add-on therapy for multiple sclerosis in patients receiving interferon-beta therapy** . . . . . 4

*Gubskaya K.V., Malygin Ya.V., Aleksandrova A.Yu.*  
**Multifactorial model of predictors of the development of depressive disorders in multiple sclerosis: a prospective longitudinal study** . . . . . 11

*Sivertseva S.A., Anfilofeva K.S., Zotova A.V., Chukreev V.D., Belkina A.Yu., Volkova L.I., Guseva M.E., Boyko A.N.*  
**Results of tele-rehabilitation in patients with multiple sclerosis during 2020–2021 COVID-19 pandemic** . . . . . 18

*Khabirov F.A., Granatov E.V., Dykhanov A.Ya., Khaibullin T.I.*  
**Analysis of the experience with once-weekly intramuscular administration of interferon beta-1a in the Russian population of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis** . . . . . 25

*Kozin M.S., Kabaeva A.R., Omarova M.A., Boyko A.N., Favorova O.O., Kulakova O.G.*  
**Global transcriptome profiling of blood mononuclear cells from individuals with radiologically isolated syndrome reveals abnormalities characteristic of the rapid manifestation of multiple sclerosis symptoms** . . . . . 31

*Novikova E.S., Kotov A.S., Kotov S.V.*  
**Pain in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders** . . . . . 38

*Boyko A.N., Alifirova V.M., Pashkovskaya D.V., Kuchina E.I., Sivertseva S.A., Turova E.L., Goncharova Z.A., Rudenko O.Yu., Pogrebnova Yu.Yu., Khabirov F.A., Khaibullin T.I., Babicheva N.N., Khoroshilova N.L., Dzundza O.V., Soldatova O.A., Belova A.N., Sheiko G.E., Makarova A.E., Glavinskaya N.G.*  
**Experience with the use of cladribine tablets in real-life clinical practice: independent analysis of data from 12 Russian clinical centres** . . . . . 44

*Nabiev Sh.R., Dzhukkaeva S.A., Asvedov M.Sh., Prokhorov D.E., Popova E.V., Grinyuk V.V., Magomadova P.R., Apevalova A.R., Voskresenskaya O.N.*  
**Combined analysis of free kappa chains and central vein sign increases the specificity of multiple sclerosis diagnosis** . . . . . 51

*Baranova N.S., Ovsyannikova L.A., Ostapenko Ya.S., Spirin N.N., Baranov A.A., Gris M.S., Artyukhov A.S., Manyakina Yu.V.*  
**Cytokine levels in patients with multiple sclerosis and chronic neuroborreliosis** . . . . . 57

REVIEW

*Akhmetgaleeva N.F., Simaniv T.O., Yausheva E.M., Saitova Ya.A., Lyutov O.V., Kutlubaev M.A., Bakhtiyarova K.Z.*  
**Neuromyelitis optica spectrum disorders in children** . . . . . 65

CLINICAL OBSERVATIONS

*Bronina N.V., Bykova O.V., Bronin G.O., Kessel A.E., Seregin G.Z., Kirgizov K.I., Polushin A.Yu., Batysheva T.T.*  
**High-dose immunosuppressive therapy followed by haematopoietic stem cell transplantation as a method for the treatment of refractory forms of neuromyelitis optica spectrum disorder in children** . . . . . 74

*Sokolova I.A., Kornakova O.S., Sokolova E.V.*  
**Sampegininterferon beta-1a in clinical practice** . . . . . 83

DISCUSSION

*Boyko A.N., Zyryanov S.K., Vlasov Ya.V.*  
**Optimization of therapy in secondary progressive multiple sclerosis** . . . . . 88

# Куркумин в качестве добавочной терапии рассеянного склероза у пациентов, получающих терапию интерферонами бета



Кукушкина А.Д.<sup>1,2</sup>, Роговский В.С.<sup>1,3</sup>, Поневежская Е.В.<sup>2</sup>, Лысогорская Е.В.<sup>2</sup>, Бойко А.Н.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; <sup>3</sup>отдел нейроиммунологии Института клинической неврологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва  
<sup>1</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>2</sup>Россия, 121374, Москва, Можайское шоссе, 14; <sup>3</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

В настоящее время актуальным является поиск средств для добавочной терапии рассеянного склероза (РС), способных усилить эффект препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), первой линии. Такое усиление требуется для снижения необходимости перевода на ПИТРС второй линии, патогенетическая терапия которыми во многих случаях приводит к серьезным побочным эффектам. Куркумин, являясь природным полифенолом, обладает иммунорегуляторными свойствами и благоприятным профилем безопасности. При этом мицеллярные формы куркумина способны повысить его биодоступность.

**Цель исследования** – изучение влияния мицеллярной формы куркумина на клинические показатели у пациентов с РС, получающих ПИТРС первой линии.

**Материал и методы.** Пациенты с РС (n=40), получающие терапию интерферонами бета (ИФНβ), у которых был выявлен субоптимальный ответ, рандомизированы в две группы, одна из которых получала добавочную терапию (обогащение диеты в течение 6 мес) куркумином в мицеллярной форме, вторая группа не получала обогащения диеты куркумином. В начале и в конце исследования оценивались наличие активности заболевания (клинической и рентгенологической), уровень инвалидизации по шкале EDSS, выраженность хронической утомляемости по шкале MFIS, качество жизни по шкале SF-36 и уровни цитокинов (интерлейкина 6 и ИФНγ) в плазме крови. За время наблюдения также фиксировались нежелательные явления, проводилась оценка безопасности терапии по результатам общего и биохимического анализа крови.

**Результаты.** В группе пациентов, диета которых обогащалась куркумином, улучшились показатели качества жизни как по физическому (с  $50,2 \pm 6,4$  до  $52,5 \pm 6,8$ ;  $p=0,03$ ), так и по психологическому компоненту (с  $42,9 \pm 15,9$  до  $45,6 \pm 15,5$ ;  $p=0,02$ ). Также в группе, получавшей куркумин, снизилась доля пациентов с обострениями за 6 мес – с 45 до 9% ( $p=0,01$ ). После 6-месячного курса обогащения диеты был выявлен более низкий уровень ИФНγ в плазме крови пациентов, получавших куркумин, по сравнению с группой без обогащения диеты. За время наблюдения нежелательных явлений выявлено не было.

**Заключение.** Полученные предварительные результаты позволяют рассматривать мицеллярные формы куркумина, обладающие приемлемым профилем переносимости и безопасности, как потенциальный дополнительный метод повышения эффективности ПИТРС первой линии у пациентов с РС с субоптимальным ответом на ИФНβ.

**Ключевые слова:** куркумин; полифенолы; рассеянный склероз; добавочная терапия.

**Контакты:** Анна Дмитриевна Кукушкина; [dr\\_kukushanna@mail.ru](mailto:dr_kukushanna@mail.ru)

**Для ссылки:** Кукушкина АД, Роговский ВС, Поневежская ЕВ, Лысогорская ЕВ, Бойко АН. Куркумин в качестве добавочной терапии рассеянного склероза у пациентов, получающих терапию интерферонами бета. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 2):4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-4-10

## Curcumin as an add-on therapy for multiple sclerosis in patients receiving interferon-beta therapy

Kukushkina A.D.<sup>1,2</sup>, Rogovskii V.S.<sup>1,3</sup>, Ponevezhskaya E.V.<sup>2</sup>, Lysogorskaia E.V.<sup>2</sup>, Boyko A.N.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>2</sup>Zhadkevich Moscow City Clinical Hospital, Moscow; <sup>3</sup>Department of Neuroimmunology, Institute of Clinical Neurology, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow

<sup>1</sup>1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; <sup>2</sup>14, Mozhaiskoe Shosse, Moscow 121374, Russia; <sup>3</sup>1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

Search for agents for the add-on therapy of multiple sclerosis (MS) that can enhance the effect of first-line MS disease-modifying therapy (DMTs) is a very current issue. Such a boost is needed to reduce the need to switch to second-line DMTs, whose pathogenetic therapy leads to severe side effects in many cases. Curcumin, a natural polyphenol, has immunoregulatory properties and a favorable safety profile. At the same time, micellar forms of curcumin can increase its bioavailability.

**Objective:** to investigate the effect of the micellar form of curcumin on clinical parameters in MS patients receiving first-line DMTs.

**Material and methods.** MS patients ( $n=40$ ) receiving interferon- $\beta$  (IFN $\beta$ ) therapy who showed a suboptimal response were randomly divided into two groups, one group received additional therapy (dietary enrichment for 6 months) with curcumin in micellar form, the second group did not receive dietary curcumin. At the beginning and end of the study, the disease activity (clinical and radiological), the degree of disability on the EDSS scale, the severity of chronic fatigue on the MFIS scale, the quality of life on the SF-36 scale and the level of cytokines (interleukin 6 and IFN $\gamma$ ) in the blood plasma were determined. Adverse events were also recorded during the observation period and the safety of the therapy was assessed based on the results of general and biochemical blood tests.

**Results.** In the group of patients whose diet was enriched with curcumin, quality of life indicators improved both in the physical component (from  $50.2 \pm 6.4$  to  $52.5 \pm 6.8$ ;  $p=0.03$ ) and in the psychological component (from  $42.9 \pm 15.9$  to  $45.6 \pm 15.5$ ;  $p=0.02$ ). In the group receiving curcumin, the proportion of patients with exacerbations over 6 months also decreased — from 45 to 9 % ( $p=0.01$ ). After 6 months of dietary enrichment, lower plasma levels of IFN $\gamma$  were observed in patients receiving curcumin than in the group without dietary enrichment. No adverse events were noted during the observation period.

**Conclusion.** The preliminary results allow us to consider micellar forms of curcumin, which have an acceptable tolerability and safety profile, as a potential additional method to increase the efficacy of first-line DMTs in MS patients with suboptimal response to IFN $\beta$ .

**Keywords:** curcumin; polyphenols; multiple sclerosis; add-on therapy.

**Contact:** Anna Dmitrievna Kukushkina; [dr\\_kukushanna@mail.ru](mailto:dr_kukushanna@mail.ru)

**For reference:** Kukushkina AD, Rogovskii VS, Ponevezhskaya EV, Lysogorskaia EV, Boyko AN. Curcumin as an add-on therapy for multiple sclerosis in patients receiving interferon-beta therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(Suppl.2):4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-4-10

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунно-воспалительное нейродегенеративное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. РС обладает высокой социальной значимостью, являясь одной из основных неврологических причин инвалидизации молодого населения [1]. В последние десятилетия благодаря появлению препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), достигнут существенный прогресс в лечении РС. Во многих случаях прием ПИТРС позволяет взять под контроль активность заболевания и предотвратить нарастание инвалидизации. Существует несколько линий ПИТРС с возрастающей активностью. При неэффективности ПИТРС первой линии пациентов переводят на препараты второй линии, которые, помимо сравнительно высокой иммуносупрессорной активности, обладают существенно более высокой стоимостью.

Во многих случаях патогенетическая терапия ПИТРС второй линии приводит к серьезным побочным эффектам, в первую очередь, связанным с различными аспектами иммуносупрессии, которые не позволяют реализовать весь терапевтический потенциал данной группы препаратов [2]. Таким образом, важной задачей является максимально длительная стабилизация течения РС на ПИТРС первой линии, что позволит снизить долю пациентов, которым требуется переход на вторую линию ПИТРС. Это особенно актуально для пациентов с субоптимальным ответом, когда вероятность необходимости перевода на вторую линию терапии наиболее высока. С этой целью исследуются различные вещества-кандидаты, которые можно было бы применять в качестве добавочной терапии РС — в дополнение к ПИТРС, усиливая их влияние. Одним из важнейших требований к этой группе веществ является благоприятный профиль безопасности, который позволит использовать их для долговременной терапии. В связи с этим перспективной группой для применения в качестве дополнительной терапии РС являются полифенолы, в частности куркумин.

Куркумин (диферулоилметан) — полифенол натурального происхождения, содержащийся в корне растения *Curcuma longa* и обладающий различными видами фарма-

кологической активности, в том числе противовоспалительной и нейропротекторной. В ряде исследований описан благоприятный профиль безопасности куркумина. Однако, подобно многим другим полифенолам, куркумин обладает сравнительно низкой биодоступностью; это приводит к тому, что его концентрации в организме оказываются существенно ниже уровня, необходимого для реализации его фармакологических эффектов [3–5]. В последние годы были разработаны различные способы повышения биодоступности куркумина. Одним из самых эффективных из них является использование мицеллярных (на-ноэмульсионных) форм куркумина. В частности, мицеллярные формы, полученные с использованием полисорбата-80, позволяют увеличить концентрацию куркумина в плазме крови здоровых доноров до 0,4–3 мкМ, что сопоставимо с концентрациями, в которых куркумин оказывает противовоспалительные эффекты на моделях *in vitro* [5, 6]. При этом стоит отметить сохранение благоприятного профиля безопасности [5].

Ввиду появления подобных форм куркумина актуальными стали исследования их влияния на течение различных хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний, в частности РС. К настоящему моменту опубликованы первые предварительные позитивные результаты ряда небольших клинических исследований применения различных форм куркумина в качестве добавочной терапии РС [7–9].

**Цель исследования** — изучение влияния обогащения диеты куркумином в мицеллярной форме у пациентов с РС с субоптимальным ответом, принимающих терапию ПИТРС первой линии — интерферонами  $\beta$  (ИФН $\beta$ ).

**Материал и методы.** В исследование было включено 40 пациентов в возрасте от 18 до 50 лет с установленным в соответствии с критериями McDonald 2017 г. диагнозом ремиттирующего РС (РРС). У каждого из пациентов выявлен субоптимальный ответ (одно легкое клиническое обострение либо наличие на МРТ Gd+ очага в T1-режиме и/или нового/увеличивающегося очага в T2-режиме) на терапию препаратами ИФН $\beta$  за прошедшие 6 мес терапии [10]. С це-

лю повышения приверженности добавочной терапии из исследования исключались пациенты с когнитивными нарушениями или со среднетяжелыми формами депрессии (>19 баллов по шкале Бека).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Федерального центра мозга и нейротехнологий ФМБА России. От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

В результате рандомизации при помощи криптографических алгоритмов генерации псевдослучайных чисел пациенты (n=40) были разделены на две группы: получающих и не получающих (группа сравнения) куркумин в добавление к продолжающейся терапии ИФНβ.

Первая группа (ИФН-КУР; n=22), помимо ИФНβ, получала диету, обогащенную куркумином в мицеллярной форме по 1 капсуле 2 раза в день в течение 6 мес. Содержание куркумина в одной капсуле – 40 мг. Пациенты из группы сравнения (ИФН; n=18) продолжали получать терапию ПИТРС первой линии (ИФНβ) без обогащения диеты куркумином.

Оценивали наличие признаков активного течения РС: наличие клинического обострения и время до его возникновения, или появление нового либо увеличивающегося в объеме гиперинтенсивного очага на T2-взвешенных изображениях (ВИ) МРТ, или наличие активного очага, накапливающего контраст, на T1-ВИ МРТ. В качестве вторичных конечных точек рассматривали уровень прогрессирования по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), данные по шкалам качества жизни (SF-36) и хронической усталости (Modified Fatigue Impact Scale, MFIS).

Также у пациентов с РС, получавших обогащение диеты куркумином, и у пациентов с РС без изменения диеты проводился забор венозной крови до и после 6-месячного периода с последующим выделением плазмы. Образцы плазмы замораживались при -80 °С до проведения анализа. Уровни ИФНγ и интерлейкина 6 (ИЛ6) в плазме крови определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА). ИФА проводился с помощью наборов Invitrogen (88-7316-86, ИФНγ) и Elabscience (E-HSEL-H0003, ИЛ6), согласно инструкции производителя.

Статистический анализ результатов проводился с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 8. Для анализа соответствия исследуемых выборок нормальному закону распределения использовался критерий Шапиро–Уилка, а также графический метод. Для анализа статистической значимости различий между количественными показателями применялся двусторонний Т-критерий Стьюдента для связанных (до и после обогащения диеты куркумином) и несвязанных (между опытной группой и группой сравнения) выборок. Для анализа статистической значимости различий качественных показателей использовался критерий χ<sup>2</sup> с поправкой Йейтса.

При анализе уровня цитокинов для определения статистически значимых различий в парных группах (до и после наблюдения) использовался критерий Вилкоксона. Для определения статистически значимых различий в непарных группах использовался критерий Манна–Уитни. Значения p<0,05 считали статистически значимыми.

**Результаты.** На сегодняшний день 6-месячный период наблюдения закончили 40 пациентов: в группе пациентов, получавших добавочную терапию куркумином (ИФН-КУР) и завершивших период наблюдения, – 22 человека, среди которых преобладают женщины, возраст пациентов находится в интервале от 18 до 46 лет; в группе сравнения – 18 человек, возрастной диапазон от 19 до 50 лет, мужчин несколько больше, чем женщин. Большинство пациентов в качестве ПИТРС первой линии получали терапию ИФНβ-1b 250 мкг, меньшее количество пациентов получали терапию Пэг-ИФНβ-1a 125 мкг. По возрасту, длительности заболевания, а также по изучаемым параметрам группы были сопоставимы. Более подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

**Влияние куркумина на клинко-МРТ-активность.** На фоне терапии через 6 мес доля пациентов с обострениями в группе ИФН-КУР статистически значимо (p=0,01) уменьшилась до 9%, в группе сравнения – незначимо (p=0,7) до 22% (табл. 2). При оценке отношения рисков (вероятности) обострения наблюдается тенденция снижения риска в группе ИФН-КУР (p=0,2; см. рисунок).

Таблица 1. *Исходные характеристики групп пациентов с РС, M±σ*

Table 1. *Initial characteristics of groups of patients with MS, M±σ*

Показатель	Группа	
	ИФН-КУР (n=22)	ИФН (n=18)*
Пол, n (%):		
мужчины	8 (36)	10 (56)
женщины	14 (64)	8 (44)
Возраст, годы, M±σ	32,9±6,9	37,4±9,7
Длительность РС, годы, M±σ	6,8±4,7	9,5±5,0
ПИТРС, n (%):		
Пэг-ИФНβ-1a 125 мкг	7 (32)	7 (39)
ИФНβ-1b 250 мкг	8 (36)	8 (44)
ИФНβ-1a 44 мкг	5 (23)	0
ИФНβ-1a 30 мкг	2 (9)	3 (17)
EDSS, баллы, M±σ	1,9±0,8	2,0±0,8
Доля пациентов с обострениями за последние 6 мес до момента включения в исследование, n (%)	10 (45)	6 (33)
Доля пациентов с Gd+ очагами, n (%)	4 (18)	5 (28)
Доля пациентов с активными очагами (новыми и/или увеличивающимися в режиме T2), n (%)	13 (59)	12 (67)
Оценка по шкале Бека, баллы, M±σ	8,1±4,4	7,5±5,4
Оценка по MFIS, баллы, M±σ	18,5±9,9	16,6±11,7
Оценка по шкале SF-36, баллы, M±σ:		
ФК	50,2±6,4	50,28±8,5
ПК	42,9±15,9	46,53±8,9

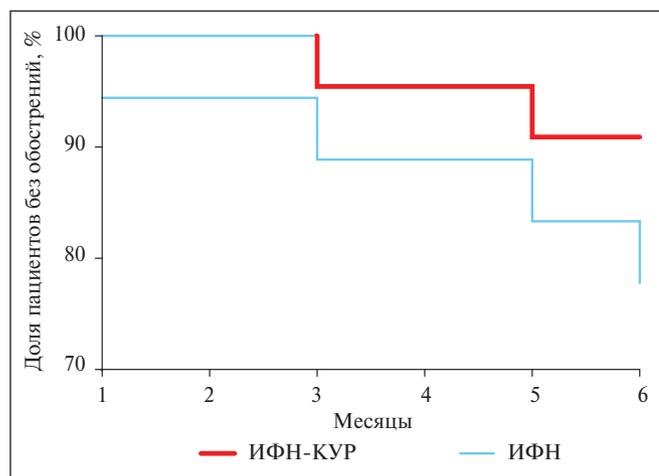
**Примечание.** ФК – физический компонент; ПК – психологический компонент. \* – ни по одному из показателей различия между основной группой и группой сравнения не достигали статистически значимых уровней.

Доля пациентов с Gd+ очагами в режиме T1-ВИ в группе ИФН-КУР до и после периода наблюдения существенно не изменилась (18% против 14%;  $p=0,9$ ), так же как и в группе сравнения (28% против 28%;  $p=0,7$ ). При оценке среднего количества Gd+ очагов в режиме T1-ВИ выявлена отчетливая тенденция к снижению в группе ИФН-КУР (с  $0,4\pm 0,9$  до  $0,1\pm 0,3$ ;  $p=0,3$ ; см. табл. 2).

За активность по данным МРТ мы также принимали наличие у пациента нового и/или увеличивающегося очага в режиме T2-ВИ. Данный показатель через 6 мес имел тенденцию к снижению как в группе ИФН-КУР (59% против 36%;  $p=0,2$ ), так и в группе сравнения (67% против 44%;  $p=0,3$ ).

В ходе исследования у пациентов оценивалось подтвержденное прогрессирование инвалидизации через 6 мес (ППИ-6). Фактом наступления ППИ считалось стойкое нарастание неврологических нарушений по шкале EDSS (не связанное с перенесенным ранее обострением) по сравнению с исходным уровнем как минимум на 1 балл. По истечении периода наблюдения в группе ИФН-КУР выявлена тенденция к уменьшению частоты выявления ППИ-6 (5%) по сравнению с группой, не получающей куркумин (17%), но эта тенденция не достигла статистически значимого уровня.

**Влияние куркумина на хроническую утомляемость, качество жизни.** Для оценки уровня хронической утомляемости использовалась шкала MFIS. Доля пациентов с индексом >16 баллов до начала терапии в группе ИФН-КУР со-



Изменение доли пациентов без обострений за 6 мес наблюдения.

*ИФН-КУР — группа пациентов, принимающих ИФНβ, с добавочной терапией куркумином; ИФН — группа пациентов, принимающих ИФНβ, без добавочной терапии куркумином.*

*Отношение рисков (95% ДИ) наступления обострения у группы ИФН-КУР по сравнению с группой ИФН в 6-месячный период наблюдения — 0,4 (0,07–1,9);  $p=0,2$*

*Change in proportion of patients without exacerbations over 6 months of follow-up.*

*ИФН-КУР — group of patients taking IFNβ with add-on curcumin therapy; ИФН — group of patients taking IFNβ without add-on curcumin therapy. The hazard ratio (95% CI) of exacerbation in the IFN-KUR group compared to the IFN group during the 6-month follow-up period was 0,4 (0.07–1.9);  $p=0,2$*

ставила 59%. После 6 мес терапии отмечается тенденция к снижению данного показателя до 41% ( $p=0,2$ ). В группе сравнения показатель хронической утомляемости не изменился.

Выявлено позитивное влияние обогащения диеты куркумином на показатели качества жизни у пациентов с РС: в группе ИФН-КУР через 6 мес наблюдения отмечается увеличение показателей по физическому и психологическому компонентам качества жизни (с  $50,2\pm 6,4$  до  $52,5\pm 6,8$ ;  $p=0,03$  и с  $42,9\pm 15,9$  до  $45,6\pm 15,4$ ;  $p=0,02$  соответственно). У пациентов, не принимающих добавочную терапию куркумином, данные показатели значимо не изменились.

**Влияние куркумина на лабораторные показатели.** Нами обнаружена тенденция к уменьшению уровня ИФНγ у пациентов с РС после 6-месячного обогащения диеты куркумином ( $p=0,3$ ). Также после 6-месячного курса был выявлен

Таблица 2. Влияние куркумина на клинические показатели у пациентов с РС через 6 мес добавочной терапии

Table 2. Influence of curcumin on clinical parameters in patients with MS after 6 months of add-on therapy

Показатель	Группа	
	ИФН-КУР (n=22)	ИФН (n=18)
Доля пациентов с ППИ-6, n (%)		
исходно	0	0
через 6 мес	1 (5)	3 (17)
Доля пациентов с обострениями, n (%):		
за 6 мес до включения в исследование	10 (45)	6 (33)
за 6 мес наблюдения	2 (9)*	4 (22)
Отношение рисков наступления обострения за 6-месячный период наблюдения (95% ДИ)	0,4 (0,07–1,9)	
Доля пациентов с Gd+ очагами, n (%):		
исходно	4 (18)	5 (28)
через 6 мес	3 (14)	5 (28)
Среднее количество Gd+ очагов, M±σ:		
исходно	0,4±0,9	0,3±0,5
через 6 мес	0,1±0,3	0,5±1,0
Доля пациентов с активными очагами (новыми и/или увеличивающимися) в режиме T2, n (%):		
исходно	13 (59)	12 (67)
через 6 мес	8 (36)	8 (44)
Доля пациентов с индексом хронической утомляемости ≥16, n (%):		
исходно	13 (59)	9 (50)
через 6 мес	9 (41)	9 (50)
Оценка по шкале SF-36, M±σ:		
ФК исходно	50,2 (6,4)	50,3 (8,5)
ФК через 6 мес	52,5 (6,8)*	49,3 (8,5)
ПК исходно	42,9 (15,9)	46,5 (8,9)
ПК через 6 мес	45,6 (15,4)*	47,2 (9,7)

**Примечание.** \* — отличия от показателя до начала добавочной терапии статистически значимы ( $p<0,05$ , критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса); \* — отличия от показателя до начала добавочной терапии статистически значимы ( $p<0,05$ , критерий Стьюдента).

более низкий уровень ИФН $\gamma$  у группы, получавшей куркумин, по сравнению с группой без обогащения диеты ( $p=0,01$ ; табл. 3).

**Безопасность принимаемой добавочной терапии.** За время всего периода наблюдения у пациентов не было выявлено каких-либо нежелательных явлений, которые могли бы способствовать отмене куркумина. Показатели общего анализа крови находились в пределах референсных значений. Со стороны печеночных ферментов также не было зафиксировано гиперферментемии.

**Обсуждение.** В настоящей работе нами оценивалось влияние обогащения диеты куркумином в мицеллярной форме на клинические показатели у пациентов с РС, принимающих ИФН $\beta$ . Продолжительность обогащения диеты составила 6 мес. На фоне хорошей переносимости куркумина в мицеллярной форме можно отметить улучшение ряда показателей у пациентов, получающих куркумин, по сравнению с контрольной группой, в которой пациенты продолжали лечение только ИФН $\beta$ .

Нами выявлена статистически значимая разница в отношении снижения доли пациентов с обострениями в группе куркумина через 6 мес обогащения диеты, однако в контрольной группе также имеется тенденция к снижению данного показателя. Также при анализе отношения рисков наступления обострения в 6-месячный период наблюдения в группе ИФН-КУР наблюдалась тенденция к лучшему результату по сравнению с группой, получавшей только ИФН $\beta$  (см. табл. 2), однако значимой разницы не было выявлено, что, по всей видимости, может быть связано с недостаточным числом наблюдений и недостаточной длительностью исследования. Данные показатели согласуются с результатами недавнего клинического исследования, проведенного М. Petracca и соавт. [9] у пациентов с РС, принимающих ИФН $\beta$ , где добавочная терапия куркумином не привела к значимому улучшению клинической эффективности, однако была отмечена тенден-

ция к несколько лучшему результату по сравнению с группой плацебо.

В группе ИФН-КУР, в отличие от группы сравнения, меньшее число пациентов имели подтвержденное прогрессирование инвалидности по шкале EDSS через 6 мес (ППИ-6 – 5 и 17% соответственно), что позволяет предположить потенциал куркумина в качестве средства, способного влиять на прогрессирование, не зависящее от новых обострений (progression independent of relapse activity, PIRA). Суть концепции PIRA заключается в том, что признаки прогрессирования инвалидизации могут проявляться при РС вне зависимости от обострений [11, 12].

Помимо клинической активности, у пациентов оценивалась радиологическая активность. Отмечено, что на фоне приема куркумина через 6 мес отмечается тенденция к уменьшению числа как Gd $^{+}$  очагов в режиме T1, так и новых/увеличивающихся очагов в режиме T2. Уменьшение выраженности на МРТ признаков воспаления при такой добавочной терапии также отмечается в литературе [9].

Нами получены данные об улучшении показателей индекса хронической утомляемости по шкале MFIS и качества жизни по шкале SF-36. Эти наблюдения также согласуются с данными литературы. Например, было показано, что куркумин улучшает качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с циррозом печени [13].

В ряде исследований также отмечено положительное влияние куркумина на утомляемость. Наноэмульсионные формы куркумина способствуют ферментации молочной кислоты, что, в свою очередь, может способствовать улучшению моторных функций и тем самым привести к снижению физической усталости [14].

Обнаруженная нами тенденция к уменьшению уровня ИФН $\gamma$  у пациентов с РС после обогащения диеты куркумином ранее уже была отмечена [7]. Концентрация ИФН $\gamma$  в плазме является возможным биомаркером активности системной хронической вирусной инфекции Эпштейна–Барр, имеющей важное значение в патогенезе РС [15].

В отношении механизмов вышеописанных эффектов куркумина стоит отметить, что в силу особенностей молекулярной структуры куркумин способен взаимодействовать с различными мишенями. К их числу относится наличие в молекулярной структуре куркумина областей с повышенной электронной плотностью, связанных с фенольными гидроксильными группами двойными связями, что облегчает формирование различных химических связей с широким спектром мишеней [16]. Куркумин способен подавлять различные сигнальные пути, гиперактивированные при хроническом воспалении, такие как транскрипционный ядерный фактор  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B), сигнальный путь янус-киназы и сигнального белка и активатора транскрипции 3 (Janus kinase and signal transducer and transcription activator 3, JAK/STAT3), фосфоинозитол-3-киназы и мишени рапамицина млекопитающих (phosphoinositide-3 kinase and mammalian target of rapamycin, PI3K/mTOR). Эти сигнальные пути также имеют важное значение в патогенезе аутоиммунных заболеваний [5, 17, 18].

Показано, что куркумин облегчает симптомы экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (животная модель РС), ослабляя воспалительную реакцию путем

Таблица 3. *Влияние куркумина на уровень ИЛ6 и ИФН $\gamma$  в плазме крови у пациентов с РС через 6 мес добавочной терапии, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Table 3. *The effect of curcumin on the level of IL-6 and INF $\gamma$  in blood plasma in patients with MS after 6 months of add-on therapy, Me [25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup> percentile]*

Показатель	Группа	
	ИФН-КУР (n=12)	ИФН (n=8)
ИЛ6, пг/мл:		
до	1,7 [1,4; 3,8]	1,4 [0,9; 2,8]
после	1,7 [1,3; 3,4]	1,1 [0,8; 2,6]
	(n=14)	(n=13)
ИФН $\gamma$ , пг/мл:		
до	2 [2; 4,0]	2 [2; 6,4]
после	2 [2; 2]*	2 [2; 14,0]

**Примечание.** \* – отличия от показателя в группе сравнения статистически значимы ( $p<0,05$ , критерий Манна–Уитни).

инактивации сигнального пути AXL/JAK2/STAT3 [19]. Также куркумин ингибирует дифференцировку клеток Th17 (возможно, посредством регуляции глутаматного рецептора на дендритных клетках) [20]. Клетки Th17 играют одну из важнейших ролей в нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера при РС [21]. В ранее опубликованном клиническом исследовании показано, что нано-куркумин способен снижать частоту клеток Th17 и уровень продукции ИЛ17 у пациентов с РС [8]. Более подробно аспекты применения куркумина в качестве добавочной терапии при РС, а также механизмы его фармакологических эффектов были описаны нами в недавней работе «Перспективы применения куркумина в комплексной терапии рассеянного склероза» [3].

**Ограничения исследования.** В настоящем исследовании проводилось обогащение диеты куркумином у пациентов с РС в течение 6 мес, что, возможно, является недостаточным для полноценной оценки таких параметров, как время до первого обострения и влияние на динамику балла EDSS. Однако полученные данные о тенденции благоприятного влияния на клиническую симптоматику у пациентов с неоптимальным или субоптимальным ответом на ПИТРС первой линии дают основания предполагать, что у определенной части пациентов куркумин может отсрочить необходимость перевода на вторую линию терапии ПИТРС,

имеющую более широкий спектр потенциальных нежелательных явлений и существенно более высокую стоимость. Для более углубленной проверки данной гипотезы требуются дальнейшие исследования более длительного применения куркумина в качестве дополнительной терапии РС, с участием большего числа пациентов. Также стоит отметить, что настоящее исследование не является плацебо-контролируемым, что также относится к ограничениям нашей работы. Однако на практике получить вариант плацебо, полностью совпадающий по вкусовым качествам с мицеллярной формой куркумина (имеющейся в свободной продаже), может быть труднодостижимой задачей, вследствие чего имеется существенная вероятность расщепления исследования.

**Заключение.** Полученные предварительные результаты позволяют рассматривать мицеллярные формы куркумина, обладающие приемлемым профилем переносимости и безопасности, как потенциальный дополнительный метод повышения эффективности ПИТРС первой линии (точнее, препаратов ИФНβ) у пациентов с РС и субоптимальным ответом на терапию. Представляется перспективным проведение дальнейших полномасштабных рандомизированных контролируемых исследований применения куркумина в форме с повышенной биодоступностью в качестве добавочной терапии РС.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев ЕИ, Бойко АН. Рассеянный склероз. Москва: Здоровье человека; 2020. Т. 1. 600 с. [Gusev EI, Boiko AN. Multiple Sclerosis. Moscow: Zdorovie cheloveka; 2020. Vol. 1. 600 p. (In Russ.).]
2. Lee CY, Chan KH. Personalized Use of Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *Pharmaceutics*. 2024 Jan 17;16(1):120. doi: 10.3390/pharmaceutics16010120
3. Роговский ВС, Кукушкина АД, Бойко АН. Перспективы применения куркумина в комплексной терапии рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(Прил. 1):65-70. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-65-70 [Rogovskii VS, Kukushkina AD, Boyko AN. Prospects for the use of curcumin as an additional treatment for multiple sclerosis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(Suppl. 1):65-70. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-65-70 (In Russ.).]
4. Kocher A, Bohnert L, Schiborr C, Frank J. Highly bioavailable micellar curcuminoids accumulate in blood, are safe and do not reduce blood lipids and inflammation markers in moderately hyperlipidemic individuals. *Mol Nutr Food Res*. 2016 Jul;60(7):1555-63. doi: 10.1002/mnfr.201501034. Epub 2016 May 23.
5. Grafeneder J, Derhaschnig U, Eskandary F, et al. Micellar Curcumin: Pharmacokinetics and Effects on Inflammation Markers and PCSK-9 Concentrations in Healthy Subjects in a Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Crossover Trial. *Mol Nutr Food Res*. 2022 Nov;66(22):e2200139. doi: 10.1002/mnfr.202200139. Epub 2022 Sep 13.
6. Schiborr C, Kocher A, Behnam D, et al. The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. *Mol Nutr Food Res*. 2014 Mar;58(3):516-27. doi: 10.1002/mnfr.201300724. Epub 2014 Jan 9. Erratum in: *Mol Nutr Food Res*. 2014 Mar;58(3):647.
7. Dolati S, Aghebati-Maleki L, Ahmadi M, et al. Nanocurcumin restores aberrant miRNA expression profile in multiple sclerosis, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Cell Physiol*. 2018 Jul;233(7):5222-30. doi: 10.1002/jcp.26301. Epub 2018 Jan 19.
8. Dolati S, Ahmadi M, Rikhtegar R, et al. Changes in Th17 cells function after nanocurcumin use to treat multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol*. 2018 Aug;61:74-81. doi: 10.1016/j.intimp.2018.05.018. Epub 2018 May 28.
9. Petracca M, Quarantelli M, Moccia M, et al. Prospective study to evaluate efficacy, safety and tolerability of dietary supplement of Curcumin (BCM95) in subjects with Active relapsing Multiple Sclerosis treated with subcutaneous Interferon beta 1a 44 mcg TIW (CONTAIN): A randomized, controlled trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Nov;56:103274. doi: 10.1016/j.msard.2021.103274. Epub 2021 Sep 21.
10. Hyun JW, Kim SH, Jeong IH, et al. Utility of the rio score and modified rio score in Korean patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2015 May 26;10(5):e0129243. doi: 10.1371/journal.pone.0129243
11. Sharrad D, Chugh P, Slee M, Bacchi S. Defining progression independent of relapse activity (PIRA) in adult patients with relapsing multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Oct;78:104899. doi: 10.1016/j.msard.2023.104899. Epub 2023 Jul 20.
12. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2020 Sep 1;77(9):1132-40. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1568
13. Nouri-Vaskeh M, Afshan H, Malek Mahdavi A, et al. Curcumin ameliorates health-related quality of life in patients with liver cirrhosis: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Complement Ther Med*. 2020 Mar;49:102351. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102351. Epub 2020 Feb 19.
14. Chen YM, Chiu WC, Chiu YS, et al. Supplementation of nano-bubble curcumin extract improves gut microbiota composition and exercise performance in mice. *Food Funct*. 2020 Apr 1;11(4):3574-84. doi: 10.1039/c9fo02487e. Epub 2020 Apr 9.

15. Uemura Y, Ohashi A, Yoshimori M, et al. Plasma interferon- $\gamma$  concentration: a potential biomarker of disease activity of systemic chronic active Epstein-Barr virus infection. *Front Virol.* 2022 (2):1-9. doi: 10.3389/fviro.2022.999929
16. Banerjee S, Ji C, Mayfield JE, et al. Ancient drug curcumin impedes 26S proteasome activity by direct inhibition of dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Aug 7;115(32):8155-60. doi: 10.1073/pnas.1806797115. Epub 2018 Jul 9.
17. Lu HC, Kim S, Steelman AJ, et al. STAT3 signaling in myeloid cells promotes pathogenic myelin-specific T cell differentiation and autoimmune demyelination. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Mar 10;117(10):5430-41. doi: 10.1073/pnas.1913997117. Epub 2020 Feb 24.
18. Mohamadian M, Bahrami A, Moradi Binabaj M, et al. Molecular Targets of Curcumin and Its Therapeutic Potential for Ovarian Cancer. *Nutr Cancer.* 2022;74(8):2713-30. doi: 10.1080/01635581.2022.2049321. Epub 2022 Mar 10.
19. Sun M, Liu N, Sun J, et al. Curcumin regulates anti-inflammatory responses by AXL/JAK2/STAT3 signaling pathway in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurosci Lett.* 2022 Sep 14;787:136821. doi: 10.1016/j.neulet.2022.136821. Epub 2022 Jul 28.
20. Zhao G, Liu Y, Yi X, et al. Curcumin inhibiting Th17 cell differentiation by regulating the metabotropic glutamate receptor-4 expression on dendritic cells. *Int Immunopharmacol.* 2017 May;46:80-6. doi: 10.1016/j.intimp.2017.02.017
21. Balasa R, Barcutean L, Balasa A, et al. The action of TH17 cells on blood brain barrier in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Hum Immunol.* 2020 May;81(5):237-43. doi: 10.1016/j.humimm.2020.02.009. Epub 2020 Feb 28.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
11.04.2024/14.06.2024/16.06.2024

### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы (научной темы) № 122022100106-9 (ФМБА). Иные конфликты интересов отсутствуют. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was carried out within the framework of scientific research work (scientific topic) No. 122022100106-9 (FMBA). There are no other conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Кукушкина А.Д. <https://orcid.org/0000-0001-9964-8103>  
Роговский В.С. <https://orcid.org/0000-0002-3682-6571>  
Поневежская Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-3718-2608>  
Лысогорская Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-7253-4736>  
Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

# Многофакторная модель предикторов развития депрессивных нарушений при рассеянном склерозе: лонгитюдное проспективное исследование



Губская К.В.<sup>1</sup>, Малыгин Я.В.<sup>2</sup>, Александрова А.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

<sup>1</sup>Россия, 153012, Иваново, Шереметевский проспект, 8; <sup>2</sup>Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

Депрессией страдают до 50% больных рассеянным склерозом (РС).

**Цель** исследования – разработать многофакторную модель предикторов депрессии при РС с учетом социально-демографических, клинико-психопатологических и клинико-функциональных характеристик.

**Материал и методы.** Обследовано 157 пациентов с РС и депрессией. Контрольную группу составили 100 больных РС без депрессии. Период наблюдения составил 10 лет. Использовали шкалы: Бека, MFI-20, Спилбергера–Ханина, визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) боли, тест PASAT, EDSS. Проводилось МРТ-обследование, выявлялись значимые стрессовые события, учитывались тип РС, клинически изолированный и радиологически изолированный синдромы, сопутствующая патология, прием препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС). Диагноз депрессии определялся в соответствии с критериями МКБ-10. Многофакторные модели разработаны с помощью дисперсионного анализа и уравнения множественной линейной регрессии.

**Результаты.** Предложена многофакторная модель предикторов развития депрессии с высоким значением множественной корреляции ( $r=0,85$ ). Факторы с выраженным влиянием на развитие депрессии: высокая скорость прогрессирования РС ( $Beta=0,879$ ), высокоактивное течение РС ( $Beta=0,876$ ), астения  $89,6\pm 1,1$  балла по шкале MFI-20 с ростом показателя на 1,48% в год ( $Beta=0,784$ ). Значимые факторы: локализация очагов в лобных, височных областях правого полушария ( $Beta=0,742$ ), реактивная тревожность  $56,0\pm 2,64$  балла по шкале Спилбергера–Ханина с ростом показателя на 1,89% в год ( $Beta=0,682$ ), увеличение площади очагов в головном мозге на 1,83% в год ( $Beta=0,618$ ), множественные очаги в головном мозге ( $Beta=0,591$ ). Статистически значимые предикторы с меньшим влиянием на развитие депрессии: женский пол, среднее образование, отсутствие семьи, значимые стрессовые события в анамнезе, аутоиммунные заболевания, депрессия до развития РС, депрессия у близких родственников, болевой синдром (6–8 баллов по ВАШ). Когнитивные нарушения, рост показателя по шкале PASAT на 2,87% в год, индекс массы тела с ростом показателя на 1,61% в год, клинически изолированный и радиологически изолированный синдромы до развития РС, возраст дебюта РС, возраст начала депрессии, показатель инвалидизации по EDSS, тип РС, сопутствующая патология, прием ПИТРС не являются предикторами депрессии при РС.

**Заключение.** В качестве ключевых предикторов возникновения депрессии при РС выделены высокая скорость прогрессирования РС, высокоактивное течение РС, рост астении по шкале MFI-20, локализация очагов в лобных, височных областях правого полушария, рост реактивной тревожности.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; депрессивные расстройства; предикторы.

**Контакты:** Ярослав Владимирович Малыгин; [malygin-y@yandex.ru](mailto:malygin-y@yandex.ru)

**Для ссылки:** Губская КВ, Малыгин ЯВ, Александрова АЮ. Многофакторная модель предикторов развития депрессивных нарушений при рассеянном склерозе: лонгитюдное проспективное исследование. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 2):11–17. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-11-17

## Multifactorial model of predictors of the development of depressive disorders in multiple sclerosis: a prospective longitudinal study Gubskaya K.V.<sup>1</sup>, Malygin Ya.V.<sup>2</sup>, Aleksandrova A.Yu.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ivanovo; <sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow

<sup>1</sup>8, Sheremetyevskiy Prosp., Ivanovo 153012, Russia; <sup>2</sup>1, Leninskiye Gory, Moscow 119991, Russia

Up to 50% of patients with multiple sclerosis (MS) are affected by depression.

**Objective:** to develop a multifactorial model of predictors of depression in MS, considering sociodemographic, clinicopsychopathological and clinicofunctional characteristics.

**Material and methods.** 157 patients with MS and depression were analyzed. The control group consisted of 100 MS patients without depression. The observation period was 10 years. The following scales were used: Beck, MFI-20, Spielberger-Hanin, visual analogue scale (VAS) for pain, PASAT test, EDSS. We performed an MRI scan, and identified significant stressful events, the type of MS, clinically isolated and radiologically isolated syndromes, concomitant diseases and the use of MS disease-modifying treatments (DMTs). The diagnosis of depression was made according to the ICD-10 criteria. Multivariate models were developed using analysis of variance and multiple linear regression equation.

**Results.** A multifactorial model of predictors for the development of depression with a high multiple correlation value ( $r=0.85$ ) was proposed. Factors with pronounced influence on the development of depression were: high rate of progression of MS ( $Beta=0.879$ ), highly active course of MS ( $Beta=0.876$ ), asthenia  $89.6 \pm 1.1$  points on the MFI-20 scale with an increase of 1.48% per year ( $Beta=0.784$ ). Significant factors were: localization of lesions in the frontal, temporal regions of the right hemisphere ( $Beta=0.742$ ), reactive anxiety  $56 \pm 2.64$  points on the Spielberger-Khanin scale with an increase of 1.89% per year ( $Beta=0.682$ ), increase in the area of lesions in the brain by 1.83% per year ( $Beta=0.618$ ), multiple lesions in the brain ( $Beta=0.591$ ). Statistically significant predictors with less influence on the development of depression were: female gender, secondary education, living alone, significant stressful events in the past, autoimmune diseases, depression before the development of MS, depression in close relatives, pain syndrome (6–8 points on VAS). Cognitive impairment, increase in PASAT score of 2.87% per year, body mass index with an increase of 1.61% per year, clinically isolated and radiologically isolated syndromes before the development of MS, age of onset of MS, age of onset of depression, disability indicator according to EDSS, type of MS, comorbidity and medication use are not predictors of depression in MS.

**Conclusion.** A high rate of MS progression, a very active course of MS, an increase in asthenia on the MFI-20 scale, localization of lesions in the frontal and temporal regions of the right hemisphere and an increase in reactive anxiety were identified as important predictors of depression in MS.

**Keywords:** multiple sclerosis; depressive disorders; predictors.

**Contact:** Yaroslav Vladimirovich Malygin; [malygin-y@yandex.ru](mailto:malygin-y@yandex.ru)

**For reference:** Gubskaja KV, Malygin YaV, Aleksandrova AYu. Multifactorial model of predictors of the development of depressive disorders in multiple sclerosis: a prospective longitudinal study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(Suppl.2):11–17. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-11-17

Депрессия является распространенным психическим нарушением при рассеянном склерозе (РС): по данным литературы, депрессией страдают до 50% больных [1]. Развитие депрессии приводит к снижению качества жизни, часто сопровождается суицидальной настроенностью, снижением приверженности лечению, более тяжелым течением РС, снижением трудоспособности [2–6].

Наблюдается тенденция к большей распространенности агрессивных форм течения заболевания, несмотря на применение препаратов патогенетической терапии (иммуномодуляторов и иммуносупрессоров), что диктует необходимость поиска новых подходов в прогнозировании и диагностике психических нарушений. Необходимость изучения предикторов развития депрессии при РС обусловлена высокой распространенностью депрессии и ее социальной значимостью [7, 8].

По данным обзора кросс-секционных исследований, депрессия при РС может быть связана с неопределенностью в отношении заболевания, его влиянием на повседневную деятельность, отсутствием надежды, повседневным стрессом, особенностями личных копинг-механизмов, а также физическими и когнитивными нарушениями (КН), профессиональными и социальными изменениями, терапией интерфероном бета, иммунной дисфункцией [9].

Однако доказательность влияния факторов, выявленных в рамках кросс-секционных исследований, на происхождение аффективных расстройств ограничена.

В литературе имеются сведения лишь о единичных длительных исследованиях предикторов депрессии при РС. В исследованиях последних лет имеются данные, что депрессия развивается преимущественно у молодых пациентов с усталостью и нарушением сна через 3,5 года после дебюта РС, причем наличие болевого синдрома и снижение уровня физической активности в начале исследования в качестве предикторов депрессии не рассматривались [10]. По данным S. Simpson и соавт. [11], установлена связь между положительным результатом скрининга на депрессию с вторично-прогрессирующим типом течения РС (ВПРС),

с усталостью и наличием сопутствующей патологии к началу исследования, усматривалась связь отрицательного результата скрининга на депрессию с высоким социально-экономическим статусом и наличием партнера. Более низкий риск развития депрессии K.L. Taylor и соавт. [12] выявили при умеренном потреблении алкоголя в день (до 30 г у женщин и до 45 г у мужчин), при приеме витамина D и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

В рамках лонгитюдных исследований не изучались высокая скорость прогрессирования РС, высокоактивное течение РС (ВАРС). Значимость ряда факторов риска (ФР), таких как клинически изолированный синдром (КИС) в анамнезе, радиологически изолированный синдром (РИС) в анамнезе, очаги на МРТ, ВАРС, которые могут быть предикторами развития депрессии при РС, ранее не изучались в рамках лонгитюдных исследований.

**Цель** исследования – разработать многофакторную модель предикторов депрессии при РС с учетом социально-демографических, клинико-психопатологических и клинико-функциональных характеристик.

**Материал и методы.** Исследование было лонгитюдным проспективным. Частично схема обследования пациентов описана в публикации [13]. Часть предикторов измерялись на момент постановки диагноза РС, динамические предикторы: увеличение площади очагов демиелинизации в головном мозге, реактивная тревожность по шкале Спилбергера–Ханина, астения по Субъективной шкале оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), высокая скорость прогрессирования РС по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS; шкала Куртцке), КН по шкале Слухового теста последовательного сложения чисел на скорость (Paced Auditor Serial Addition, PASAT), индекс массы тела (ИМТ), соответствующий избыточной массе тела, – измерялись как при постановке диагноза РС, так и в период наблюдения не реже 1 раза в год. Все пациенты консультировались психиатром на предмет наличия у них психических расстройств. Первое повторное обследование психиатром осуществля-

лось через 6 мес после первого обследования, в дальнейшем пациенты в течение 10 лет обследовались психиатром регулярно, не реже 1 раза в год. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Все исследования проводились в амбулаторно-поликлинических условиях первичной медицинской сети с одобрения локального этического комитета. На протяжении 10 лет 13 пациентов выбыли из исследования и были исключены из базы данных.

После исключения выбывших из исследования пациентов в базе данных осталось 750 пациентов с РС, проживающих в г. Иваново и Ивановской области и находившихся на протяжении 10 лет под наблюдением психиатра. Из них у 300 больных установлены различные психические расстройства, в том числе депрессия была у 157 больных (52,3% от числа пациентов с психическими расстройствами), больные с депрессией вошли в основную группу наблюдения. Контрольную группу составили 100 пациентов, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту, у которых депрессивный эпизод не развился. Эти 100 пациентов были выбраны случайным образом из в общей сложности 593 пациентов, у которых не возникло аффективных нарушений. Диагноз депрессии устанавливался в среднем через  $4,5 \pm 2,5$  года после постановки диагноза РС.

Клинические проявления депрессии включали в себя типичные, атипичные и маскированные формы. К типичным относилась витальная депрессия, которая встречалась у 117 (74,52%) пациентов. Атипичные депрессивные нарушения (при которых депрессивная триада отсутствовала) встречались у 37 (23,57%) больных, в том числе: апатическая депрессия – у 11 (7,01%) больных, астеническая депрессия – у 9 (5,73%), тревожная депрессия – у 17 (10,83%) пациентов. Маскированная депрессия установлена у 3 (1,91%) больных РС.

Диагноз РС устанавливался неврологом согласно критериям McDonald 2017 г. [14]. Критериями ВАРС были: два и более обострения в год; появление в течение года как минимум одного активного (накапливающего контраст) очага в T1-режиме и/или двух и более новых очагов в T2-режиме, увеличение размеров старых очагов по данным МРТ с контрастным усилением гадолинием (заключения по МРТ-диагностике осуществлялись независимым экспертом, проводившим МРТ-исследование), рост показателя инвалидизации по EDSS на 1–1,5 балла в год (устанавливалось врачом-неврологом).

В основной группе средний возраст на момент окончания исследования составил  $33 \pm 2,5$  года, в контрольной группе –  $32 \pm 2,5$  года. Дебют РС определялся по срокам появления первых симптомов, зафиксированных в амбулаторной медицинской карте больного. Возраст начала РС у больных основной группы составлял  $23 \pm 2,5$  года, контрольной –  $25 \pm 2,5$ .

В основной группе большая часть пациентов были одиночками (56,69%), со средним образованием (43,31%), не работали и не учились (59,24%), пережили значимые стрессовые события (ЗСС) до развития РС (31,21%), у 33,1% из них депрессией страдали близкие родственники.

В группе контроля одиноких было значительно меньше (5,0%), со средним образованием было 10,0% пациентов, не работали и не учились 11,0%, пережили ЗСС до развития РС 2,0%.

В основной группе пациенты распределились по типу течения РС следующим образом: ремиттирующий РС (РРС) – 90 (57,3%), в том числе ВАРС – 15 (16,7%), ВПРС – 55 (35%), первично-прогрессирующий РС (ППРС) – 12 (7,6%); в группе контроля: РРС – 65 (65,00%), в том числе ВАРС – 4 (6,2%), ВПРС – 25 (25%), ППРС – 10 (10%). Среди больных основной группы КИС был у 48 (30,57%), РИС – у 31 (19,75%); в группе контроля: КИС выявлен у двух пациентов (2,0%), РИС не установлен. Тяжесть депрессивных нарушений, установленная при помощи шкалы Бека: легкой степени (от 10 до 15 баллов) – 57 человек (36,31%), умеренной степени (от 16 до 19 баллов) – 76 (48,41%), выраженной степени (от 20 до 29 баллов) – 24 (15,29%) из 157 пациентов.

Тяжесть инвалидизации по EDSS в группах сравнения на момент включения в исследование в основной группе составляла: РРС – от 1 до 4 баллов, ВПРС – от 3,5 до 5,5 балла, ППРС – от 3 до 5 баллов; в группе контроля: РРС – от 1,5 до 4 баллов, ВПРС – от 3,5 до 5,5 балла, ППРС – от 2,5 до 5 баллов.

Все пациенты на момент включения в исследование получали препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), в основной группе: глатирамера ацетат – 27,39%, интерфероны бета – 55,41%, терифлуноמיד – 17,2%; в группе контроля: глатирамера ацетат – 27,0%, интерфероны бета – 56,0%, терифлуноמיד – 17,0%.

Обострения при применении ПИТРС были редкими (в основной группе – 29,94%, в контрольной – 27,0%) и не оказывали влияния на риск развития депрессии. При ВАРС обострения были не менее двух раз в год.

Сопутствующая аутоиммунная патология (патология щитовидной железы) у больных основной группы встречалась в 69,43% случаев, в группе контроля – в 20,0%. Диагноз депрессии ставился психиатром клинически в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), оценка тяжести депрессии проводилась по шкале Бека. Список ЗСС был составлен на основании шкалы Холмса–Раге без учета веса стрессовых событий. Выраженность болевого синдрома оценивали с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), для оценки уровня астении применялась шкала MFI-20. Исследование личностной и реактивной тревожности проводилось по шкале Спилбергера–Ханина. Для оценки состояния когнитивного статуса и когнитивной утомляемости использовался тест PASAT. Протокол МРТ-исследования включал следующие технические особенности: Siemens MAGNETON AVANTO мощностью 1,5 Тл, режимы T2, T1-3D, FLAIR-3D, DWI, SWI в коронарной, аксиальной и сагиттальной плоскостях с контрастированием гадолинием. Локализацию поражения в головном мозге определяли по наличию гиперинтенсивных очагов на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR. МРТ-обследования больных проводились по единому протоколу, множественными очагами считались 20 очагов и более, интерпретация данных проводилась неврологом. Скорость прогрессирования заболевания рассчитывалась как отношение показателя степени инвалидизации по EDSS в баллах к длительности болезни в годах. Выделяли три варианта прогрессирования РС по EDSS: медленный темп – менее 0,3 балла в год, умеренный – от 0,3 до 0,74 балла в год и быстрый – более 0,74 балла в год [15]. Для установления степени выраженности

функциональных нарушений со стороны нервной системы использовали EDSS в баллах от 0 до 10.

*Статистический анализ* проводился с использованием программы Statistica 6.0. С помощью дисперсионного анализа осуществлялся первоначальный отбор ФР, которые демонстрировали связь с развитием депрессии у больных РС. Для построения многофакторной модели использовали математический метод создания уравнений множественной линейной регрессии. При проведении многофакторного дисперсионного анализа устанавливалась зависимость вероятности развития депрессивных нарушений

при различных вариантах РС от определенных предикторов, когда факторы, не характеризующиеся достаточной связью с развитием депрессии, из перечня исключались. Часть предикторов носили динамический характер (реактивная тревожность по шкале Спилбергера–Ханина, астения по шкале MFI-20, увеличение площади очагов демиелинизации в головном мозге в год по заключению врача, проводившего МРТ-исследование, КН по шкале PASAT, ИМТ, соответствующий избыточной массе тела. Остальные предикторы были зарегистрированы на момент установления диагноза РС.

**Результаты.** При проведении анализа социально-демографических, клинико-психопатологических и клинико-функциональных характеристик при использовании множественного регрессионного анализа был установлен окончательный перечень ФР у больных РС, которые могут быть предикторами развития депрессии у конкретного больного. Изначально в число потенциальных предикторов также вошли следующие ФР: возраст дебюта РС, возраст начала депрессии, показатель инвалидизации по EDSS, тип РС, прием препаратов, которые могут влиять на риск развития РС (ПИТРС, глюкокортикоиды, антихолинэргические препараты). Однако эти факторы не характеризовались достаточной связью с развитием депрессии и исключались из перечня в ходе статистической обработки.

На следующем этапе определялись количественные значения вклада предикторов в развитие депрессивных нарушений. После построения модели определялся коэффициент множественной детерминации  $R^2$ , который для данной модели равнялся 0,31, он демонстрировал среднюю степень возможных значений зависимого признака при различных вариантах независимых признаков, которые были включены в модель. В результате расчета значение показателя  $r$  ( $p=0,0000001$ ) для данного уравнения множественной регрессии оказалось менее 0,05, таким образом, построенная модель достаточно точно отражала взаимосвязь включенных в нее признаков. Стандартная ошибка оценки модели (Standard error of estimate – 25,65) демонстрировала допустимую степень вариабельности между имеющимися фактическими и прогнозируемыми значениями выбранных предикторов развития депрессивных нарушений и зависимой переменной. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1. *Предикторы развития депрессии при РС*  
Table 1. *Predictors of the development of depression in MS*

Показатель	SS	df	MS	F	p
Интервал	260,415	1	260,415	1073,745	0
Пол (женский)	0,537	1	0,537	1,322	0,104
Образование (среднее)	0,111	1	0,111	0,421	0,301
Одинокие	0,761	2	0,457	1,025	0,105
Неработающие	0,989	1	0,863	2,964	0,036
ЗСС	0,937	1	0,927	2,944	0,026
Наличие депрессии у близких родственников (мать, отец), развитие депрессии у детей	1,654	2	0,749	3,244	0,041
Наличие депрессии в анамнезе до развития РС	1,972	2	0,848	3,746	0,031
Аутоиммунные заболевания в анамнезе	0,554	2	0,543	1,205	0,051
Множественные очаги на МРТ	1,419	2	0,937	3,781	0,0242
Локализация очагов преимущественно в лобных и височных областях правого полушария	1,714	2	0,799	3,343	0,041
ВАРС	1,978	2	0,845	4,264	0,042
КИС в анамнезе	1,422	2	0,479	2,244	0,043
РИС в анамнезе	1,352	2	0,344	2,234	0,021
<i>Динамические предикторы</i>					
Увеличение площади очагов демиелинизации в головном мозге на 1,83% в год	2,307	3	0,634	2,988	0,0301
Реактивная тревожность по шкале Спилбергера–Ханина 56,0±2,64 балла, рост на 1,89% в год	1,943	2	0,949	3,949	0,052
Астения 89,6±1,1 балла по шкале MFI-20, рост на 1,48% в год	1,342	2	0,636	4,834	0,027
Высокая скорость прогрессирования РС (>0,74 балла по EDSS в год по Н.А. Малковой)	1,981	2	0,799	3,347	0,047
Рост КН по шкале PASAT на 2,87% в год	1,969	2	0,949	3,346	0,041
ИМТ, соответствующий избыточной массе тела, с ростом на 1,61% в год	1,110	3	0,838	1,781	0,050

**Примечание.** SS – сумма квадратов разностей между средним арифметическим и значениями выборки по каждому виду дисперсии; df – число степеней свободы по каждому виду дисперсии; MS – среднее значение суммы квадратов разностей по каждому виду дисперсии, определяемое как отношение SS/df; F – значение статистики Фишера для MS; p – уровень значимости для рассчитанной величины F.

На следующем этапе были определены весовые коэффициенты (Beta) для каждого из независимых признаков; чем выше значение показателя Beta, тем больше влияние предиктора на вероятность развития депрессии. Результаты показаны в итоговой табл. 2.

Дискриминантный функциональный анализ установил высокое значение множественной корреляции ( $r=0,85$ ).

Таким образом, установлены ключевые самостоятельные ФР, которые, согласно уравнению регрессии, оказывали выраженное влияние на развитие депрессии: высокая скорость прогрессирования РС (0,74 балла по EDSS в год; Beta=0,879), ВАРС (Beta=0,876), уровень астении 89,6±1,1 балла по шкале MFI-20, с ростом показателя на 1,48% в год (Beta=0,784).

Значимыми факторами оказались: локализация очагов демиелинизации преимущественно в лобных и височных областях правого полушария (Beta=0,742), реактивная тревожность с показателем 56±2,64 балла по шкале Спилбергера–Ханина с ростом показателя на 1,89% в год (Beta=0,682), увеличение площади очагов в головном мозге на 1,83% в год (Beta=0,618), наличие множественных очагов демиелинизации в головном мозге (Beta=0,591).

Также статистически значимое, но менее выраженное влияние на развитие депрессии у больных РС оказывали следующие предикторы: женский пол; наличие среднего образования; отсутствие семьи; наличие в анамнезе ЗСС, аутоиммунных заболеваний; наличие депрессии до развития РС ( $p<0,05$ ;  $r=0,388$ ), депрессия у близких родственников (мать, отец); высокий уровень болевого синдрома (6–8 баллов по ВАШ); КН, рост показателя по шкале PASAT на 2,87% в год; ИМТ, соответствующий избыточной массе тела, с ростом показателя на 1,61% в год. Наличие КИС и РИС до развития РС также оказалось одним из предикторов развития депрессии у больных РС.

Таким образом, разработанная многофакторная модель позволяет осуществлять персонализированный подход к оказанию специализированной медицинской помощи больным РС на основе прогнозирования развития депрессии.

**Обсуждение.** В исследовании у 300 из 750 пациентов с РС были установлены различные психические нарушения, у 157 из них – депрессивные расстройства, что составило 20,9% от

общего числа пациентов. Поскольку нами использовался клинический метод диагностики депрессии, наши значения ниже, чем показано в метаанализе исследований, использовавших в качестве диагностического инструмента опросники, основанные на психометрическом методе определения депрессии [1].

В нашем исследовании возраст пациента не был значимо связан с развитием депрессии. S. Simpson и соавт. [11]

Таблица 2. Количественные значения предикторов развития депрессивных нарушений при РС

Table 2. Quantitative values of the predictors for the development of depressive disorders in MS

Предикторы	Beta	Std. Err.	B	Std. Err.	t	p
Intercept (константа a)	–	–	24,619	5,983	-4,127	0,00004
Пол (женский)	0,261	0,031	0,362	0,055	4,140	0,00000
Образование (среднее)	0,174	0,034	0,374	0,056	4,241	0,00000
Одинокие	0,084	0,038	0,184	0,095	3,393	0,00001
Неработающие	0,068	0,032	-1,187	0,481	-2,61	0,00812
Наличие депрессии у близких родственников (мать, отец, дети),	0,078	0,082	0,048	0,028	6,182	0,00001
Наличие депрессии в анамнезе до развития рассеянного склероза	0,099	0,089	0,096	0,029	6,889	0,00003
ЗСС	0,148	0,048	1,387	0,451	6,548	0,00033
Множественные очаги на МРТ (по заключению врача, проводившего МРТ-исследование)	0,591	0,038	0,834	1,854	9,140	0,00000
Аутоиммунные заболевания в анамнезе	0,048	0,022	0,162	0,072	1,464	0,02001
Локализация очагов преимущественно в лобных и височных областях правого полушария (по заключению врача, проводившего МРТ-исследование)	0,742	0,048	0,729	1,138	6,168	0,00000
ВАРС	0,876	0,068	2,463	1,458	9,981	0,00000
КИС в анамнезе	0,181	0,062	0,319	0,724	3,462	0,00021
РИС в анамнезе	0,172	0,044	0,377	0,671	3,341	0,00011
<i>Динамические предикторы</i>						
Реактивная тревожность по шкале Спилбергера–Ханина 56,0±2,64 балла, рост на 1,89% в год, среднее значение	0,682	0,058	0,680	1,178	7,174	0,00262
Астения 89,6±1,1 балла по шкале MFI-20, рост на 1,48% в год, среднее значение	0,784	0,068	0,687	1,244	6,271	0,00000
Увеличение площади имевшихся очагов на 1,83% в год (по заключению врача, проводившего МРТ-исследование)	0,618	0,089	0,686	1,243	7,183	0,00000
Высокая скорость прогрессирования РС (>0,74 балла по EDSS в год по Н.А. Малковой)	0,879	0,069	3,982	1,348	9,713	0,00000
Рост КН по шкале PASAT на 2,87% в год	0,183	0,089	0,699	1,744	7,291	0,00002

*Примечание.* Beta – стандартизованный коэффициент; B – нестандартизованный коэффициент; Std. Err – стандартная ошибка; t – значение t-критерия.

также не выявили предиктивного значения возраста. Однако в проспективном когортном исследовании К.А. Edwards и соавт. [10] молодой возраст был связан с более высоким риском развития депрессии.

Полученные нами данные о женском поле как предикторе развития депрессии у пациентов с РС противостоят результатам предыдущих исследований [11, 12], в которых пол не являлся значимым предиктором развития депрессии.

В нашем исследовании риск развития депрессии связан с такими социальными факторами, как низкий уровень образования, незанятость в трудовой деятельности, одиночество. S. Simpson и соавт. [11] также обнаружили влияние этих факторов на вероятность возникновения депрессии. Следует отметить, что в исследовании S. Simpson и соавт. влияние одиночества было выраженным, в отличие от результатов нашего исследования.

Нами было установлено, что ФР развития депрессии может быть высокий ИМТ с ростом показателя на 1,61% в год. Данный динамический показатель, однако, продемонстрировал слабую связь в рамках дисперсионного анализа. Косвенно это совпадает с ранее установленной прогностической связью ИМТ с риском развития депрессии у пациентов с РС [11]. Риск развития депрессии при РС объясняется воспалительной основой ожирения [16].

Авторы ряда длительных исследований указывали на значимую предиктивную ценность показателя астении в оценке риска развития депрессии [11, 12]. Нами на основе многофакторной модели впервые установлено, что имеет значение не только исходный уровень астении, но также его рост на 1,48% в год (Beta=0,784).

По данным S. Simpson и соавт. [11], показатель инвалидизации (оцененный по шкале Patient-Determined Disease Steps, PDDS) является значимым предиктором развития депрессии, что не было подтверждено в нашем исследовании. В то же время наши данные об отсутствии влияния инвалидизации на вероятность развития депрессии совпадают с результатами, полученными К.А. Edwards и соавт. [10], измерявшими инвалидизацию при помощи EDSS. Причиной такого различия может

служить метод оценки инвалидизации. Нами показатель оценивался с помощью шкалы Куртцке (EDSS). Взаимозаменяемость данных шкал (PDDS и EDSS), особенно у пациентов с РС легкой и средней степени тяжести, остается под вопросом [17].

Нами также не было обнаружено связи типа течения РС с риском развития депрессии, в отличие от продемонстрированной ранее связи развития депрессии с ВПРС [11]. Косвенно полученный нами результат об отсутствии влияния типа течения депрессии на вероятность появления депрессии у пациентов совпадает с результатами метаанализа смешанных (кросс-секционных и лонгитюдных) исследований D.S. Peres и соавт. [18], указывающими на сходную силу связи с депрессией прогрессирующего РС и рецидивирующе-ремиттирующего РС.

Отдельные исследователи признают увеличение выраженности КН при депрессии у больных РС [19, 20]. В рамках лонгитюдного исследования нами впервые был установлен показатель роста КН по шкале PASAT на 2,87% в год как ФР развития депрессии.

Взаимосвязи развития депрессии с применением ПИТРС нами установлено не было, что совпадает с данными, полученными S. Simpson и соавт. [11].

**Заключение.** В рамках лонгитюдного исследования нами впервые был установлен ряд предикторов развития депрессивных расстройств: высокая скорость прогрессирования РС (0,74 балла по EDSS в год; Beta=0,879), ВАРС (Beta=0,876), КИС в анамнезе, РИС в анамнезе, множественные очаги на МРТ, увеличение площади имевшихся очагов на 1,83% в год, локализация очагов преимущественно в лобных и височных областях правого полушария. Косвенно полученные нами данные о связи динамики инвалидизации по EDSS с вероятностью формирования депрессии противостоят результатам метаанализа смешанных (кросс-секционных и лонгитюдных) исследований D.S. Peres и соавт. [18], указывающим на отсутствие связи показателя инвалидизации по EDSS с частотой депрессии.

Разработанная нами модель может быть использована для персонализированного прогнозирования развития депрессии у пациентов с РС.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler*. 2015 Mar;21(3):305-17. doi: 10.1177/1352458514564487. Epub 2015 Jan 12.
2. Малыгин ВЛ, Бойко АН, Коновалова ОЕ и др. Влияние психопатологических факторов и особенностей личности на результаты исследования качества жизни больных рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(2-2):42-8. doi: 10.17116/jnevro20191192242 [Malygin VL, Boiko AN, Kononova OE, et al. Influence of psychopathological factors and personality traits on the results of the study of quality of life in patients with multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(2-2):42-8. doi: 10.17116/jnevro20191192242 (In Russ.)].
3. Малыгин ВЛ, Бойко АН, Коновалова ОЕ и др. Особенности тревожных и депрессивных расстройств у больных рассеянным склерозом на различных этапах болезни. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(2-2):58-63. doi: 10.17116/jnevro20191192258 [Malygin VL, Boiko AN, Kononova OE, et al. Features of anxiety and depressive disorders in severe multiple sclerosis at various stages of the disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(2-2):58-63. doi: 10.17116/jnevro20191192258 (In Russ.)].
4. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, et al. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2017 Jan 15;372:331-41. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.067. Epub 2016 Nov 30.
5. Koch MW, Patten S, Berzins S, et al. Depression in multiple sclerosis: a long-term longitudinal study. *Mult Scler*. 2015 Jan;21(1):76-82. doi: 10.1177/1352458514536086. Epub 2014 May 22.
6. Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry*. 2017 Oct;29(5):463-72. doi: 10.1080/09540261.2017.1322555. Epub 2017 Jul 6.

7. Artemiadis AK, Anagnostouli MC, Alexopoulos EC. Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse: a systematic review. *Neuroepidemiology*. 2011;36(2):109-20. doi: 10.1159/000323953. Epub 2011 Feb 17.
8. Ebers GC, Yee IM, Sadovnick AD, Duquette P. Conjugal multiple sclerosis: population-based prevalence and recurrence risks in offspring. Canadian Collaborative Study Group. *Ann Neurol*. 2000 Dec;48(6):927-31.
9. Wallin MT, Wilken JA, Turner AP, et al. Depression and multiple sclerosis: Review of a lethal combination. *J Rehabil Res Dev*. 2006 Jan-Feb;43(1):45-62. doi: 10.1682/jrrd.2004.09.0117
10. Edwards KA, Molton IR, Smith AE, et al. Relative Importance of Baseline Pain, Fatigue, Sleep, and Physical Activity: Predicting Change in Depression in Adults With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016 Aug;97(8):1309-15. doi: 10.1016/j.apmr.2016.02.025. Epub 2016 Mar 23.
11. Simpson S Jr, Taylor KL, Jelinek GA, et al. Associations of demographic and clinical factors with depression over 2.5-years in an international prospective cohort of people living with MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 May;30:165-75. doi: 10.1016/j.msard.2019.02.014. Epub 2019 Feb 11.
12. Taylor KL, Simpson S Jr, Jelinek GA, et al. Longitudinal Associations of Modifiable Lifestyle Factors With Positive Depression-Screen Over 2.5-Years in an International Cohort of People Living With Multiple Sclerosis. *Front Psychiatry*. 2018 Oct 30;9:526. doi: 10.3389/fpsy.2018.00526
13. Синицына КВ, Синицына ЛВ. Диагностика тревожных расстройств у больных с начальными проявлениями рассеянного склероза в амбулаторно-поликлинических общесоматических учреждениях здравоохранения. *Практическая медицина*. 2013;1-3(70):93-6. [Sinitsyna KV, Sinitsyna LV. Diagnostics of anxiety disorders in patients with initial manifestations of multiple sclerosis in outpatient somatic healthcare institutions. *Prakticheskaya meditsina*. 2013;1-3(70):93-6 (In Russ.)].
14. Mantero V, Abate L, Balgera R, et al. Clinical Application of 2017 McDonald Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *J Clin Neurol*. 2018 Jul;14(3):387-92. doi: 10.3988/jcn.2018.14.3.387
15. Малкова НА, Иерусалимский АП. Рассеянный склероз. Новосибирск: Государственный медицинский университет; 2006. 197 с. [Malkova NA, Ierusalimskii AP. Multiple sclerosis. Novosibirsk: Gosudarstvenniy medicinskiy universitet; 2006. 197 p. (In Russ.)].
16. Capuron L, Lasselin J, Castanon N. Role of Adiposity-Driven Inflammation in Depressive Morbidity. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Jan;42(1):115-28. doi: 10.1038/npp.2016.123
17. Foong YC, Merlo D, Gresle M, et al. The Patient-Determined Disease Steps scale is not interchangeable with the Expanded Disease Status Scale in mild to moderate multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2024 Jan;31(1):e16046. doi: 10.1111/ene.16046
18. Peres DS, Rodrigues P, Viero FT, et al. Prevalence of depression and anxiety in the different clinical forms of multiple sclerosis and associations with disability: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun Health*. 2022 Jul 6;24:100484. doi: 10.1016/j.bbih.2022.100484
19. Lechtenberg R. Multiple sclerosis fact book. Ed. 2. Philadelphia: FA Davis; 1995. 235 p.
20. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al; National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003 Jun 18;289(23):3095-105. doi: 10.1001/jama.289.23.3095

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.04.2024/21.06.2024/24.06.2024

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Губская К.В. <https://orcid.org/0009-0007-6952-2367>

Малыгин Я.В. <http://orcid.org/0000-0003-4633-6872>

Александрова А.Ю. <https://orcid.org/0009-0003-5105-6784>

# Результаты применения телереабилитации у пациентов с рассеянным склерозом в период пандемии COVID-19 в 2020–2021 гг.



Сиверцева С.А.<sup>1,3</sup>, Анфилофьева К.С.<sup>1</sup>, Зотова А.В.<sup>1</sup>, Чукреев В.Д.<sup>1</sup>,  
Белкина А.Ю.<sup>2,3</sup>, Волкова Л.И.<sup>3</sup>, Гусева М.Е.<sup>4</sup>, Бойко А.Н.<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Тюменский областной центр рассеянного склероза, АО МСЧ «Нефтяник», Тюмень; <sup>2</sup>ООО «Клиника института мозга», Свердловская обл., Березовский; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; <sup>5</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва  
<sup>1</sup>Россия, 625000, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1; <sup>2</sup>Россия, 623702, Свердловская обл., г. Березовский, ул. Шиловская, 28, корп. 6; <sup>3</sup>Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; <sup>4</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>5</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное заболевание нервной системы преимущественно прогрессирующего характера. Помимо получения терапии препаратами, изменяющими течение РС, пациентам необходима физическая реабилитация, в том числе телереабилитация (телеРБТ).

**Цель исследования** — оценить эффективность телеРБТ как одного из этапов реабилитации в условиях пандемии коронавирусной инфекции 2020–2021 гг. у пациентов с РС

**Материал и методы.** В исследование было включено 36 пациентов с диагнозом РС, прошедших курс телеРБТ. Курс включал 10 занятий по 60 мин в течение 10 дней с двухдневным перерывом. Для оценки эффективности использовались различные опросники и шкалы, а также проводилась оценка неврологического статуса.

**Результаты.** В группе пациентов, прошедших телеРБТ, не изменился уровень инвалидизации по шкале EDSS; улучшилась функция ходьбы: время прохождения 25 футов уменьшилось с  $9,77 \pm 6,74$  до  $8,85 \pm 5,26$  с ( $p=0,016$ ), выросла толерантность к физическим нагрузкам: проходимое пациентами без отдыха в течение 6 мин расстояние увеличилось с  $246,02 \pm 145,60$  до  $261,58 \pm 118,55$  м ( $p=0,02$ ), улучшилась скорость обработки информации по данным теста PASAT с  $31,92 \pm 18,35$  до  $43,12 \pm 21,39$  ( $p<0,05$ ), увеличилось число верных ответов по тесту SDMT с  $40,7 \pm 11,75$  до  $45,16 \pm 13,13$  ( $p<0,05$ ). Обострений заболевания за период телеРБТ зарегистрировано не было.

**Заключение.** ТелеРБТ оказала положительное влияние на когнитивную и двигательную сферы пациентов с РС. Отсутствие обострений, отрицательной динамики в неврологическом статусе характеризует метод телеРБТ как безопасный.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; реабилитация; телереабилитация.

**Контакты:** Стелла Анатольевна Сиверцева; [sivertseva@gmail.com](mailto:sivertseva@gmail.com)

**Для ссылки:** Сиверцева СА, Анфилофьева КС, Зотова АВ, Чукреев ВД, Белкина АЮ, Волкова ЛИ, Гусева МЕ, Бойко АН. Результаты применения телереабилитации у пациентов с рассеянным склерозом в период пандемии COVID-19 в 2020–2021 гг. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 2):18–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-18-24

## Results of tele-rehabilitation in patients with multiple sclerosis during 2020–2021 COVID-19 pandemic

Sivertseva S.A.<sup>1,3</sup>, Anfilofeva K.S.<sup>1</sup>, Zotova A.V.<sup>1</sup>, Chukreev V.D.<sup>1</sup>, Belkina A.Yu.<sup>2,3</sup>, Volkova L.I.<sup>3</sup>, Guseva M.E.<sup>4</sup>, Boyko A.N.<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Tyumen Regional Multiple Sclerosis Center, Medical sanitary unit “Neftyanik”, Tyumen; <sup>2</sup>Brain Institute Clinic, Berезovskiy; <sup>3</sup>Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg; <sup>4</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>5</sup>Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow  
<sup>1</sup>8/1, Yuriya Semovskih St., Tyumen 625000, Russia; <sup>2</sup>28, Shilovskaya St., Build. 6, Berезovskiy 623702, Sverdlovsk region, Russia; <sup>3</sup>3, Repina St., Yekaterinburg 620028, Russia; <sup>4</sup>1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; <sup>5</sup>1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the nervous system of a predominantly progressive nature. In addition to disease-modifying drug therapy of MS patients require physical rehabilitation, including tele-rehabilitation (TeleRBT).

**Objective:** to evaluate the efficacy of TeleRBT in MS patients as one of the rehabilitation stages during the 2020–2021 coronavirus pandemic.

**Material and methods.** The study involved 36 patients diagnosed with MS who completed a TeleRBT course. The course included 10 lessons of 60 minutes each over 10 days with a two-day break. Various questionnaires and scales were used to assess efficacy, and neurological status was also assessed.

**Results.** In the group of patients who participated in TeleRBT, the level of disability on the EDSS scale did not change; walking function improved: the time to walk 25 feet decreased from  $9.77 \pm 6.74$  to  $8.85 \pm 5.26$  s ( $p=0.016$ ), tolerance to physical activity increased: 6 minute walking distance without rest increased from  $246.02 \pm 145.60$  to  $261.58 \pm 118.55$  m ( $p=0.02$ ), the speed of information processing in PASAT test improved from  $31.92 \pm 18.35$  to  $43.12 \pm 21.39$  ( $p<0.05$ ), the number of correct answers in the SDMT test increased from  $40.7 \pm 11.75$  to  $45.16 \pm 13.13$  ( $p<0.05$ ). No exacerbations of the disease were recorded during the TeleRBT period.

**Conclusion.** TeleRBT had a positive effect on the cognitive and motor domains of patients with MS. The absence of exacerbations and negative dynamics in neurological status characterizes TeleRBT method as safe.

**Keywords:** multiple sclerosis; rehabilitation; telerehabilitation.

**Contact:** Stella Anatolyevna Sivertseva; [sivertseva@gmail.com](mailto:sivertseva@gmail.com)

**For reference:** Sivertseva SA, Anfilofeva KS, Zotova AV, Chukreev VD, Belkina AYU, Volkova LI, Guseva ME, Boyko AN. Results of tele-rehabilitation in patients with multiple sclerosis during 2020–2021 COVID-19 pandemic. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(Suppl.2):18–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-18-24

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное прогрессирующее заболевание нервной системы. Чаще всего заболевание принимает прогрессирующий характер в связи с нарастанием явлений нейродегенерации, проявляющихся уже с начала заболевания. Наравне с медикаментозным лечением уже доказана важность и эффективность физической реабилитации при данном заболевании [1–4]. Кокрейновский обзор 2019 г. показал, что хотя сомнений в эффективности реабилитации нет, однако не по всем методам реабилитации есть качественные рандомизированные клинические исследования (РКИ) и часть методов нуждаются в дополнительных исследованиях на разных группах пациентов с РС [5]. У пациентов с РС двигательная реабилитация позволяет снизить нейрональный апоптоз и нейродегенерацию и может быть эффективна в отношении стимуляции нейропластичности [6]. В случае, когда реабилитация необходима, но возможности ее проведения ограничены, с целью повышения доступности для пациента были созданы альтернативные модели реабилитации с использованием новых, в том числе цифровых, ресурсов. Таким образом, телереабилитация (телеРБТ), считающаяся отраслью телемедицины, создается как система управления, контроля и мониторинга дистанционной реабилитации с использованием телекоммуникационных технологий, целями которой являются повышение доступности и улучшение преемственности оказания помощи уязвимым, географически отдаленным группам населения с ограниченными возможностями, а также экономия времени и ресурсов в системе здравоохранения [7]. Вопрос эффективности телеРБТ у пациентов с РС поднимался уже в 2014 г., но, несмотря на то что в ходе систематического обзора [8] были установлены недостаточная эффективность и низкий уровень доказательной базы для данного метода, в систематическом обзоре 28 исследований с участием 3252 пациентов показаны эффективность и высокий потенциал телеРБТ у пациентов с РС [9]. Однако возникшая в 2020 г. пандемия коронавирусной инфекции внесла свои коррективы и в реабилитацию пациентов с РС, что обусловило всплеск исследований в области телеРБТ, компьютерной и робот-ассистированной реабилитации с применением виртуальной реальности [10]. Возможности телеРБТ при многих неврологических заболеваниях активно изучались и ранее. В частности, был проведен систематический обзор исследований эффективности телеРБТ при сосудистых заболеваниях головного мозга, при нейроонкологии, системных заболеваниях и РС

[11], в ходе которого доказана, с одной стороны, эффективность данного подхода, а с другой стороны – наличие «слабых» мест, таких как неравномерная доступность технологий и разный уровень развития виртуальных платформ от региона к региону, что усложняет взаимодействие с пациентами и серьезно ограничивает их охват.

Важный подход к удаленной коррекции утомляемости был принят группой ученых из Бельгии [12]. Было проведено проспективное открытое технико-экономическое обоснование MS TeleCoach при прогрессирующих формах РС с оценкой по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS)  $\leq 4$  баллов и утомляемостью от умеренной до тяжелой по Шкале усталости, измеренной по двигательным и когнитивным функциям (Fatigue Scale for Motor and Cognitive functions, FSMC). После 2-недельного вводного периода для оценки исходного уровня активности каждого пациента целевое количество показателей активности постепенно увеличивалось в течение 12-недельного периода с помощью телекоучинга. Первичным результатом эффективности было изменение общего балла FSMC от исходного уровня до конца исследования. Подгруппе пациентов было предложено заполнить D-QUEST 2.0, анкету удобства использования, чтобы оценить удовлетворенность устройством MS TeleCoach. Было установлено, что использование MS TeleCoach в качестве инструмента самоконтроля при прогрессирующих формах РС у пациентов, страдающих умеренной или сильной утомляемостью, оказалось возможным как с технической, так и с функциональной точки зрения. Использование устройства было связано с уменьшением степени утомляемости у участников, завершивших исследование.

**Целью** нашей работы являлась оценка эффективности телеРБТ как одного из этапов реабилитации пациентов с РС.

**Материал и методы.** В анализ были включены пациенты с РС, получающие реабилитационное лечение в Клиническом институте мозга (г. Березовский), вне зависимости от формы течения заболевания. Пациентам, проходящим курс высокоинтенсивной реабилитации, было предложено продолжить лечение с использованием телемедицинских технологий (телеРБТ). Из 57 пациентов на продолжение лечения согласились 36 человек (1-я группа), 21 пациент отказался от курса телеРБТ по разным причинам (2-я группа). Клинико-демографические показатели пациентов представлены в табл. 1.

Длительность курса телеРБТ составила 600 мин (по 60 мин на протяжении 10 дней). Важным условием в организации курса телеРБТ явилось участие в нем инструктора лечебной физкультуры, проводившего занятия в очном формате в период реабилитации в Клиническом институте мозга, что позволило продолжить разработанную ранее индивидуальную программу реабилитации. Структура занятий была составлена по стандартной схеме и состояла из разминки (5 мин), растяжки (5 мин), аэробных нагрузок (30 мин), упражнений, направленных на укрепление мышц, координацию движений (10 мин), упражнений с элементами релаксации (10 мин).

Для оценки эффективности и безопасности данного реабилитационного лечения все пациенты были осмотрены

Таблица 1. Клинико-демографические показатели пациентов

Table 1. Clinical and demographic parameters of patients

Показатель	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=21)
Возраст, годы, M±m	40,83±9,11	43,67±9,47
Пол, n (%): мужской женский	18 (50) 18 (50)	6 (28,6) 15 (71,4)
Балл по шкале EDSS, M±m	4,86±1,19	4,36±1,31
Возраст дебюта РС, годы, M±m	26,17±8,04	27,85±6,78
Средняя продолжительность заболевания, годы, M±m	14,4±7,74	15,6±8,79
Тип течения заболевания, n (%): ВПРС ППРС RPC	17 (47,2) 7 (19,4) 12 (33,3)	13 (61,9) 4 (19) 4 (19)

**Примечание.** ВПРС – вторично-прогрессирующий РС; ППРС – первично-прогрессирующий РС; RPC – ремиттирующий РС.

Таблица 2. Изменения функциональных систем у пациентов группы реабилитации, M±m

Table 2. Changes in functional systems in patients of the rehabilitation group, M±m

Показатель	Визит 1		Визит 2	
	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=21)	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=21)
Зрительные функции	1,27±0,88	1,13±0,34	1,17±0,95	1,00±0,78
Функции ствола	1,33±0,89	1,56±0,73	1,19±0,98	1,00±0,00
Пирамидные функции	2,94±0,75	2,31±0,95	2,94±0,57	3,50±0,71
Функции мозжечка	2,12±0,70	2,50±0,71	2,13±0,76	1,69±0,70
Чувствительные функции	2,09±0,80	1,69±0,70	2,19±0,65	3,00±0,00
Тазовые функции	1,27±0,67	1,63±0,72	1,39±0,67	1,50±0,71
Балл по шкале EDSS	4,86±1,19	4,73±1,12	4,36±1,31	4,36±1,31

**Примечание.** Визит 1 – исходные значения; визит 2 – значения после 10 дней телеРБТ.

оценивающим неврологом дважды: до и после прохождения курса телеРБТ. Набор опросников и шкал включал проведение оценки неврологического статуса по функциональным системам по Куртке (EDSS), также использовались специфические шкалы для оценки двигательных функций верхних и нижних конечностей [Тест 25-футовой ходьбы (Timed 25-Foot Walk, T25FW); 6-минутный тест ходьбы (6 Minutes Walking Test, 6-MWT); Тест 9 колышков (9-Hole Peg test, 9-HPT)], равновесия [Шкала баланса Берг (Berg Balance Scale, BBS), Тест пяти приседаний (Sit-To-Stand 5x, 5STS)], когнитивных функций [Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), Тест символично-цифрового кодирования (Symbol Digit Modalities Test, SDMT)], степени депрессии (опросник Бека), навыков самообслуживания (индексы Ривермид и Бартел, шкала Рэнкина).

Для статистической обработки результатов использовался пакет прикладных программ Statistica v.13.3 (Statsoft Inc., США). Данные представлены в виде средних значений и ошибки среднего (M±m). При сравнении двух зависимых выборок применялся парный t-критерий Стьюдента, различия между группами считались статистически значимыми при допустимой вероятности ошибки p<0,05.

**Результаты.** Группа пациентов, прошедших телеРБТ, состояла из 36 человек. При оценке неврологического статуса по шкале EDSS в динамике статистически значимых изменений получено не было (табл. 2). Уровень инвалидизации по шкале EDSS составил 4,86±1,19 балла на исходном уровне и 4,73±1,12 после проведения курса телеРБТ, что указывает на отсутствие изменений (p=0,85). У пациентов 2-й группы исходно были значимо менее выражены парезы и более выражены тазовые нарушения, что могло быть одной из причин отказа от телеРБТ. При анализе функциональных систем у пациентов, прошедших курс телеРБТ, и пациентов, отказавшихся от нее, выявлены изменения, не достигающие уровня статистической значимости, а именно: группа пациентов, прошедших лечение, по прошествии 2 нед сохранила прежний уровень выраженности пирамидной симптоматики, тогда как группа пациентов,

отказавшихся от телеРБТ, имела тенденцию к усилению пирамидной недостаточности. Подобная динамика отмечается также по функциональным системам – функции мозжечка, чувствительные функции (см. табл. 2).

При оценке функции ходьбы по данным теста T25FW у пациентов, прошедших курс телеРБТ, отмечено улучшение, достигающее статистической значимости: средняя скорость выполнения теста до курса телеРБТ составила 9,77±6,74 с, после курса – 8,85±5,26 с (p=0,016). Наросла толерантность к физическим нагрузкам и увеличилось расстояние, проходимое пациентами без отдыха в течение 6 мин (6-MWT), с 246,02±145,60 до 261,58±118,55 м (p=0,02), тогда как в группе контроля отмечена обратная динамика в виде сокращения пройденного расстояния.

Статистически значимо улучшился баланс по данным теста 5STS и BBS в обеих группах пациентов.

С целью исключения депрессии, которая могла усугублять или маскировать когнитивные нарушения, все пациенты заполняли опросник Бека; не было выявлено клинически значимого уровня депрессии (>15 баллов по шкале) ни у одного из пациентов. Исходно все пациенты имели когнитивное снижение по данным МоСА-теста (<26 баллов). При повторном тестировании через 14 дней положительная динамика отмечена во всех группах пациентов, однако группа контроля показала менее выраженные изменения.

Статистически значимые изменения в виде улучшения скорости обработки информации были получены по данным Теста на быстрый устный счет (Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT) в группе пациентов, прошедших телеРБТ, — с  $31,92 \pm 18,35$  до  $43,12 \pm 21,39$  ( $p < 0,05$ ). Пациенты, прошедшие курс телеРБТ, показали значительное улучшение по данным теста SDMT в виде нарастания количества верных ответов с  $40,7 \pm 11,75$  до  $45,16 \pm 13,13$  ( $p < 0,05$ ; рис. 1).

Навыки самообслуживания, оцениваемые по шкале Рэнкина, индексам Ривермид и Бартел, также не показали статистически значимых изменений после прохождения курса телеРБТ ( $p > 0,05$ ; рис. 2).

**Обсуждение.** ТелеРБТ в качестве одного из вариантов реабилитации рассматривается исследователями как эффективный и безопасный метод терапии.

L. Messinis и соавт. [13] было проведено исследование эффективности компьютерно-ассистированной двигательной и когнитивной реабилитации у 150 пациентов с ВПРС и установлено, что эффективность реабилитации довольно высока. В ходе нашего исследования также были получены данные об эффективности данного метода по воздействию на баланс и координацию.

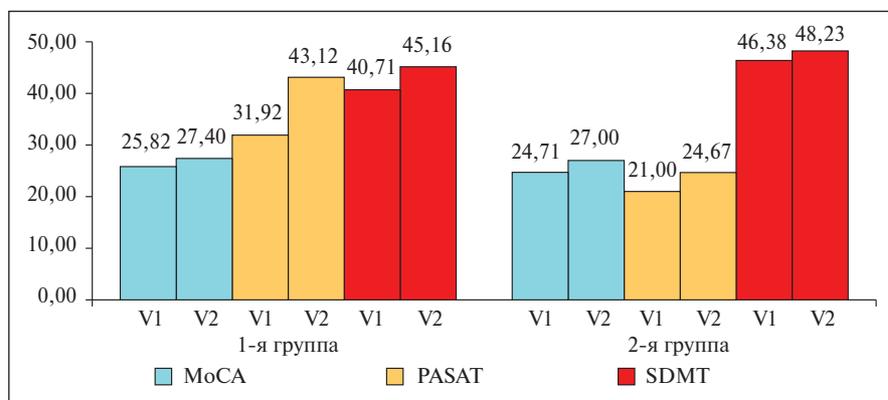
Когнитивные расстройства достаточно распространены у пациентов с РС, неуклонно нарастают в течение всего заболевания и являются хорошей точкой приложения для телеРБТ. В 2017 г. группой авторов было проведено РКИ для оценки эффективности программы телеРБТ с использованием адаптированных компьютерных игр в сравнении с обычными компь-

ютерными играми. После 12 нед участия в программе были установлены значимые улучшения когнитивных функций у пациентов основной группы наравне с высокой приверженностью данному методу реабилитации [14]. В мае

Таблица 3. *Изменения моторных функций на фоне телеРБТ, M±m*  
Table 3. *Changes in motor functions during TeleRBT, M±m*

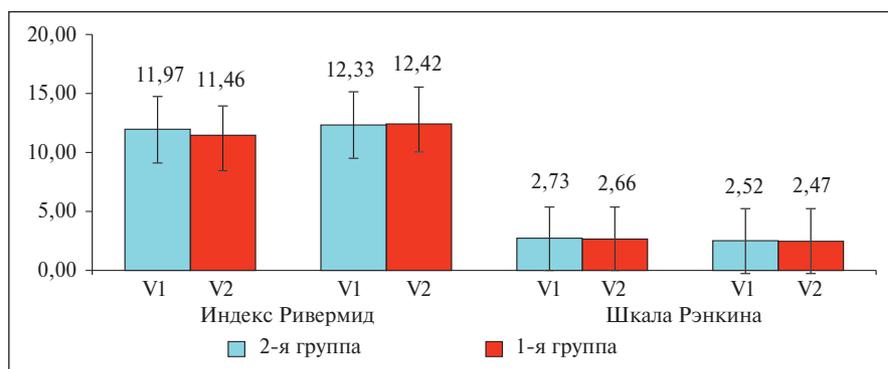
Тест	Визит 1		Визит 2	
	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=21)	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=21)
T25FW	9,77±6,74	11,1±9,91	8,85±5,26*	8,15±4,69
9-НРТ:				
ДР	30,54±9,41	32,39±7,99	30,69±13,63	29,67±8,53
НР	31,37±14,32	35,93±17,58	28,69±15,29	34,69±16,83
5STS	14,81±19,03	12,08±6,71	13,27±8,5*	10,3±4,94*
6-MWT	246,02±145,6	273,59±141,21	261,58±118,55*	260,84±114,11
BBS	39,49±11,38	40,83±12,21	42,68±11,36*	43,61±12,93*

*Примечание.* Визит 1 — исходные значения; визит 2 — значения после 10 дней телеРБТ; ДР — доминирующая рука; НР — недоминирующая рука. \* —  $p < 0,05$ .



**Рис. 1.** Динамика когнитивных функций. V1 (визит 1) — исходные значения, V2 (визит 2) — значения после 10 дней телеРБТ

**Fig. 1.** Dynamics of cognitive functions. V1 — initial values, V2 — values after 10 days of TeleRBT



**Рис. 2.** Динамика навыков самообслуживания в группе пациентов, прошедших телеРБТ, в сравнении с группой контроля

**Fig. 2.** Dynamics of self-care skills in a group of patients who underwent tele-rehabilitation compared to a control group

2022 г. было начато РКИ CoMoTeMS, изучающее эффективность сочетанной телеРБТ, направленной как на когнитивные, так и на двигательные функции пациентов с РС [15]. В нашем исследовании динамика когнитивных функций также была оценена, получены положительные данные по улучшению скорости обработки информации, более значимому в основной группе пациентов. Программы коррекции утомляемости также могут быть проведены в режиме телеконференций и, согласно исследованию, проведенному С.Н. Yu и V. Mathiowetz [16], имеют сходную эффективность с проведением очных занятий. При проведении РКИ с участием 61 пациента с РС и депрессией, в котором изучалась действенность телефонных консультаций, была показана их эффективность в виде уменьшения утомляемости в исследуемой группе [17]. Оценка изменения степени выраженности утомляемости в ходе курса телеРБТ в нашем исследовании также показала улучшение в виде нарастания толерантности к физическим нагрузкам.

В 2021 г. было проведено сравнительное исследование эффективности телеРБТ и реабилитации под контролем преподавателя, которое показало сходную эффективность данных методов в отношении влияния на качество жизни, утомляемость и повышение ежедневной активности пациентов [18]. Дополнительно использовались различные методы телеРБТ; в частности, Т. Kahraman и соавт. [19] исследовали программу удаленных двигательных тренировок дважды в неделю на протяжении 8 нед и получили результаты, свидетельствующие о значимом улучшении в отношении не только динамического баланса при ходьбе, но и тревожности, утомляемости и координации. В ходе РКИ TEAMS (Tele-Exercise and Multiple Sclerosis) разработано и проходит итоговые испытания приложение для мобильных устройств, упрощающее процесс телеРБТ: приложение обеспечивает пациента четкими инструкциями по выполнению упражнений и напоминаниями о необходимости их выполнять [20]. Еще одним несомненным преимуществом реабилитации на дому является экономия средств и времени пациента на визит в клинику. Группа исследователей во главе с М.Т. Shaw [21] отметила данную актуальную проблему даже для жителей мегаполиса и разработала программу двигательной реабилитации на дому с использованием дополнительного носимого устройства, показатели которого контролируются лечащим врачом в удаленном режиме. Большинство (93%) участников проекта были удовлетворены своими результатами, а 95% показали высокую приверженность данному методу реабилитации. В ходе нашего исследования, несмотря на полноценную подготовку и разъяснение пациентам возможностей и преимуществ ТелеРБТ, таких как отсутствие необходимости визита в клинику и снижение рисков при перемещении, приверженность ряда пациентов была низкой. В то же время американские исследователи представили результаты опроса более чем 200 пациентов, показывающие высокую удовлетворенность и приверженность данному методу реабилитации не только из-за преимуществ в виде экономии средств и времени, но и за счет нахождения пациента в привычной обстановке во время терапии [22]. В европейском исследовании с участием также 200 пациентов центра РС был показан высокий интерес к данному методу реабилитации среди работающих и среди пациентов

с невысоким баллом инвалидизации по шкале EDSS [23]. Несмотря на доказанную эффективность и высокую приверженность пациентов, для данного метода реабилитации необходим их отбор, так как исходные характеристики групп пациентов влияют на результаты как терапии, так и РКИ, представляя весьма разнообразные данные об утомляемости, физической активности и когнитивных нарушениях [24]. Наши собственные данные также подтверждают необходимость тщательного отбора пациентов для сохранения высокой степени приверженности лечению в целом и данному методу реабилитации в частности. Также предикторами успешной телеРБТ являются исходный уровень образования, психологический статус и удовлетворенность пациента программой реабилитации. Был сделан вывод, что исходное состояние пациента может быть хорошим критерием для выбора специалиста по реабилитации в каждом конкретном случае [25].

Использование виртуальной реальности для пациентов с РС доказало свою эффективность в отношении утомляемости, качества жизни и баланса в ходе нескольких исследований [26–28]. При этом высокую эффективность показали именно методы воздействия на двигательные симптомы РС, в то время как на когнитивные нарушения и депрессию влияние было менее успешным [29]. В ходе настоящего исследования это подтверждено значимым улучшением баланса и координации и менее выраженными изменениями в когнитивной сфере по завершении курса телеРБТ. Проспективное рандомизированное исследование, проведенное в США, также показало эффективность телеРБТ в отношении двигательных нарушений и координации, результаты оценивали по тесту T25FW, BBS в начале и по прошествии 8 нед тренировок дома или в медицинском центре. Разницы между группами отмечено не было, что говорит о сходной эффективности домашних программ и программ в медицинском центре [30], дополнительно было установлено положительное влияние упражнений на качество сна и его длительность [31]. Эти данные также подтверждаются в ходе нашего исследования.

К использованию телеРБТ, изучению ее преимуществ и недостатков подтолкнули ограничения, связанные с пандемией COVID19 [32, 33]. Пациенты с РС и другими хроническими заболеваниями положительно оценивают использование телеРБТ [32]. Хотя в нашем исследовании часть пациентов отказались от данного вида лечения, все-таки большинство согласилось на продолжение реабилитации с использованием телеформата. Дальнейшего изучения также требует анализ факторов, влияющих на выбор курса для продолжения реабилитации. К причинам, препятствующим использованию телеРБТ, по данным исследователей, относятся низкая технологическая грамотность, когнитивные нарушения и риск падений. Пациенты отмечают боль и недомогание как препятствия для телеРБТ [34]. Сходные данные получены и в нашем исследовании.

Учитывая относительно молодой возраст пациентов, свободный доступ к гаджетам и сети Интернет, мы надеемся на более широкое использование телеРБТ в практическом здравоохранении. Немаловажным фактором является экономическая составляющая данного вида терапии, при котором отсутствуют затраты на госпитализацию пациента и нахождение его в условиях как круглосуточного, так и дневного стационара.

В данном исследовании оценивалось влияние курса телеРБТ на изменения неврологического статуса, мелкой моторики, двигательных и когнитивных функций, баланса, навыков самообслуживания у пациентов с РС. По многим показателям отмечается положительная динамика на фоне курса телеРБТ, но в основном не получено статистически значимых изменений. Значимые изменения выявлены в когнитивной сфере по данным теста PASAT.

Отсутствие статистически значимых изменений, возможно, связано с небольшой выборкой пациентов (n=36). Также необходимо более длительное наблюдение за пациентами для выявления отсроченных эффектов проведенного лечения. Крайне важен подбор оптимальной длительности курса телеРБТ для достижения целей и задач, поставленных совместно с пациентом.

Учитывая отсутствие динамики в тестах по самообслуживанию, можно сделать вывод о низкой чувствительности данных опросников для пациентов с РС. Выбор оптималь-

ного набора опросников и шкал является одной из важнейших задач, решение которой позволит более точно и на ранних сроках выявлять изменения как в физическом, так и в когнитивном статусе пациентов.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии физических методов реабилитации на когнитивную и двигательную сферы пациентов, страдающих РС. Отсутствие отрицательной динамики в неврологическом статусе свидетельствует о безопасности данного метода лечения. За период наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая обострения заболевания.

Несмотря на отсутствие статистически значимых изменений, в ходе исследования отмечена положительная тенденция в неврологическом статусе, при выполнении тестов и заполнении опросников у пациентов, прошедших курс телеРБТ. Для получения дополнительной информации об изменении в состоянии пациентов необходимо продолжение реабилитационных мероприятий.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stenager E. A global perspective on the burden of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2019 Mar;18(3):227-8. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30498-8
2. Khan F, Amatyа B. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017 Feb;98(2):353-67. doi: 10.1016/j.apmr.2016.04.016
3. Pappalardo A, D'Amico E, Leone C, et al. Inpatient versus outpatient rehabilitation for multiple sclerosis patients: effects on disability and quality of life. *Mult Scler Demyelinating Disord.* 2016;1:3. doi: 10.1186/s40893-016-0005-z
4. Boesen F, Norgaard M, Trenel P, et al. Longer term effectiveness of inpatient multidisciplinary rehabilitation on health-related quality of life in MS patients: a pragmatic randomized controlled trial – The Danish MS Hospitals Rehabilitation Study. *Mult Scler.* 2018 Mar;24(3):340-9. doi: 10.1177/1352458517735188. Epub 2017 Oct 6.
5. Amatyа B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jan 14;1(1):CD012732. doi: 10.1002/14651858.CD012732.pub2
6. Mahalakshmi B, Maurya N, Lee SD, Bharath Kumar V. Possible Neuroprotective Mechanisms of Physical Exercise in Neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 16;21(16):5895. doi: 10.3390/ijms21165895
7. Seron P, Oliveros MJ, Gutierrez-Arias R, et al. Effectiveness of Telerehabilitation in Physical Therapy: A Rapid Overview. *Phys Ther.* 2021 Jun 1;101(6):pzab053. doi: 10.1093/ptj/pzab053
8. Amatyа B, Galea MP, Kesselring J, Khan F. Effectiveness of telerehabilitation interventions in persons with multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2015 Jul;4(4):358-69. doi: 10.1016/j.msard.2015.06.011. Epub 2015 Jun 19.
9. Yeroushalmi S, Maloni H, Costello K, Wallin MT. Telemedicine and multiple sclerosis: A comprehensive literature review. *J Telemed Telecare.* 2020 Aug-Sep;26(7-8):400-13. doi: 10.1177/1357633X19840097. Epub 2019 May 1.
10. Zasadzka E, Trzmiel T, Pieczynska A, Hojan K. Modern Technologies in the Rehabilitation of Patients with Multiple Sclerosis and Their Potential Application in Times of COVID-19. *Medicina (Kaunas).* 2021 May 30;57(6):549. doi: 10.3390/medicina57060549
11. Chirra M, Marsili L, Wattley L, et al. Telemedicine in Neurological Disorders: Opportunities and Challenges. *Telemed J E Health.* 2019 Jul;25(7):541-50. doi: 10.1089/tmj.2018.0101. Epub 2018 Aug 23.
12. D'hooghe M, Van Gassen G, Kos D, et al. Improving fatigue in multiple sclerosis by smartphone-supported energy management: The MS TeleCoach feasibility study. *Mult Scler Relat Disord.* 2018 May;22:90-6. doi: 10.1016/j.msard.2018.03.020. Epub 2018 Mar 27.
13. Messinis L, Kosmidis MH, Nasios G, et al. Do Secondary Progressive Multiple Sclerosis patients benefit from Computer-based cognitive neurorehabilitation? A randomized sham controlled trial. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jan 7;39:101932. doi: 10.1016/j.msard.2020.101932. Epub ahead of print.
14. Charvet LE, Yang J, Shaw MT, et al. Cognitive function in multiple sclerosis improves with telerehabilitation: Results from a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2017 May 11;12(5):e0177177. doi: 10.1371/journal.pone.0177177. Erratum in: *PLoS One.* 2018 Jan 30;13(1):e0192317. doi: 10.1371/journal.pone.0192317
15. Van Laethem D, Van de Steen F, Kos D, et al. Cognitive-motor telerehabilitation in multiple sclerosis (CoMoTeMS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2022 Sep 14;23(1):778. doi: 10.1186/s13063-022-06697-9
16. Yu CH, Mathiowetz V. Systematic review of occupational therapy-related interventions for people with multiple sclerosis: part 2. Impairment. *Am J Occup Ther.* 2014 Jan-Feb;68(1):33-8. doi: 10.5014/ajot.2014.008680
17. Turner AP, Hartoonian N, Sloan AP, et al. Improving fatigue and depression in individuals with multiple sclerosis using telephone-administered physical activity counseling. *J Consult Clin Psychol.* 2016 Apr;84(4):297-309. doi: 10.1037/ccp0000086. Epub 2016 Feb 25.
18. Tarakci E, Tarakci D, Hajebrahimi F, Budak M. Supervised exercises versus telerehabilitation. Benefits for persons with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2021 Sep;144(3):303-11. doi: 10.1111/ane.13448. Epub 2021 May 7.
19. Kahraman T, Savci S, Ozdogar AT, et al. Physical, cognitive and psychosocial effects of telerehabilitation-based motor imagery training in people with multiple sclerosis: A randomized controlled pilot trial. *J Telemed Telecare.* 2020 Jun;26(5):251-60. doi: 10.1177/1357633X18822355. Epub 2019 Feb 11.
20. Thirumalai M, Rimmer JH, Johnson G, et al. TEAMS (Tele-Exercise and Multiple Sclerosis), a Tailored Telerehabilitation mHealth App: Participant-Centered Development and Usability Study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2018 May 24;6(5):e10181. doi: 10.2196/10181
21. Shaw MT, Best P, Frontario A, Charvet LE. Telerehabilitation benefits patients with multiple sclerosis in an urban setting. *J Telemed Telecare.* 2021 Jan;27(1):39-45. doi: 10.1177/1357633X19861830. Epub 2019 Jul 15.

22. Tenforde AS, Borgstrom H, Polich G, et al. Outpatient Physical, Occupational, and Speech Therapy Synchronous Telemedicine: A Survey Study of Patient Satisfaction with Virtual Visits During the COVID-19 Pandemic. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020 Nov;99(11):977-81. doi: 10.1097/PHM.0000000000001571
23. Remy C, Valet M, Stoquart G, et al. Telecommunication and rehabilitation for patients with multiple sclerosis: access and willingness to use. A cross-sectional study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020 Aug;56(4):403-11. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06061-X. Epub 2020 Apr 15.
24. Plow M, Motl RW, Finlayson M, Bethoux F. Response heterogeneity in a randomized controlled trial of telerehabilitation interventions among adults with multiple sclerosis. *J Telemed Telecare.* 2022 Oct;28(9):642-52. doi: 10.1177/1357633X20964693. Epub 2020 Oct 25.
25. Jeong IC, Liu J, Finkelstein J. Factors Affecting Adherence with Telerehabilitation in Patients with Multiple Sclerosis. *Stud Health Technol Inform.* 2019;257:189-93. doi: 10.3233/978-1-61499-951-5-189
26. Nascimento AS, Fagundes CV, Mendes FADS, Leal JC. Effectiveness of Virtual Reality Rehabilitation in Persons with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Sep;54:103128. doi: 10.1016/j.msard.2021.103128. Epub 2021 Jul 9.
27. Truijen S, Abdullahi A, Bijsterbosch D, et al. Effect of home-based virtual reality training and telerehabilitation on balance in individuals with Parkinson disease, multiple sclerosis, and stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2022 May;43(5):2995-3006. doi: 10.1007/s10072-021-05855-2. Epub 2022 Feb 17.
28. Pagliari C, Di Tella S, Jonsdottir J, et al. Effects of home-based virtual reality telerehabilitation system in people with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *J Telemed Telecare.* 2024 Feb;30(2):344-55. doi: 10.1177/1357633X211054839. Epub 2021 Dec 1.
29. Di Tella S, Pagliari C, Blasi V, et al. Integrated telerehabilitation approach in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Telemed Telecare.* 2020 Aug-Sep;26(7-8):385-99. doi: 10.1177/1357633X19850381. Epub 2019 May 27.
30. Fjeldstad-Pardo C, Thiessen A, Pardo G. Telerehabilitation in Multiple Sclerosis: Results of a Randomized Feasibility and Efficacy Pilot Study. *Int J Telerehabil.* 2018 Dec 11;10(2):55-64. doi: 10.5195/ijt.2018.6256
31. Jeong IC, Karpatkin H, Stein J, Finkelstein J. Relationship Between Exercise Duration in Multimodal Telerehabilitation and Quality of Sleep in Patients with Multiple Sclerosis. *Stud Health Technol Inform.* 2020 Jun 16;270:658-62. doi: 10.3233/SHTI200242
32. Roy AL, Durufle A, Piette P, et al. Telerehabilitation during the COVID-19 pandemic, what are the determinants of satisfaction for chronic diseases? A retrospective study. *Front Rehabil Sci.* 2023 Jan 26;4:1108087. doi: 10.3389/fresc.2023.1108087
33. Bricchetto G, Tacchino A, Leocani L, Kos D. Impact of Covid-19 emergency on rehabilitation services for Multiple Sclerosis: An international RIMS survey. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Nov;67:104179. doi: 10.1016/j.msard.2022.104179. Epub 2022 Sep 15.
34. Gopal A, Bonanno V, Block VJ, Bove RM. Accessibility to Telerehabilitation Services for People With Multiple Sclerosis: Analysis of Barriers and Limitations. *Int J MS Care.* 2022 Nov-Dec;24(6):260-5. doi: 10.7224/1537-2073.2022-002. Epub 2022 Sep 6.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.05.2024/25.06.2024/26.06.2024

### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Сиверцева С.А. <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>  
 Анфилофьева К.С. <https://orcid.org/0000-0002-0298-5128>  
 Зотова А.В. <https://orcid.org/0000-0003-1822-809X>  
 Чукреев В.Д. <https://orcid.org/0000-0001-6668-890X>  
 Белкина А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-9042-4664>  
 Волкова Л.И. <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>  
 Гусева М.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3778-5208>  
 Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

# Анализ опыта применения интерферона бета-1а для внутримышечного введения один раз в неделю в российской популяции пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом



Хабиров Ф.А.<sup>1</sup>, Гранатов Е.В.<sup>2</sup>, Дыханов А.Я.<sup>3</sup>, Хайбуллин Т.И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань;

<sup>2</sup>ГАОУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань; <sup>3</sup>Медицинская Ассоциация «Эгида», Калининград  
<sup>1</sup>Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36; <sup>2</sup>Россия, 420103, Казань,  
ул. Маршала Чуйкова, 54; <sup>3</sup>Россия, 236040, Калининград, ул. Сергеева, 14

*СинноВекс* – препарат группы биоаналогов интерферона бета-1а для внутримышечного введения, обладающий умеренной эффективностью в плане снижения клинических обострений рассеянного склероза (РС), которая максимально выражена в случае начальной терапии ремиттирующего РС (РРС) с низкой или умеренной активностью заболевания.

**Цель** исследования – анализ опыта применения препарата *СинноВекс* в нескольких параллельных исследованиях в российской популяции пациентов с РРС.

**Материал и методы.** Проведен анализ результатов трех постмаркетинговых ретроспективных клинических исследований, в которых изучались эффективность и безопасность применения препарата интерферона бета-1а для внутримышечного введения один раз в неделю под торговым названием «СинноВекс» в лечении российской популяции пациентов с РРС в сравнении с другими препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), в частности с высокодозными интерферонами бета-1а и интерферонами бета-1b для подкожного введения. Суммарная выборка пациентов, получавших терапию препаратом *СинноВекс*, составила 235 человек. Эффективность терапии оценивали по следующим показателям: средняя годовая частота обострений, МРТ-активность, достижение показателя NEDA-3. Безопасность терапии оценивали по частоте развития нежелательных явлений и их тяжести, частоте отмены препарата.

**Результаты.** По результатам проведенных исследований не удалось выявить каких-либо статистически значимых различий ни в клинической эффективности, ни в переносимости препарата *СинноВекс* для внутримышечного введения по сравнению с другими препаратами группы интерферонов бета. Спектр и выраженность побочных реакций соответствовали ожидаемым, непредвиденных нежелательных явлений не наблюдалось.

**Заключение.** К числу важных преимуществ препарата относятся сравнительно редкие внутримышечные инъекции и редкие местные постинъекционные кожные нежелательные явления, что значительно повышает удобство его применения у молодых пациентов. В связи с этим *СинноВекс* чаще всего применяется в качестве стартового препарата в рамках эскалационного подхода к терапии РРС, и в последующем, в случае недостаточной эффективности, он подлежит замене на более высокоактивные ПИТРС первой или второй линии.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; ремиттирующий рассеянный склероз; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; интерферон бета-1а.

**Контакты:** Фарит Ахатович Хабиров; [faritkhabirov@yandex.ru](mailto:faritkhabirov@yandex.ru)

**Для ссылки:** Хабиров ФА, Гранатов ЕВ, Дыханов АЯ, Хайбуллин ТИ. Анализ опыта применения интерферона бета-1а для внутримышечного введения один раз в неделю в российской популяции пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(Прил. 2):25–30. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-25-30

## Analysis of the experience with once-weekly intramuscular administration of interferon beta-1a in the Russian population of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

Khabirov F.A.<sup>1</sup>, Granatov E.V.<sup>2</sup>, Dykhanov A.Ya.<sup>3</sup>, Khaibullin T.I.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan; <sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 7, Kazan; <sup>3</sup>Medical Association “Egida”, Kaliningrad

<sup>1</sup>36, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; <sup>2</sup>54, Marshala Chuiikova St., Kazan 420103, Russia; <sup>3</sup>14, Sergeeva St., Kaliningrad 236040, Russia

*SinnoVex* is a drug from the group of bioanalogues of interferon beta-1a for intramuscular administration, which has moderate efficacy in reducing clinical exacerbations of multiple sclerosis (MS), which is most pronounced in the initial treatment of relapsing-remitting MS (RRMS) with low or moderate disease activity.

**Objective:** to analyze the experience with the use of the drug SinnoVex in several parallel studies in the Russian population of patients with RRMS.

**Material and methods.** We analyzed the results of three retrospective post-marketing clinical trials, in which we compared the efficacy and safety of the use of interferon beta-1a for once-weekly intramuscular administration under the trade name SinnoVex in the treatment of the Russian population of patients with RRMS with other MS disease-modifying treatments (DMTs), in particular with high-dose interferons beta-1a and interferons beta-1b for subcutaneous administration. The total number of patients who received therapy with SinnoVex was 235 subjects. The efficacy of the therapy was assessed using the following indicators: average annual frequency of exacerbations, MRI activity, achievement of the NEDA-3 indicator. The safety of the therapy was evaluated based on the occurrence of adverse events (AEs) and their severity as well as the frequency of discontinuation of the drug.

**Results.** Based on the results of the studies presented, no statistically significant differences in the clinical efficacy or tolerability of the intramuscularly administered SinnoVex preparation compared to other drugs of the interferon beta group were found. The spectrum and severity of AEs were in line with expectations; no unexpected AEs were observed.

**Conclusion.** Among the important advantages of the drug are the relatively rare intramuscular injections and rare local skin AEs after injections, which significantly increase the benefit of the drug in young patients. In this regard, SinnoVex is most commonly used as an initial drug as part of an escalation approach to the treatment of RRMS and then needs to be replaced by more highly effective first- or second-line DMTs if efficacy is insufficient.

**Keywords:** multiple sclerosis; relapsing-remitting multiple sclerosis; multiple sclerosis disease-modifying treatments; interferon beta-1a.

**Contact:** Farit Akhatovich Khabirov; faritkhabirov@yandex.ru

**For reference:** Khabirov FA, Granatov EV, Dykhanov AYa, Khaibullin TI. Analysis of the experience with once-weekly intramuscular administration of interferon beta-1a in the Russian population of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(Suppl.2):25–30. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-25-30

Рассеянный склероз (РС) — наиболее частое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы и одна из основных неврологических причин инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста. В основе патогенеза заболевания лежат процессы аутоиммунного воспалительного поражения олигодендроцитов и образованной ими миелиновой оболочки, это приводит к вторичному аксональному поражению проводящих путей и медленно прогрессирующей атрофии головного и спинного мозга, что обуславливает развитие и накопление стойкого неврологического дефицита [1].

Ключевую роль в поддержании хронического воспалительного процесса отводится Т- и В-лимфоцитам, которые запускают каскад синтеза провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов [2]. Одним из провоспалительных цитокинов является интерферон гамма, который участвует в активации воспаления при обострении РС [3].

С другой стороны, параллельно активации воспаления запускаются клеточные и биохимические каскады противовоспалительных иммунных механизмов и процессы ремиелинизации. Экзогенно индуцированная активация данных процессов является одной из точек приложения препаратов патогенетической терапии РС [4]. С широким внедрением в клиническую практику иммуномодулирующих и иммуносупрессивных препаратов разных групп в последние два десятилетия прогноз заболевания существенно улучшился. В совокупности средства патогенетической терапии получили название «препараты, изменяющие течение рассеянного склероза» (ПИТРС).

ПИТРС не излечивают РС полностью, но, снижая частоту обострений и скорость прогрессирования заболевания, они в той или иной степени замедляют формирование необратимого неврологического дефицита, позволяя, таким образом, сохранить трудоспособность пациентов и улучшить качество их жизни [5].

В настоящее время в мире доступно множество ПИТРС разных групп. Тем не менее средствами первой линии по-прежнему остаются препараты интерферона бета, как обладающие наиболее оптимальным соотношением эффективности и безопасности. Известно, что биологический эффект интерферонов бета опосредуется их взаимодействием со специфическими рецепторами, которые обнаружены на поверхности клеток человека. Интерфероны бета снижают связывающую способность рецептора провоспалительного интерферона гамма и повышают его деградацию. Кроме того, интерфероны бета повышают супрессорную активность мононуклеарных клеток периферической крови. [6]

В Российской Федерации в течение последних десяти лет большая часть интерферонов бета была представлена биоаналогами. Биоаналоги интерферонов бета, как и любых других белковых препаратов, получаемых биотехнологическим путем, не являются точной копией оригинальных препаратов. Из-за невозможности полной стандартизации биотехнологического процесса возникают неизбежные различия, которые могут касаться структуры белка, его посттрансляционной модификации, характера примесей и других аспектов, что потенциально способно обуславливать существенные различия в клинической эффективности и безопасности препарата [7]. Исходя из этих соображений, современные рекомендации Всемирной организации здравоохранения и Европейского агентства лекарственных средств [8, 9] предусматривают более сложную схему регистрации биоаналогов по сравнению с обычными (получаемыми путем химического синтеза) генерическими препаратами, которая подразумевает проведение комплекса доклинических и клинических исследований, призванных продемонстрировать сопоставимость биоаналога с референтным препаратом. Эти же руководства рекомендуют проведение длительных постмаркетинговых исследований долговременной эффективности и безопасности биоаналогов.

С учетом немногочисленности отечественных публикаций, посвященных изучению долговременной эффективности и безопасности биоаналогов интерферонов бета, **цель** нашего исследования – представить анализ опыта применения препарата СинноВекс в нескольких параллельных исследованиях в российской популяции пациентов с ремиттирующим РС (РРС).

**Материал и методы.** Проведен анализ результатов трех постмаркетинговых ретроспективных клинических исследований, в которых изучались эффективность и безопасность применения препарата интерферона бета-1а для внутримышечного введения 1 раз в неделю под торговым названием «СинноВекс» в лечении российской популяции пациентов с РРС в сравнении с другими ПИТРС, в частности с высокодозными интерферонами бета-1а и интерферонами бета-1b для подкожного введения.

**Группа I** (n=109) – пациенты, вошедшие в исследование 2018 г. [10]. В рамках этого исследования всего с 1 января 2014 г. по 30 сентября 2017 г. были проанализированы данные амбулаторных карт 500 пациентов. Анализируемая выборка была разделена на пять групп в соответствии с получаемыми ПИТРС: пациенты 1-й группы (n=95) принимали инфибету, 2-й группы (n=108) – интерферон бета-1b, 3-й группы (n=83) – генфаксон-44, 4-й группы (n=109) – СинноВекс, 5-й группы (n=105) – аксоглаутиран ФС.

**Группа II** (n=100) – пациенты из исследования 2015 г. [11], в котором был проведен ретроспективный и проспективный анализ историй болезни 204 пациентов, 100 из которых за период с марта 2012 г. по сентябрь 2013 г. лечились препаратом СинноВекс, 104 пациента – генфаксоном-44.

**Группа III** (n=26) – пациенты из исследования 2016 г. [12], в котором в промежуточный анализ были включены пациенты, получавшие биоаналоги ПИТРС в течение 30 мес. Пациенты получали один из препаратов интерферона бета согласно имеющимся рекомендациям по применению: интерферон бета-1а для подкожного введения (генфаксон 44 мг 3 раза в неделю) – 73 пациента, интерферон бета-1а для внутримышечного введения (СинноВекс 30 мг 1 раз в неделю) – 26, интерферон бета-1b для подкожного введения (ронбетал/интерферон 8 млн ЕД или инфибета 9,6 млн ЕД через день) – 44 и 60 человек соответственно.

Суммарная выборка пациентов, получавших терапию препаратом СинноВекс, составила 235 пациентов.

Основные клиничко-демографические данные исследуемой выборки представлены в табл. 1. В целом группы были сопоставимы по основным начальным показателям инвалидизации и активности заболевания до начала терапии исследуемым препаратом.

Эффективность терапии (табл. 2) оценивали по следующим показателям: средняя годовая частота обострений, МРТ-активность, достижение показателя NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity – нет данных, свидетельствующих об активности заболевания или ухудшении). Безопасность терапии (табл. 3) оценивали по частоте развития нежелательных явлений и их тяжести, частоте случаев отмены препарата.

**Результаты. Клиническая эффективность.** В группе I у пациентов, получавших терапию СинноВексом в течение 12 и 24 мес, отмечено статистически значимое снижение

Таблица 1. Основные клиничко-демографические характеристики пациентов

Table 1. Main clinical and demographic characteristics of patients

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III
Число пациентов	109	100	26
Возраст, годы	33,6±8,6*	34,89±11,0*	34,5 (30,8–38,2)**
EDSS, баллы,	2 [1,5; 2]***	2,2±0,9*	2,06 (1,51–2,61)**
Длительность заболевания, мес	24 [12; 72]***	72,1	92,62
Частота обострений в год	1,4±0,8*	0,92±0,6*	0,62±0,3*
Наличие предшествующей терапии ПИТРС, доля больных, %	49	31	42

**Примечание.** В табл. 1 и 2 данные приведены в том формате, в каком они представлены при публикации результатов соответствующих исследований: \* – M±σ; \*\* – среднее (min–max); \*\*\* – Me [25-й; 75-й перцентили].

Таблица 2. Показатели эффективности терапии

Table 2. Indicators of the efficacy of the therapy

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III
Число пациентов	109	100	26
EDSS:			
12 мес	2 [1,5; 2,5]***	2,1±0,7*	–
30 мес	–	–	2,37 (1,74–2,99)**
Среднегодовая частота обострений	0,5±0,9*	0,86±0,9* (p>0,05)	0,32 (0,27–0,35)** (p=0,043)
NEDA, %:			
12 мес	23	31	42
24 мес	19	–	–
Доля пациентов без признаков МРТ-активности РС, %:			
12 мес	47	–	–
24 мес	43	–	–
МРТ-динамика количества очагов на T2-ВИ, %	–	–	+16,6

**Примечание.** T2-ВИ – T2-взвешенные изображения.

среднегодовой частоты обострений РС (с  $1,4 \pm 0,8$  до  $0,5 \pm 0,9$ ;  $p < 0,05$ ). Данный показатель был сопоставим с аналогичными показателями, полученными при терапии высокодозными интерферонами бета. При этом показатель EDSS оставался стабильным и не демонстрировал признаков прогрессирования заболевания в течение 12 мес (2 [1,5; 2] балла до курса терапии, 2 [1,5; 2,5] балла после 12 мес терапии;  $p > 0,05$ ).

В группе II в исследуемой выборке в течение года значимого снижения частоты обострений не отмечено – средняя частота обострений до терапии составляла  $0,92 \pm 0,6$ , на фоне терапии этот показатель стал равен  $0,86 \pm 0,9$  ( $p > 0,05$ ). В то же время средняя оценка по шкале EDSS значимо не изменилась: до терапии –  $2,2 \pm 0,9$  балла, через год терапии –  $2,2 \pm 1,1$  балла ( $p > 0,05$ ). Нарастание уровня EDSS наблюдалось у 12,4% пациентов: на 1 балл увеличился показатель EDSS у 5 (7%) пациентов, на 0,5 балла – у 4 (5,4%) пациентов.

В группе III исходно наблюдались относительно невысокие показатели EDSS и частоты обострений, что закономерно связано с использованием данного препарата у пациентов на начальном этапе терапии, а также относительно мягком течении заболевания. При этом часть пациентов (31%) были переведены на биоаналог с оригинального препарата Авонекс, часть (11%) – с других препаратов в связи с непереносимостью высокодозных интерферонов или аллергией на глатирамера ацетат. Через 30 мес терапии было обнаружено значимое снижение средней частоты обострений до  $0,32$  ( $0,27-0,35$ ) в год ( $p = 0,043$ ), при этом наблюдалась отрицательная динамика балла EDSS [до  $2,37$  ( $1,74-2,99$ ) – увеличение на  $0,31$  по сравнению с исходным], которая почти достигала уровня статистической значимости ( $p = 0,052$ ).

**МРТ-эффективность.** В группе I по данным МРТ головного мозга отмечена положительная динамика в виде увеличения доли пациентов без признаков МРТ-активности (47% в течение 12 мес, 43% в течение 24 мес).

В группе II (МРТ проведена 37 пациентам) у 15 (40,5%) пациентов отмечена отрицательная динамика в виде нарастания количества очагов на T2-ВИ и выявления очагов, накапливающих контрастное вещество, на T1-ВИ. Только у трех пациентов (8%) отмечена поло-

жительная динамика. Отрицательная динамика на МРТ, как правило, сопровождалась развитием клинических обострений у пациентов: показано существование положительной корреляции между средней частотой обострений и очагами на T1-ВИ, накапливающими контраст ( $r = 0,8$ ;  $p = 0,0001$ ).

В группе III в течение 30 мес отмечено увеличение количества очагов на T2-ВИ на 16,6%, что может отражать как естественное течение заболевания, так и недостаточную эффективность терапии по профилактике развития новых очагов демиелинизации.

**Эффективность по NEDA-3.** Во всех группах отмечена положительная динамика по достижению критериев NEDA-3 в течение 12 мес; максимальное значение данного показателя отмечалось в группе III (42%). В динамике в группе I отмечено снижение показателя NEDA-3 с 23% (12 мес) до 19% (24 мес).

**Безопасность.** Отдельным аспектом, требующим особого внимания к пациентам, получающим биоаналоги, являются безопасность и переносимость терапии, от которых часто зависит приверженность пациентов длительному лечению. Как было указано нами ранее [13], спектр и выраженность побочных эффектов в постмаркетинговом наблюдении существенно отличаются от таковых в клинических исследованиях в силу расширения выборки пациентов. Было установлено, что наличие генерализованных реакций (ГПС) максимально часто наблюдалось в группе II (81%). Доля выраженного ГПС, потребовавшего отмены терапии, в группе I составила 19%, в группе II – 9%.

Местные реакции в виде покраснения и отека в месте инъекции среди пациентов, получавших СинноВекс, встречались значимо реже, чем у пациентов получавших высокодозные интерфероны для подкожного введения. Среди пациентов, получавших СинноВекс, не отмечено случаев липоатрофии, некрозов в месте инъекции, клинически значимых изменений уровней печеночных трансаминаз.

В группе II при терапии СинноВексом в течение года был отмечен высокий процент случаев отмены терапии в связи с клинической неэффективностью и отсутствием значимого влияния на активность заболевания по данным МРТ. Положительный эффект в отношении стабилизации течения РС был отмечен только в группе пациентов, которые ранее не получали ПИТРС.

**Обсуждение.** Согласно клиническим и параклиническим данным исследований, препарат СинноВекс продемонстрировал достаточную эффективность в плане снижения среднегодовой частоты обострений РС и активности по данным МРТ головного мозга. В то же время эти показатели оказались несколько ниже по сравнению с высокодозными интерферонами бета, что является ожидаемым в связи с более низкой начальной дозой применяемого препарата. К тому же у части пациентов СинноВекс не продемонстрировал приемлемую эффективность, что яв-

Таблица 3. Показатели переносимости и безопасности терапии  
Table 3. Indicators of tolerability and safety of the therapy

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III
Число пациентов	109	100	26
Генерализованные реакции (ГПС), %	38	81	66
Выраженный ГПС, потребовавший отмены терапии, %	19	9	–
Местные реакции в виде покраснения и отека в месте инъекции, %	19	–	19
Клинически значимые изменения уровней печеночных трансаминаз, %	Не отмечено	Не отмечено	–

*Примечание.* ГПС – гриппоподобный синдром.

ялось причиной для перевода на терапию ПИТРС с более интенсивным воздействием на иммунную систему пациента.

Спектр и выраженность побочных реакций на фоне терапии препаратом СинноВекс соответствовали ожидаемым, непредвиденных нежелательных явлений не наблюдалось. В частности, чаще всего у пациентов развивался ГПС легкой степени тяжести, который не являлся причиной для преждевременной отмены препарата. Также следует отметить, что внутримышечный способ введения препарата продемонстрировал дополнительное преимущество в виде отсутствия развития липоатрофий и иных значимых кожных дефектов в местах инъекций. Это, в свою очередь, во многом объясняло, что у пациентов на фоне терапии препаратом СинноВекс отмечены неожиданно высокая приверженность лечению и низкая частота отказов от терапии по инициативе пациента, которые не отличались от таковых для оригинального препарата и оказались существенно выше, чем для других биоаналогов интерферонов

бета [14]. Таким образом, одним из важных преимуществ препарата являются сравнительно редкие внутримышечные инъекции и соответственно более редкие местные постинъекционные кожные нежелательные явления, что значительно повышает удобство его применения у молодых пациентов.

**Заключение.** С учетом вышеизложенного можно сделать вывод, что препарат СинноВекс становится достаточно хорошо изученным препаратом группы биоаналогов интерферона бета-1а, обладающим умеренной эффективностью в плане снижения клинических обострений РС, которая максимально выражена в случае начальной терапии РС с низкой или умеренной активностью заболевания. Соответственно СинноВекс чаще всего применяется в качестве стартового препарата в рамках эскалационного подхода к терапии РС, и в последующем, в случае недостаточной эффективности, он подлежит замене на более высокоактивные ПИТРС первой или второй линии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lee JY, Taghian K, Petratos S. Axonal degeneration in multiple sclerosis: can we predict and prevent permanent disability? *Acta Neuropathol Commun.* 2014 Aug 27;2:97. doi: 10.1186/s40478-014-0097-7
- Correale J, Marrodan M, Ysraelit MC. Mechanisms of Neurodegeneration and Axonal Dysfunction in Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicines.* 2019 Feb 20;7(1):14. doi: 10.3390/biomedicines7010014
- Vartanian T, Li Y, Zhao M, Stefansson K. Interferon-gamma-induced oligodendrocyte cell death: implications for the pathogenesis of multiple sclerosis. *Mol Med.* 1995 Nov;1(7):732-43.
- Zhao X, Jacob C. Mechanisms of Demyelination and Remyelination Strategies for Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 28;24(7):6373. doi: 10.3390/ijms24076373
- Бойко АН, Хабиров ФА, редакторы. Клиническая картина, диагностика и лечение рассеянного склероза: руководство для врачей. Казань: Медицина; 2010. С. 88. [Boyko AN, Khabirov FA, editors. Clinical picture, diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a guide for doctors. Kazan: Medicine; 2010. P. 88 (In Russ.)].
- O'Connor PW, Oh JW. Disease-modifying agents in multiple sclerosis. In: Goodin DS, ed. *Handbook of clinical neurology.* Vol. 122 (3rd series): Multiple sclerosis and related disorders. Elsevier B. V.; 2014. P. 465-501.
- ЕМЕА/CHMP/437/04 Rev 1 (30 Apr 2015). Guideline on similar biological medicinal products. Available at: [www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/)
- ЕМЕА/CHMP/BMWP/652000/20100 (01 Sep 2013). Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta. Available at: <http://www.ema.europa.eu/>
- WHO. Expert Committee on Biological Standardization, Geneva, 19 to 23 October 2009. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). Available at: <http://www.who.int/>
- Хабиров ФА, Хайбуллин ТИ, Гранатов ЕВ и др. Результаты открытого сравнительного ретроспективного исследования особенностей рассеянного склероза на фоне терапии препаратом инфибета и другими биоаналогами интерферонов бета и глатирамера ацетатом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(3):18-26. doi: 10.17116/jnevro20181183118-26 [Khabirov FA, Khaibullin TI, Granatov EV, et al. The results of an open comparative retrospective trial of the course of multiple sclerosis during treatment with infibeta and other interferon-beta bioanalogs and glatiramer acetate. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(3):18-26. doi: 10.17116/jnevro20181183118-26 (In Russ.)].
- Борец ОГ, Давыдовская МВ, Демина ТЛ и др. Опыт применения биоаналогов β-интерферона-1а – синновекса и генфаксона-44 в Московском городском центре рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2015;115(2-2):51-6. doi: 10.17116/jnevro20151152251-56 [Boretz OG, Davydovskaya MV, Demina TL, et al. Experience of using interferon β-1a biosimilars (cinnovex and genfaxon-44) in the Moscow Multiple Sclerosis Center. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2015;115(2-2):51-6. doi: 10.17116/jnevro20151152251-56 (In Russ.)].
- Касаткин ДС, Спиринов НН, Бойко АН и др. Результаты открытого проспективного исследования биоаналогов β-интерферонов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2016;116(2-2):68-73. doi: 10.17116/jnevro20161162268-73 [Kasatkin DS, Spirin NN, Boiko AN, et al. The results of an open prospective study of β-interferon biosimilars (an Yaroslavl' cohort). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2016;116(2-2):68-73. doi: 10.17116/jnevro20161162268-73 (In Russ.)].
- Хабиров ФА, Аверьянова ЛА, Бабичева НН и др. Анализ эффективности и безопасности биоаналога интерферона бета-1а для внутримышечного введения в лечении рассеянного склероза. *Современная медицина: неврология/психиатрия.* 2016;1(1):21-4. [Khabirov FA, Averyanova LA, Babicheva NN, et al. Analysis of the effectiveness and safety of interferon beta-1a biosimilar for intramuscular injection in the treatment of multiple sclerosis. *Sovremennaya meditsina: neurologiya/psikiatriya = Modern Medicine: Neurology/Psychiatry.* 2016;1(1):21-4 (In Russ.)].
- Бахтиярова КЗ, Брагина ОВ, Власов ЯВ и др. Российский опыт использования препарата генфаксон для лечения пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(8):39-45. [Bakhtiarova KZ, Bragina OV, Vlasov YaV, et al. Experience of using genfaxon for treating patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the Russian Federation. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014;114(8):39-45 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
19.04.2024/02.07.2024/03.07.2024

### **Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement**

Статья спонсируется компанией «СИА АФС». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by SIA API. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

Гранатов Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-0589-3288>

Дыханов А.Я. <https://orcid.org/0000-0001-8605-8817>

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



# Полнотранскриптомное профилирование мононуклеарных клеток крови пациентов с радиологически изолированным синдромом позволяет выявить нарушения, характерные для скорой манифестации симптомов рассеянного склероза

Козин М.С.<sup>1,2</sup>, Кабаева А.Р.<sup>3</sup>, Омарова М.А.<sup>3</sup>, Бойко А.Н.<sup>1,3</sup>, Фаворова О.О.<sup>1,2</sup>, Кулакова О.Г.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва  
<sup>1</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>2</sup>Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А; <sup>3</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

**Цель исследования** — поиск в мононуклеарных клетках крови различий транскрипционных профилей группы лиц с радиологически изолированным синдромом (РИС), у которых в последующие три года наблюдения произошла манифестация симптомов рассеянного склероза (РС), и группы пациентов с РИС, у которых за это время манифестации симптомов РС не произошло.

**Материал и методы.** В исследование включены 19 пациентов с РИС (9 мужчин и 10 женщин), из которых у шести за три года наблюдения произошла манифестация симптомов РС. Проведено сравнение профилей транскрипции мононуклеарных клеток крови между группами пациентов с РИС, у которых за это время проявились или не проявились симптомы РС. Работу проводили в формате проспективного исследования; время сбора образцов крови принимали за точку отсчета. Полнотранскриптомное профилирование выполняли методом секвенирования РНК на приборе MGISEQ-200. Анализ дифференциальной экспрессии генов осуществляли при помощи пакета DESeq2 для языка программирования R. Последующий анализ включал построение сети взаимодействий белковых продуктов обнаруженных дифференциально экспрессированных генов на основе данных базы STRING, выделение кластера взаимодействующих белков и анализ обогащения этого кластера участниками путей, аннотированных в базе данных KEGG.

**Результаты.** Экспрессия 146 генов значимо ( $p < 0,05$ ;  $|\log_2 FC| > 1$ ) различалась в исследуемых группах пациентов с РИС: у пациентов с последующей манифестацией симптомов РС экспрессия 67 генов была ниже, а 79 — выше, чем у пациентов без симптомов РС. Снижение экспрессии двух генов из 67 (ADGRG7 и LGALS9C) оставалось значимым при использовании поправки на множественное сравнение ( $p_{adj} = 2,17 \cdot 10^{-11}$  и  $p_{adj} = 6,19 \cdot 10^{-6}$  соответственно). Анализ сети взаимодействий белковых продуктов дифференциально экспрессирующихся генов позволил выделить кластер, включающий 12 генов: APBB2, CCL4, CCL4L2, CDH2, DAZL, FOSB, H2BC17, JUN, KLF4, KLF5, MAPK8IP1, SYCE1; он перепредставлен компонентами пути “Toll-like receptor signaling pathway”.

**Заключение.** Профили транскрипции мононуклеарных клеток крови различаются в группах пациентов с РИС, у которых за три года последующего наблюдения произошла или не произошла манифестация симптомов РС. Возможность использовать снижение уровней экспрессии генов ADGRG7 и LGALS9C, обнаруженное в настоящей работе, в качестве признака скорой конверсии РИС в РС требует подтверждения на независимых выборках.

**Ключевые слова:** радиологически изолированный синдром; рассеянный склероз; секвенирование РНК; транскриптом; мононуклеарные клетки периферической крови; анализ путей.

**Контакты:** Максим Сергеевич Козин; [kozimax1992@gmail.com](mailto:kozimax1992@gmail.com)

**Для ссылки:** Козин МС, Кабаева АР, Омарова МА, Бойко АН, Фаворова ОО, Кулакова ОГ. Полнотранскриптомное профилирование мононуклеарных клеток крови пациентов с радиологически изолированным синдромом позволяет выявить нарушения, характерные для скорой манифестации симптомов рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 2):31–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-31-37

*Global transcriptome profiling of blood mononuclear cells from individuals with radiologically isolated syndrome reveals abnormalities characteristic of the rapid manifestation of multiple sclerosis symptoms*

Kozin M.S.<sup>1,2</sup>, Kabaeva A.R.<sup>3</sup>, Omarova M.A.<sup>3</sup>, Boyko A.N.<sup>3</sup>, Favorova O.O.<sup>1,2</sup>, Kulakova O.G.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>2</sup>National Medical Research Center for Cardiology, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>3</sup>Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

<sup>1</sup>1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; <sup>2</sup>15A, Third Cherepkovskaya St.,

Moscow 121552, Russia; <sup>3</sup>1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

**Objective:** to look for differences in the transcriptome profiles in mononuclear blood cells of a group of patients with radiologically isolated syndrome (RIS) who developed symptoms of multiple sclerosis (MS) in the following three years of observation and a group of patients with RIS who did not develop MS during this period.

**Material and methods.** The study included 19 patients with RIS (9 men and 10 women), six of whom developed symptoms of MS during the three-year follow-up period. The transcription profiles of blood mononuclear cells were compared between the groups of patients with RIS who developed or did not develop MS symptoms during this period. The work was conducted in the format of a prospective study; the time of blood collection was taken as the reference point. Full transcriptome profiling was performed using RNA sequencing on an MGISEQ-200 platform. Differential gene expression analysis was performed using the DESeq2 package for the R programming language. Subsequent analysis involved constructing a network of interactions between the protein products of the detected differentially expressed genes based on data from the STRING database, identifying a cluster of interacting proteins, and analyzing the enrichment of this cluster by participants in pathways annotated in the KEGG database.

**Results.** The expression of 146 genes differed significantly ( $p < 0.05$ ;  $|\log_2FC| > 1$ ) in the studied groups of patients with RIS: in patients with subsequent manifestation of MS symptoms, the expression of 67 genes was lower and expression of 79 genes was higher than in patients without MS symptoms. The decrease in expression of two of the 67 genes (ADGRG7 and LGALS9C) remained significant even after correction for multiple comparisons ( $p_{adj} = 2.17 \cdot 10^{-11}$  and  $p_{adj} = 6.19 \cdot 10^{-6}$ , respectively). Analyzing the network of interactions between the protein products of the differentially expressed genes allowed the identification of a cluster of 12 genes: APBB2, CCL4, CCL4L2, CDH2, DAZL, FOSB, H2BC17, JUN, KLF4, KLF5, MAPK8IP1, SYCE1; it is over-represented by components of the Toll-like receptor signaling pathway.

**Conclusion.** The transcriptome profiles of blood mononuclear cells differ in groups of patients with RIS who did or did not develop MS symptoms during the three-year follow-up period. The decrease in the expression level of ADGRG7 and LGALS9C genes detected in this study as a sign of rapid conversion of RIS to MS needs to be confirmed in independent samples.

**Keywords:** radiologically isolated syndrome; multiple sclerosis; RNA sequencing; transcriptome; peripheral blood mononuclear cells; pathway analysis.

**Contact:** Maksim Sergeevich Kozin; [kozinmax1992@gmail.com](mailto:kozinmax1992@gmail.com)

**For reference:** Kozin MS, Kabaeva AR, Omarova MA, Boyko AN, Favorova OO, Kulakova OG. Global transcriptome profiling of blood mononuclear cells from individuals with radiologically isolated syndrome reveals abnormalities characteristic of the rapid manifestation of multiple sclerosis symptoms. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(Suppl.2):31–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-31-37

Радиологически изолированный синдром (РИС) – нозологическая форма, при которой у индивидов при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) мозга обнаруживаются изменения, характерные для тяжелого хронического заболевания центральной нервной системы (ЦНС) – рассеянного склероза (РС), при отсутствии какой-либо клинической симптоматики. Впервые диагностические критерии РИС были сформулированы в 2009 г. в работе D.T. Okuda и соавт. [1].

В ходе динамического наблюдения за большими группами лиц с РИС установлено, что они подвержены высокому риску развития достоверного РС. При этом течение РИС гетерогенно: время до манифестации симптомов РС варьирует в широких пределах. По данным наиболее крупного на сегодняшний день проспективного исследования, включавшего 451 пациента с РИС, в течение 10 лет манифестация симптомов РС происходит у 51,2% пациентов, тогда как у остальных за столь длительный период наблюдения не отмечается ухудшения состояния [2].

В настоящее время для двух препаратов – диметилфумарата и терифлуномида – проведены рандомизированные плацебоконтролируемые клинические исследования у пациентов с РИС [3, 4]. При применении обоих препаратов наблюдали снижение вероятности появления клинических событий за время наблюдения. Тем не менее ряд авторов полагают, что перед принятием решения о применении этих препаратов следует выполнить несколько условий: подтвердить правильность постановки диагноза РИС, стратифицировать риск возникновения первого клинического проявления, а также собрать дополнительные данные, подтвержда-

ющие благоприятный баланс между выгодами и рисками в долгосрочной перспективе [5]. Выявление лиц с высокой вероятностью конверсии РИС в РС остается необходимым условием для выбора оптимальной тактики ведения пациентов.

С момента выделения РИС в отдельную нозологическую форму активно проводился поиск признаков, указывающих на скорую конверсию РИС в РС. В этом направлении были достигнуты определенные успехи; выявлен ряд признаков повышенного риска развития РС: демографических (возраст постановки диагноза до 37 лет), радиологических (наличие спинальных или инфратенториальных очагов на МРТ) [2, 6, 7] и лабораторных маркеров (наличие олигоклональных IgG только в цереброспинальной жидкости – ЦСЖ) [7, 8]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в этом направлении, можно констатировать, что о механизмах перехода РИС в РС известно чрезвычайно мало. Использование геномных подходов на уровне транскриптома и мирнома позволяет не только проводить поиск новых маркеров скорого перехода РИС в РС, но и анализировать молекулярные механизмы, лежащие в его основе, как это было сделано в нескольких исследованиях [9, 10].

Настоящая работа выполнена в формате проспективного исследования с использованием метода полнотранскриптомного профилирования мононуклеарных клеток периферической крови (МНК), собранных у пациентов с РИС до развития у них клинических проявлений РС.

**Цель** исследования – поиск дифференциально экспрессирующихся генов, отличающих пациентов с РИС, у которых произошла манифестация клинических симпто-

мов РС в течение последующих 3 лет наблюдения, от лиц, у которых манифестации симптомов РС за это время не произошло.

**Материал и методы.** В исследование включено 19 неродственных индивидов (9 мужчин и 10 женщин), которым в соответствии с критериями Okuda [1] был поставлен диагноз РИС. Клинические и демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Подбор пациентов для исследования и наблюдение за пациентами осуществляли в ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России» (ФГБУ ФЦМН ФМБА России).

С целью выявления РИС всем участникам исследования проводили в ФГБУ ФЦМН ФМБА России МРТ-исследование на приборе Optima MR450w с магнитным полем 1,5 Тл. Протокол был одинаковым для всех пациентов, он включал последовательность режимов FLAIR, T1, T2, SWAN, DWI и STIR. У пациентов с РИС собирали кровь для последующего анализа и инициировали наблюдение за ними в течение 3 лет. У шести пациентов за это время произошла манифестация симптомов РС.

Всем участникам исследования выполняли люмбальную пункцию. Для обнаружения олигоклональных антител ЦСЖ и сыворотку анализировали с использованием изоэлектрического фокусирования и иммуофиксации. Результаты интерпретировали в соответствии с Международным консенсусом по обнаружению олигоклональных IgG [11].

От всех участников получено информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 1206 от 01.02.2021).

**Выделение РНК.** Периферическую кровь всех обследуемых собирали в вакуумные пробирки, содержащие ЭДТА. МНК выделяли методом центрифугирования на градиенте фиколл-гистопак (Sigma-Aldrich, США). Собранные клетки лизировали при помощи реагента QIAzol Lysis Reagent (Qiagen, США), и до непосредственного выделения РНК образцы хранили при температуре -80 °С. Тотальную РНК выделяли при помощи наборов RNeasy Mini Kit (Qiagen, США). Количество выделенной РНК оценивали при помощи спектрофотометра NanoDrop™ 2000 (Thermo Fisher Scientific, США), качество – по индексу целостности РНК (RNA Integrity Number, RIN) при помощи системы капиллярного гель-электрофореза QIAxcel Advanced System (Qiagen, США). Для дальнейшего исследования использовали только образцы с RIN >8.

**Секвенирование РНК и анализ данных.** Полнотранскриптомное профилирование проводили методом высокопроизводительного секвенирования РНК (RNA-seq). Библиотеки для секвенирования готовили из 1 мкг тотальной РНК с помощью набора MGIEasy RNA Library Prep Set (MGI) согласно протоколу производителя. Секвенирование осуществляли на приборе MGISEQ-200. Анализ качества прочтений проводили при помощи программного обеспечения (ПО) FastQC. Адаптерные последовательности и прочтения низкого качества были отфильтрованы с использованием ПО SOAPnuke Version 2.1.8 и исключены из дальнейшего анализа. Выравнивание прочтений на референсный геном проводили при помощи ПО STAR Version 2.7.6a. В качестве референсного генома использовали актуальную версию генома человека (Genome sequence, primary assembly, GRCh38) из проекта GENCODE.

Подсчет прочтений, выравненных на определенный ген, проводили при помощи опции GeneCounts в ПО STAR. Анализ дифференциальной экспрессии генов осуществляли при помощи пакета DESeq2 для языка программирования R. Батч-эффект (batch effect, или пакетный эффект), а также пол пациентов как источник биологической вариативности учитывали путем включения соответствующей переменной в дизайн-формулу DESeq2. Значимыми считали различия, характеризующиеся значением  $p < 0,05$  и отношением уровней экспрессии  $> 2$ . Для учета проблемы множественных сравнений использовали поправку Бенджамини–Хохберга.

**Биоинформатический анализ данных.** При помощи веб-сервиса базы данных белок-белковых взаимодействий STRING версии 12.0 [12] строили сеть взаимодействий белковых продуктов дифференциально экспрессирующихся генов. Отдельные кластеры взаимодействующих в сети белков выделяли методом k-средних [13]. Анализ перепредставленности наиболее крупного из выделенных кластеров участниками путей, аннотированных в базе данных KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes), проводили при помощи гипергеометрического теста [14].

Таблица 1. Характеристика пациентов с РИС, у которых за 3 года наблюдения произошла или не произошла манифестация симптомов РС

Table 1. Characteristics of patients with RIS who did or did not have MS symptoms manifestation during 3-year follow-up

Характеристика	РИС-РС*	РИС**
Число обследуемых	6	13
Пол, мужчины/женщины	1/5	8/5
Средний возраст, годы, $M \pm \sigma$	28,5 $\pm$ 7,3	35,0 $\pm$ 9,1
Время от забора крови у лиц с РИС до манифестации симптомов РС, мес, $M \pm \sigma$	13,7 $\pm$ 5,2	—
Число обследуемых с олигоклональными IgG только в ЦСЖ (II тип синтеза)	6	8
Причины проведения МРТ головного мозга до постановки диагноза РИС:		
диспансеризация	2	3
головная боль	2	4
травма головы	0	1
головокружение	0	1
обследование гипотиза	1	—
невралгия тройничного нерва	0	1
стресс	0	1
фасцикуляция верхнего века	1	—
тик	0	1
эпилепсия	0	1
Симптомы дебюта РС:		
чувствительные нарушения	1	—
вестибуло-атактический синдром	2	—
оптический неврит	3	—

**Примечание.** \* – пациенты с РИС, у которых за 3 года наблюдения произошла манифестация клинических симптомов РС; \*\* – лица с РИС, у которых за 3 года наблюдения не произошло манифестации клинических симптомов РС.

**Статистическая обработка данных.** Ассоциацию риска манифестации симптомов РС за 3 года наблюдения с полом определяли у пациентов с РИС при помощи точного критерия Фишера. Для оценки значимости различий возраста в выборках использовался U-критерий Манна–Уитни. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** На базе ФГБУ ФЦМН ФМБА России проведено клиническое обследование 19 пациентов с РИС, диагноз которым был поставлен на основании МРТ-исследования. Наиболее частыми причинами проведения МРТ были головная боль и плановая диспансеризация (см. табл. 1). Из этих пациентов у шести (32%) за 3 года наблюдения произошла манифестация клинических симптомов РС. Различия в соотношении мужчин и женщин, а также в возрасте участников исследования между группами с ма-

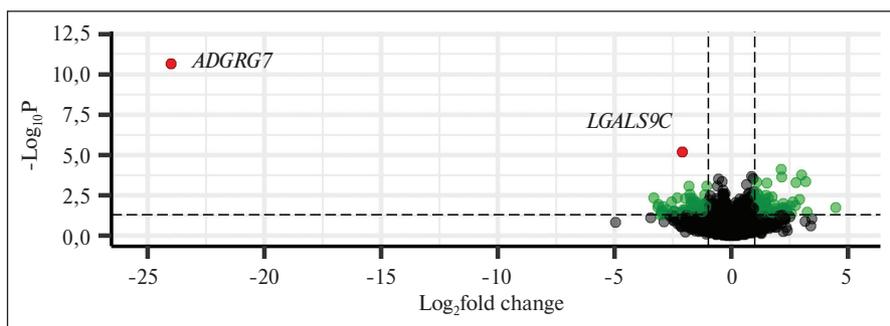
нифестацией РС и без нее были незначимы ( $p=0,141$  и  $p=0,145$  соответственно). У всех пациентов, у которых произошла манифестация симптомов РС за время наблюдения, на момент взятия крови выявлен II тип синтеза IgG. Среди тех, у кого манифестации симптомов за время наблюдения не произошло, было пять пациентов с I типом синтеза IgG и восемь пациентов со II типом.

Проведено полнотранскриптомное профилирование методом секвенирования РНК и сравнение профилей экспрессии генов в МНК пациентов с РИС, у которых произошла и не произошла манифестация клинических симптомов РС за время наблюдения. Уровень экспрессии 146 генов различался в сравниваемых группах пациентов ( $p < 0,05$ ,  $(|\log_2FC| > 1)$ ). У лиц с манифестацией симптомов РС экспрессия 67 генов была ниже, а 79 – выше, чем при РИС без манифестации симптомов РС за время наблюдения. Логарифм кратности изменения экспрессии,  $\log_2FC$ , для этих генов лежит в диапазоне от -24 до 4,5 (рис. 1). Для двух генов – *ADGRG7* и *LGALS9C* – значение  $p$  выдерживало поправку на множественное сравнение (табл. 2).

Взаимодействие белков, кодируемых генами из числа дифференциально экспрессирующихся, было проанализировано с помощью веб-сервиса базы взаимодействия белков STRING версии 12.0. Количество взаимодействий в этом наборе не превышало значения для произвольно взятого набора белков. При помощи метода  $k$ -средних был проведен поиск кластеров взаимодействующих белков. Выделен кластер, включающий 12 участников: *APBB2*, *CCL4*, *CCL4L2*, *CDH2*, *DAZL*, *FOSB*, *H2BC17*, *JUN*, *KLF4*, *KLF5*, *MAPK8IP1*, *SYCE1* (рис. 2). Набор генов, кодирующих входящие в состав этого кластера белки, был значимо перепредставлен компонентами пути “Toll-like receptor signaling pathway”, аннотированного в базе KEGG ( $FDR=0,01$ ).

**Обсуждение.** Выявление пациентов с высоким риском конверсии РИС в РС остается необходимым условием для выбора оптимальной тактики их ведения.

Целью работы был поиск генов, изменение уровня экспрессии которых может свидетельствовать о скором развитии РС у пациентов с РИС. Выявление таких генов не только позволяет рассматривать их в качестве предикторов, но и может пролить свет на молекулярные механизмы, лежащие в основе этой конверсии.



**Рис. 1.** Гены, дифференциально экспрессирующиеся в МНК у групп пациентов с РИС, у которых произошла и не произошла манифестация симптомов РС за 3 года наблюдения. Результаты представлены в виде диаграммы Volcano plot. Зеленым цветом отмечены гены, уровни экспрессии которых отличались более чем в 2 раза ( $|\log_2FC| > 1$ ) и удовлетворяли условию  $p < 0,05$ . Красным цветом показаны гены, для которых значение  $p$  выдерживало поправку на множественное сравнение ( $p_{adj} < 0,05$ ). Вертикальными пунктирными линиями показаны значения  $\log_2FC$ , равные -1 и 1, горизонтальная пунктирная линия соответствует значению  $p=0,05$

**Fig. 1.** Genes differentially expressed in blood mononuclear cells in groups of patients with RIS who did or did not have MS symptom manifestation during 3-year follow-up. The results are presented in the form of a Volcano plot. Genes whose expression levels differed more than 2-fold ( $|\log_2FC| > 1$ ) and met the  $p < 0,05$  criterion are marked in green color. Genes for which the  $p$  value withstand correction for multiple comparisons ( $p_{adj} < 0,05$ ) are shown in red. The vertical dashed lines show  $\log_2FC$  values equal to -1 and 1, the horizontal dashed line corresponds to the value of  $p=0,05$

Таблица 2. Различия в уровнях экспрессии генов *ADGRG7* и *LGALS9C* между пациентами с РИС, у которых развились или не развились клинические симптомы РС за 3 года наблюдения

Table 2. Differences in *ADGRG7* and *LGALS9C* gene expression levels between individuals with RIS who did or did not develop MS clinical symptoms during 3-year follow-up

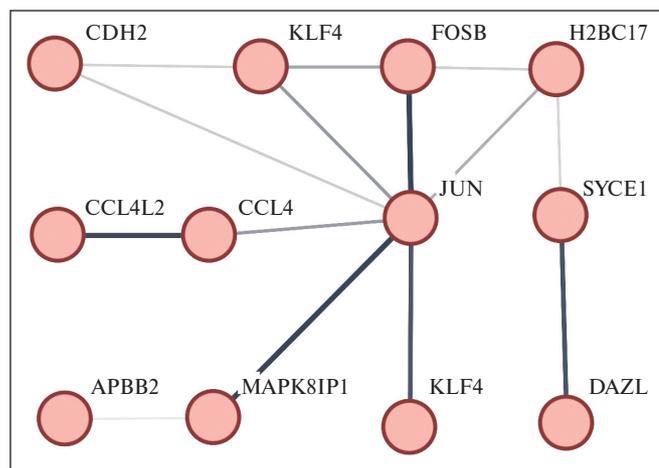
Ген	Продукт	Геномная локализация	$\log_2FC$	$P_{adj}^*$
ADGRG7	Adhesion G Protein-Coupled Receptor G7	3q12.2	-24,01	$2,17 \cdot 10^{-11}$
LGALS9C	Galectin 9C	17p11.2	-2,11	$6,19 \cdot 10^{-6}$

**Примечание.** \* $P_{adj}$  – значения  $p$ , выдерживающие поправку на множественное сравнение.

<sup>1</sup>Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: [nnp.ima-press.net](http://nnp.ima-press.net)

При сравнении профилей транскрипции МНК лиц с РС, у которых произошла или не произошла манифестация клинических симптомов РС за 3 года наблюдения, выявлены изменения экспрессии 146 генов. Для белок-кодирующих генов из их числа построена сеть взаимодействия продуктов; выделен кластер взаимодействующих белков, который перепредставлен участниками пути “Toll-like receptor signaling pathway”, аннотированного в базе KEGG.

Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) – клеточные рецепторы, играющие важную роль в активации врожденного иммунитета. Они распознают консервативные компоненты патогенов, а также участвуют в распознавании немикробных эндогенных лигандов, сигнализирующих о наличии повреждения [15]. В последние годы большое внимание уделяется изучению вклада иммунопатологических реакций, связанных с функционированием TLR, в развитие РС и экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита, основной экспериментальной модели РС (см. подробнее [16, 17]). Инфильтрированные лейкоциты и резидентные клетки ЦНС экспрессируют несколько типов TLR (особенно TLR2), экспрессия которых повышается при РС и экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите. Показано, что TLR, присутствующие на клетках врожденной иммунной системы, обеспечивают критические сигналы, участвующие в активации клеток адаптивной иммунной системы, включая аутореактивные Th1/Th17-лимфоциты, в то же время подавляя регуляторные Т-клетки.



**Рис. 2.** Кластер взаимодействующих белков, выделенный методом *k*-средних из общего набора белковых продуктов генов, экспрессия которых в МНК различалась между группами пациентов с РС, у которых произошла и не произошла манифестация симптомов РС за время наблюдения. Толщина линий отражает доказательную силу существования этого взаимодействия по данным базы STRING версии 12.0 [12]

**Fig. 2.** A cluster of interacting proteins determined by the *k*-means method from the total set of protein products of genes whose expression in blood mononuclear cells differed between groups of patients with RIS who did or did not manifest MS symptoms during the follow-up period. Line thickness indicates the strength of data support of the existence of this interaction according to the STRING database version 12.0 [12]

Активация TLR приводит также к ингибированию экспрессии интерферонов I типа и индукции провоспалительных цитокинов и хемокинов; нарушается процесс созревания олигодендроцитов [16]. Результаты нашей работы согласуются с представлением о том, что дерегуляция путей, связанных передачей сигнала через TLR, является важным механизмом развития РС и может вносить вклад в конверсию РС в РС.

Среди дифференциально экспрессирующихся генов выявлены два гена, *ADGRG7* и *LGALS9C*, разница в экспрессии которых оставалась значимой при использовании поправки на множественное сравнение. Важно отметить, что продукты этих генов не входят в состав обнаруженного кластера, содержащего взаимодействующие белки TLR-сигнального пути.

Продукт гена *ADGRG7* (GPR128) – член семейства рецепторов адгезии, относящихся к суперсемейству рецепторов, сопряженных с G-белками. О его участии в патогенезе РС почти ничего не известно. В исследовании [18] *ADGRG7* выявлен как один из 480 генов, экспрессия которых снижена в образцах белого вещества пациентов с РС по сравнению с представителями контрольной группы. В нашей работе снижение экспрессии этого гена в МНК характеризовало группу, у которой в скором времени произойдет манифестация симптомов РС. Рассматривать снижение экспрессии *ADGRG7* в различных типах клеток как общий признак формирования РС представляется привлекательным, но преждевременным. Вопрос нуждается в дополнительном исследовании.

Продукт гена *LGALS9C* (Galectin 9C) рассматривают как одну из изоформ галектина-9 (Gal-9) [19, 20]. Галектины – это β-галактозид-связывающие лектины, т. е. белки, обладающие способностью высокоспецифично связывать углеводные остатки на поверхности различных клеток [21]. В нормальных условиях галектины играют важную роль в поддержании гомеостаза ЦНС, участвуя в миелинизации нейронов и в регуляции иммунных и воспалительных реакций [22]. Показано, что при нейродегенеративных заболеваниях некоторые галектины, в том числе и галектин-9, обладают нейропротекторной и противовоспалительной активностью [23]. Функциональные свойства галектина-9C практически не изучались, тогда как некоторые механизмы действия галектина-9 уже известны. Последний служит основным лигандом рецептора TIM-3 (T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3), который экспрессируется на поверхности многих субпопуляций иммунных клеток (CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, NK-клеток, моноцитов, макрофагов) и относится к ингибиторным белкам иммунологических контрольных точек (immune checkpoint). В связи с разнообразием клеток, на которых это рецептор экспрессируется, результат активации TIM-3 галектином-9 носит комплексный характер (см. подробнее [24]). Взаимодействие галектина-9 с TIM-3 приводит к подавлению ответа Th1- и Th17-клеток и способствует возникновению иммунологической толерантности, а также увеличивает иммуносупрессивную активность регуляторных Т-клеток [24].

Показана важная роль TIM-3/Gal-9 сигнального пути в патогенезе различных аутоиммунных заболеваний, в том числе РС [25, 26]. Обнаружено, что у больных РС концентрация TIM3-положительных CD4<sup>+</sup>-клеток значимо ниже, чем в контрольной группе [27]. Более того, показано, что

при «мягком» РС взаимодействие Tim-3/Gal-9 способствует апоптозу Т-лимфоцитов, специфичных к основному белку миелина, и этот процесс ингибируется у больных с первично-прогрессирующим РС ядерным белком Bat3 (HLA-B-Associated Transcript 3) [28]. Таким образом, функционирование пути TIM-3/GAL-9/BAT3 может участвовать в определении клинического фенотипа РС. Результаты нашей работы согласуются с этими данными литературы. Можно предположить, что снижение экспрессии гена *LGALS9C* в группе пациентов с РИС, у которых в скором времени разовьется РС, приводит к недостаточности концентрации галектина-9 и тем самым к невозможности ингибировать активность Th1 и Th17 через TIM-3.

**Заключение.** В целом, наше исследование впервые показало, что профиль экспрессии генов в МНК лиц с РИС, у которых в течение 3 лет наблюдения произойдет конверсия в РС, отличается от профиля тех индивидов с РИС, у которых конверсия за тот же период не произойдет. Полученные данные позволяют высказать предположение, что переход РИС в РС характеризуется дерегуляцией путей, связанных с TLR, а также с недостаточной активацией рецептора TIM3 галектином-9. Однако возможность использовать изменения уровней экспрессии генов, найденных в настоящей работе, в качестве признака скорой конверсии РИС в РС требует подтверждения на независимых выборках.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009 Mar 3;72(9):800-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a. Epub 2008 Dec 10. Erratum in: *Neurology*. 2009 Apr 7;72(14):1284.
- Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, et al; 10-year RISC study group on behalf of SFSEP, OFSEP. Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event. *Ann Neurol*. 2020 Aug;88(2):407-17. doi: 10.1002/ana.25799. Epub 2020 Jun 29.
- Lebrun-Frenay C, Siva A, Sormani MP, et al; TERIS Study Group. Teriflunomide and Time to Clinical Multiple Sclerosis in Patients With Radiologically Isolated Syndrome: The TERIS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023 Oct 1;80(10):1080-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.2815
- Okuda DT, Kantarci O, Lebrun-Frenay C, et al. Dimethyl Fumarate Delays Multiple Sclerosis in Radiologically Isolated Syndrome. *Ann Neurol*. 2023 Mar;93(3):604-14. doi: 10.1002/ana.26555. Epub 2022 Dec 10.
- Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. Radiologically isolated syndromes: to treat or not to treat? *J Neurol*. 2024 May;271(5):2370-8. doi: 10.1007/s00415-024-12294-4. Epub 2024 Mar 19.
- Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al; Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC); Club Francophone de la Sclérose en Plaques (CFSEP). Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014 Mar 5;9(3):e90509. doi: 10.1371/journal.pone.0090509
- Okuda DT, Lebrun-Frenay C. Radiologically isolated syndrome in the spectrum of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2024 May;30(6):630-6. doi: 10.1177/13524585241245306. Epub 2024 Apr 15.
- Кабаева АР, Бойко АН, Кулакова ОГ, Фаворова ОО. Радиологически изолированный синдром: прогноз и предикторы конверсии в рассеянный склероз. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7-2):7-12. doi: 10.17116/jnevro20201200727 [Kabaeva AR, Boyko AN, Kulakova OG, Favorova OO. Radiologically isolated syndrome: prognosis and predictors of conversion to multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(7-2):7-12. doi: 10.17116/jnevro20201200727 (In Russ.)].
- 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 Feb;58:103469. doi: 10.1016/j.msard.2021.103469. Epub 2021 Dec 20.
- Munoz-San Martin M, Torras S, Robles-Cedeno R, et al. Radiologically isolated syndrome: targeting miRNAs as prognostic biomarkers. *Epigenomics*. 2020 Dec;12(23):2065-76. doi: 10.2217/epi-2020-0172. Epub 2020 Dec 8.
- Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol*. 2005 Jun;62(6):865-70. doi: 10.1001/archneur.62.6.865
- Szklarczyk D, Gable AL, Nastou KC, et al. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *Nucleic Acids Res*. 2021 Jan 8;49(D1):D605-D612. doi: 10.1093/nar/gkaa1074. Erratum in: *Nucleic Acids Res*. 2021 Oct 11;49(18):10800. doi: 10.1093/nar/gkab835
- MacQueen J. Some methods for classification and analysis of multivariate observations. *Berkeley Symp Math Stat Prob*. 1967;1967:281-97.
- Kanehisa M, Goto S. KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. *Nucleic Acids Res*. 2000 Jan 1;28(1):27-30. doi: 10.1093/nar/28.1.27
- Sameer AS, Nissar S. Toll-Like Receptors (TLRs): Structure, Functions, Signaling, and Role of Their Polymorphisms in Colorectal Cancer Susceptibility. *Biomed Res Int*. 2021 Sep 12;2021:1157023. doi: 10.1155/2021/1157023
- Jafarzadeh A, Nemati M, Khorramdelazad H, Mirshafiey A. The Toll-like Receptor 2 (TLR2)-related Immunopathological Responses in the Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2019 Jun 8;18(3):230-50. doi: 10.18502/ijaai.v18i3.1117
- Podda G, Nyrenda M, Crooks J, Gran B. Innate immune responses in the CNS: role of toll-like receptors, mechanisms, and therapeutic opportunities in multiple sclerosis. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2013 Sep;8(4):791-806. doi: 10.1007/s11481-013-9483-3. Epub 2013 Jun 28.
- Vastrad B, Vastrad C. Identification of candidate biomarkers and pathways associated with multiple sclerosis using bioinformatics and next generation sequencing data analysis. *bioRxiv*. 2023. doi: 10.1101/2023.12.05.570305
- Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med*. 2008 Jun 13;10:e17. doi: 10.1017/S1462399408000719
- Sato M, Nishi N, Shoji H, et al. Functional analysis of the carbohydrate recognition domains and a linker peptide of galectin-9 as to eosinophil chemoattractant activity. *Glycobiology*. 2002 Mar;12(3):191-7. doi: 10.1093/glycob/12.3.191
- Troncoso MF, Elola MT, Blidner AG, et al. The universe of galectin-binding partners and their functions in health and disease. *J Biol Chem*. 2023 Dec;299(12):105400. doi: 10.1016/j.jbc.2023.105400. Epub 2023 Oct 26.
- Nio-Kobayashi J, Itabashi T. Galectins and Their Ligand Glycoconjugates in the Central Nervous System Under Physiological and Pathological Conditions. *Front Neuroanat*. 2021 Oct 15;15:767330. doi: 10.3389/fnana.2021.767330

23. Ramos-Martinez E, Ramos-Martinez I, Sanchez-Betancourt I, et al. Association between Galectin Levels and Neurodegenerative Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomolecules*. 2022 Jul 31;12(8):1062. doi: 10.3390/biom12081062
24. Kandel S, Adhikary P, Li G, Cheng K. The TIM3/Gal9 signaling pathway: An emerging target for cancer immunotherapy. *Cancer Lett*. 2021 Jul 10;510:67-78. doi: 10.1016/j.canlet.2021.04.011. Epub 2021 Apr 22.
25. Anderson AC, Anderson DE. TIM-3 in autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2006 Dec;18(6):665-9. doi: 10.1016/j.coi.2006.09.009. Epub 2006 Oct 2.
26. Anderson DE. TIM-3 as a therapeutic target in human inflammatory diseases. *Expert Opin Ther Targets*. 2007 Aug;11(8):1005-9. doi: 10.1517/14728222.11.8.1005
27. Feng X, Feng J. Clinical significance of Tim3-positive T cell subsets in patients with multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*. 2016 Dec;34:193-7. doi: 10.1016/j.jocn.2016.07.007. Epub 2016 Aug 17.
28. Saresella M, Piancone F, Marventano I, et al. A role for the TIM-3/GAL-9/BAT3 pathway in determining the clinical phenotype of multiple sclerosis. *FASEB J*. 2014 Nov;28(11):5000-9. doi: 10.1096/fj.14-258194. Epub 2014 Aug 4.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
17.04.2024/07.06.2024/08.06.2024

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-01109 (<https://rscf.ru/project/23-75-01109/>). Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was supported by Russian Science Foundation grant No. 23-75-01109 (<https://rscf.ru/project/23-75-01109/>). The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Козин М.С. <https://orcid.org/0000-0001-6587-1243>  
Кабаета А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-0982-8520>  
Омарова М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6744-2191>  
Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>  
Фаворова О.О. <https://orcid.org/0000-0002-5271-6698>  
Кулакова О.Г. <https://orcid.org/0000-000205321-3101>

# Болевой синдром у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита



Новикова Е.С., Котов А.С., Котов С.В.

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

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) – группа хронических аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы с рецидивирующим течением. К сожалению, симптоматику обострения не всегда удается полностью купировать и помимо двигательных нарушений состояние пациента может тяготиться хроническим болевым синдромом и депрессией. На данный момент одним из факторов, значимо влияющих на качество жизни пациентов из этой группы, является именно хроническая, изнуряющая боль.

**Целью** нашего исследования было оценить распространенность болевого синдрома внутри популяции пациентов с ЗСОНМ в Московской области, изучить ее клинические характеристики и влияние на качество жизни.

**Материал и методы.** В исследование вошли 33 пациента с ЗСОНМ (из них 6 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 22 до 64 лет. Для оценки неврологического статуса, наличия и степени выраженности болевого синдрома использовались: индекс Расширенной шкалы оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), Диагностический опросник невропатической боли (Diagnostic Neuropathic Pain Questionnaire, DN4), опросник Pain Detect (Pain Detect Questionnaire, PDQ), Опросник боли Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire, MPQ), опросник оценки качества жизни SF-36, шкала Бека для оценки депрессии, а также данные МРТ.

**Результаты.** Среди обследованных пациентов болевой синдром встречается у 19 (57,6%) больных: четырех пациентов с ЗСОНМ без антител к аквапорино-4 (AQP4-) и 15 человек с антителами к AQP4 (AQP4+). В этой группе невропатическая боль выявлена у 14 пациентов (11 – AQP4+ и три – AQP4-), боль, обусловленная спастичностью, – у шести пациентов (пять – AQP4+ и один – AQP4-), болевые тонические спазмы – у двух пациентов с AQP4+ и невропатический зуд – у одного пациента с AQP4-. Согласно данным опросников серопозитивных пациентов, медиана DN4 составила 3 [2; 3] (здесь и далее данные приведены в формате Me [25-й; 75-й перцентили]), PDQ – 6 [5; 12], по шкале MPQ: ранговый индекс боли – 11 [9; 15], индекс числа выбранных дескриптов – 3 [3; 4], интенсивность боли – 2 [1; 3]. Результаты по физическому и психологическому компонентам здоровья опросника SF36 составили 35,9 [6,5; 36] и 50,5 [5; 51,5] соответственно. Среди AQP4+ пациентов депрессия отмечена у 7 из 15 больных, у AQP-пациентов депрессия была выявлена только у одного мужчины. Выявлена статистически значимая связь между возрастом пациентов и степенью болевого синдрома: у более молодых больных невропатическая боль была более выраженной по данным DN4 ( $p=0,009$ ), также невропатическая боль была значимо сильнее у пациентов с ранним дебютом заболевания ( $p=0,04$ ).

**Заключение.** В настоящее время не сформирован однозначный подход к терапии боли при ЗСОНМ. В представленном небольшом исследовании были отмечены различные причины возникновения болевого синдрома, обусловленные локализацией и тяжестью поражения, возрастом больных и длительностью течения болезни. Вероятно, основным фактором предупреждения и терапии болевого синдрома при ЗСОНМ является адекватная иммунотерапия заболевания.

**Ключевые слова:** заболевания спектра оптиконевромиелита; аквапорин-4; боль; невропатическая боль.

**Контакты:** Сергей Викторович Котов; [kotovsv@yandex.ru](mailto:kotovsv@yandex.ru)

**Для ссылки:** Новикова ЕС, Котов АС, Котов СВ. Болевой синдром у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 2):38–43. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-38-43

## Pain in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders

Novikova E.S., Kotov A.S., Kotov S.V.

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

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are a group of chronic autoimmune diseases of the central nervous system with a relapsing course. Unfortunately, the symptoms of exacerbation cannot always be completely stopped, and in addition to motor disorders, chronic pain and depression can worsen the patient's condition. Currently, one of the factors that significantly affects the quality of life of patients in this group is chronic, debilitating pain.

**Objective:** to determine the prevalence of the pain syndrome in the population of NMOSD patients in Moscow region, to investigate its clinical characteristics and its impact on quality of life.

**Material and methods.** The study included 33 patients with NMOSD (6 men and 27 women) aged 22 to 64 years. The following criteria were used to assess the neurological condition, presence and severity of the pain syndrome: Expanded Disability Status Scale (EDSS), Diagnostic Neuropathic Pain Questionnaire (DN4), Pain Detect Questionnaire (PDQ), McGill Pain Questionnaire (MPQ), SF-36 Quality of Life Questionnaire, Beck Depression Inventory and MRI data.

**Results.** Among the patients analysed, the pain syndrome occurred in 19 patients (57.6%): 4 patients with NMOSD without antibodies against aquaporin-4 (AQP4-) and 15 with antibodies against AQP4 (AQP4+). In this group, neuropathic pain was observed in 14 patients (11 – AQP4+ and three – AQP4-), pain due to spasticity in 6 patients (5 – AQP4+ and 1 – AQP4-), painful tonic spasms in 2 patients with AQP4+ and neuropathic itching – in 1 patient with AQP4-. According to the questionnaires of the seropositive patients, the median DN4 was 3 [2; 3] (here and below the data are given in Me format [25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup> percentile]), PDQ – 6 [5; 12], on the MPQ scale: pain rank index – 11 [9; 15], index of the number of selected symptoms – 3 [3; 4], pain intensity – 2 [1; 3]. The results for the physical and psychological health domains of the SF36 questionnaire were 35.9 [6.5; 36] and 50.5 [5; 51.5] respectively. Among AQP4+ patients, 7 out of 15 patients were diagnosed with depression; in the AQP- patients, only one man was diagnosed with depression. There was a statistically significant correlation between the age of the patients and pain level: neuropathic pain according to DN4 was more pronounced in younger patients ( $p=0.009$ ), and neuropathic pain was significantly more severe in patients with an early onset of the disease ( $p=0.04$ ).

**Conclusion.** There is currently no clear approach for the treatment of pain in NMOSD. In the present small study, different causes of pain were identified, depending on the location and severity of the lesion, the age of the patient and the duration of the disease. The most important factor in the prevention and treatment of pain syndrome in NMOSD is probably adequate immunotherapy of the disease.

**Keywords:** neuromyelitis optica spectrum disorders; aquaporin-4; pain; neuropathic pain.

**Contact:** Sergey Viktorovich Kotov; kotovsv@yandex.ru

**For reference:** Novikova ES, Kotov AS, Kotov SV. Pain in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(Suppl.2):38–43. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-38-43

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) – группа хронических аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) с рецидивирующим течением. Выделяют ЗСОНМ с наличием антител к аквапорину-4 (AQP4+) и без антител к аквапорину-4 (AQP4-). Атаки ЗСОНМ наиболее часто проявляются оптическим невритом, распространенным поперечным миелитом и синдромом *area postrema* [1]. К сожалению, симптоматику обострения не всегда удается полностью купировать и помимо двигательных нарушений состояние пациента может отягощаться хроническим болевым синдромом и депрессией [2]. На данный момент одним из факторов, значимо влияющих на качество жизни пациентов с ЗСОНМ, является именно хроническая, изнуряющая боль.

Предполагаемая распространенность боли при ЗСОНМ составляет от 72 до 86% [3–5]. По данным литературы, тяжесть боли, связанной с ЗСОНМ, не коррелирует с продолжительностью заболевания [5], возрастом [6], статусом антител к AQP4 или числом рецидивов. Фактически, сильная мучительная боль может возникать на ранних стадиях заболевания и даже быть первым клиническим симптомом. Четверть (25%) пациентов с серопозитивным ЗСОНМ обозначали боль как самый сильный симптом, несмотря на выраженное нарушение двигательных функций и функционирования тазовых органов [6]. Невропатическая боль является наиболее распространенным (свыше 80% случаев) типом хронической боли, а болезненные тонические спазмы (БТС) встречаются с частотой 25–40% [6, 7].

В 2021 г. I. Auzenberg и соавт. [2] проанализировали данные 166 серопозитивных пациентов с ЗСОНМ. По результатам исследования, хроническая боль встречалась в 75,3% случаев. Внутри этой группы невропатическая боль выявлена в 65,9% случаев, боль, ассоциированная со спастичностью, – в 68,8% и БТС – в 26,4%.

**Целью** данной работы было оценить распространенность болевого синдрома внутри популяции пациентов с ЗСОНМ в Московской области, изучить ее клинические характеристики и влияние на качество жизни.

**Материал и методы.** В исследование включены 33 пациента с ЗСОНМ (из них 6 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 22 до 64 лет. Протокол исследования был одобрен независимым комитетом по этике при Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского (протокол № 8 от 13.06.2019).

Все пациенты соответствовали *критериям включения*: подписанное информированное согласие, возраст старше 18 лет, соответствие критериям диагностики ЗСОНМ (серопозитивного или серонегативного) [8], ремиссия заболевания.

*Критериями не включения* были: отказ от участия в исследовании, наличие обострения ЗСОНМ.

Для оценки неврологического статуса, наличия и степени выраженности болевого синдрома использовались: индекс Расширенной шкалы оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), Диагностический опросник невропатической боли (Douleur Neuropathique en 4 Questions, DN4), Опросник Pain Detect (Pain Detect Questionnaire, PDQ), Опросник боли МакГилла (McGill Pain Questionnaire, MPQ), опросник для оценки качества жизни SF-36 (SF-36 Health Status Survey), шкала Бека для оценки депрессии, а также данные МРТ.

Для *статистической обработки* материала использовали программу Statistica 7.0. Для проверки выборки на нормальность использовали тест Шапиро–Уилка, уровень статистической значимости принят равным 0,05. Количественные данные представлены в виде средних значений; использовались коэффициент корреляции Спирмена, дисперсионный анализ.

**Результаты.** В настоящий момент в Московской области зарегистрировано 33 взрослых пациента с ЗСОНМ (девять серонегативных пациентов и 24 пациента с наличием антител к AQP4). В данной группе болевой синдром отмечен у 19 больных (57,6%; четыре пациента с ЗСОНМ без антител к AQP4 и 15 пациентов с антителами к AQP4). Демографические данные представлены в табл. 1.

Учитывая небольшое количество серонегативных пациентов с болевым синдромом, а также тот факт, что меха-

низмы боли более широко освещены в литературе именно у пациентов с наличием антител к AQP4, мы сконцентрировали свое внимание на более углубленном изучении подгруппы серопозитивных по этим антителам больных. Характеристики болевого синдрома у пациентов с ЗСОНМ AQP4+ представлены в табл. 2 и 3.

В ходе статистического анализа было выявлено, что степень болевого синдрома связана с возрастом пациентов: у более молодых больных невропатическая боль была более выраженной по данным опросника DN4 ( $p=0,009$ ). Также невропатическая боль была значимо сильнее у пациентов с ранним дебютом заболевания ( $p=0,04$ ).

Среди AQP4+ пациентов депрессия отмечена у 7 из 15 больных. Наличие депрессии значимо влияло на качество жизни (по результатам данных опросника SF-36). Среди AQP4-негативных пациентов депрессия была выявлена только у одного мужчины.

Не было выявлено значимой связи между влиянием числа обострений и балла EDSS на характер или степень выраженности болевого синдрома. На данном этапе не удалось выявить корреляции между очагами поражения ЦНС и выраженностью болевого синдрома.

Таблица 1. Демографические данные пациентов с ЗСОНМ и болевым синдромом, зарегистрированных в Московской области ( $n=19$ ),  $M \pm \sigma$

Table 1. Demographic data of patients with NMOSD and pain syndrome registered in the Moscow region ( $n=19$ ),  $M \pm \sigma$

Показатель	ЗСОНМ AQP4+ ( $n=15$ )	ЗСОНМ AQP4- ( $n=4$ )	Все пациенты с болевым синдромом ( $n=19$ )
Средний возраст, годы	48,7±10	43±17,5	47,5±11,6
Пол, м/ж	2/13	1/3	3/16
Возраст начала заболевания, годы	39,7±12,5	37,3±16,8	39,2±12,7
Длительность заболевания, годы	9±7,6	5,8±4,3	8,3±7
Количество обострений	4,7±3,2	2±1	4±3
EDSS, баллы	5±1,7	3,8±2,7	4,8±2

Таблица 2. Характеристики болевого синдрома у пациентов с ЗСОНМ, зарегистрированных в Московской области ( $n=19$ )

Table 2. Characteristics of pain in patients with NMOSD registered in the Moscow region ( $n=19$ )

Показатель	ЗСОНМ AQP4+ ( $n=15$ )	ЗСОНМ AQP4- ( $n=4$ )	Все пациенты с болевым синдромом ( $n=19$ )
Число пациентов с невропатической болью	11	3	14
Число пациентов с болью, обусловленной спастичностью	5	1	6
Число пациентов с БТС	2	0	2
Число пациентов с невропатическим зудом кожи	0	1	1

**Обсуждение.** Патогенетические механизмы болевого синдрома при ЗСОНМ до настоящего времени не до конца ясны. Существуют различные взгляды на эту проблему, значительно ухудшающую качество жизни таких больных. Возможные патогенетические механизмы формирования боли при ЗСОНМ включают повреждение центральных ноцицептивных и антиноцицептивных путей, особенно задних рогов спинного мозга и зоны входа задних корешков, вегетативных грудопоясничных ядер, периакведуктального серого вещества и гипоталамуса [7, 9].

В норме AQP4 коэкспрессируется с переносчиком возбуждающих аминокислот 2 (excitatory aminoacid transporter 2, EAAT2). EAAT2 обеспечивает поглощение глутамата астроцитами (в задних рогах спинного мозга глутамат является основным проноцицептивным нейромедиатором). Каскад иммунологических реакций при обострении приводит к нарушению структуры астроцита, что ведет за собой потерю и нарушение функции EAAT2, вследствие чего нарушается обратный захват глутамата и аминокислота избыточно накапливается во внеклеточном пространстве. Кроме того, в результате разрушения астроцитов и вторичной активации клеток микроглии высвобождается проноцицептивный нейротропный фактор головного мозга (proinflammatory brain-derived neurotrophic factor, BDNF), цитокины и хемокины [интерлейкин 1 $\beta$  (ИЛ1 $\beta$ ), ИЛ6, ИЛ17, фактор некроза опухоли (ФНО)]. Высвобождение цитокинов усиливает глутаматергическое действие и силу синаптической передачи между С-волоками и нейронами спинного мозга. Активация ионотропного Ca<sup>2+</sup> NMDA-рецептора запускает долговременную потенциацию в синапсах С-волокон, что является ведущим клеточным механизмом гипералгезии. ИЛ17 также может потенцировать проноцицептивные эффекты, опосредованные NMDA-рецептором [7]. В контексте нарушения регуляции сенсорных нейронов чрезмерная концентрации глутамата и BDNF влияют на уязвимые к эксайтотоксичности Ca<sup>2+</sup> ионотропные тормозные нейроны с AMPA-GABA-рецепторами [10]. Дисбаланс между процессами возбуждения и торможения (особенно нисходящего торможения ввиду повреждения периакведуктального серого вещества) в ЦНС может привести к хроническому болевому синдрому [11–14].

Следует отметить, что астроциты выделяют эндоканнабиноид 2-арахидоноилглицерин (2-arachidonoylglycerol, 2-AG), который значимо потенцирует ГАМК-ергическое торможение. Повреждение и потеря астроцитов при ЗСОНМ ведет к дефициту 2-AG, что также, вероятно, может приводить к ноцицептивной боли и гипералгезии [5].

Структурные изменения головного мозга также могут влиять на восприятие хронической боли при ЗСОНМ. Существуют данные исследований, показавшие меньшие объемы гиппокампа и бледного шара у пациентов с невропатической болью по сравнению с пациентами без невропатической боли, а также отрицательную корреляцию между интенсивностью боли и объемами прилежащего ядра прозрачной перегородки (группой нейронов вентральной части полосатого тела) и таламуса [15]. Эти данные подтверждают, что подкорковые структуры существенно участвуют в когнитивной, эмоциональной и модуляторной обработке боли.

Для ЗСОНМ характерно обширное поражение спинного мозга протяженностью три сегмента и более, очаги локализуются преимущественно в центральных отделах серого вещества ввиду повышенной экспрессии там AQP4, а также в передних и задних рогах спинного мозга и в зоне вхождения заднего корешка [16]. Образование патологических очагов приводит к повреждению проводящих путей, в том числе спиноталамического тракта. Данные исследований показывают связь между поражением верхнегрудного отдела спинного мозга и наиболее выраженным болевым синдромом, в то время как очаги в шейном отделе были предиктором более умеренной боли [17, 18].

В стволе головного мозга наибольшее распространение AQP4 наблюдается в дорсальном отделе продолговатого мозга и *area postrema* [19]. Было показано, что у 27% пациентов с ЗСОНМ с продольно-распространенным поперечным миелитом в шейном отделе имеется сочетанное поражение ствола мозга [20]. Такое поражение может вовлекать ядро тройничного нерва или периакведуктальное серое вещество и провоцировать головную боль у пациентов [19]. Спиналогипоталамический тракт, локализирующийся в дорсолатеральном продолговатом мозге, участвует в активации тригеминоваскулярной системы, и его поражение также может участвовать в формировании головной боли [19]. Вовлечение продолговатого мозга может также при-

водить к высвобождению субстанции P, что может опять же привести к ноцицептивной активации ядра тройничного нерва [21].

Таким образом, можно заключить, что очаговое поражение при ЗСОНМ затрагивает многие структуры ЦНС, которые либо содержат ноцицептивные или антиноцицептивные пути, либо прилегают к ним [7].

Основные болевые синдромы, встречающиеся при ЗСОНМ, представлены болью, связанной с оптическим невритом, головной болью, невропатической болью, скелетно-мышечной болью, обусловленной спастичностью, БТС и болью в спине [10].

В табл. 4 представлена классификация боли при ЗСОНМ и заболевании, ассоциированном с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease, MOGAD) [10].

Невропатическая боль может быть особенно выраженной и описывается пациентами как жгучая, стреляющая и мучительная [22, 23]. В настоящее время медикаментозно-

Таблица 4. *Классификация боли при ЗСОНМ и MOGAD*

Table 4. *Classification of pain in NMOSD and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD)*

Тип боли	Пример
<i>Острая боль</i>	
Боль, связанная с оптическим невритом	Ретро- и периорбитальная боль, усиливающаяся при движении глазным яблоком
Головная боль	Цервикогенная головная боль, пароксизмальная гемикрания, боль, обусловленная течением энцефалита
Невропатическая боль	Миелит-ассоциированная невропатическая боль: дизестезии в конечностях, невропатический зуд, опоясывающая боль, тазовая боль
<i>Хроническая боль</i>	
Периодическая невропатическая боль	Симптом Лермитта, тригеминальная невралгия, невралгия затылочного нерва
Постоянная невропатическая боль	Дизестезии в конечностях, невропатический зуд, опоясывающая боль, тазовая боль
Боль, обусловленная спастичностью	Чувство скованности в ногах, крампи в руках и ногах
БТС	Пароксизмальные, рецидивирующие мышечные спазмы в одной или нескольких конечностях и/или туловище
Боль в спине	Мультисистемная проблема, включающая ноцицептивные и невропатические аспекты (например, вследствие спастичности)

Таблица 3. *Характеристики болевого синдрома у пациентов с ЗСОНМ AQP4+, зарегистрированных в Московской области (n=15), Me [25-й; 75-й перцентили]*

Table 3. *Characteristics of pain in patients with NMOSD AQP4+ registered in the Moscow region (n=15), Me [25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup> percentile]*

Показатель	Значение
DN4	3 [2; 3]
PDQ	6 [5; 12]
MPQ:	
ранговый индекс боли	11 [9; 15]
индекс числа выбранных дескриптов	3 [3; 4]
интенсивность боли	2 [1; 3]
SF36:	
физический компонент здоровья	35,9 [6,5; 36]
психологический компонент здоровья	50,5 [5; 51,5]

го лечения не всегда бывает достаточно для достижения контроля над болевым синдромом, а значительное увеличение доз препаратов приводит скорее к когнитивной дисфункции и утомляемости [4].

Невропатическая боль может быть как постоянной, так и интермиттирующей, например проявляться симптомом Лермитта [4], и локализоваться в области либо конечностей (в том числе по всей длине ног), либо туловища (в области талии, груди, спины), причем последнее часто определяют как ощущение «опоясывания», жжения [3]. На туловище локализация болевого синдрома обычно выявляется в зоне Th<sub>III-XI</sub>. Также невропатическая боль может проявляться в виде «невропатического зуда» с локализацией в конечностях, туловище или затылочной области [24].

Спастичность развивается в результате поражения верхних мотонейронов и проявляется периодической или устойчивой непроизвольной активацией мышц. Пациенты жалуются на «скованность», «мышечные судороги», «напряжение мышц». Сообщается, что более 50% пациентов с ЗСОНМ страдают умеренной спастичностью [25].

БТС могут возникнуть вследствие потери влияния тормозных мотонейронов в центральном сером веществе спинного мозга [26]. Они описываются как пароксизмальные, повторяющиеся мышечные спазмы в одной или нескольких конечностях и/или туловище продолжительностью от нескольких секунд до минут, сопровождающиеся интенсивной болью и дистонией, развиваются в основном во время выздоровления от первого обострения, проявившегося миелитом [9, 27].

Болевой синдром при ЗСОНМ встречается чаще, чем при других аутоиммунных заболеваниях ЦНС, например рассеянном склерозе [3, 4, 9]. Предполагается, что при рассеянном склерозе БТС связаны с таламокортикальными поражениями [28].

По нашим данным, хронический болевой синдром встречался более чем у половины пациентов с ЗСОНМ, зарегистрированных в Московской области. В отличие от данных, описанных в литературе, в группе пациентов была

обнаружена связь между характером и интенсивностью болевого синдрома в зависимости от возраста и длительности заболевания. Для более молодых пациентов была характерна невропатическая боль, в то время как для пациентов старшего возраста — боль, обусловленная спастичностью. Все пациенты получали симптоматическую терапию, однако ни в одном из случаев не удалось полностью купировать боль, что приводило к полипрагмазии.

Проблема боли у пациентов с ЗСОНМ пока не получила однозначного решения в связи со множеством патогенетических механизмов, участвующих в ее возникновении [10]. Вероятно, основное внимание здесь следует уделять полноценной терапии основного заболевания, учитывая появление новой генерации препаратов моноклональных антител для лечения ЗСОНМ, дополнением к которой может служить симптоматическая терапия.

**Заключение.** Однозначного подхода к терапии боли при ЗСОНМ пока нет. Даже в нашем небольшом исследовании были выявлены различные причины возникновения болевого синдрома, обусловленные локализацией и тяжестью поражения, возрастом больных и длительностью течения болезни. Поскольку боль — не просто физическое ощущение, но включает эмоциональные, социальные и духовные аспекты страдания, то стратегии лечения должны быть направлены не только на облегчение боли. Помимо психотерапии или поведенческой терапии, следует рассматривать программы упражнений для физического восстановления, техники релаксации и обучения пациентов, направленные на функциональные, эмоциональные, социальные и духовные последствия, влияющие на качество жизни пациентов.

Адекватная иммунотерапия оказывает благотворное влияние на болевые ощущения. Более высокая осведомленность и интервенционные исследования, посвященные целевому симптоматическому лечению невропатической боли и боли, связанной со спастичностью, включая характерные и очень интенсивные кратковременные БТС, оправданны и могут изменить реальную клиническую практику при ЗСОНМ [2].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012 Jan 19;9:14. doi: 10.1186/1742-2094-9-14
- Ayzenberg I, Richter D, Henke E, et al; NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group). Pain, Depression, and Quality of Life in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Cross-Sectional Study of 166 AQP4 Antibody-Seropositive Patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Apr 20;8(3):e985. doi: 10.1212/NXI.0000000000000985
- Kanamori Y, Nakashima I, Takai Y, et al. Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life: a cross-sectional study. *Neurology*. 2011 Aug 16;77(7):652-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e318229e694. Epub 2011 Aug 3.
- Qian P, Lancia S, Alvarez E, et al. Association of neuromyelitis optica with severe and intractable pain. *Arch Neurol*. 2012 Nov;69(11):1482-7. doi: 10.1001/archneurol.2012.768
- Pellkofer HL, Havla J, Hauer D, et al. The major brain endocannabinoid 2-AG controls neuropathic pain and mechanical hyperalgesia in patients with neuromyelitis optica. *PLoS One*. 2013 Aug 9;8(8):e71500. doi: 10.1371/journal.pone.0071500
- Zhao S, Mutch K, Elson L, et al. Neuropathic pain in neuromyelitis optica affects activities of daily living and quality of life. *Mult Scler*. 2014 Oct;20(12):1658-61. doi: 10.1177/1352458514522103. Epub 2014 Feb 3.
- Bradl M, Kanamori Y, Nakashima I, et al. Pain in neuromyelitis optica—prevalence, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2014 Sep;10(9):529-36. doi: 10.1038/nrneuro.2014.129. Epub 2014 Jul 29.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.
- Kim SM, Go MJ, Sung JJ, et al. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics. *Arch Neurol*. 2012 Aug;69(8):1026-31. doi: 10.1001/archneurol.2012.112
- Assever S, Cooper G, Paul F. Pain in NMOSD and MOGAD: A Systematic Literature Review of Pathophysiology, Symptoms, and Current Treatment Strategies. *Front Neurol*. 2020 Aug 21;11:778. doi: 10.3389/fneur.2020.00778

11. Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:507-38. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605
12. Lewin GR, Nykjaer A. Pro-neurotrophins, sortilin, and nociception. *Eur J Neurosci.* 2014 Feb;39(3):363-74. doi: 10.1111/ejn.12466
13. Шушарина НН, Патрушев МВ, Силина ЕВ и др. Экспрессия генов транспортеров нейромедиаторов в астроцитах разных отделов головного мозга в эксперименте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(6):58-64. doi: 10.17116/jnevro20181186158 [Shusharina NN, Patrushev MV, Silina EV, et al. Expression of genes for neurotransmitter transporters in astrocytes in different brain regions in experiment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(6):58-64. doi: 10.17116/jnevro20181186158 (In Russ.)].
14. Зайцева ПА, Бойко АН. Заболевания спектра оптиконевромиелита: от патогенеза к таргетной терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(Прил. 1):49-57. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-49-57 [Zaitseva PA, Boyko AN. Neuromyelitis optic spectrum disorders (NMOSD): from pathogenesis to targeted therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(Suppl. 1):49-57. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-49-57 (In Russ.)].
15. Wang T, Lian Z, Wu X, et al. Subcortical structural abnormalities in female neuromyelitis optica patients with neuropathic pain. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jan;37:101432. doi: 10.1016/j.msard.2019.101432. Epub 2019 Oct 5.
16. Pekcevik Y, Mitchell CH, Mealy MA, et al. Differentiating neuromyelitis optica from other causes of longitudinally extensive transverse myelitis on spinal magnetic resonance imaging. *Mult Scler.* 2016 Mar;22(3):302-11. doi: 10.1177/1352458515591069. Epub 2015 Jul 24.
17. Hayashida S, Masaki K, Yonekawa T, et al. Early and extensive spinal white matter involvement in neuromyelitis optica. *Brain Pathol.* 2017 May;27(3):249-65. doi: 10.1111/bpa.12386. Epub 2016 Jun 29.
18. Krampla W, Aboul-Enein F, Jecel J, et al. Spinal cord lesions in patients with neuromyelitis optica: a retrospective long-term MRI follow-up study. *Eur Radiol.* 2009 Oct;19(10):2535-43. doi: 10.1007/s00330-009-1425-3. Epub 2009 May 5.
19. Masters-Israilov A, Robbins MS. Headache in Neuromyelitis Optica. *Curr Pain Headache Rep.* 2017 Apr;21(4):20. doi: 10.1007/s11916-017-0620-1
20. Asgari N, Skejoe HP, Lillevang ST, et al. Modifications of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the course of neuromyelitis optica (NMO): a population-based, descriptive study. *BMC Neurol.* 2013 Apr 8;13:33. doi: 10.1186/1471-2377-13-33
21. Messlinger K, Ebersberger A, Schaible HG. Release of immunoreactive substance P in the brain stem upon stimulation of the cranial dura mater with low pH – inhibition by the serotonin (5-HT<sub>1</sub>) receptor agonist CP 93,129. *Br J Pharmacol.* 1998 Dec;125(8):1726-32. doi: 10.1038/sj.bjp.0702247
22. Assefer S, Schmidt F, Chien C, et al. Pain in AQP4-IgG-positive and MOG-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2018 Aug 30;4(3):2055217318796684. doi: 10.1177/2055217318796684
23. Mealy MA, Kozachik SL, Levy M. Review of Treatment for Central Spinal Neuropathic Pain and Its Effect on Quality of Life: Implications for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Pain Manag Nurs.* 2019 Dec;20(6):580-91. doi: 10.1016/j.pmn.2019.03.003. Epub 2019 May 15.
24. Elson L, Townsend T, Mutch K, et al. Neuropathic pruritus (itch) in neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2013 Apr;19(4):475-9. doi: 10.1177/1352458512457720. Epub 2012 Aug 30.
25. Eaneff S, Wang V, Hanger M, et al. Patient perspectives on neuromyelitis optica spectrum disorders: Data from the PatientsLikeMe online community. *Mult Scler Relat Disord.* 2017 Oct;17:116-22. doi: 10.1016/j.msard.2017.07.014. Epub 2017 Jul 11.
26. Rodriguez-Quiroga SA, Abaroa L, Arakaki T, et al. Commentary on neuromyelitis optica associated with painful paroxysmal dystonia: case report and literature review. *Acta Neurol Belg.* 2015 Sep;115(3):523-4. doi: 10.1007/s13760-014-0389-5. Epub 2014 Nov 9.
27. Carnero Contentti E, Leguizamón F, Hryb JP, et al. Neuromyelitis optica: association with paroxysmal painful tonic spasms. *Neurologia.* 2016 Oct;31(8):511-5. doi: 10.1016/j.nrl.2014.12.001. Epub 2015 Feb 3.
28. Tüzün E, Akman-Demir G, Eraksoy M. Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2001 Dec;7(6):402-4. doi: 10.1177/135245850100700609

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.04.2024/14.06.2024/17.06.2024

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Новикова Е.С. <https://orcid.org/0000-0001-6004-9111>

Котов А.С. <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

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

# Опыт применения кладрибина в таблетках в реальной клинической практике: независимый анализ данных 12 российских клиник



Бойко А.Н.<sup>1,2</sup>, Алифирова В.М.<sup>3</sup>, Пашковская Д.В.<sup>3</sup>, Кучина Е.И.<sup>3</sup>, Сиверцева С.А.<sup>4</sup>, Турова Е.Л.<sup>5</sup>, Гончарова З.А.<sup>6</sup>, Руденко О.Ю.<sup>6</sup>, Погребнова Ю.Ю.<sup>6</sup>, Хабиров Ф.А.<sup>7,8</sup>, Хайбуллин Т.И.<sup>7,8</sup>, Бабичева Н.Н.<sup>7,8</sup>, Хорошилова Н.Л.<sup>9</sup>, Дзундза О.В.<sup>10</sup>, Солдатова О.А.<sup>11</sup>, Белова А.Н.<sup>12,13</sup>, Шейко Г.Е.<sup>12,13</sup>, Макарова А.Е.<sup>12,13</sup>, Главинская Н.Г.<sup>14</sup>  
<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; <sup>4</sup>Тюменский областной центр рассеянного склероза, АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник», Тюмень; <sup>5</sup>ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург; <sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону; <sup>7</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; <sup>8</sup>Республиканский клинико-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Республики Татарстан, Казань; <sup>9</sup>ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», Орел; <sup>10</sup>КГБУЗ «Краевая клиническая больница им. проф. С.И. Сергеева», Хабаровск; <sup>11</sup>БУЗ Омской области «Клинический диагностический центр», Омск; <sup>12</sup>ФГБНУ «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород; <sup>13</sup>БУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 3», Нижний Новгород; <sup>14</sup>БУЗ «Сахалинская областная клиническая больница», Южно-Сахалинск  
<sup>1</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>2</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; <sup>3</sup>Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2; <sup>4</sup>Россия, 625000, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8, стр. 1; <sup>5</sup>Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; <sup>6</sup>Россия, 344022, Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 119; <sup>7</sup>Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36; <sup>8</sup>Россия, 420137, Казань, ул. Адоратского, 30А; <sup>9</sup>Россия, 302026, Орел, ул. Комсомольская, 95; <sup>10</sup>Россия, 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; <sup>11</sup>Россия, 644024, Омск, ул. Ильинская, 9; <sup>12</sup>Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1; <sup>13</sup>Россия, 603155, Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 21; <sup>14</sup>Россия, 693004, Южно-Сахалинск, проспект Мира, 430

Рассеянный склероз (РС) – аутоиммунно-воспалительное и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы. В статье анализируется способность кладрибина, который благодаря своему избирательному лимфотоксическому действию на активированные клетки и центральному эффекту на иммуномодуляцию в ткани мозга прошел успешные клинические исследования в 2010 г., когда и был зарегистрирован в России (временно).

**Целью** данного исследования был анализ влияния кладрибина в таблетках в повседневной практике на течение РС при наблюдении на протяжении 3–4 лет после курса терапии иммунокоррекции (ТИР) в нескольких неврологических клиниках из разных регионов Российской Федерации.

**Материал и методы.** Была собрана информация о 235 пациентах из 12 неврологических клиник и региональных центров РС, которых наблюдали в среднем 3,4 года после начала курса терапии кладрибином.

**Результаты.** Независимый анализ случаев назначения кладрибина в таблетках показал, что причинами назначения кладрибина были течение РС, определенное как высокоактивное, – у 159 (67,7%) пациентов, быстропрогрессирующий РС – у 20 (8,5%), активный ремиттирующий РС – у 50 (21,3%) и вторично-прогрессирующий РС с обострениями – у 6 (2,5%). Среди них ранее препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), не получали только 12 (5,1%) пациентов, т. е. в этих случаях препарат назначался как первый ПИТРС. Среди пациентов, которые до перевода на кладрибин получали ПИТРС второй линии, 22 человека ранее получали натализумаб, пять – окрелизумаб и только один – финголимод. Остальные пациенты (n=195) были переведены с ПИТРС первой линии. Во всех случаях отмечено снижение частоты обострений во время и после завершения курса ТИР. Обострения между первым и вторым курсами кладрибина отмечены у 36 пациентов (15,3% от всех пролеченных), среди них почти половина случаев касались тех, кого переводили с натализумаба (17 обострений, или 47,2% от числа всех обострений, развившихся между первым и вторым курсами терапии), и в трех случаях – с окрелизумаба (8,3% обострений, развившихся между первым и вторым курсами терапии, или 60% от числа всех переведенных с окрелизумаба на кладрибин). После окончания полного курса кладрибина в течение 4 лет наблюдения обострения отмечены у 14 пациентов (6% от числа всех пациентов, включенных в анализ), из них в шести случаях – после перевода с натализумаба.

**Заключение.** Полученные данные в целом соответствуют результатам метаанализов и обзоров, опубликованных в последнее время, но обращает на себя внимание высокая вероятность обострений у пациентов, которых переводили с таких препаратов второй линии, как натализумаб и окрелизумаб. Оба препарата назначаются при агрессивных типах течения РС с обострениями (высоко-

активном и быстро прогрессирующем), у которых до назначения этих препаратов наблюдались высокая частота обострений и нарастание балла по Расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Перевод с натализумаба осуществляется чаще всего из-за повышения риска развития прогрессирующей мультифокальной энцефалопатии при высоком титре антител к JC-вирусу и длительности приема натализумаба более 2 лет. Вероятно, возобновление активности РС после отмены натализумаба является достаточно выраженным и замена на курс таблетированного кладрибина не в полной мере способна это предотвратить. В связи с этим такой перевод представляется не оптимальным, в отличие от случаев перевода на кладрибин с препаратов первой линии.

**Ключевые слова:** реальная клиническая практика; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; наблюдательное исследование; кладрибин.

**Контакты:** Алексей Николаевич Бойко; [boykoan13@gmail.com](mailto:boykoan13@gmail.com)

**Для ссылки:** Бойко АН, Алифирова ВМ, Пашковская ДВ, Кучина ЕИ, Сиверцева СА, Турова ЕЛ, Гончарова ЗА, Руденко ОЮ, Погребнова ЮЮ, Хабиров ФА, Хайбуллин ТИ, Бабичева НН, Хорошилова НЛ, Дзундза ОВ, Солдатова ОА, Белова АН, Шейко ГЕ, Макарова АЕ, Главинская НГ. Опыт применения кладрибина в таблетках в реальной клинической практике: независимый анализ данных 12 российских клиник. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(Прил. 2):44–50. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-44-50

**Experience with the use of cladribine tablets in real-life clinical practice: independent analysis of data from 12 Russian clinical centres**

Boyko A.N.<sup>1,2</sup>, Alifirova V.M.<sup>3</sup>, Pashkovskaya D.V.<sup>3</sup>, Kuchina E.I.<sup>3</sup>, Sivertseva S.A.<sup>4</sup>, Turova E.L.<sup>5</sup>, Goncharova Z.A.<sup>6</sup>, Rudenko O.Yu.<sup>6</sup>, Pogrebнова Yu.Yu.<sup>6</sup>, Khabirov F.A.<sup>7,8</sup>, Khaibullin T.I.<sup>7,8</sup>, Babicheva N.N.<sup>7,8</sup>, Khoroshilova N.L.<sup>9</sup>, Dzundza O.V.<sup>10</sup>, Soldatova O.A.<sup>11</sup>, Belova A.N.<sup>12,13</sup>, Sheiko G.E.<sup>12,13</sup>, Makarova A.E.<sup>12,13</sup>, Glavinskaya N.G.<sup>14</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; <sup>3</sup>Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk; <sup>4</sup>АО “Neftyanik” Primary Healthcare Unit, Tyumen Regional Center for Multiple Sclerosis, Tyumen; <sup>5</sup>Sverdlovsk State Regional Clinical Hospital No 1, Yekaterinburg; <sup>6</sup>Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; <sup>7</sup>Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan; <sup>8</sup>Republican Clinical and Diagnostic Center for Demyelinating Diseases, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan; <sup>9</sup>Orel State University named after I.S. Turgenev, Orel; <sup>10</sup>Regional Clinical Hospital named after prof. S.I. Sergeev, Khabarovsk; <sup>11</sup>Clinical Diagnostic Centre, Omsk; <sup>12</sup>Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod; <sup>13</sup>City Clinical Hospital No. 3, Nizhny Novgorod; <sup>14</sup>Sakhalin Regional Clinical Hospital, Yuzhno-Sakhalinsk  
<sup>1</sup>1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; <sup>2</sup>1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; <sup>3</sup>2, Moskovsky High Road, Tomsk 634050, Russia; <sup>4</sup>8, Yuriya Semovskikh St., Build. 1, Tyumen 625000, Russia; <sup>5</sup>185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102, Russia; <sup>6</sup>119, Suvorova St., Rostov-on-Don 344022, Russia; <sup>7</sup>36, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; <sup>8</sup>30A, Adoratskogo St., Kazan 420137, Russia; <sup>9</sup>95, Komsomol'skaya St., Orel 302026, Russia; <sup>10</sup>9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009, Russia; <sup>11</sup>9, Ilinskaya St, Omsk 644024, Russia; <sup>12</sup>10/1, Minina and Pozharskogo Sq., Nizhny Novgorod 603005, Russia; <sup>13</sup>21, Verhne-Volzhsкая Amb., Nizhny Novgorod 603155, Russia; <sup>14</sup>430, Mira Prosp., Yuzhno-Sakhalinsk 693004, Russia

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune-inflammatory and neurodegenerative disease of the central nervous system. The article analyses the ability of cladribine, which due to its selective lymphotoxic effect on activated cells and central effect on immunomodulation in brain tissue underwent successful clinical trials in 2010, when it was (temporarily) approved in Russia.

**Objective:** to analyse the effect of cladribine tablets in daily practice on the course of MS over 3–4 year observational period after immune reconstitution therapy (IRT) in several neurological clinics from different regions of Russia.

**Material and methods.** We collected data on 235 patients from 12 neurological clinics and regional MS centres who were followed for an average of 3.4 years after starting cladribine treatment.

**Results.** An independent analysis of cases in which cladribine tablets were prescribed showed that the reason for prescribing cladribine was highly active MS (HARS) in 159 (67.7%) patients, rapidly progressive MS (RPMS) in 20 (8.5%), active relapsing-remitting MS – in 50 (21.3%) and secondary progressive MS with exacerbations – in 6 (2.5%). Only 12 (5.1%) of these patients had not previously received disease-modifying therapies (DMTs), i.e. in these cases the drug was the first DMT prescribed. Among patients who had received a second-line DMTs before switching to cladribine, 22 had previously received natalizumab, 5 had received ocrelizumab and only 1 had received fingolimod. Remaining patients (n=195) were switched from first-line DMTs. In all cases, a decrease in the frequency of exacerbations was observed during and after completion of the IRT course. Exacerbations between the first and second course of cladribine were observed in 36 patients (15.3% of all treated patients), including in almost half of the cases those who were switched from natalizumab (17 exacerbations or 47.2% of all exacerbations, that developed between the first and second course of therapy) and in three cases – from ocrelizumab (8.3 % of exacerbations that developed between the first and second course of therapy, or 60 % of all those switched from ocrelizumab to cladribine). After completion of full cladribine treatment during the four-year observation period, exacerbations occurred in 14 patients (6% of all patients included in the analysis), six of which occurred after switching from natalizumab.

**Conclusion.** The results are generally consistent with the results of recently published meta-analyses and reviews, but the high likelihood of exacerbations in patients switched from second-line therapies such as natalizumab and ocrelizumab is noteworthy. Both drugs are prescribed for aggressive types of MS with exacerbations (highly active and rapidly progressive) who had a high frequency of exacerbations and an increase in Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores prior to being prescribed these drugs. The switch from natalizumab is usually due to an increased risk of developing progressive multifocal encephalopathy with a high titre of antibodies against the JC-virus and the duration of natal-

*izumab use of more than 2 years. It is likely that the resumption of MS activity after discontinuation of natalizumab is quite pronounced, and replacement with treatment with cladribine in tablet form is not able to completely prevent this. In this respect, such a switch does not appear to be optimal, in contrast to cases where first-line drugs are switched to cladribine.*

**Keywords:** *real-world clinical practice; multiple sclerosis disease-modifying treatment; observational study; cladribine*

**Contact:** *Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com*

**For reference:** *Boyko AN, Alifirova VM, Pashkovskaya DV, Kuchina EI, Sivertseva SA, Turova EL, Goncharova ZA, Rudenko OYu, Pogrebnova YuYu, Khabirov FA, Khaibullin TI, Babicheva NN, Khoroshilova NL, Dzundza OV, Soldatova OA, Belova AN, Sheiko GE, Makarova AE, Glavinskaya NG. Experience with the use of cladribine tablets in real-life clinical practice: independent analysis of data from 12 Russian clinical centres. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(Suppl.2):44–50. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-44-50**

Рассеянный склероз (РС) – аутоиммунно-воспалительное и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, при котором адаптивные иммунные клетки, особенно лимфоциты, как передовая линия разрушения нервной ткани, независимо друг от друга и за счет привлечения клеток врожденного иммунитета, вызывают локальное и диффузное воспаление, демиелинизацию, повреждение аксонов и нейронов [1]. Присутствие антиген-презентирующих клеток в нервной ткани и последующая активация CD4<sup>+</sup> Т-клеток и их пролиферация до энцефалитогенных фенотипов Th1 или Th17 характеризуют патогенез обострений РС [2]. Кроме того, молекулы, высвобождаемые из CD8<sup>+</sup> Т-клеток, присутствующие в активных и неактивных тканях при хронических поражениях, играют важную роль в повреждении аксонов, разрушении тканей и гибели клеток [3]. Активность хронического («тлеющего») воспаления связана также с В-клетками, которые играют важную роль в прогрессировании изменений, не всегда связанных с обострением (вторичное прогрессирование), что объясняют в первую очередь участием В-клеток иммунологической памяти [4]. В то же время наличие зрелых В-лимфоцитов важно для реализации противовоспалительной активности с участием интерлейкина 10 (ИЛ10), их уничтожение может привести к недостаточности супрессорных механизмов, что и было показано в клиническом исследовании препарата атасисепт (Atacisepit), блокировавшего рецептор фактора созревания В-клеток (В cell maturation antigen, ВСМА) и вызывавшего обострения РС [5]. Такая двойная роль прослеживается для многих компонентов патологического процесса при РС, не говоря уже о репарационном влиянии ряда воспалительных факторов, без которых прогрессирует нейродегенеративный процесс [6].

В связи с этим, помимо ограниченных во времени клинических исследований, важно и наблюдение за пациентами в повседневной практике, которая позволяет оценить эффективность и безопасность препаратов не в «лабораторных» условиях кратковременного клинического исследования, а в реальной клинической практике [7, 8]. Такие анализы, особенно не спонсируемые фармакологическими компаниями – производителями препаратов, вызывают сейчас повышенный интерес.

В начале этого века одним из наиболее перспективных из группы препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), был кладрибин в таблетках. Кладрибин (2-хлор-2'-дезоксиаденозин) – хлорированный аналог дезоксиаденозина [9], который благодаря своему избирательному лимфотоксическому действию на активированные клетки был впервые

предложен в 1977 г. в качестве перспективного средства для лечения лимфоидных новообразований и аутоиммунных заболеваний. На основе экспериментальных данных, указывающих на снижение продукции провоспалительных активационных цитокинов, хемокинов, уменьшение инфильтрации ткани мозга воспалительными клетками, было предложено использовать его в лечении аутоиммунных заболеваний, в том числе РС [10, 11]. Также было показано, что препарат может проникать через гематоэнцефалический барьер, причем его концентрация в цереброспинальной жидкости составляет до 25% от содержания в крови, достигая в ней максимальной концентрации 0,019–0,025 мкМ [12]. В связи с этим в дальнейшем было показано и локальное действие препарата (т. е. непосредственно в ткани мозга, регулируя местный иммунитет) в виде снижения количества активированной микроглии, снижения продукции воспалительных активирующих цитокинов – интерферона гамма и ИЛ17 [12, 13].

После исследований I и II фазы было проведено большое многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование влияния кладрибина в таблетках на частоту обострений и ряд других вторичных точек при ремиттирующем РС в качестве терапии иммунореконституции (ТИР) [14]. В результате были получены убедительные данные о высокой эффективности и безопасности кладрибина в таблетках при ремиттирующем течении РС [14] и после первого клинического эпизода (клинически изолированного синдрома) [15]. На основании этих результатов кладрибин в 2011–2012 гг. был разрешен к применению для лечения РС в Российской Федерации и Австралии, но по косвенным причинам отложен для регистрации в Северной Америке и Европейском союзе. Окончательное разрешение на использование кладрибина в таблетках как эффективного и безопасного метода ТИР во всем мире произошло в 2017–2020 гг., после ряда дополнительных исследований [16–20]. Недавно были опубликованы данные 10-летнего наблюдения за пациентами, участвовавшими в клинических исследованиях, подтвердивших долгосрочную эффективность и безопасность препарата, а также важность раннего начала ТИР [21, 22].

**Целью** данного исследования был анализ влияния ТИР с применением кладрибина в таблетках в повседневной практике на течение РС при наблюдении на протяжении 3–4 лет после ТИР в нескольких неврологических клиниках из разных регионов Российской Федерации.

**Материал и методы.** С помощью специально разработанного короткого опросника была собрана информация

о 235 пациентах (из них 164 женщины, 69,8% от общего числа; средний возраст —  $36,0 \pm 0,25$  года; средняя длительность РС —  $10,0 \pm 0,11$  года) из 12 неврологических клиник и региональных центров РС, которых наблюдали в среднем 3,4 года после начала курса кладрибина. Анкету заполняли неврологи, специалисты по РС, которые непосредственно курировали этих пациентов. Анализировались показания к назначению курса кладрибина в таблетках, предшествующая терапия до курса ТИР, течение РС в последующие годы после проведения полного курса, анализировалась ежегодная частота обострений.

*Статистическая обработка* полученных данных проводилась с использованием возможностей программы SPSS 21. Исследование проводилось независимо, без финансовой или организационной поддержки фармакологической компании — производителя препарата.

**Результаты.** Независимый анализ случаев назначения кладрибина в таблетках показал, что наиболее часто он назначался как второй или третий препарат при клинической неэффективности или проблемах с безопасностью ранее проводимой терапии ПИТРС, например при невозможности продолжения курса натализумаба из-за высокого уровня антител к JC-вирусу в соответствии с планом управления рисками нежелательных явлений (ПУР), в частности прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Реже кладрибин назначался при агрессивных (злокачественных) формах РС как препарат первой линии.

Причинами назначения кладрибина были: течение РС, определенное как высокоактивное, — у 159 (67,7%) пациентов, быстро прогрессирующий РС — у 20 (8,5%), активный ремиттирующий РС — у 50 (21,3%) и вторично-прогрессирующий РС с обострениями — у 6 (2,5%). Среди них ранее ПИТРС не получали только 12 (5,1%) пациентов, т. е. в этих случаях препарат назначался как первый ПИТРС. До кладрибина получали один препарат больше половины больных — 120 (51,1%) пациентов, уже получали два препарата 82 пациента (34,8%), три и более препаратов — 21 пациент (8,9%). Подтвержденное прогрессирование инвалидизации за 6 мес до начала терапии отмечено у большинства пациентов — в 186 случаях (79,1%).

Среди пациентов, которые до перевода на кладрибин получали ПИТРС второй линии ( $n=28$ ; 12,6%), ранее получали натализумаб 22 пациента (9,4% от числа всех пациентов и 78,6% от числа пациентов, переведенных со второй линии терапии), окрелизумаб — пять пациентов (2,1 и 17,9% соответственно), финголимод — только один пациент (0,4 и 3,6% соответственно). Остальные 195 пациентов были переведены с ПИТРС первой линии: интерферона бета ( $n=112$ ; 57,4%), глатирамера ацетата ( $n=42$ ; 21,5%) или терифлуномида ( $n=41$ ; 21%).

Во всех случаях отмечено снижение частоты обострений во время и после завершения курса ТИР (62 обострения за все время наблюдения, в среднем  $0,26 \pm 0,02$  на одного пациента в год) по сравнению с показателями до курса (325 на протяжении наблюдения, в среднем  $1,38 \pm 0,05$  в год на одного пациента). Тем не менее обострения между первым и вторым курсами кладрибина отмечены у 36 пациентов (15,3% от всех пролеченных), среди них почти половина случаев касались тех, кого переводили с натализумаба (17 обострений, или 47,2% от числа всех обострений, раз-

вившихся между первым и вторым курсами терапии, причем 77,3% этих обострений наблюдались у пациентов, которых переводили с натализумаба на кладрибин из-за риска развития ПМЛ), и в трех случаях — с окрелизумаба (8,3% обострений, развившихся между первым и вторым курсами терапии, у 60% от числа всех переведенных с окрелизумаба на кладрибин). У пациентов, переведенных на кладрибин с ПИТРС первой линии, обострения были зарегистрированы в 9,2% случаев, всего за период наблюдения было 19 обострений.

После окончания полного курса кладрибина в течение 4 лет наблюдения обострения отмечены у 14 пациентов (6% от числа всех пациентов, включенных в анализ), из них в шести случаях — после перевода с натализумаба. В четырех случаях (1,7% пациентов, имевших ремиттирующее течение РС до начала курса) наблюдалась смена типа течения РС с ремиттирующего на вторично-прогрессирующий. У большинства пациентов (80,4%) была отмечена стабилизация или даже снижение балла по Расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

**Обсуждение.** Полученные данные в целом соответствуют результатам метаанализов и обзоров, опубликованных в последнее время [23–25] (см. таблицу). На фоне в целом позитивного эффекта курса кладрибина в таблетках, проявляющегося в значительном снижении частоты обострений и низком уровне прогрессирования инвалидизации между курсами, а также в течение первых лет после полного двухлетнего курса, обращает на себя внимание высокая вероятность обострений у пациентов, которых переводили с таких ПИТРС второй линии, как натализумаб и окрелизумаб. Приведенные данные недавних исследований [26–35] подтверждают, что перевод на кладрибин после курса натализумаба сопровождается риском развития обострения РС, как между курсами, так и после курсов. Такие же риски влияния синдрома отмены, по данным регистра MSBase, отмечены при переводе с финголимод на другие препараты по сравнению с переводом на натализумаб или окрелизумаб [36].

Оба препарата назначаются при агрессивных типах течения РС с обострениями (высокоактивном и быстро прогрессирующем) пациентам, у которых до назначения этих препаратов наблюдались высокая частота обострений и нарастание EDSS.

Перевод с натализумаба чаще всего происходит из-за повышения риска развития ПМЛ при высоком титре антител к JC-вирусу и длительности курса натализумаба свыше 2 лет. Но в нашем наблюдении при таком переводе у 77,3% пациентов развились обострения между первым и вторым курсами кладрибина, а у 42,9% — в первые годы после полного курса кладрибина. Вероятно, возобновление активности РС после отмены натализумаба является достаточно частым и выраженным, и замена на ТИР (курс таблетированного кладрибина) не в полной мере способна это предотвратить. В связи с этим подобный перевод представляется не оптимальным.

Причины перевода на кладрибин с препарата анти-В-клеточной терапии (окрелизумаб), показавшего значимо более высокую активность по сравнению с высокодозным интерфероном бета [37], остается неясной. Возможно, в этих случаях сохранялись обострения РС, несмотря на проводимый курс ТИР.

*Результаты некоторых независимых исследований по оценке эффективности кладрибина в реальной клинической практике*

*Results of some independent studies assessing the efficacy of cladribine in real-world clinical practice*

Страна, исследование	Общее число включенных пациентов	Доля ранее не получавших ПИТРС (кладрибин – первый выбор), %	Переведены с натализумаба, %	Обострения во время 1-го года, %	Обострения во время 3–4-го года, %	Отмена кладрибина из-за неэффективности, %
Россия (данное исследование)	235 (в среднем 3,4 года)	5,2	9,9	15,5	6,0	
Германия [26]	270 (все – более 6 мес)	35,9	Значимый риск обострений после перевода с натализумаба, выравненный ОР – 4,771 (95% ДИ 2,074–10,972; p<0,001)			
Регистр MSBase [27]	513 (все переведены с других ПИТРС)		Значимый риск обострений после перевода с натализумаба, выравненный ОР – 4,08 (95% ДИ 1,35–12,33; p<0,01)			
Регистр MSBase [28]	633 (не менее 6 мес после полного курса, в среднем 1,14 года)	21,7		7,1		
Дания [29]	268 (80% – полный курс)	12,7				4,5
Польша [30]	140 (47% – полный курс)	14,8		16,3	10,4	
Финляндия [31]	179 (наблюдение 19 мес)	16,4				5,0
Израиль [32]	128 (3–4 года, только 35 – 4 года)	20,5			31,1 (3-й год) 17,1 (4-й год)	
Великобритания [33]	1934 (только 52% – 2 года)	36,0		9,0	4,0	4,0
Бельгия [34]	84 (до 3 лет)	27,5		16,7		
Португалия [35]	182 (до 3 лет)	14,9				5,5

*Примечание.* ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Большинство сообщений, представленных в литературе и на международных конференциях в 2019–2021 гг., были инициированы компанией-производителем и содержали общий анализ первого опыта использования препарата в повседневной практике (35 сообщений). Все они были обобщены и проанализированы группой авторов в специальном обзоре, также при поддержке компании-производителя [38]. Этот анализ данных повседневной практики подтвердил высокую эффективность препарата как при переключении с ПИТРС первой линии, так и при назначении его ранее не леченым пациентам с высокоактивным РС с обострениями. В то же время в разных сообщениях обострения после первого курса кладрибина наблюдались в 4,8–21,9% случаев, а на протяжении 1–2-го года после полного двухлетнего цикла – у 10,1–18,7% пациентов [38]. Разброс показателей авторы связывали с разными популяциями пациентов, которым назначался кладрибин. Авторами обзора был сделан вывод, что при переводе на кладрибин в таблетках с препаратов второй линии ПИТРС (натализумаб, финголимод) результаты не столь позитивны. Отмечено, что у определенного числа пациентов при переводе с натализумаба возобновлялась активность РС до момента наступления оптимального эффекта от полного курса кладрибина [38]. Например, в одном из сообщений син-

дром отмены (т. е. развитие обострений) после прекращения терапии натализумабом и перевода на кладрибин наблюдался в среднем через 66 дней и был зарегистрирован у 18 из 23 таких пациентов, т. е. в 78,3% случаев [26] (в нашем исследовании – 77,3%). Авторы обзора оценивают перевод с натализумаба на кладрибин как рискованный и полагают, что период между завершением введения натализумаба и началом курса кладрибина не должен превышать 66 дней [38].

Ряд независимых исследований, касавшихся анализа данных использования кладрибина в повседневной практике, подтвердили эти заключения. В специальном исследовании, оценивающем вероятность развития обострений после смены других ПИТРС на кладрибин [27] на основе данных международного регистра MSBase (513 случаев перевода на кладрибин с других ПИТРС), наиболее значимым фактором, влияющим на вероятность развития обострения РС в первый год после перевода, оказался перевод с натализумаба: по отношению к инъекционным препаратам ПИТРС первой линии ОР составил 4,08 (95% ДИ 1,35–12,33). На втором месте, со значительно меньшим эффектом, оказался возраст пациента к моменту начала курса терапии кладрибином (ОР 0,96; 95% ДИ 0,91–0,99) [27].

Особенностью нашего исследования является относительно низкий процент случаев, когда кладрибин в российских клиниках назначался как первый препарат при агрессивном течении РС (5,2% в России против 12,7–36,0% в других странах [26–35]). Это указывает на необходимость более активного назначения ТИР при активном течении РС с обострениями.

**Заключение.** Кладрибин является препаратом первого выбора при активном течении РС с обострениями на фоне применения ПИТРС первой линии. В России относительно редко используется раннее назначение кладрибина при аг-

рессивных формах РС (высокоактивный и быстро прогрессирующий РС) в качестве препарата первого выбора. В то же время практика перевода на кладрибин после курса лечения агрессивного РС натализумабом влечет за собой повышенный риск обострения заболевания из-за более поздних сроков наступления оптимального эффекта таблетированного препарата в отношении В- и Т-клеток. Вопрос перевода с натализумаба на кладрибин требует дальнейшего изучения и выработки рекомендаций с целью минимизации рисков обострений в первый и второй год лечения ТИР. Одним из решений может быть сокращение периода отмывки до 4 нед.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ward M, Goldman MD. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2022 Aug 1;28(4):988-1005. doi: 10.1212/CON.0000000000001136
- Hedegaard CJ, Krakauer M, Bendtzen K, et al. T helper cell type 1 (Th1), Th2 and Th17 responses to myelin basic protein and disease activity in multiple sclerosis. *Immunology*. 2008 Oct;125(2):161-9. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.02837.x. Epub 2008 Apr 4. Erratum in: *Immunology*. 2008 Nov;125(3):438.
- Denic A, Wootla B, Rodriguez M. CD8(+) T cells in multiple sclerosis. *Expert Opin Ther Targets*. 2013 Sep;17(9):1053-66. doi: 10.1517/14728222.2013.815726. Epub 2013 Jul 6.
- Kumar G, Axtell RC. Dual Role of B Cells in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 25;24(3):2336. doi: 10.3390/ijms24032336
- Kappos L, Hartung HP, Freedman MS, et al; ATAMS Study Group. Atacicept in multiple sclerosis (ATAMS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):353-63. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70028-6. Epub 2014 Mar 6.
- Yang L, Zhou R, Tong Y, et al. Neuroprotection by dihydrotestosterone in LPS-induced neuroinflammation. *Neurobiol Dis*. 2020 Jul;140:104814. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104814. Epub 2020 Feb 19.
- Costa-Frossard L. Real-life clinical practice studies in multiple sclerosis. *Farm Hosp*. 2021 Mar 8;45(2):51-2. doi: 10.7399/fh.11663
- Fox RJ, Mehta R, Pham T, et al. Real-world disease-modifying therapy pathways from administrative claims data in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2022 Jun 7;22(1):211. doi: 10.1186/s12883-022-02738-7
- Kraus SH, Luessi F, Trinschek B, et al. Cladribine exerts an immunomodulatory effect on human and murine dendritic cells. *Int Immunopharmacol*. 2014 Feb;18(2):347-57. doi: 10.1016/j.intimp.2013.11.027. Epub 2013 Dec 5.
- Kopadze T, Döbert M, Leussink VI, et al. Cladribine impedes *in vitro* migration of mononuclear cells: a possible implication for treating multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009 Mar;16(3):409-12. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02433.x
- Sipe JC. Cladribine for multiple sclerosis: review and current status. *Expert Rev Neurother*. 2005 Nov;5(6):721-7. doi: 10.1586/14737175.5.6.721
- Jorgensen LO, Hyrlov KH, Elkjaer ML, et al. Cladribine modifies functional properties of microglia. *Clin Exp Immunol*. 2020 Sep;201(3):328-40. doi: 10.1111/cei.13473. Epub 2020 Jul 6.
- Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017 Oct;14(4):874-87. doi: 10.1007/s13311-017-0573-4
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):416-26. doi: 10.1056/NEJMoa0902533. Epub 2010 Jan 20.
- Leist TP, Comi G, Cree BA, et al; Oral Cladribine for Early MS (ORACLE MS) Study Group. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):257-67. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70005-5. Epub 2014 Feb 4.
- Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018 Oct;24(12):1594-604. doi: 10.1177/1352458517727603. Epub 2017 Sep 5.
- Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2019 May;25(6):819-27. doi: 10.1177/1352458518771875. Epub 2018 May 2.
- Leist T, Cook S, Comi G, et al. Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Nov;46:102572. doi: 10.1016/j.msard.2020.102572. Epub 2020 Oct 8.
- Freedman MS, Leist TP, Comi G, et al. The efficacy of cladribine tablets in CIS patients retrospectively assigned the diagnosis of MS using modern criteria: Results from the ORACLE-MS study. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2017 Oct 9;3(4):2055217317732802. doi: 10.1177/2055217317732802
- Boyko AN, Boyko OV. Cladribine tablets' potential role as a key example of selective immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2018 May 3;8:35-44. doi: 10.2147/DNND.S161450
- Giovannoni G, Boyko A, Correale J, et al. Long-term follow-up of patients with relapsing multiple sclerosis from the CLARITY / CLARITY Extension cohort of CLASSIC-MS: An ambispective study. *Mult Scler*. 2023 May;29(6):719-30. doi: 10.1177/13524585231161494. Epub 2023 Apr 3.
- Giovannoni G, Boyko A, Correale J, et al. A plain language summary on assessing the long-term effectiveness of cladribine tablets in people living with relapsing multiple sclerosis: The CLASSIC-MS study. *Neurodegener Dis Manag*. 2023 Oct;13(5):261-68. doi: 10.2217/nmt-2023-0018. Epub 2023 Aug 3.
- Rammohan K, Coyle PK, Sylvester E, et al. The Development of Cladribine Tablets for the Treatment of Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Drugs*. 2020 Dec;80(18):1901-28. doi: 10.1007/s40265-020-01422-9
- Nabizadeh F, Mohamadi M, Rahmani S, et al. Safety and efficacy of cladribine in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2023 Sep;44(9):3045-57. doi: 10.1007/s10072-023-06794-w. Epub 2023 Apr 17.
- Clavelou P, Castelnovo G, Pourcher V, et al. Expert Narrative Review of the Safety of Cladribine Tablets for the Management of Relapsing Multiple Sclerosis. *Neurol Ther*. 2023 Oct;12(5):1457-76. doi: 10.1007/s40120-023-00496-3. Epub 2023 Jun 29. Erratum in: *Neurol Ther*. 2024 Feb;13(1):255-6. doi: 10.1007/s40120-023-00564-8

26. Pfeuffer S, Rolfes L, Hackert J, et al. Effectiveness and safety of cladribine in MS: Real-world experience from two tertiary centres. *Mult Scler*. 2022 Feb;28(2):257-68. doi: 10.1177/13524585211012227. Epub 2021 May 12.
27. Zhong M, van der Walt A, Monif M, et al. Prediction of relapse activity when switching to cladribine for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2023 Jan;29(1):119-29. doi: 10.1177/1352458522111677. Epub 2022 Jul 27.
28. Spelman T, Ozakbas S, Alroughani R, et al. Comparative effectiveness of cladribine tablets versus other oral disease-modifying treatments for multiple sclerosis: Results from MSBase registry. *Mult Scler*. 2023 Feb;29(2):221-35. doi: 10.1177/13524585221137502. Epub 2022 Nov 26.
29. Sorensen PS, Pontieri L, Joensen H, et al. Real-world experience of cladribine treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: A Danish nationwide study. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Feb;70:104491. doi: 10.1016/j.msard.2022.104491. Epub 2022 Dec 28.
30. Stepień A, Pogoda-Wesolowska A, Tokarz-Kupczyk E, et al. Cladribine tablets for highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in Poland: a real-world, multi-centre, retrospective, cohort study during the COVID-19 pandemic. *Neurol Neurochir Pol*. 2023;57(4):371-8. doi: 10.5603/PJNNS.a2023.0050. Epub 2023 Jul 25.
31. Rauma I, Viitala M, Kuusisto H, et al. Finnish multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets: a nationwide registry study. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 May;61:103755. doi: 10.1016/j.msard.2022.103755. Epub 2022 Mar 19.
32. Magalashvili D, Mandel M, Dreyer-Alster S, et al. Cladribine treatment for highly active multiple sclerosis: Real-world clinical outcomes for years 3 and 4. *J Neuroimmunol*. 2022 Nov 15;372:577966. doi: 10.1016/j.jneuroim.2022.577966. Epub 2022 Sep 6.
33. Brownlee W, Amin A, Ashton L, Herbert A. Real-world use of cladribine tablets (completion rates and treatment persistence) in patients with multiple sclerosis in England: The CLARENCE study. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Nov;79:104951. doi: 10.1016/j.msard.2023.104951. Epub 2023 Aug 21.
34. Aerts S, Khan H, Severijns D, et al. Safety and effectiveness of cladribine tablets for multiple sclerosis: Results from a single-center real-world cohort. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Jul;75:104735. doi: 10.1016/j.msard.2023.104735. Epub 2023 Apr 25.
35. Santos M, Sequeira J, Abreu P, et al. Safety and Effectiveness of Cladribine in Multiple Sclerosis: Real-World Clinical Experience From 5 Tertiary Hospitals in Portugal. *Clin Neuropharmacol*. 2023 May-Jun 01;46(3):105-11. doi: 10.1097/WNF.0000000000000552. Epub 2023 Apr 11.
36. Zhu C, Kalincik T, Horakova D, et al; MSBase Study Group. Comparison Between Dimethyl Fumarate, Fingolimod, and Ocrelizumab After Natalizumab Cessation. *JAMA Neurol*. 2023 Jul 1;80(7):739-48. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.1542
37. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221-34. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dec 21.
38. Oreja-Guevara C, Brownlee W, Celius EG, et al. Expert opinion on the long-term use of cladribine tablets for multiple sclerosis: Systematic literature review of real-world evidence. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Jan;69:104459. doi: 10.1016/j.msard.2022.104459. Epub 2022 Dec 8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
05.04.2024/16.06.2024/17.06.2024

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>  
Алифорова В.М. <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>  
Пашковская Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-0471-5084>  
Кучина Е.И. <https://orcid.org/0009-0009-1836-1131>  
Сиверцева С.А. <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>  
Турова Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-4910-5204>  
Гончарова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-7093-9548>  
Руденко О.Ю. <https://orcid.org/0009-0000-0220-1656>  
Погребнова Ю.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7112-767X>  
Хабилов Ф.А. <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>  
Хайбуллин Т.И. <https://orcid.org/0000-0002-5009-6683>  
Бабичева Н.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5562-5065>  
Хорошилова Н.Л. <https://orcid.org/0009-0000-5583-9442>  
Дзундза О.В. <https://orcid.org/0009-0002-3441-5039>  
Солдатова О.А. <https://orcid.org/0009-0009-3617-6108>  
Белова А.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9719-6772>  
Шейко Г.Е. <https://orcid.org/0000-0003-0402-7430>  
Макарова А.Е. <https://orcid.org/0009-0006-6539-9181>  
Главинская Н.Г. <https://orcid.org/0009-0005-1899-7835>

# Комбинированный анализ свободных каппа-цепей и симптома центральной вены увеличивает специфичность диагностики рассеянного склероза



Набиев Ш.Р., Джуккаева С.А., Асведов М.Ш., Прохоров Д.Е., Попова Е.В.,  
Гринюк В.В., Магомадова П.Р., Апевалова А.Р., Воскресенская О.Н.

Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, кафедра нервных болезней и нейрохирургии  
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный  
медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва  
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1.

**Цель исследования** – определить чувствительность и специфичность одновременного анализа симптома центральной вены (СЦВ) и концентрации свободных каппа-цепей (СКЦ) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в диагностике рассеянного склероза (РС).

**Материал и методы.** В исследование было включено 80 пациентов. В основную группу вошли 54 пациента, которым был установлен диагноз РС на основании критериев McDonald 2017 г. В группу сравнения было включено 26 пациентов с другими заболеваниями центральной нервной системы. Для определения концентрации СКЦ в ЦСЖ использовался иммуноферментный анализ. Всем пациентам была выполнена МРТ головного мозга. Подсчитывалось общее и относительное количество очагов с СЦВ.

**Результаты.** В группе пациентов с РС выявлены повышенное содержание СКЦ в ЦСЖ и более высокая частота встречаемости очагов с СЦВ относительно группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Чувствительность комплексной лабораторно-радиологической модели составила 96,3%, специфичность – 96,2%.

**Заключение.** Комплексная лабораторно-радиологическая модель, основанная на одновременном анализе СКЦ и СЦВ имеет высокие параметры чувствительности и специфичности в отношении диагностики РС. Это создает предпосылки для дальнейшего включения обоих этих маркеров в критерии диагностики заболевания.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; симптом центральной вены; каппа-цепи; критерии McDonald.

**Контакты:** Шихмирза Рагирович Набиев, [nabievmd@gmail.com](mailto:nabievmd@gmail.com)

**Для ссылки:** Набиев ШР, Джуккаева СА, Асведов МШ, Прохоров ДЕ, Попова ЕВ, Гринюк ВВ, Магомадова ПР, Апевалова АР, Воскресенская ОН. Комбинированный анализ свободных каппа-цепей и симптома центральной вены увеличивает специфичность диагностики рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 2):51–56. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-51-56

## Combined analysis of free kappa chains and central vein sign increases the specificity of multiple sclerosis diagnosis

Nabiev Sh.R., Dzhuskaeva S.A., Asvedov M.Sh., Prokhorov D.E., Popova E.V.,

Grinyuk V.V., Magomadova P.R., Apevalova A.R., Voskresenskaya O.N.

A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow  
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

**Objective:** to determine the sensitivity and specificity of simultaneous analysis of the central vein sign (CVS) and the concentration of free kappa chains (FKC) in cerebrospinal fluid (CSF) in the diagnosis of multiple sclerosis (MS).

**Material and methods.** Eighty patients participated in the study. The main group comprised 54 patients who had been diagnosed with MS according to the 2017 McDonald criteria. The comparison group comprised 26 patients with other diseases of the central nervous system. An enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the concentration of FKC in the CSF. MRI of the brain was performed in all patients. The total and relative number of lesions with CVS were calculated.

**Results.** An increased level of FKC in the CSF and a higher frequency of lesions with CVS were found in the group of MS patients compared to the control group ( $p < 0.001$ ). The sensitivity of the integrated laboratory and radiological model was 96.3 %, the specificity – 96.2 %.

**Conclusion.** A comprehensive laboratory and radiological model based on the simultaneous analysis of FKC and CVS has high sensitivity and specificity parameters for the diagnosis of MS. This paves the way for the further inclusion of these two markers in the criteria for the diagnosis of the disease.

**Keywords:** multiple sclerosis; central vein symptom; kappa chains; MacDonald criteria.

**Contact:** Shikhmirza Ragibovich Nabiev; nabievm@gmail.com

**For reference:** Nabiev ShR, Dzhukskaeva SA, Asvedov MSh, Prokhorov DE, Popova EV, Grinyuk VV, Magomadova PR, Apevalova AR, Voskresenskaya ON. Combined analysis of free kappa chains and central vein sign increases the specificity of multiple sclerosis diagnosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(Suppl.2):51–56.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2024-2S-51-56

Диагностика рассеянного склероза (РС) в настоящее время остается актуальной проблемой. Существующие критерии McDonald 2017 г. позволяют интегрировать изменения, обнаруженные при выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ), клиническую картину, результаты исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на олигоклональные антитела. Также в критерии включены изменения, обнаруженные при исследовании зрительных вызванных потенциалов и при выполнении оптической когерентной томографии [1].

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в диагностике этого заболевания за последние 30 лет, примерно  $\frac{1}{3}$  пациентов, направленных в специализированные центры с подозрением на РС, не получают подтверждения диагноза [2]. Существует также и обратная проблема – поздняя диагностика демиелинизирующих заболеваний [3].

Одной из причин данной проблемы является то, что большинство клинических симптомов РС не имеют высокой специфичности для диагностики данного заболевания и могут наблюдаться и при других состояниях. Также неспецифичны изменения, обнаруживаемые по результатам МРТ. Похожие T2/FLAIR-гиперинтенсивные очаги могут обнаруживаться при заболеваниях, отличных от РС, например при васкулитах, мигрени, системных аутоиммунных заболеваниях с поражением центральной нервной системы (ЦНС) и т. д. [4].

Олигоклональные полосы IgG (ОКП) изолированно в ЦСЖ обнаруживаются у большинства пациентов с РС, однако их наличие также не является патогномичным для данного заболевания симптомом. Обнаружение ОКП описано при воспалительных, инфекционных нейродегенеративных заболеваниях ЦНС. Иногда ОКП могут обнаруживаться в ЦСЖ при воспалительных заболеваниях периферической нервной системы [5]. Также исследование ОКП имеет методологические недостатки. Во-первых, данный метод исследования является качественным, а не количественным. Во-вторых, конечный результат исследования основан на субъективной визуальной оценке результатов микроскопии исследователем, что создает вероятность оператор-зависимых ошибок.

В связи с этим в последние годы активно изучаются новые диагности-

ческие маркеры РС. Одним из таких маркеров, набирающих популярность, являются свободные каппа-цепи (СКЦ) в ЦСЖ. Каппа-цепи являются одним из двух видов легких цепей иммуноглобулинов. Второй вид легких цепей – ламбда-цепи [6]. Каппа-цепи в настоящее время рассматриваются в качестве потенциального маркера как диагностики РС, так и активности заболевания [7]. Исследование СКЦ является количественным и объективным методом исследования, что является преимуществом данного метода при сравнении с исследованием ОКП.

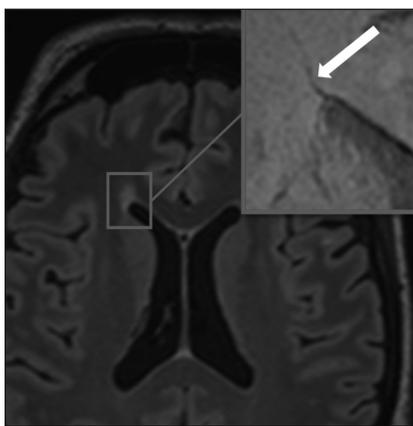
В литературе и в клинической практике также все чаще используется относительно новый МР-маркер – симптом центральной вены (СЦВ) [8]. СЦВ определяется как гипоинтенсивная линия или точка в центре очага на изображениях, взвешенных по магнитной восприимчивости (рис. 1).

Ранее в предыдущих исследованиях нами было показано, что параметры чувствительности и специфичности СЦВ недостаточны для самостоятельного использования в диагностике РС [9]. В связи с этим приобретают актуальность новые модели диагностики РС, которые позволяют интегрировать СЦВ и другие клинические и лабораторные показатели для ранней диагностики заболевания.

В свете появления новых маркеров РС, которые потенциально способны улучшить раннюю диагностику заболевания, большой практический интерес представляют диагностические возможности их комплексного и одновременного использования.

**Цель** исследования – определить чувствительность и специфичность одновременного анализа СЦВ и концентрации СКЦ в ЦСЖ в диагностике РС.

**Материал и методы.** В исследование было включено 80 пациентов, из них 45 женщин и 35 мужчин. Основную группу составили 54 пациента, которым был установлен диагноз РС на основании критериев McDonald 2017 г. Средний возраст в основной группе составил  $35,7 \pm 9,6$  года (95% ДИ 33,1–38,3 года). В группу сравнения вошло 26 пациентов с другими заболеваниями ЦНС: аутоиммунный энцефалит (n=4), идиопатический поперечный миелит (n=4), идиопатический оптический неврит (n=4), заболевание спектра оптиконевромиелита (n=3), диффузная глиома (n=2),



**Рис. 1.** На МРТ-изображении в правой полушарии определяется очаг демиелинизации, расположенный перивентрикулярно. В центре очага на SWI-изображении (врезка) определяется вена в виде линии с гипоинтенсивным сигналом (указана белой стрелкой)

**Fig. 1.** An MRI image of the right hemisphere shows a periventricular focus of demyelination. In the center of the lesion, the SWI image (inset) shows a vein in the form of a line with a hypointense signal (indicated by a white arrow)

церебральная болезнь малых сосудов (n=2), острый рассеянный энцефаломиелит (n=1), прогрессирующий солитарный склероз (n=1), болезнь Альцгеймера (n=1), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (n=1), метахроматическая лейкодистрофия (n=1), ишемическая миелопатия (n=1), мигрень (n=1). Средний возраст в группе сравнения составил 46,3±11,6 года (95% ДИ 41,6–50,9 года).

Всем участникам исследования была выполнена люмбальная пункция с забором 3–5 мл ЦСЖ. Для определения концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов (каппа- и лямбда-цепей) в ЦСЖ использовался иммуноферментный анализ.

Всем пациентам также была выполнена МРТ головного мозга с получением 3D-FLAIR-изображений с толщиной срезов 1 мм на МР-томографе SIEMENS MAGNETOM Skyra 3T. Анализ СЦВ проводился с использованием изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI), для всех нессливающихся T2/FLAIR-гиперинтенсивных очагов размером 3 мм или больше по наименьшему длиннику. При этом проводилось параллельное соотнесение изображений, полученных с помощью FLAIR и с помощью SWI. Все гиперинтенсивные нессливающиеся очаги на FLAIR-изображениях проверялись на наличие СЦВ на SWI-изображениях. СЦВ определялся как гипоинтенсивная линия или гипоинтенсивная точка, расположенная в центре очага на SWI-изображениях (см. рис. 1). Изменения на T1-взвешенных изображениях не включались в анализ.

Сравнение групп проводилось с использованием U-критерия Манна–Уитни. Для построения прогностических моделей с определением чувствительности и специфичности использовался метод бинарной логистической регрессии. Для определения пороговых значений с оптимальными показателями чувствительности и специфичности использовался ROC-анализ. Прогностические модели признавались статистически значимыми при p<0,05.

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics версии 26.

**Результаты.** Сравнимые параметры пациентов с РС и группы сравнения представлены в таблице.

Концентрация СКЦ, общее и относительное количество очагов с СЦВ были статистически значимо выше в группе РС. Концентрация лямбда-цепей между группами значимо не различалась. В связи с этим данный параметр не был включен в дальнейший анализ.

Зависимость установления диагноза РС от уровня каппа-цепей в ЦСЖ и от количества очагов с СЦВ описывается уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^z) \cdot 100\%,$$

$$z = 21,6 \cdot X_{\text{КЦ}} + 2,3 \cdot X_{\text{СЦВ}} - 8,0, \quad (1)$$

где P – вероятность диагноза РС (%), X<sub>КЦ</sub> – концентрация каппа-цепей в ЦСЖ (мкг/мл), X<sub>СЦВ</sub> – количество очагов с СЦВ.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p<0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 91,7% дисперсии вероятности установления диагноза РС определяется фактором, включенным в модель (1). Чувствительность модели (1) составила 96,3%, специфичность – 96,2%. Исходя из значения регрессионного коэффициента, уровень каппа-цепей в ЦСЖ и количество очагов с СЦВ имели прямую связь с вероятностью установления диагноза РС.

В связи со сложностью практического использования данной формулы была рассчитана упрощенная диагностическая модель, основанная на выполнении правила трех очагов. Зависимость установления диагноза РС от концентрации каппа-цепей в ЦСЖ и от выполнения правила трех очагов с СЦВ описывается уравнением (2):

$$P = 1 / (1 + e^z) \cdot 100\%,$$

$$z = 11,9 \cdot X_{\text{КЦ}} + 4,6 \cdot X_{\text{ТриСЦВ}} - 3,5, \quad (2)$$

где P – вероятность диагноза РС (%), X<sub>КЦ</sub> – концентрация каппа-цепей в ЦСЖ (мкг/мл), X<sub>ТриСЦВ</sub> – выполнение правила трех очагов с СЦВ (1 – выполняется, 0 – не выполняется). Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p<0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 80,7% дисперсии вероятности установления диагноза РС определяется фактором, включенным в модель (2). Чувствительность модели (2) составила 96,3%, специфичность – 88,5%.

Данная модель подразумевает более простое использование, однако становится заметным существенное уменьшение специфичности. В связи с этим была разработана еще одна модель, основанная на использовании правила пяти очагов. В данном случае зависимость установления диагноза РС от выполнения правила пяти очагов с СЦВ и от концентрации каппа-цепей в ЦСЖ описывается уравнением (3):

$$P = 1 / (1 + e^z) \cdot 100\%,$$

$$z = 10,4 \cdot X_{\text{КЦ}} + 21,5 \cdot X_{\text{ПятьСЦВ}} - 2,2, \quad (3)$$

где P – вероятность диагноза РС (%), X<sub>КЦ</sub> – концентрация каппа-цепей в ЦСЖ (мкг/мл), X<sub>ПятьСЦВ</sub> – выполнение

*Сравнение уровней свободных легких цепей иммуноглобулинов и количества очагов с СЦВ у обследованных больных, Me [25-й; 75-й перцентили]*  
*Comparison of the values of immunoglobulin free light chains and the number of lesions with CVS in the analyzed patients, Me [25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup> percentile]*

Показатель	Основная группа (n=54)	Группа сравнения (n=26)	P
Каппа-цепи, мкг/мл	0,3 [0,08; 0,66]	0,05 [0,04; 0,1]	<0,001*
Лямбда-цепи, мкг/мл	0,06 [0,03; 0,23]	0,05 [0,03; 0,23]	0,1
Общее количество очагов с СЦВ	10,5 [5,5; 19,5]	1,5 [0,5; 4,5]	<0,001*
Относительное количество очагов с СЦВ**, %	78,9 [67,6; 85,5]	20,0 [4,2; 25,7]	<0,001*

**Примечание.** \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05); \*\* – под относительным количеством подразумевается доля очагов с СЦВ от общего количества T2/FLAIR-гиперинтенсивных очагов.

правила пяти очагов с СЦВ (1 – выполняется, 0 – не выполняется). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 79,4% дисперсии вероятности установления диагноза РС определяется фактором, включенным в модель (3). Чувствительность модели (3) составила 87,0%, специфичность – 100%.

Также мы исследовали диагностическую модель, включающую в себя выполнение правила 40% очагов с СЦВ и концентрацию каппа-цепей в ЦСЖ. Данная модель описывается уравнением (4):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \cdot 100\%,$$

$$z = 12,3 \cdot X_{\text{КЦ}} + 8,9 \cdot X_{\text{СорокПроц}} - 6,6, \quad (4)$$

где  $P$  – вероятность диагноза РС (%),  $X_{\text{КЦ}}$  – концентрация каппа-цепей в ЦСЖ (мкг/мл),  $X_{\text{СорокПроц}}$  – выполнение правила 40% очагов с СЦВ (1 – выполняется, 0 – не выполняется). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 94,8% дисперсии вероятности установления диагноза РС определяется фактором, включенным в модель (4). Чувствительность модели (4) составила 100%, специфичность – 96,2%.

Пороговое значение логистической функции  $P$  для диагностической модели (1), включающей концентрацию каппа-цепей в ЦСЖ и общее количество очагов с СЦВ, было определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Полученная кривая представлена на рис. 2.

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC, равным  $0,9 \pm 0,03$  (95% ДИ 0,86–0,96). Модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Выбор порогового

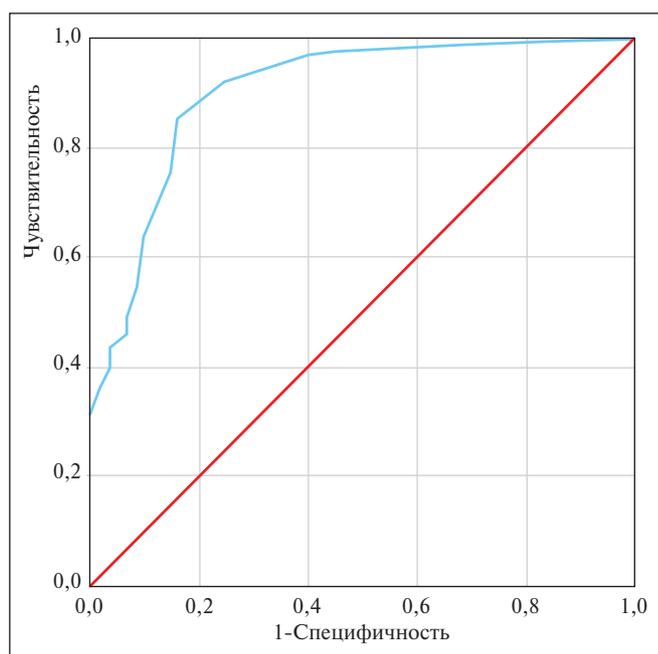


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности диагноза РС от диагностической модели (1)

Fig. 2. ROC curve characterizing the dependence of the probability of an MS diagnosis on the diagnostic model (1)

значения  $P$  для модели (1), равного 0,7, обеспечивал чувствительность модели 94,4% и специфичность 100%.

**Обсуждение.** Данное исследование было проведено с целью выяснить точность модели диагностики РС, основанной на одновременном использовании СЦВ и СКЦ. В последние годы опубликовано большое количество исследований, в которых оцениваются данные маркеры заболевания по отдельности [10]. А Bhandari и соавт. [11] опубликовали систематический обзор, в котором оценивали диагностическую роль СЦВ при РС. Авторы пришли к выводу, что обнаружение 45% очагов с СЦВ позволяет надежно дифференцировать РС от других форм многоочагового поражения ЦНС. В другом систематическом обзоре М. Castellaro и соавт. [12] также анализировали использование СЦВ в диагностике РС. Согласно выводам данной научной работы, у пациентов с РС доля очагов с СЦВ составляла 73%. Авторы также пришли к выводу, что СЦВ имеет чувствительность 92%, специфичность 95% для диагностики РС.

Нами также было ранее проведено исследование, направленное на оценку диагностической роли СЦВ при РС. Согласно указанным данным, чувствительность и специфичность данного симптома в значительной степени зависели от выбранного порога количества очагов с СЦВ, что является ожидаемым. Использование минимального порога в 40% очагов с СЦВ («правило 40%») обеспечивало чувствительность 97,5%, специфичность 94,4%. Использование порога в три очага с СЦВ («правило трех очагов») имело чувствительность 92,5%, специфичность 66,7%. Правило пяти очагов имело чувствительность 75%, специфичность 83,7% [7]. По данным публикаций других авторов получены сходные данные. Как правило, использование порога 40% очагов с СЦВ имеет чувствительность и специфичность более 90%, а упрощенные правила, основанные на обнаружении трех или шести очагов с СЦВ, имеют меньшую диагностическую точность [8, 13, 14].

Диагностическая роль СКЦ оценивалась в систематическом обзоре Н. Hegen и соавт. [15]. Согласно выводам данного систематического обзора, чувствительность каппа-индекса составила 88%, специфичность – 89%. Эти данные согласуются с данными других авторов. По результатам крупного мультицентрового исследования, в которое был включен 1621 пациент, исследование СКЦ позволяло успешно дифференцировать РС от других воспалительных заболеваний ЦНС [16].

Мы не нашли опубликованных исследований, которые оценивали бы СКЦ и СЦВ в одной диагностической модели. В проведенном нами исследовании, результаты которого мы представляем в этой статье, интеграция двух этих биомаркеров в одну модель обеспечивала высокую диагностическую точность. Использование модели (1), основанной на комплексном анализе количественных показателей СКЦ и очагов с СЦВ, обеспечивало показатели чувствительности и специфичности, близкие к 100%. Преимуществом данной модели является использование сразу двух количественных маркеров РС – концентрации СКЦ и количества очагов с СЦВ. Существенным недостатком данной диагностической модели является сложность практического использования. Эта сложность обусловлена тем, что модель выражается математической формулой, которая непривычна для большинства практикующих кли-

нистов. Этот недостаток может быть преодолен путем создания автоматизированных алгоритмов, которые смогут подсчитывать значения  $z$  и  $P$  автоматически после простого введения заданных значений концентрации СКЦ и количества очагов с СЦВ. При этом очевидно, что при большом количестве очагов в головном мозге на T2/FLAIR-изображениях подсчет очагов с СЦВ может быть затруднительным и займет большое количество времени. Вероятно, обнаружение четырех-шести очагов с СЦВ может быть достаточным, и дальнейший поиск очагов с СЦВ может быть необязательным. В таком случае возможно введение в формулу этого условно минимального показателя. Это может сэкономить время на анализ изображений без существенных потерь в диагностической точности модели.

Также стоит отметить, что в данном исследовании при использовании определенных параметров изучаемая модель достигала специфичности 100%. Это, вероятно, объясняется небольшой выборкой. В реальной клинической практике выявление патогномоничной роли какого-либо биомаркера или модели диагностики РС в настоящее время не представляется реалистичным. Исследование данной модели на большей популяции, вероятно, выявит более низкие параметры специфичности.

**Заключение.** Полученные нами данные свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности интеграции СКЦ и СЦВ в одну диагностическую модель РС. На наш взгляд, это создает предпосылки для дальнейшего включения двух этих показателей в диагностические критерии заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21.
- Solomon AJ. Diagnosis, Differential Diagnosis, and Misdiagnosis of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019 Jun;25(3):611-35. doi: 10.1212/CON.0000000000000728
- Джуккаева СА, Ермилова ЕВ, Набиев ШР, Воскресенская ОН. Несвоевременная диагностика заболевания спектра оптиконевромиелита. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(Прил. 1):31-4. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-31-34 [Dzhukkaeva SA, Ermilova EV, Nabiev SR, Voskresenskaya ON. Delayed diagnosis of the neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15:31-4. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-31-34 (In Russ.)].
- Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*. 2019 Jan 1;92(1):26-33. doi: 10.1212/WNL.0000000000006583. Epub 2018 Oct 31.
- Carta S, Ferraro D, Ferrari S, et al. Oligoclonal bands: clinical utility and interpretation cues. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2022 Sep;59(6):391-404. doi: 10.1080/10408363.2022.2039591. Epub 2022 Mar 11.
- Аббас АК, Лихтман ЭГ, Пиллаи Ш. Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения: учебник: Пер. с англ. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 408 с. doi: 10.33029/9704-6677-3-BIM-2022-1-408 [Abbas AK, Lichtman EG, Pillai S. Fundamentals of immunology. Functions of the immune system and their disorders: textbook: Trans. from English. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 408 p. doi: 10.33029/9704-6677-3-BIM-2022-1-408 (In Russ.)].
- Arneith B, Kraus J. The Use of Kappa Free Light Chains to Diagnose Multiple Sclerosis. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Oct 24;58(11):1512. doi: 10.3390/medicina58111512
- Chaaban L, Safwan N, Moussa H, et al. Central vein sign: A putative diagnostic marker for multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2022 Mar;145(3):279-87. doi: 10.1111/ane.13553. Epub 2021 Nov 18.
- Набиев ШР, Джуккаева СА, Асведов МШ, Воскресенская ОН. Симптом центральной вены в диагностике рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):14-8. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-14-18 [Nabiev ShR, Dzhukkaeva SA, Asvedov MS, Voskresenskaya ON. The central vein sign in the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):14-18. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-14-18 (In Russ.)].
- Белов СЕ, Губский ИЛ, Лелюк ВГ, Бойко АН. Использование симптома центральной вены для дифференциальной диагностики демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2021;(3):131-6. doi: 10.47183/mes.2021.021 [Belov SE, Gubsky IL, Lelyuk VG, Boyko AN. Central vein sign for differential diagnosis of demyelinating diseases of CNS. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy = Extreme Medicine*. 2021;(3):131-6. doi: 10.47183/mes.2021.021 (In Russ.)].
- Bhandari A, Xiang H, Lechner-Scott J, Agzarian M. Central vein sign for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol*. 2020 Jun;75(6):479.e9-479.e15. doi: 10.1016/j.crad.2020.01.011. Epub 2020 Mar 3.
- Castellaro M, Tamanti A, Pisani AI, et al. The Use of the Central Vein Sign in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Nov 29;10(12):1025. doi: 10.3390/diagnostics10121025
- Белов СЕ, Бойко АН. Симптом центральной вены в дифференциальной диагностике рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(1S):29-32. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1S-29-32 [Belov SE, Boyko AN. The central vein sign in the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1S):29-32. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1S-29-32 (In Russ.)].
- Белов СЕ, Долгушин МБ, Бойко АН. Симптом центральной вены в диагностике и дифференциальной диагностике рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2023;123(7-2):142. doi: 10.17116/jnevro2023123072142 [Belov SE, Dolgushin MB, Boyko AN. Symptom of the central vein in the diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(7-2):142. doi: 10.17116/jnevro2023123072142 (In Russ.)].
- Hegen H, Walde J, Berek K, et al. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler*. 2023 Feb;29(2):169-81. doi: 10.1177/13524585221134213. Epub 2022 Dec 1.
- Levrault M, Laurent-Chabalier S, Aygnac X, et al; Societe Francophone de la Sclerose En Plaques (SFSEP). Kappa Free Light Chain Biomarkers Are Efficient for the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Large Multicenter Cohort Study. *Neuro Immunol Neuroinflamm*. 2022 Nov 14;10(1):e200049. doi: 10.1212/NXI.000000000000200049

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
12.04.2024/21.05.2024/22.05.2024

### **Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Набиев Ш.Р. <https://orcid.org/0000-0001-8039-9194>  
Джуккаева С.А. <https://orcid.org/0000-0001-6312-8501>  
Асведов М.Ш. <https://orcid.org/0009-0006-7976-9470>  
Прохоров Д.Е. <https://orcid.org/0000-0001-7149-726X>  
Попова Е.В. <https://orcid.org/0009-0008-7367-1995>  
Гринюк В.В. <https://orcid.org/0000-0003-3524-3494>  
Магомадова П.Р. <https://orcid.org/0009-0002-7310-118X>  
Апевалова А.Р. <https://orcid.org/0009-0004-5637-7189>  
Воскресенская О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>

# Уровень цитокинов у пациентов с рассеянным склерозом и хроническим нейроборрелиозом



Баранова Н.С.<sup>1</sup>, Овсянникова Л.А.<sup>1</sup>, Остапенко Я.С.<sup>1</sup>, Спирин Н.Н.<sup>1</sup>,  
Баранов А.А.<sup>1</sup>, Грись М.С.<sup>1</sup>, Артюхов А.С.<sup>2</sup>, Манякина Ю.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; <sup>2</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

В патогенезе рассеянного склероза (РС) и хронического нейроборрелиоза (ХНБ) важную роль играет дисбаланс выработки про- и противовоспалительных цитокинов.

**Цель** исследования — провести сравнительный анализ продукции цитокинов у больных РС и ХНБ для оценки дифференциально-диагностического потенциала мультиплексной оценки уровня основных цитокинов.

**Материал и методы.** В исследование было включено 57 пациентов. Группу больных РС с ремиттирующим течением составили 36 человек (12 мужчин и 24 женщины), медиана возраста — 38,5 [28,0; 48,50] года, длительность РС — 9,5 [3,5; 12,5] года. У 18 (50,0%) больных имела место клиническая реактивация персистирующей герпес-вирусной инфекции (ПГВИ). В группу больных ХНБ вошел 21 больной (4 мужчины и 17 женщин) в возрасте 59,0 [52,0; 67,0] года с длительностью заболевания 2,5 [1,0; 4,0] года. В качестве контроля обследовано 18 здоровых доноров. Концентрацию 15 цитокинов в сыворотке крови: интерлейкина 1β (ИЛ1β), ИЛ4, ИЛ6, ИЛ10, ИЛ17А, ИЛ17F, ИЛ21, ИЛ22, ИЛ23, ИЛ25, ИЛ31, ИЛ33, интерферона γ (ИФНγ), фактора некроза опухоли α (ФНОα), растворимого CD40-лиганда (sCD40L) — определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP с использованием реагентов производства Bio-Rad (США).

**Результаты.** У больных РС, в сравнении с контролем, выявлено значимое повышение уровней ИЛ10 и ИЛ33 ( $p < 0,001$ ) и снижение значений ИЛ1β, ИЛ17F, ИЛ22, ИЛ25 и ФНОα. У пациентов с ХНБ значения ИЛ6, ИЛ22, ФНОα и sCD40L были значимо ниже, чем у доноров ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ ), а уровни ИЛ10, ИЛ17А, ИЛ23, ИЛ31, ИЛ33 не отличались от контроля. Концентрация ИЛ1β, ИЛ4, ИЛ17F, ИЛ21, ИЛ25 и ИФНγ у больных ХНБ была ниже предела чувствительности измерения этих аналитов. У пациентов с РС концентрации ИЛ6, ИЛ10, ИЛ17А, ИЛ31, ИЛ33, ФНОα и sCD40L были значимо выше, чем при ХНБ. Напротив, при ХНБ уровень ИЛ23 был выше, чем при РС ( $p < 0,01$ ). При РС значимо чаще, чем при ХНБ, встречались высокие значения ( $M + 3\sigma$  в группе контроля) ИЛ33 (52,8 и 0,0% случаев;  $p < 0,001$ ). При РС регистрировалась гиперпродукция ИЛ17А (2,8%), ИЛ17F (5,6%), ИЛ21 (5,6%) и ИЛ31 (13,8%). При ХНБ обнаружено изолированное повышение концентрации ИЛ31 у 4 (19,4%) пациентов. При РС с реактивацией ПГВИ и без таковой концентрации ИЛ6, ИЛ10, ИЛ17А, ИЛ31, ИЛ33, ФНОα и sCD40L были значимо выше, чем при ХНБ; наибольшие различия с ХНБ получены для группы больных РС с реактивацией ПГВИ. При ХНБ уровень ИЛ23 был значимо выше, чем при РС с наличием или отсутствием проявлений ПГВИ.

**Заключение.** У пациентов с РС и ХНБ отмечаются существенные различия в продукции про- и противовоспалительных цитокинов, обусловленные разными этиологическими факторами и особенностями иммунного ответа. Для РС, на фоне повышения концентрации ИЛ10, характерно одновременное увеличение в сыворотке крови уровней ИЛ6, ИЛ17А, ИЛ31, ИЛ33, ФНОα и sCD40L, а при ХНБ, при низкой концентрации ИЛ10 и большинства указанных выше провоспалительных цитокинов, — высокие значения ИЛ23 и изолированное повышение уровня ИЛ31. Выявленные различия могут найти практическое применение при проведении дифференциальной диагностики между этими заболеваниями.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; хронический нейроборрелиоз; цитокины; герпес.

**Контакты:** Наталья Сергеевна Баранова; [baranova\\_ns@mail.ru](mailto:baranova_ns@mail.ru)

**Для ссылки:** Баранова НС, Овсянникова ЛА, Остапенко ЯС, Спирин НН, Баранов АА, Грись МС, Артюхов АС, Манякина ЮВ. Уровень цитокинов у пациентов с рассеянным склерозом и хроническим нейроборрелиозом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 2):57–64. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-57-64

## Cytokine levels in patients with multiple sclerosis and chronic neuroborreliosis

Baranova N.S.<sup>1</sup>, Ovsyannikova L.A.<sup>1</sup>, Ostapenko Ya.S.<sup>1</sup>, Spirin N.N.<sup>1</sup>,

Baranov A.A.<sup>1</sup>, Gris M.S.<sup>1</sup>, Artyukhov A.S.<sup>2</sup>, Manyakina Yu.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>5, Revolutsiyannaya St., Yaroslavl 150000, Russia; <sup>2</sup>1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

An imbalance in the production of pro- and anti-inflammatory cytokines plays an important role in the pathogenesis of multiple sclerosis (MS) and chronic neuroborreliosis (CNB).

**Objective:** to perform a comparative analysis of cytokine production in patients with MS and CNB in order to evaluate the differential diagnostic potential of a multiplex assay of the concentration of the most important cytokines.

**Material and methods.** Fifty-seven patients participated in the study. The group of patients with relapsing-remitting MS consisted of 36 individuals (12 men and 24 women), median age – 38.5 [28.0; 48.50] years, MS duration – 9.5 [3.5; 12.5] years. Clinical reactivation of persistent herpesvirus infection (PHVI) was present in 18 (50%) patients. The group of patients with CNB comprised 21 patients (4 men and 17 women) aged 59.0 [52.0; 67.0] years with a disease duration of 2.5 [1.0; 4.0] years. 18 healthy donors were analyzed as controls. The concentrations of 15 cytokines in blood serum: interleukin 1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ), IL4, IL6, IL10, IL17A, IL17F, IL21, IL22, IL23, IL25, IL31, IL33, interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), soluble CD40 ligand (sCD40L) were determined by xMAP multiplex technology using reagents produced by Bio-Rad (USA).

**Results.** A significant increase in the levels of IL10 and IL33 ( $p < 0.001$ ) and a decrease in the levels of IL1 $\beta$ , IL17F, IL22, IL25 and TNF $\alpha$  were found in patients with MS compared to controls. In patients with CNB, the levels of IL6, IL22, TNF $\alpha$  and sCD40L were significantly lower than in donors ( $p < 0.05$  and  $p < 0.001$ ), and the levels of IL10, IL17A, IL23, IL31, IL33 did not differ from the control. The concentrations of IL1 $\beta$ , IL4, IL17F, IL21, IL25 and IFN $\gamma$  in patients with CNB were below the detection limit for these analytes. In patients with MS, the concentrations of IL6, IL10, IL17A, IL31, IL33, TNF $\alpha$  and sCD40L were significantly higher than in CNB. In contrast, IL23 levels were higher in CNB than in MS ( $p < 0.01$ ). High levels ( $M + 3\sigma$  in the control group) of IL33 occurred significantly more frequently in MS than in CNB (52.8 and 0.0% of cases;  $p < 0.001$ ). In MS, overproduction of IL17A (2.8%), IL17F (5.6%), IL21 (5.6%) and IL31 (13.8%) was found. In CNB, an isolated increase in IL31 concentration was found in 4 (19.4%) patients. In MS with and without PHVI reactivation, the concentrations of IL6, IL10, IL17A, IL31, IL33, TNF $\alpha$  and sCD40L were significantly higher than in CNB; the greatest differences to CNB were found in the group of MS patients with PHVI reactivation. In CNB, IL23 levels were significantly higher than in MS with or without manifestations of PHVI.

**Conclusion.** There are significant differences in the production of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with MS and CNB, which are due to different etiological factors and characteristics of the immune response. In MS, against the background of an increase in IL10 levels, a concomitant increase in blood serum levels of IL6, IL17A, IL31, IL33, TNF $\alpha$  and sCD40L is characteristic, whereas in CNB, with a low concentration of IL10 and most of the above proinflammatory cytokines, high levels of IL23 and an isolated increase in IL31 levels are seen. The differences identified can have practical application in the differential diagnosis between these diseases.

**Keywords:** multiple sclerosis; chronic neuroborreliosis; cytokines; herpes.

**Contact:** Natalya Sergeevna Baranova; [baranova\\_ns@mail.ru](mailto:baranova_ns@mail.ru)

**For reference:** Baranova NS, Ovsyannikova LA, Ostapenko YaS, Spirin NN, Baranov AA, Gris MS, Artyukhov AS, Manyakina YuV. Cytokine levels in patients with multiple sclerosis and chronic neuroborreliosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(Suppl.2):57–64. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-57-64

Рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с аутоиммунно-воспалительными и нейродегенеративным механизмами развития [1]. Отдельные клинические проявления хронического нейроборрелиоза (ХНБ), в частности прогрессирующий энцефаломиелит, энцефалопатия, миелорадикулопатия, могут имитировать РС [2–6]. В качестве этиологических факторов развития РС рассматриваются вирус Эпштейна–Барр [7–9], вирус герпеса человека 6-го типа [10], а факторов развития обострений — вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа, вирус варицелла-зостер [11, 12].

В патогенезе нейроборрелиоза особую роль отводят феномену молекулярной мимикрии с накоплением клона Т-клеток, распознающих определенные антигенные детерминанты боррелии, перекрестно реагирующие с компонентами тканей организма человека [13]. При этом в развитии и прогрессировании обоих заболеваний важную роль играет дисбаланс выработки про- и противовоспалительных цитокинов [14–17].

В последние годы в качестве лабораторных биомаркеров наряду с рутинными клинико-лабораторными показателями все шире используются данные мультиплексного анализа, основанного на протеомных, транскриптомных и генетических технологиях с использованием ДНК- и белковых микрочипов [18]. Полагают, что их применение при болезни Лайма может ускорить разработку биомаркеров

ранней и диссеминированной стадий заболевания, органической патологии и эффективности лечения [19]. При этом имеются лишь отдельные работы, в которых применялась технология мультиплексного анализа для одновременного определения широкого спектра цитокинов у больных при РС и раннем нейроборрелиозе [17, 20] и проведен сравнительный анализ продукции цитокинов между каждым из данных заболеваний [20]. В России подобных исследований при РС и ХНБ не проводилось.

**Цель исследования** — проведение сравнительного анализа продукции цитокинов у больных РС и ХНБ для оценки дифференциально-диагностического потенциала мультиплексной оценки уровней основных цитокинов.

**Материал и методы.** В исследование было включено 57 пациентов (36 пациентов с РС и 21 пациент с ХНБ). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России (протоколы №1 от 10.10.2013 и №63 от 14.09.2023). Все больные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В группу больных РС вошли 36 человек (12 мужчин и 24 женщины) с достоверным диагнозом РС по критериям McDonald 2010 г. Медиана возраста пациентов на момент исследования составила 38,5 [28,0; 48,5] года, длительность заболевания — 9,5 [3,5; 12,5] года. У всех пациентов было ремиттирующее течение РС, 29 (80,6%) пациентов находились в стадии ремиссии, у 7 (19,4%) — имело место обостре-

ние заболевания. Терапию препаратами, изменяющими течение РС, получали 30 (83,3%) пациентов [16 – высокодозные интерфероны β (ИФНβ) и 14 – глатирамера ацетат], не получали – 6 (16,7%). У 18 (50,0%) больных имела место реактивация персистирующей герпес-вирусной инфекции (ПГВИ).

Группу пациентов с ХНБ составил 21 больной (четыре мужчины и 17 женщин) в возрасте 59 [52; 67] лет с длительностью заболевания 2,5 [1,0; 4,0] года. Возраст пациентов данной группы был значимо больше ( $p < 0,001$ ), а длительность болезни, напротив, значимо меньше ( $p < 0,001$ ), чем при ремиттирующем РС. Диагноз ХНБ был поставлен на основании анамнестических, клинико-лабораторных данных и результатов специфической серологической диагностики, выявления методом иммуноферментного анализа специфических иммуноглобулинов (IgM и IgG) к антигенным структурам *B. burgdorferi* (тест-системы «Вектор Бест») и подтвержден методом иммуноблота. Все пациенты с ХНБ были обследованы после проведения курса антибактериальной терапии в эффективных дозах.

В качестве контроля обследовано 18 практически здоровых доноров, без хронических неврологических заболеваний и соматической патологии в стадии обострения. Всем проводился стандартный неврологический осмотр и тщательный сбор анамнеза с целью исключения заболеваний, способных повлиять на результаты обследования.

Концентрацию 15 цитокинов в сыворотке крови: интерлейкина 1β (ИЛ1β), ИЛ4, ИЛ6, ИЛ10, ИЛ17А, ИЛ17F, ИЛ21, ИЛ22, ИЛ23, ИЛ25, ИЛ31, ИЛ33, ИФНγ, фактора некроза опухоли α (ФНОα), растворимого CD40-лиганда (sCD40L) – определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе BioPlex™ 200 System (Bio-Rad, США) с использованием реагентов производства Bio-Rad (США) в лаборатории НИИ трансляционной медицины Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Закономерности продукции цитокинов в данной группе больных РС, в сравнении с контролем, были описаны нами ранее [21].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использова-

ли критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела–Уоллиса (для независимых групп). Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили], среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). Для сравнения выборок по качественному признаку и при оценке долей встречаемости признака использовался точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** У больных ХНБ уровни ИЛ6, ИЛ22, ФНОα и sCD40L были значимо ниже, чем у доноров ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ ), а уровни ИЛ10, ИЛ17А, ИЛ23, ИЛ31, ИЛ33 не отличались от контроля (табл. 1). Концентрация ИЛ1β, ИЛ4, ИЛ17F, ИЛ21, ИЛ25 и ИФНγ у больных ХНБ была ниже предела чувствительности измерения этих аналитов.

При сравнении значений цитокинов между группами больных РС и ХНБ выявлены следующие закономер-

Таблица 1. Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных РС, ХНБ и здоровых доноров, пг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]

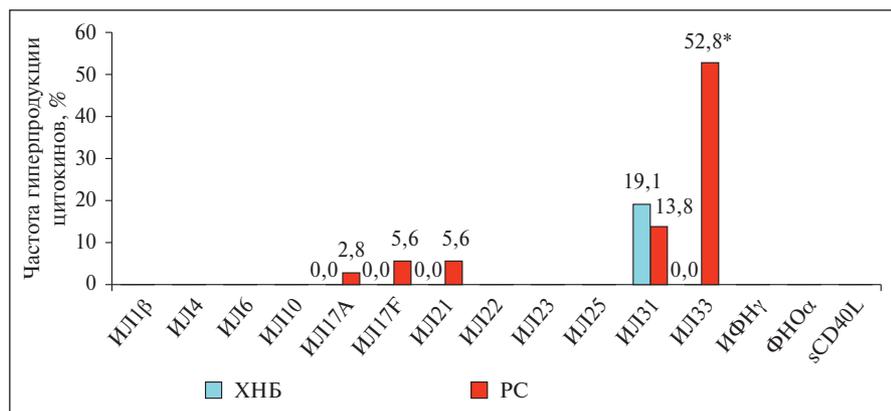
Table 1. Concentration of cytokines in the blood serum of patients with MS, CNB and donors, pg/ml, Me [25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup> percentile]

Цитокин	Группа			p
	контроль (n=18) 1	РС (n=36) 2	ХНБ (n=21) 3	
ИЛ1β	1,45 [0,16; 2,18]	0,04 [0,00; 0,08]	0,00 [0,00; 0,00]	$p_{1-2} < 0,001$
ИЛ4	0,01 [0; 73; 3,24]	4,43 [2,22; 10,95]	0,00 [0,00; 0,00]	н/з
ИЛ6	1,36 [0,27; 3,68]	0,59 [0,30; 1,07]	0,33 [0,10; 0,43]	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$
ИЛ10	0,01 [0,00; 0,01]	2,03 [0,90; 2,73]	0,01 [0,00; 0,24]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
ИЛ17А	0,58 [0,00; 1,74]	0,57 [0,28; 0,89]	0,11 [0,00; 0,17]	$p_{2-3} < 0,001$
ИЛ17F	6,76 [4,02; 10,6]	0,01 [0,00; 0,78]	0,00 [0,00; 0,00]	$p_{1-2} < 0,05$
ИЛ21	0,01 [0,00; 0,49]	0,01 [0,00; 0,01]	0,00 [0,00; 0,00]	н/з
ИЛ22	47,43 [38,42; 72,64]	0,01 [0,00; 0,32]	0,01 [0,00; 0,14]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
ИЛ23	80,11 [0,00; 114,44]	2,94 [0,00; 8,81]	9,2 [6,87; 12,45]	$p_{2-3} < 0,01$
ИЛ25	13,73 [6,1; 28,99]	0,11 [0,00; 0,32]	0,00 [0,00; 0,00]	$p_{1-2} < 0,001$
ИЛ31	6,28 [2,87; 8,62]	6,33 [3,85; 10,37]	0,01 [0,00; 12,74]	$p_{2-3} < 0,05$
ИЛ33	0,52 [0,17; 0,78]	4,32 [1,40; 7,49]	0,01 [0,00; 0,74]	$p_{2-3} < 0,001$
ИФНγ	0,45 [0,00; 5,33]	0,49 [0,49; 1,36]	0,00 [0,00; 0,00]	н/з
ФНОα	17,38 [13,65; 31,61]	0,53 [0,45; 1,04]	0,20 [0,09; 0,37]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
sCD40L	110,81 [83,58; 122,55]	76,77 [36,82; 115,04]	7,03 [2,86; 43,86]	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$

**Примечание.** н/з – различия между группами статистически не значимы.

ности. У пациентов с РС концентрации ИЛ6, ИЛ10, ИЛ17А, ИЛ31, ИЛ33, ФНО $\alpha$  и sCD40L были значимо выше, чем при ХНБ ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ ). При ХНБ, напротив, уровень ИЛ23 был значимо выше, чем при РС

( $p < 0,01$ ). Концентрации ИЛ22 не различались между группами. Сравнительный анализ концентраций ИЛ1 $\beta$ , ИЛ4, ИЛ17F, ИЛ21, ИЛ25 и ИФН $\gamma$  у больных РС и ХНБ не проводился.



Частота встречаемости гиперпродукции цитокинов у пациентов с РС и ХНБ, %.

\* –  $p < 0,001$

Frequency (%) of cytokine hyperproduction in patients with MS and CNB, %.

\* –  $p < 0,001$

Таблица 2. Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных РС с наличием или отсутствием реактивации ПГВИ и ХНБ, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Table 2. Concentration of cytokines in the blood serum of patients with MS with or without reactivation PHVI and HCN, pg/ml, Me [25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup> percentile]

Цитокины	Группа		ХНБ (n=21)
	РС с клиническими проявлениями ПГВИ (n=18)	РС без клинических проявлений ПГВИ (n=18)	
ИЛ1 $\beta$	0,05 [0,01; 0,08]	0,01 [0,00; 0,05]	0,00 [0,00; 0,00]
ИЛ4	4,88 [2,35; 0,05]	2,66 [1,75; 6,04]	0,00 [0,00; 0,00]
ИЛ6	0,78 [0,30; 1,55]**	0,44 [0,30; 0,74]*	0,33 [0,10; 0,43]
ИЛ10	2,73 [1,80; 2,73]***	1,50 [0,60; 2,26]***	0,01 [0,00; 0,24]
ИЛ17А	0,75 [0,42; 0,99]***	0,50 [0,14; 0,57]***	0,11 [0,00; 0,17]
ИЛ17 F	0,16 [0,00; 0,93]	0,01 [0,00; 0,01]	0,00 [0,00; 0,00]
ИЛ21	0,01 [0,00; 2,37]	0,01 [0,00; 0,01]	0,00 [0,00; 0,00]
ИЛ22	0,32 [0,00; 0,63]	0,01 [0,00; 0,32]	0,01 [0,00; 0,14]
ИЛ23	8,80 [0,00; 11,72]**	1,10 [0,00; 5,87]***	9,2 [6,87; 12,45]
ИЛ25	0,27 [0,11; 0,53]	0,11 [0,00; 0,21]	0,00 [0,00; 0,00]
ИЛ31	6,95 [5,09; 9,43]	6,33 [3,00; 13,78]	0,01 [0,00; 12,74]
ИЛ33	6,26 [3,63; 9,96]***	2,37 [1,12; 5,02]***	0,01 [0,00; 0,74]
ИФН $\gamma$	0,74 [0,49; 1,48]	0,49 [0,49; 0,99]	0,00 [0,00; 0,00]
ФНО $\alpha$	0,56 [0,44; 1,06]***	0,52 [0,45; 0,74]***	0,20 [0,09; 0,37]
sCD40L	76,77 [34,36; 110,35]**	74,66 [39,5; 127,72]**	7,03 [2,86; 43,86]

Примечание. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с группой ХНБ.

У больных РС, по сравнению с пациентами с ХНБ, значимо чаще встречались высокие значения ( $M + 3\sigma$  в группе контроля) ИЛ33 (соответственно в 52,8 и 0,0% случаев;  $p < 0,001$ ; см. рисунок). При РС также регистрировалась гиперпродукция ИЛ17А (2,8%), ИЛ17F (5,6%) и ИЛ21 (5,6%), всегда совместно с ИЛ33. Высокие значения ИЛ31 отмечены у 5 (13,8%) больных РС, в 4 (75%) случаях – вместе с ИЛ33. При ХНБ обнаружено только изолированное повышение концентрации ИЛ31 – у 4 (19,4%) пациентов. Уровень других цитокинов при РС и ХНБ не превышал верхнюю границу нормы ни в одном случае.

Проведен сравнительный анализ уровней исследуемых цитокинов (табл. 2).

В обеих группах пациентов РС, с реактивацией ПГВИ и без таковой, концентрации ИЛ6, ИЛ10, ИЛ17А, ИЛ31, ИЛ33, ФНО $\alpha$  и sCD40L были значимо выше, чем при ХНБ ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ ). При этом наибольшие различия с нейроборрелиозом были получены для группы больных с реактивацией ПГВИ.

Напротив, при ХНБ уровень ИЛ23 был значимо выше, чем при РС, и особенно значимо – в сравнении с пациентами без реактивации ПГВИ ( $p < 0,001$ ). Концентрация ИЛ22 не различалась между группами. Сравнительный анализ для ИЛ1 $\beta$ , ИЛ4, ИЛ17F, ИЛ21, ИЛ25 и ИФН $\gamma$  не проводился.

**Обсуждение.** В настоящей работе мы провели исследование методом мультиплексного анализа 15 цитокинов у больных РС и ХНБ. Закономерности продукции цитокинов данной группы у больных РС в сравнении с контролем были описаны нами ранее [21]. Так, у пациентов с РС, в сравнении с донорами, выявлено значимое увеличение концентрации ИЛ10, ИЛ33 и снижение – ИЛ1 $\beta$ , ИЛ17F, ИЛ22, ИЛ25 и ФНО $\alpha$ .

При ХНБ, как и при РС, значения ИЛ22 и ФНО $\alpha$  были значимо ниже, чем у доноров. При нейроборрелиозе, в отличие от РС, выявлены также низкие концентрации ИЛ6 и sCD40L, а уровни ИЛ10, ИЛ17А

и ИЛ33 не отличались от контроля. По данным T. Segar и соавт. [22], низкие концентрации ИЛ10 в сыворотке крови обнаружены при клинически активном нейроборрелиозе. Кроме того, при ХНБ концентрация других цитокинов — ИЛ1 $\beta$ , ИЛ4, ИЛ17F, ИЛ21, ИЛ25 и ИФН $\gamma$  — была ниже предела чувствительности измерения. Низкие значения ИЛ6, ИФН $\gamma$  и ФНО $\alpha$  в сыворотке крови у больных нейроборрелиозом до и через 3 мес после начала антибактериальной терапии отмечены в работе S.A. Hernandez и соавт. [23]. Эти результаты в определенной мере отличаются от данных, полученных другими исследователями, которые выявили у пациентов в острой стадии нейроборрелиоза, в сравнении с донорами, высокие концентрации ИЛ1 $\beta$ , ИЛ4, ИЛ6, ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$  [22], а также ИЛ17A и ИЛ17F [16, 20].

Нами при сравнении продукции цитокинов между группами пациентов с РС и ХНБ выявлены определенные различия. Так, при РС концентрации ИЛ6, ИЛ10, ИЛ17A, ИЛ31, ИЛ33, ФНО $\alpha$  и sCD40L были значимо выше, чем при ХНБ. Кроме того, у больных РС, по сравнению с ХНБ, значимо чаще встречались высокие значения ИЛ33. Одновременно с увеличением последнего, как правило, регистрировалась гиперпродукция ИЛ17A, ИЛ17F, ИЛ21 и ИЛ31. Однако у пациентов с ХНБ обнаружено только изолированное повышение ИЛ31. При РС повышение концентраций ИЛ6, ИЛ10, ИЛ17A, ИЛ31, ИЛ33, ФНО $\alpha$  отмечают и другие исследователи [24–26]. В отличие от наших данных по хроническому нейроборрелиозу, в острую стадию Лайм-боррелиоза наблюдается повышение уровня и ИЛ33 [27, 28].

У наших больных ХНБ, в сравнении с пациентами с РС, уровень ИЛ23 был значимо выше. При нейроборрелиозе увеличение концентрации ИЛ23 в сыворотке крови также имело место в ряде исследований [23, 29]. Однако, по данным E.A. Eckman и соавт. [20], ИЛ23 не выявлялся в сыворотке крови большинства пациентов с нейроборрелиозом.

Известно, что одним из триггерных факторов развития РС является герпес-вирусная инфекция. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что в обеих группах больных РС, с реактивацией ПГВИ и без нее, концентрации ИЛ6, ИЛ10, ИЛ17A, ИЛ31, ИЛ33, ФНО $\alpha$  и sCD40L были значимо выше, чем при ХНБ. При этом наибольшие различия с нейроборрелиозом были получены для группы пациентов именно с реактивацией ПГВИ. При ХНБ, напротив, уровень ИЛ23 был значимо выше, чем при РС, и особенно значимо — в сравнении с пациентами без реактивации ПГВИ. Ранее нами также была установлена связь между наличием реактивации ПГВИ у больных РС и повышением уровней ИЛ1 $\beta$ , ИЛ23, ИЛ33, а также высокими значениями последнего в сыворотке крови [21].

Как при герпес-вирусной инфекции, так и при инфекции *B. burgdorferi*, в ответ на заражение развивается комплекс взаимосвязанных между собой реакций, включающих эффекторные компоненты врожденной и приобретенной иммунной защиты, направленные на ограничение нагрузки патогенов, минимизацию повреждения тканей и предотвращение последующего повторного заражения [30]. На ранней воспалительной стадии РС и нейроборрелиоза В- и Т-клетки играют важную роль [14, 30].

Продукция провоспалительных цитокинов дендритными клетками, макрофагами является неотъемлемой частью этого процесса, направленного на усиление врожденного и активацию приобретенного иммунного ответа [30]. Для предотвращения чрезмерного повреждения тканей и уменьшения выраженности воспалительных реакций при активации врожденного иммунного ответа на патоген вырабатываются противовоспалительные цитокины, среди которых одним из основных является ИЛ10 [30, 31]. Он, как правило, синтезируется в более поздние сроки инфекции.

Однако, несмотря на существующую иммунную защиту, вирусы и микроорганизмы в процессе эволюции разработали механизмы, обеспечивающие их адаптацию и выживание в организме, часть из них связаны с ИЛ10. Они заключаются в индукции синтеза ИЛ10 в более ранние сроки развития инфекции или кодировании синтеза его гомолога. Полагают, что любой из этих механизмов может преждевременно подавлять воспалительные/иммунные реакции, необходимые для эффективного устранения инфекции [30]. Данные кинетического анализа продукции ИЛ10 показали, что в ответ на *B. burgdorferi* он вырабатывается раньше, чем начинается синтез провоспалительных цитокинов, и коррелирует с преждевременным подавлением воспалительных реакций [32, 33]. Установлено, что *B. burgdorferi* или ее липопротеины могут индуцировать экспрессию супрессоров белков передачи сигналов цитокинов SOCS1, SOCS3 и таким образом также контролировать воспаление посредством механизмов, независимых от ИЛ10 [34]. Кроме того, *B. burgdorferi* стимулирует синтез гомологов ИЛ10 в организме хозяев-млекопитающих [30]. Продукция белка вирусного гомолога человеческого ИЛ10 крайне характерна для инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, которой придается основная роль в этиологии РС [35].

ИЛ23 играет важную роль при боррелиозе и инфекции ВПГ при РС, что отмечено и нами. Он индуцирует пролиферацию Т-клеток памяти, стимулирует выработку ИЛ17 НК-клетками, способствует привлечению нейтрофилов в очаг воспаления и локальному синтезу провоспалительных цитокинов ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6 и ФНО $\alpha$  [36, 37].

На наш взгляд, превалирование продукции ИЛ33 при РС в основном обусловлено реактивацией ПГВИ в результате процессов некроза или некроптоза клеток [38, 39], характерных для инфекции ВПГ [40], которые, по-видимому, являются менее значимыми в патогенезе ХНБ.

Выявленные нами различия в продукции цитокинов при РС и ХНБ, вероятно, отражают характерные особенности иммунопатогенеза заболеваний и иммунный ответ на инфекционные агенты при каждом из них. При РС инфицирование вирусом Эпштейна–Барр ассоциируется с повышением ИЛ10, а реактивация ВПГ 1-го и 2-го типа или вируса ветряной оспы — с увеличением уровней ИЛ1 $\beta$ , ИЛ23, ИЛ33.

Эти данные позволяют обсуждать существование субтипа заболевания, ассоциированного с вирусами и нарушением продукции ИФН типа I [14]. При ремиттирующем РС практически у половины пациентов в мононуклеарах периферической крови обнаружена повышенная экспрессия спектра генов, участвующих в иммунной защите, сигнатура которого была сопоставима с ответом на

вирусные инфекции [41]. Авторы полагают, что данная транскрипционная подпись отражает гетерогенность РС и определяет субпопуляцию пациентов, у которых активируется программа иммунной защиты, характерная для вирусной инвазии. Этим обусловлена связь между вирусами и РС.

При нейроборрелиозе обнаружены подавление синтеза ИФН $\gamma$  [42] и иммуногенетическая основа восприимчивости к Лайм-боррелиозу [43]. Так, при проведении полногеномного скрининга при этом заболевании был выявлен значимый генетический вариант полиморфизмов гена *SCGB1D2* [43]. Обнаружено, что увеличение экспрессии генов *KCTD20* и *ETV7*, с последующим усилением пути mTOR, индуцированного *B. burgdorferi*, связано с повышенной восприимчивостью к этому заболеванию. Это обусловлено влиянием данных генов на продукцию определенных цитокинов и выработку антител против боррелий.

У пациентов с Лайм-боррелиозом протективный вариант связан с низким уровнем ИЛ10, повышенной концентрацией ИЛ6 и высоким уровнем антител к *B. burgdorferi*. При повышении концентрации ИЛ10, напротив, наблюдалось снижение уровня антител к *B. burgdorferi*, что может сопровождаться нарушением бактериального клиренса [43].

В целом, иммунный ответ на герпес-вирусную инфекцию при РС и *B. burgdorferi* при ХНБ включает в себя множество типов клеток, растворимых молекул и варьирует в зависимости от системы органов, пораженных каждым из патогенов. Применение новых технологий, основанных на транскриптомике отдельных клеток, протеомике и метаболомике, приведет к лучшему пониманию регуляции иммунного ответа при инфекциях [19], вызывающих хроническое поражение нервной системы, и ускорит разработку его биомаркеров на ранней, диссеминированной и хронической стадиях Лайм-боррелиоза.

**Заключение.** У больных РС и ХНБ отмечаются существенные различия в продукции про- и противовоспалительных цитокинов, обусловленные различными этиологическими факторами и особенностями иммунного ответа при этих заболеваниях. Для РС, на фоне повышения ИЛ10, характерно одновременное увеличение в сыворотке крови уровней ИЛ6, ИЛ17А, ИЛ31, ИЛ33, ФНО $\alpha$  и sCD40L, а при ХНБ, при низкой концентрации ИЛ10 и большинства указанных выше провоспалительных цитокинов, регистрируются высокие значения ИЛ23 и изолированное повышение содержания ИЛ31. Выявленные различия могут найти практическое применение при проведении дифференциальной диагностики между этими заболеваниями.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойко АН, Гусев ЕИ. 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. doi: 10.17116/jnevro20171172292-106 [Boyko AN, Gusev EI. Current algorithms of diagnosis and treatment of multiple sclerosis based on the individual assessment of the patient. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(2-2):92-106. doi: 10.17116/jnevro20171172292-106 (In Russ.)].
2. Спири́н НН, Баранова НС, Фадеева ОА и др. Дифференциальная диагностика поздних форм нейроборрелиоза с поражением центральной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2012;112(9-2):34-9. [Spirin NN, Baranova NS, Fadeeva OA, et al. Differential diagnosis of late-stage neuroborreliosis with affection of the central nervous system. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012;112(9-2):34-9 (In Russ.)].
3. Koedel U, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2017 Feb;30(1):101-7. doi: 10.1097/QCO.0000000000000332
4. Halperin JJ. A Neurologist's View of Lyme Disease and Other Tick-Borne Infections. *Semin Neurol.* 2019 Aug;39(4):440-7. doi: 10.1055/s-0039-1692143. Epub 2019 Sep 18.
5. Баранова НС, Спири́н НН, Овсянникова ЛА и др. Поражение нервной системы при Лайм-боррелиозе. *Терапия.* 2021;(5):51-9. doi: 10.18565/therapy.2021.5.51-59 [Baranova NS, Spirin NN, Ovsyannikova LA, et al. Nervous system damage in Lyme borreliosis. *Terapiya = Therapy.* 2021;(5):51-9. doi: 10.18565/therapy.2021.5.51-59 (In Russ.)].
6. Чуприна ЛА, Пилипенко ЕБ, Вербенко ПС. Аспекты дифференциальной диагностики Лайм-боррелиозного энцефалита и рассеянного склероза. Описание клинического случая. *Таврический медико-биологический вестник.* 2022;25(4):55-61. doi: 10.29039/2070-8092-2022-25-4-55-61 [Chuprina LA, Pilipenko EB, Verbenko PS. Aspects of differential diagnosis of Lyme-borreliosis encephalitis and multiple sclerosis. Description of a clinical case. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik.* 2022;25(4):55-61. doi: 10.29039/2070-8092-2022-25-4-55-61 (In Russ.)].
7. Попова ЕВ, Бойко АН, Хачанова НВ, Шаранова СН. Вирус Эпштейна–Барр в патогенезе рассеянного склероза (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2014;114(2-2):29-34. [Popova EV, Boyko AN, Khachanova NV, Sharanova SN. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of multiple sclerosis (a review). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014;114(2-2):29-34 (In Russ.)].
8. Attfeld KE, Jensen LT, Kaufmann M, et al. The immunology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2022 Dec;22(12):734-50. doi: 10.1038/s41577-022-00718-z. Epub 2022 May 4.
9. Bjernevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science.* 2022 Jan 21;375(6578):296-301. doi: 10.1126/science.abj8222. Epub 2022 Jan 13.
10. Engdahl E, Gustafsson R, Huang J, et al. Increased Serological Response Against Human Herpesvirus 6A Is Associated With Risk for Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2019 Nov 26;10:2715. doi: 10.3389/fimmu.2019.02715
11. Pietropaolo V, Fioriti D, Mischitelli M, et al. Detection of human herpesviruses and polyomaviruses DNA in a group of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *New Microbiol.* 2005 Jul;28(3):199-203.
12. Sotelo J, Ordóñez G, Pineda B, Flores J. The participation of varicella zoster virus in relapses of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014 Apr;119:44-8. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.12.020. Epub 2014 Jan 10.

13. Ramesh G, Didier PJ, England JD, et al. Inflammation in the pathogenesis of Lyme neuroborreliosis. *Am J Pathol*. 2015 May;185(5):1344-60. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.01.024. Epub 2015 Apr 16.
14. Cheng X, Meng X, Chen R, et al. The molecular subtypes of autoimmune diseases. *Comput Struct Biotechnol J*. 2024 Mar 28;23:1348-63. doi: 10.1016/j.csbj.2024.03.026
15. Lee YE, Lee SH, Kim WU. Cytokines, Vascular Endothelial Growth Factors, and PIGF in Autoimmunity: Insights From Rheumatoid Arthritis to Multiple Sclerosis. *Immune Netw*. 2024 Feb 16;24(1):e10. doi: 10.4110/in.2024.24.e10
16. Ogrinc K, Hernandez SA, Korva M, et al. Unique Clinical, Immune, and Genetic Signature in Patients with Borreliar Meningoradiculoneuritis. *Emerg Infect Dis*. 2022 Apr;28(4):766-76. doi: 10.3201/eid2804.211831
17. Gyntheren RMM, Orbaek M, Mens H, et al. Exploration of the induced cytokine responses in European Lyme neuroborreliosis: A longitudinal cohort study. *Ticks Tick Borne Dis*. 2023 Jan;14(1):102057. doi: 10.1016/j.ttbdis.2022.102057. Epub 2022 Oct 21.
18. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, et al. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Adv Sci (Weinh)*. 2021 Aug;8(15):e2004433. doi: 10.1002/advs.202004433. Epub 2021 Jun 10.
19. Badawi A. The Potential of Omics Technologies in Lyme Disease Biomarker Discovery and Early Detection. *Infect Dis Ther*. 2017 Mar;6(1):85-102. doi: 10.1007/s40121-016-0138-6. Epub 2016 Nov 29.
20. Eckman EA, Pacheco-Quinto J, Herdt AR, Halperin JJ. Neuroimmunomodulators in Neuroborreliosis and Lyme Encephalopathy. *Clin Infect Dis*. 2018 Jun 18;67(11):80-8. doi: 10.1093/cid/ciy019
21. Баранова НС, Грись МС, Баранов АА и др. Клиническое значение определения цитокинов у пациентов с рассеянным склерозом и взаимосвязь с герпетической инфекцией. *Вестник РГМУ*. 2023;(4):51-65. doi: 10.24075/brsmu.2023.032 [Baranova NS, Gris MS, Baranov AA, et al. Clinical significance of cytokine counting in patients with multiple sclerosis and its relationship with herpetic infection. *Vestnik RGMU = Bulletin of RSMU*. 2023;(4):51-65. doi: 10.24075/brsmu.2023.032 (In Russ.)].
22. Cerar T, Ogrinc K, Lotric-Furlan S, et al. Diagnostic value of cytokines and chemokines in Lyme neuroborreliosis. *Clin Vaccine Immunol*. 2013 Oct;20(10):1578-84. doi: 10.1128/CI.00353-13. Epub 2013 Aug 14.
23. Hernandez SA, Ogrinc K, Korva M, et al. Association of Persistent Symptoms after Lyme Neuroborreliosis and Increased Levels of Interferon- $\alpha$  in Blood. *Emerg Infect Dis*. 2023 Jun;29(6):1091-101. doi: 10.3201/eid2906.221685
24. Christophi GP, Gruber RC, Panos M, et al. Interleukin-33 upregulation in peripheral leukocytes and CNS of multiple sclerosis patients. *Clin Immunol*. 2012 Mar;142(3):308-19. doi: 10.1016/j.clim.2011.11.007. Epub 2011 Dec 2.
25. D'Ambrosio A, Pontecorvo S, Colasanti T, et al. Peripheral blood biomarkers in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2015 Dec;14(12):1097-110. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.014. Epub 2015 Jul 28.
26. Melamud MM, Ermakov EA, Boiko AS, et al. Multiplex Analysis of Serum Cytokine Profiles in Systemic Lupus Erythematosus and Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 10;23(22):13829. doi: 10.3390/ijms232213829
27. Soloski MJ, Crowder LA, Lahey LJ, et al. Serum inflammatory mediators as markers of human Lyme disease activity. *PLoS One*. 2014 Apr 16;9(4):e93243. doi: 10.1371/journal.pone.0093243
28. Бондаренко АЛ, Карань ЛС, Любезнова ОН, Сапожникова ВВ. Комплексная характеристика клинико-лабораторных показателей, концентрации IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 и специфических антител у пациентов с эритемной формой иксодового клещевого боррелиоза. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;8(2):55-61. [Bondarenko AL, Karan LS, Lubeznova ON, Sapozhnikova VV. Complex characterization of clinical and laboratory parameters, IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 concentrations and specific antibodies in patients with erythematous form of ixodes tick-borreliosis. *RMJ. Medical Review*. 2018;8(2):55-61 (In Russ.)].
29. Strle K, Stupica D, Drouin EE, et al. Elevated levels of IL-23 in a subset of patients with post-Lyme disease symptoms following erythema migrans. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):372-80. doi: 10.1093/cid/cit735. Epub 2013 Nov 11.
30. Bockenstedt LK, Wooten RM, Baumgarth N. Immune Response to Borrelia: Lessons from Lyme Disease Spirochetes. *Curr Issues Mol Biol*. 2021;42:145-90. doi: 10.21775/cimb.042.145. Epub 2020 Dec 8.
31. Rojas JM, Avia M, Martin V, Sevilla N. IL-10: A Multifunctional Cytokine in Viral Infections. *J Immunol Res*. 2017;2017:6104054. doi: 10.1155/2017/6104054. Epub 2017 Feb 20.
32. Lazarus JJ, Kay MA, McCarter AL, Wooten RM. Viable Borrelia burgdorferi enhances interleukin-10 production and suppresses activation of murine macrophages. *Infect Immun*. 2008 Mar;76(3):1153-62. doi: 10.1128/IAI.01404-07. Epub 2007 Dec 17.
33. Chung Y, Zhang N, Wooten RM. Borrelia burgdorferi elicited-IL-10 suppresses the production of inflammatory mediators, phagocytosis, and expression of co-stimulatory receptors by murine macrophages and/or dendritic cells. *PLoS One*. 2013 Dec 19;8(12):e84980. doi: 10.1371/journal.pone.0084980. Erratum in: *PLoS One*. 2014;9(1). doi: 10.1371/annotation/2ce59bc4-fcf0-498f-86f0-376432428bf4. Erratum in: *PLoS One*. 2014;9(1). doi: 10.1371/annotation/680090aa-3e1b-4135-94d6-8082c09180d4
34. Dennis VA, Jefferson A, Singh SR, et al. Interleukin-10 anti-inflammatory response to Borrelia burgdorferi, the agent of Lyme disease: a possible role for suppressors of cytokine signaling 1 and 3. *Infect Immun*. 2006 Oct;74(10):5780-9. doi: 10.1128/IAI.00678-06
35. Schönrich G, Abdelaziz MO, Raftery MJ. Epstein-Barr virus, interleukin-10 and multiple sclerosis: A menage a trois. *Front Immunol*. 2022 Oct 7;13:1028972. doi: 10.3389/fimmu.2022.1028972
36. Watford WT, Moriguchi M, Morinobu A, O'Shea JJ. The biology of IL-12: coordinating innate and adaptive immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003 Oct;14(5):361-8. doi: 10.1016/s1359-6101(03)00043-1
37. Broberg EK, Setälä N, Erälä J, et al. Herpes simplex virus type 1 infection induces upregulation of interleukin-23 (p19) mRNA expression in trigeminal ganglia of BALB/c mice. *J Interferon Cytokine Res*. 2002 Jun;22(6):641-51. doi: 10.1089/10799900260100123
38. Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunol Rev*. 2018 Jan;281(1):154-68. doi: 10.1111/imr.12619
39. Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol*. 2021 May;18(5):1106-21. doi: 10.1038/s41423-020-00630-3. Epub 2021 Mar 30.
40. Verzosa AL, McGeever LA, Bhark SJ, et al. Herpes Simplex Virus 1 Infection of Neuronal and Non-Neuronal Cells Elicits Specific Innate Immune Responses and Immune Evasion Mechanisms. *Front Immunol*. 2021 May 31;12:644664. doi: 10.3389/fimmu.2021.644664
41. Van Baarsen LG, van der Pouw Kraan TC, Kragt JJ, et al. A subtype of multiple sclerosis defined by an activated immune defense program. *Genes Immun*. 2006 Sep;7(6):522-31. doi: 10.1038/sj.gene.6364324. Epub 2006 Jul 13.
42. Van de Schoor FR, Vrijmoeth HD, Brouwer MAE, et al. Borrelia burgdorferi Is a Poor Inducer of Gamma Interferon: Amplification Induced by Interleukin-12. *Infect Immun*. 2022 Mar 17;90(3):e0055821. doi: 10.1128/iai.00558-21. Epub 2022 Feb 7.
43. Vrijmoeth HD, Ursinus J, Botey-Bataller J, et al. Genome-wide analyses in Lyme borreliosis: identification of a genetic variant associated with disease susceptibility and its immunological implications. *BMC Infect Dis*. 2024 Mar 21;24(1):337. doi: 10.1186/s12879-024-09217-z

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
17.04.2024/10.06.2024/11.06.2024

### **Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement**

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям) в рамках программы «УМНИК: Участник молодежного научно-инновационного конкурса» (договоры № 3560ГУ1/2014 от 23.09.2014, № 8815ГУ2/2015 от 17.12.2015). Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The work was carried out with the financial support of the Federal State Budgetary Institution “Fund for Support of Small Innovative Enterprises in the Scientific and Technical Sphere” (Innovation Support Fund) within the framework of the program “UMNIK: Participants of the Scientific and Innovative Youth Competition” (contract No. 3560GU1/2014 dated 23.09.2014, № 8815GU2/2015 dated 17.12.2015). The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Баранова Н.С. <https://orcid.org/0000-0003-1745-5354>  
Овсянникова Л.А. <https://orcid.org/0000-0001-7829-8335>  
Остапенко Я.С. <https://orcid.org/0009-0005-0835-3286>  
Спирин Н.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9078-589X>  
Баранов А.А. <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>  
Грись М.С. <https://orcid.org/0000-0002-6743-7368>  
Артюхов А.С. <https://orcid.org/0000-0001-7180-1778>  
Манякина Ю.В. <https://orcid.org/0009-0008-2729-5976>

# Заболевания спектра оптиконевромиелита у детей



Ахметгалеева Н.Ф.<sup>1,2</sup>, Симанив Т.О.<sup>3</sup>, Яушева Э.М.<sup>1</sup>,  
Саитова Я.А.<sup>2</sup>, Лютов О.В.<sup>2</sup>, Кутлубаев М.А.<sup>2</sup>, Бахтиярова К.З.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; <sup>3</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва  
<sup>1</sup>Россия, 450106, Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98; <sup>2</sup>Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3;  
<sup>3</sup>Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

В последние десятилетия наблюдается быстрый рост распространенности демиелинизирующих заболеваний среди педиатрических пациентов. В связи с этим возрастает необходимость изучения данной патологии у детей для своевременного установления диагноза и раннего назначения высокоэффективного патогенетического лечения. Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) представляют собой группу тяжелых демиелинизирующих заболеваний, объединенных единым патогенетическим механизмом и поражающих в первую очередь зрительные нервы и спинной мозг. В обзоре представлены основные клинико-эпидемиологические характеристики ЗСОНМ в педиатрической популяции. Подробно освещены вопросы патогенеза, в основе которого лежит выработка антител к аквапорину-4, и потенциальных терапевтических мишеней. Разбираются диагностические критерии и лежащие в их основе клинические проявления, а также их особенности в детском возрасте. Представлен дифференциально-диагностический ряд наиболее часто встречающихся состояний, с которыми в первую очередь необходимо дифференцировать ЗСОНМ у детей. Особое внимание уделено патогенетическому лечению обострений и таргетной терапии для предупреждения обострений, которая относительно недавно продемонстрировала эффективность и была одобрена к применению у пациентов детского возраста.

**Ключевые слова:** оптиконевромиелит; заболевания спектра оптиконевромиелита; аквапорин-4; дети, дифференциальная диагностика; лечение.

**Контакты:** Наиля Фанильевна Ахметгалеева; [nailya\\_9292@list.ru](mailto:nailya_9292@list.ru)

**Для ссылки:** Ахметгалеева НФ, Симанив ТО, Яушева ЭМ, Саитова ЯА, Лютов ОВ, Кутлубаев МА, Бахтиярова КЗ. Заболевания спектра оптиконевромиелита у детей. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 2):65–73.  
**DOI:** 10.14412/2074-2711-2024-2S-65-73

## Neuromyelitis optica spectrum disorders in children

Akhmetgaleeva N.F.<sup>1,2</sup>, Simaniv T.O.<sup>3</sup>, Yausheva E.M.<sup>1</sup>, Saitova Ya.A.<sup>2</sup>, Lyutov O.V.<sup>2</sup>, Kutlubayev M.A.<sup>2</sup>, Bakhtiyarova K.Z.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Children's Clinical Hospital, Ufa; <sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; <sup>3</sup>Research Center of Neurology, Moscow  
<sup>1</sup>98, Stepana Kuvykina St., Ufa 450106, Russia; <sup>2</sup>3, Lenina St., Ufa 450008, Russia;  
<sup>3</sup>80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

In recent decades, the prevalence of demyelinating diseases in paediatric patients has increased rapidly. In this context, there is an increasing need for the study of this pathology in children to enable timely diagnosis and early prescription of highly effective pathogenetic treatment. Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are a group of severe demyelinating disorders that are united by a single pathogenetic mechanism and primarily affection of the optic nerves and spinal cord. The review presents the main clinical and epidemiological features of NMOSD in the paediatric population. The issues of pathogenesis, which is based on the formation of antibodies against aquaporin-4, and possible therapeutic targets are discussed in detail. The diagnostic criteria and the underlying clinical manifestations as well as their characteristics in childhood are analysed. We present a differential diagnostic framework of the most common diseases, which have to be distinguished from NMOSD in children. Particular attention is paid to the pathogenetic treatment of exacerbations and targeted therapy to prevent exacerbations, which has relatively recently proven its efficacy and been approved for use in paediatric patients.

**Keywords:** neuromyelitis optica; neuromyelitis optica spectrum diseases; aquaporin-4; paediatric patients; differential diagnosis; treatment.

**Contact:** Nailiya Fanilievna Akhmetgaleeva; [nailya\\_9292@list.ru](mailto:nailya_9292@list.ru)

**For reference:** Akhmetgaleeva NF, Simaniv TO, Yausheva EM, Saitova YaA, Lyutov OV, Kutlubayev MA, Bakhtiyarova KZ. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(Suppl.2):65–73. **DOI:** 10.14412/2074-2711-2024-2S-65-73

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) – группа аутоиммунных воспалительных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) с преимущественным поражением зрительного нерва и спинного мозга

при относительной сохранности головного мозга. Большая часть всех случаев ЗСОНМ представляют собой аутоиммунную астроцитопатию, вызванную антителами к белку водных каналов аквапорину-4 (aquaporin 4, AQP4). У пациентов

с ЗСОНМ, в сыворотке которых отсутствуют антитела к AQP4, в основе патологического процесса может лежать демиелинизация, связанная с образованием антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG). Также возможны дважды серонегативные пациенты, у которых не выявляются ни антитела к AQP4, ни антитела к MOG [1].

#### Эпидемиологические особенности ЗСОНМ

Средний возраст дебюта заболевания — от 20 до 40 лет, однако встречаются случаи начала заболевания как в детском, так и в пожилом возрасте. Диапазон дебюта заболевания составляет от 3 до 80 лет. Заболеваемость и распространенность ЗСОНМ у детей мало изучены, поскольку только у 3–5 % всех пациентов заболевание дебютирует до 18 лет [2].

Заболевание распространено повсеместно, но с различной частотой в разных странах; после проведенного в 2015 г. пересмотра диагностических критериев ЗСОНМ выявляемость этой патологии возросла. На данный момент эпидемиологические исследования ЗСОНМ во многих странах не завершены до конца; известно, что в афро-карибской популяции самые высокие ежегодные показатели заболеваемости и распространенности в мире — 0,73 и 10 случаев на 100 тыс. человек соответственно. Также высока распространенность ЗСОНМ в азиатской популяции [3]. С другой стороны, в Австралии и Новой Зеландии самая низкая заболеваемость (0,037 на 100 тыс. населения) и распространенность (0,7 на 100 тыс.). В некоторых эпидемиологических исследованиях, включавших педиатрических пациентов, ежегодная заболеваемость варьировала от 0,031 до 0,06 на 100 тыс. детей, а распространенность — от 0,06 до 0,22 на 100 тыс. детей [4]. Например, в Японии частота педиатрического ЗСОНМ составила 0,06 на 100 тыс. детей. В ретроспективном исследовании населения Каталонии в Испании распространенность и заболеваемость ЗСОНМ педиатрических пациентов составили 0,22 и 0,037 на 100 тыс. детей соответственно [2]. В датском исследовании частота ЗСОНМ у детей была рассчитана как 0,31 на миллион. В тайваньском исследовании, проведенном с использованием базы данных National Health Insurance Research Database, среднегодовой показатель заболеваемости составил 1,1 на 1 млн человек [5].

В крупном исследовании, проведенном в клинике Майо (США, штат Миннесота) у педиатрических пациентов с ЗСОНМ, средний возраст при появлении симптомов составлял 12 лет (диапазон от 4 до 18 лет), преобладали девочки (88%) и пациенты со смешанным этническим происхождением [6]. В другом педиатрическом популяционном исследовании в США средний возраст пациентов при появлении симптомов составил  $10,2 \pm 4,7$  года. У пациентов моложе 11 лет соотношение девочек и мальчиков составляло 1,5:1, в то время как у пациентов старше 11 лет — 3,25:1. Что касается этнической принадлежности, 37% пациентов были афроамериканцами, 11% — азиатами и 13% — латиноамериканцами [6]. В бразильском исследовании детей с ЗСОНМ средний возраст начала заболевания составлял 13 лет (диапазон от 5 до 17 лет), соотношение девочек и мальчиков составляло 2,6:1, преобладали пациенты смешанной этнической принадлежности (европеоиды и негроиды) [7].

В Российской Федерации исследования ограничены, заболеваемость к 2021 г. составила 0,5 на 100 тыс. населения. Прогнозируемое число пациентов может составлять от 660 при низкой степени прогноза до 6179 при высокой степени прогноза [8]. Отдельный анализ подгруппы пациентов детского возраста в России не проводился, в настоящий момент в отечественной литературе представлены единичные случаи ЗСОНМ у детей [9–11].

#### Патогенетические механизмы ЗСОНМ

В основе ЗСОНМ лежит аутоиммунный процесс, начинающийся с активной продукцией специфических антител на периферии с последующим проникновением их через поврежденный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и связыванием с AQP4. AQP4 — белок, играющий ключевую роль в формировании водной поры и являющийся избирательным транспортером воды. Локализуется в различных отделах ЦНС, наиболее широко представлен в мембране астроцитарных ножек, в местах их контакта с эндотелием кровеносных сосудов. AQP4 сконцентрирован на поверхностях, контактирующих с ликвором субарахноидального пространства и желудочков мозга [12]. У AQP4-положительных пациентов AQP4-IgG проникает в ЦНС путем эндотелиального трансцитоза или в области повышенной проницаемости ГЭБ и связывается с белком AQP4. Это приводит к повреждению астроцитов, преимущественным механизмом которого служит комплемент-опосредованная цитотоксичность: активируется система комплемента, что способствует образованию мембраноатакующего комплекса, опосредующего цитотоксическое действие на астроциты путем образования пор на клеточной мембране (комплементзависимая цитотоксичность). Образовавшиеся продукты активации комплемента усиливают воспаление за счет своих хемотаксических эффектов с инфильтрацией нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов в ткани ЦНС [13]. Взаимодействие AQP4-IgG с астроцитами приводит к секреции медиаторов воспаления и окислительного стресса, что в последующем способствует пролиферации микроглии с сопутствующей инфильтрацией нейтрофилами и макрофагами. Микроглия и макрофаги экспрессируют Fc-рецепторы для связывания IgG. Связывание Fc-рецепторов с частью Fc AQP4-IgG, связанной с астроцитами, увеличивает проницаемость ГЭБ, что приводит к дегрануляции естественных клеток-киллеров и дополнительному цитотоксическому воздействию на астроциты. Последующее разрушение ГЭБ и секреция провоспалительных цитокинов [14] приводят к дальнейшему вторичному повреждению олигодендроцитов (которые не экспрессируют AQP4), вызывая демиелинизацию [15].

Одним из цитокинов, выделяемых поврежденными клетками, является интерлейкин 6 (ИЛ6) — первичный регулятор острого и хронического воспаления, способствующий возникновению и поддержанию различных аутоиммунных и воспалительных заболеваний [16]. ИЛ6 может влиять на активность заболевания при ЗСОНМ, способствуя выживанию плазмобластов, снижая целостность и функциональность ГЭБ и увеличивая дифференцировку и активацию провоспалительных Т-лимфоцитов. Производство патогенных высокоаффинных AQP4-IgG требует наличия В-клеток памяти, аутореактивных по отношению к AQP4, для последующей дифференциации в плазмобла-

сты и зрелые плазматические клетки, которые будут продуцировать AQP4-IgG, способствуя хроническому течению процесса [17]. Иммунопатогенетические механизмы серонегативных случаев гетерогенны и недостаточно изучены, диагностика данных форм требует тщательного подхода и исключения других причин заболевания [18].

У части пациентов, в сыворотке которых отсутствуют антитела к AQP4, развитие ЗСОНМ возникает вследствие повреждения MOG — специфического белка миелина ЦНС, необходимого для поддержания структуры миелина и экспрессирующегося на его внешней поверхности. В настоящее время пациентов с антителами к MOG выделяют в отдельную группу, предложены диагностические критерии заболеваний, ассоциированных с MOG [19]. Наличие антител к MOG у детей встречается в 40% случаев ЗСОНМ [20].

### Клинические проявления и диагностические критерии ЗСОНМ

Для постановки достоверного диагноза в 2015 г. Международной группой по диагностике ЗСОНМ были разработаны и предложены для клинического применения диагностические критерии.

#### Диагностические критерии для ЗСОНМ с AQP4-IgG:

1. Не менее одного основного клинического синдрома (оптический неврит, острый миелит, синдром поражения *area postrema*, острый стволовой синдром, острый диэнцефальный синдром, церебральный синдром).

2. Положительный тест на AQP4-IgG с помощью методов, использующих клеточную презентацию антигена.

3. Исключение альтернативных диагнозов.

#### Диагностические критерии для ЗСОНМ при отсутствии AQP4-IgG либо при неизвестном AQP4-IgG-статусе:

1. Не менее двух основных клинических синдромов, явившихся результатом одного или нескольких клинических обострений и соответствие дополнительным требованиям к МРТ.

2. Отрицательный тест на AQP4-IgG либо невозможность проведения теста с помощью методов, использующих клеточную презентацию антигена.

3. Исключение альтернативных диагнозов [21, 22].

Несмотря на то что большинство клинических, нейровизуализационных и лабораторных характеристик ЗСОНМ у детей аналогичны таковым у взрослых, дифференциальная диагностика у детей затруднительна в связи с более частым развитием в детском возрасте острого диссеминированного энцефаломиелита (син. острый рассеянный энцефаломиелит — ОРЭМ) и особенностями клинической картины рассеянного склероза (РС). Тем не менее новые критерии справедливы и для детей [23].

К основным **клиническим характеристикам ЗСОНМ** относятся:

1. **Поражение зрительного нерва** (односторонний или нередко одновременно двусторонний оптический неврит) с включением задних отделов зрительного нерва, также распространяющееся на хиазму и рядом расположенный гипоталамус. Оно может продолжаться несколько часов или дней. Характеризуется внезапной утратой зрения, снижением остроты зрения, болью в глазах, ухудшением восприятия цветов, светобоязнью. Оптический неврит является первым клиническим проявлением ЗСОНМ у детей более чем в по-

ловине случаев; зачастую (до 50% случаев) он бывает двусторонним [6]. В четверти случаев стойкие зрительные нарушения сохраняются у детей после первого проявления оптического неврита [24].

2. **Поражение спинного мозга:** полный, реже — парциальный поперечный миелит с двусторонними симметричными и асимметричными двигательными, чувствительными нарушениями, расстройством функций тазовых органов. В детской популяции дебют ЗСОНМ с острого миелита встречается в 30–50% случаев [25].

3. **Поражение зоны *area postrema*** — сопровождается различными проявлениями, включая некупируемую икоту, тошноту и рвоту, которые могут продолжаться от нескольких дней до нескольких недель. Их частота довольно высока — достигает 51%.

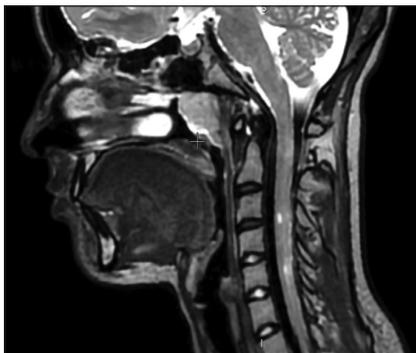
4. **Поражение ствола головного мозга.** Острый стволовой синдром представляет собой повреждение ствола головного мозга. Симптомы: нарушения со стороны глазодвигательных нервов, моторная, сенсорная и мозжечковая дисфункции. Данный синдром встречается при ЗСОНМ не так часто, но может привести к летальному исходу вследствие наличия в области ствола мозга многих жизненно важных центров. Чаще всего смерть наступает из-за респираторной и полиорганной недостаточности. Распространенность данного синдрома сопоставима среди взрослых и детей с ЗСОНМ [23].

5. **Поражение промежуточного мозга.** Диэнцефальные симптомы при оптиконевромиелите связаны с поражением таламуса, гипоталамуса или области III желудочка. Характеризуется нарколепсией (патологическая дневная сонливость с эпизодами катаплексии), гиперсомнолентностью, расстройствами пищевого поведения, гипонатриемией, гипотермией. При этом в педиатрической популяции пациентов с ЗСОНМ чаще встречаются эндокринные нарушения [26].

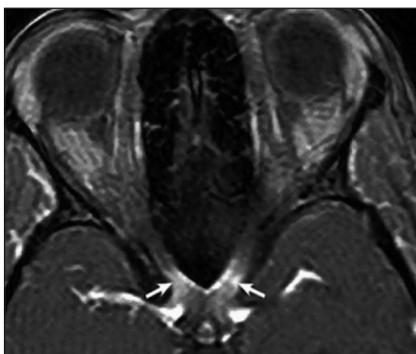
6. **Поражение полушарий головного мозга** (гемипарез, обусловленный поражением структур пирамидного пути, гемигипестезия, энцефалопатия, односторонняя гемипарезия, корковая слепота). В случае поражения больших полушарий у детей, чаще чем у взрослых, при нейровизуализации наблюдаются крупные сливные очаги (ОРЭМ-подобные) [27].

Для ЗСОНМ характерны радиологические признаки продольного распространенного поперечного миелита (обозначаемого англоязычной аббревиатурой LETM — Longitudinally Extensive Transverse Myelitis), протяженностью очага на три и более позвоночных сегмента с вовлечением центральных отделов серого вещества спинного мозга и признаками отека, а также распространение очага в шейном отделе на ствол головного мозга (рис. 1) [28]. Однако при ЗСОНМ иногда обнаруживаются и укороченные (менее трех позвоночных сегментов) очаги; причинами могут быть либо выполнение МРТ на ранней стадии развития острого миелита, когда очаг еще не полностью сформировался, либо, напротив, проведение нейровизуализации в резидуальном периоде, когда очаг из непрерывного превратился в фрагментированный [29]. LETM-очаги в детской популяции встречаются реже, чем во взрослом возрасте; данные очаги могут также наблюдаться и при ОРЭМ [30].

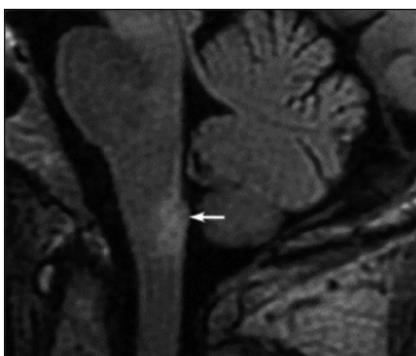
При ЗСОНМ на МРТ головного мозга обнаруживается билатеральное поражение зрительных нервов, распро-



**Рис. 1.** Острый миелит при ЗСОИМ. Очаг LETM, захватывающий шейный отдел спинного мозга. МРТ в режиме T2  
**Fig. 1.** NMOSD with acute myelitis. LETM lesion involving the cervical spinal cord on T2 MRI



**Рис. 2.** Оптический неврит при ЗСОИМ. Накопление контрастного вещества очагом в хиазме. МРТ в режиме T1 с гадолинием  
**Fig. 2.** NMOSD with optic neuritis. Contrast-positive lesion in the chiasm. T1 Gd+ MRI



**Рис. 3.** Синдром поражения area postrema при ЗСОИМ. Очаг в продолговатом мозге (area postrema; стрелка). МРТ в режиме T2-FLAIR  
**Fig. 3.** NMOSD with area postrema syndrome. Lesion in the medulla oblongata (area postrema; arrow). T2-FLAIR MRI

страняющееся более чем на половину длины нерва или затрагивающее преимущественно задние его отделы с вовлечением хиазмы (рис. 2) [29].

Согласно критериям 2006 г., отсутствие специфических изменений на МРТ головного мозга относилось к критериям диагностики оптикомиелита [31]. Однако дальнейшие наблюдения показали, что очаги в белом веществе головного мозга наблюдаются в 60% случаев, причем часть этих очагов удовлетворяют МРТ-критериям Баркофа [32]. Характерна локализация очагов в дорсальных отделах продолговатого мозга (особенно в *area postrema*), в диэнцефальной области, глубоких отделах полушарий мозга; наблюдаются крупные сливные очаги и длинные, с признаками отека, очаги в мозолистом теле (рис. 3–5) [27].

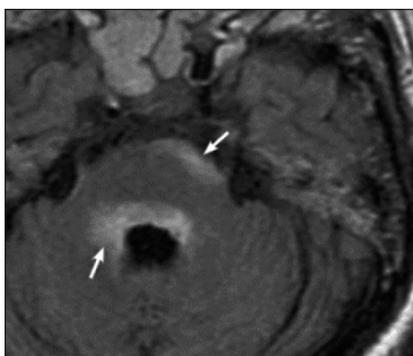
Одно из ключевых мест в установлении диагноза ЗСОИМ отводится лабораторной диагностике, в первую очередь анализу сыворотки крови на антитела AQP4-IgG. Для их выявления могут использоваться иммунофлуоресцентные методы, к которым относится анализ с тканевой презентацией антигена, непрямая иммунофлуоресценция с клеточной презентацией антигена, проточная цитофлуориметрия, белковые методы (радиоиммунопреципитация и иммуноферментный анализ).

Золотым стандартом является метод непрямого иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена (cell-based serum assay; детекция с помощью микроскопии или проточной цитометрии) который основан на выявлении антител в культуре клеток. Специфичность данного метода определения AQP4-IgG в сыворотке крови составляет 99%, чувствительность – 75%. Качественным положительным результатом на AQP4-IgG является детекция специфической флуоресценции при титре разведения 1:10 и более [33].

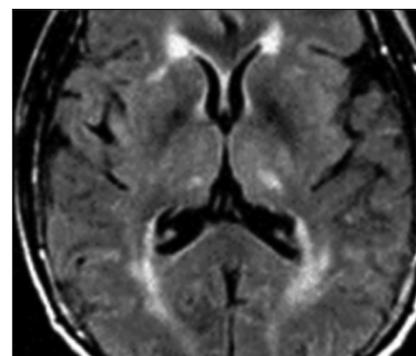
Важным аспектом является обнаружение AQP4-IgG именно в сыворотке крови, а не в ликворе, так как данные антитела продуцируются В-лимфоцитами и лишь потом проникают через ГЭБ, где происходит их связывание, поэтому концентрация AQP4-IgG в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) значительно ниже, чем в крови, а их обнаружение в ЦСЖ возможно, как правило, только в момент обострения заболевания [34].

Антитела к AQP4 выявляются примерно у 70% пациентов с ЗСОИМ, у остальных 30% больных выявляются антитела к MOG. Эти пациенты отличаются от AQP4-IgG-серопозитивных пациентов более молодым возрастом и меньшей вероятностью рецидивирующего течения [19].

В некоторых случаях изначально AQP4-IgG-серонегативные пациенты позднее становятся серопозитивными. Такие ситуации можно объяснить не абсолютной чувствительностью диагностики, возможным появлением антител по мере возникновения рецидивов заболевания, а также уменьшением уровня антител к AQP4 вследствие проведения иммуносупрессивной терапии у части пациентов [34].



**Рис. 4.** Периепендимальные поражения ствола мозга (моста) при ЗСОИМ (стрелки). МРТ в режиме T2-FLAIR  
**Fig. 4.** NMOSD with periependymal brainstem (pons) lesions (arrows). T2-FLAIR MRI



**Рис. 5.** Поражение больших полушарий головного мозга и таламусов при ЗСОИМ. МРТ в режиме T2-FLAIR  
**Fig. 5.** NMOSD with lesions in the cerebral hemispheres and thalamus. T2-FLAIR MRI

### Дифференциальная диагностика ЗСОНМ

Дифференциальную диагностику ЗСОНМ следует проводить с другими демиелинизирующими заболеваниями: РС и ОРЭМ, характеризующимися как клиническими, так и нейровизуализационными особенностями, инфекционными заболеваниями, нарушениями питания и обмена веществ, ишемическим и токсическим поражением, наследственными заболеваниями, в частности болезнью Лебера, токсической и травматической оптической невропатией, системными аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, синдром Шегрена и др.) [35]. Зачастую пациенты, позитивные по AQP4-IgG, имеют два или одно параллельно текущих аутоиммунных заболевания. В связи с этим остается не до конца ясным, служат неврологические симптомы при данном состоянии проявлением единого патологического процесса или ЗСОНМ; наиболее вероятно, имеет место

коморбидность, которая в детской популяции достигает 40% среди пациентов с серопозитивным ЗСОНМ [36].

Основные группы заболеваний, с которыми следует дифференцировать ЗСОНМ у детей, и дополнительные методы исследований [35] приведены в таблице.

### Терапия ЗСОНМ

Каждое обострение ЗСОНМ, в частности продолжительный миелит или оптический неврит, нередко приводит к стойким необратимым последствиям. Неврологический дефицит после дебюта ЗСОНМ может составлять в среднем до 25% от общего уровня инвалидизации в результате заболевания. В среднем каждое обострение ЗСОНМ приводит к увеличению балла EDSS минимум на 1,0 [37]. Патогенетическую терапию ЗСОНМ следует начинать сразу после постановки диагноза, и ее основной целью является предупреждение новых обострений, которые могут существенно усилить инвалидизацию и даже носить жизнеугрожающий характер [38].

Терапия ЗСОНМ состоит из трех составляющих: 1) терапия обострений ЗСОНМ; 2) назначение препаратов, предупреждающих обострения ЗСОНМ; 3) симптоматическая терапия. Учитывая отсутствие контролируемых исследований по терапии обострений, лечение детей должно проводиться на основе опыта у взрослых.

Для лечения обострений ЗСОНМ применяют высокие дозы метилпреднизолона – 30 мг/кг ежедневно (максимальная суточная доза – 1000 мг) внутривенно капельно с последующим переходом на пероральный прием таблетированного преднизолона в дозе 1 мг/кг в день, максимум – 60 мг (до 6 мес) с постепенным снижением дозы каждые 5–7 дней до полной отмены [35]. При неэффективности терапии глюкокортикоидами в высоких дозах рекомендуется использовать иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения. Внутривенное введение иммуноглобулина используется у пациентов с ЗСОНМ как для купирования острых приступов, так и в качестве профилактической терапии [31]. Рандомизированные исследования для определения оптимальных доз и длительности терапии не проводились; доза, используемая в текущей практике, варьирует и составляет от 1 до 2 г/кг. В случае тяжелых обострений предпочтительно использование плазмообмена: в сравнении со стероидной терапией плазмообмен привел к лучшему восстановлению [39]. Однако в исследовании, проведен-

### Дифференциальная диагностика ЗСОНМ у детей *Differential diagnosis of pediatric NMOSD*

Группа заболеваний	Нозологии	Дополнительные диагностические исследования
Демиелинизирующие заболевания	РС ОРЭМ MOG-ассоциированные заболевания	Общий анализ ЦСЖ, оценка цитоза, клеточного состава, исследование олигоклональных антител; выявление антител к MOG в сыворотке
Системные аутоиммунные заболевания с поражением ЦНС	Саркоидоз Системная красная волчанка Синдром Шегрена Болезнь Бехчета («нейро-Бехчет»)	Панель антиядерных антител, антитела anti-SSA и anti-SSB, АПФ в сыворотке и ЦСЖ, оценка цитоза, глюкозы и белка в ликворе, КТ и/или ПЭТ грудной клетки, наличие системных проявлений
Наследственные заболевания	LHON LBSL (ген <i>DARS2</i> ) HBSL (ген <i>DARS1</i> ) Недостаточность биотинидазы (ген <i>BTD</i> )	Экзомное секвенирование, секвенирование митохондриальной ДНК, определение лактата в сыворотке и ЦСЖ, оценка органических кислот в моче, определение аммиака
Метаболические нарушения	Дефицит витамина B <sub>12</sub> Дефицит фолиевой кислоты Дефицит витамина E Дефицит меди	Общий анализ крови, анализ сыворотки на медь, церулоплазмин, альфа-токоферол, цианокобаламин, фолаты, метилмалоновую кислоту, гомоцистеин
Сосудистые заболевания	Ишемическая оптическая невропатия Инфаркт спинного мозга	Диффузионно-взвешенные изображения (МРТ) Спинальная ангиография
Инфекционные заболевания	Инфекционная оптическая невропатия Нейроретинит Инфекционный миелит Острый вялый миелит	Исследования сыворотки и ЦСЖ на вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус лихорадки Западного Нила, вирус варицелла-зостер, Bartonella, токсоплазму
Новообразования	Глиома зрительного нерва Опухоли спинного мозга	Отсутствие ответа на противовоспалительную терапию, иммунотерапию, биопсия

**Примечание.** АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; КТ – компьютерная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; LHON (Leber's hereditary optic neuropathy) – наследственная невропатия зрительных нервов Лебера; LBSL (leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation) – лейкоэнцефалопатия с поражением ствола и спинного мозга и повышением уровня лактата; HBSL (leukoencephalopathy hypomyelination with brainstem and spinal cord involvement and leg spasticity) – гипомиелинизация с поражением ствола и спинного мозга и спастичностью в ногах.

ном на небольшой детской популяции ( $n=6$ ), плазмообмен был эффективен только в максимально ранние сроки (10 дней) от начала обострения; в случае проведения плазмообмена через 17 дней и позже от начала обострения восстановление неврологического дефицита было незначительным [40].

К сожалению, даже при своевременном лечении обострений восстановление бывает неполным и у пациентов может сохраняться остаточный дефицит [24, 25]. Именно обострения вносят основной вклад в стойкую инвалидизацию педиатрических пациентов с ЗСОНМ; феномен прогрессирования, наблюдаемый при РС, не характерен [41]. Помимо очаговой неврологической симптоматики существенно страдает качество жизни пациентов; в частности, у детей могут наблюдаться стойкие болевые синдромы, эмоциональные и когнитивные нарушения и снижение успеваемости [42]. Раннее назначение терапии для предупреждения обострений позволяет предотвратить дальнейшее нарастание неврологического дефицита. Важность дифференциальной диагностики ЗСОНМ и РС подчеркивает тот факт, что многие ПИТРС, в частности интерфероны бета, глатирамера ацетат, финголимод, натализумаб, алемтузумаб и диметилфумарат, неэффективны либо провоцируют обострения ЗСОНМ [43–49].

На настоящий момент в России зарегистрирован единственный препарат моноклональных антител (мАТ) для предупреждения обострений ЗСОНМ с AQP4-IgG у детей — сатрализумаб [50].

Сатрализумаб — гуманизированное рециркулирующее мАТ к рецепторам ИЛ6, его введение приводит к нарушению активации В- и Т-лимфоцитов и дифференцировки Т-хелперов 17-го типа путем блокировки пути ИЛ6. Клинический эффект достигается за счет снижения количества циркулирующих плазматических клеток, в том числе продуцирующих антитела к AQP4 [51]. По результатам клинического исследования, сатрализумаб снижал риск обострения на 79% в сравнении с плацебо. Сатрализумаб назначается подкожно в дозе 120 мг каждые 2 нед в течение первого месяца, затем каждые 4 нед. Лечение может проводиться в амбулаторных условиях [52]. При удовлетворительной переносимости и эффективности лечение должно проводиться пожизненно. Применение мАТ к рецепторам ИЛ6 было эффективно в отношении предупреждения обострения ЗСОНМ у детей, которые не ответили на терапию ритуксимабом [53].

Для предупреждения обострений у взрослых пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG также зарегистрированы препараты мАТ к C5-компоненту системы комплемента — экулизумаб и равулизумаб. В результате действия данных препаратов нарушается сборка мембраноатакующего комплекса, что препятствует гибели астроцитов, и блокируется каскад патологических реакций, приводящих к некрозу нервной ткани. Высокая эффективность данных препаратов в отношении предупреждения обострений ЗСОНМ продемонстрирована в клинических исследованиях [54, 55]. Несмотря на то что в данных исследованиях принимали участие пациенты от 18 лет (исследование NCT04155424 — экулизумаб, NCT05346354 — равулизумаб при ЗСОНМ у детей, проводится в настоящее время), данные препараты используются у детей при атипичном гемолитико-уремическом синдроме и пароксизмальной ноч-

ной гемоглобинурии, соответственно в случае ЗСОНМ с AQP4-IgG у детей экулизумаб или равулизумаб при необходимости могут быть использованы *off-label*. Препараты вводятся внутривенно капельно, экулизумаб — с частотой 1 раз в 2 нед, равулизумаб — 1 раз в 2 мес, доза рассчитывается на массу тела. Перед началом лечения антителами к C5-компоненту комплемента у детей обязательно должна проводиться вакцинация против менингококков, пневмококков и синегнойной палочки [56].

При отсутствии антител к AQP4 или неизвестном статусе пациента по AQP4-IgG, а также в случае недоступности сатрализумаба у серопозитивных пациентов терапия, направленная на профилактику обострений, включает в себя препараты без зарегистрированного показания ЗСОНМ (*off-label*). Наиболее часто используются ритуксимаб, азатиоприн и микофенолата мофетил. Ретроспективное исследование у 67 детей с ЗСОНМ с антителами к AQP4 продемонстрировало больший эффект ритуксимаба в отношении ежегодной частоты обострений в сравнении с микофенолата мофетилем и азатиоприном [24].

Ритуксимаб представляет собой химерное мАТ против CD20, вызывающее деплецию В-клеток, которое используется для лечения ЗСОНМ у взрослых и педиатрических пациентов [57]. Согласно разным протоколам, возможны следующие вводные дозы препарата у педиатрических пациентов: 375 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение четырех последовательных инфузий; 500 мг/м<sup>2</sup> (максимум 1 г), две инфузии с интервалом 2 нед либо 750 мг/м<sup>2</sup> (максимум 1000 мг), две инфузии с интервалом 2 нед. Рекомендуется контролировать уровень В-лимфоцитов через 2–3 нед после последней инфузии для подтверждения подавления CD19, а затем ежемесячно [58]. Учитывая риск рецидивов при репопуляции В-клеток, режим повторного введения зависит от возможности частого мониторинга CD19-клеток. В зависимости от возраста пациента препарат повторно вводится в дозе 500 или 750 мг/м<sup>2</sup> (максимум 1000 мг) при CD19 >1%, или каждые 6 мес. Необходимо учитывать профиль безопасности при применении ритуксимаба. Наиболее частые нежелательные явления — инфузионные реакции, гипогаммаглобулинемия, нейтропения и персистирующая деплеция В-лимфоцитов [59].

Азатиоприн и микофенолата мофетил — иммунодепрессанты, блокирующие пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Данные препараты могут применяться *off-label* в детской популяции ЗСОНМ [24, 25], как и у взрослых, продемонстрирована их эффективность в отношении снижения частоты обострений. Однако их применение в значительной степени ограничивается нежелательными реакциями, среди которых повышение уровней печеночных трансаминаз, лейкопения, алоpecia и расстройств желудочно-кишечного тракта [60].

### Заключение

Широкое распространение случаев демиелинизирующей патологии в педиатрической практике и сложность дифференциальной диагностики определяют необходимость в конкретном диагностическом алгоритме. Несмотря на то что большинство клинических, нейровизуализационных и лабораторных характеристик ЗСОНМ у детей аналогичны таковым у взрослых, дифференциальная диагностика у детей вызывает сложности в связи с частым развитием

в детском возрасте ОРЭМ и особенностями клинической картины РС. Вероятно, вопрос о возможности применения диагностических критериев, принятых для взрослых, в педиатрической практике требует дальнейшего обсуждения. На сегодняшний день сохраняются сложности со своевре-

менным установлением диагноза и ранним назначением высокоэффективного патогенетического лечения у педиатрических пациентов, что связано с относительно низкой распространенностью данного заболевания среди детей и ограниченным выбором препаратов для терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jarius S, Aktas O, Auzenberg I, et al; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J Neurol.* 2023 Jul;270(7):3341–68. doi: 10.1007/s00415-023-11634-0. Epub 2023 Apr 6.
- Tenembaum S, Yeh EA; Guthy-Jackson Foundation International Clinical Consortium (GJCF-ICC). Pediatric NMOSD: A Review and Position Statement on Approach to Work-Up and Diagnosis. *Front Pediatr.* 2020 Jun 25;8:339. doi: 10.3389/fped.2020.00339. Erratum in: *Front Pediatr.* 2021 Feb 15;8:642203. doi: 10.3389/fped.2020.642203
- Хайбуллин ТН, Кириллова ЕВ, Бикбаев РМ и др. Клинико-эпидемиологические характеристики рассеянного склероза и оптиконевромиелита в Центральной Азии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2019;119(2-2):12–7. doi: 10.17116/jnevro20191192212 [Khaybullin TN, Kirillova EV, Bikbaev RM, et al. Clinical-epidemiological characteristics of multiple sclerosis and neuroopticomylitis in the Central Asia. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(2-2):12–7. doi: 10.17116/jnevro20191192212 (In Russ.)].
- Papp V, Magyari M, Aktas O, et al. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review. *Neurology.* 2021 Jan 12;96(2):59–77. doi: 10.1212/WNL.00000000000011153. Epub 2020 Dec 11.
- Hor JY, Asgari N, Nakashima I, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol.* 2020 Jun 26;11:501. doi: 10.3389/fneur.2020.00501
- Chitnis T, Ness J, Krupp L, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report. *Neurology.* 2016 Jan 19;86(3):245–52. doi: 10.1212/WNL.0000000000002283. Epub 2015 Dec 18.
- Fragoso YD, Ferreira ML, Oliveira EM, et al. Neuromyelitis optica with onset in childhood and adolescence. *Pediatr Neurol.* 2014 Jan;50(1):66–8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.07.003. Epub 2013 Oct 13.
- Стародубов ВИ, Зеленова ОВ, Абрамов СИ и др. Первое обсервационное эпидемиологическое исследование по определению заболеваемости и распространенности заболеваний спектра оптиконевромиелита (оптиконевромиелит, болезнь Девика) на территории Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2021;(1):130–41. doi: 10.24411/2312-2935-2021-00007 [Starodubov VI, Zelenova OV, Abramov SI, et al. The first observational epidemiological study to determine the incidence and prevalence of diseases range of neuromyelitis optica (Devic's disease) on the territory of the Russian Federation. *Sovremennyye problemy zdoravookhraneniya i meditsinskoj statistiki = Current Problems of Health Care and Medical Statistics.* 2021;(1):130–41. https://doi.org/10.24411/2312-2935-2021-00007 (In Russ.)].
- Луцик ВН, Котов АС, Борисова МН и др. Оптикомиелит Девика у ребенка. *Неврологический журнал.* 2017;22(4):205–10. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-205-210 [Lutsik VN, Kotov AS, Borisova MN, et al. Devic's Neuromyelitis Optica In A Child. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal.* 2017;22(4):205–10. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-205-210 (In Russ.)].
- Котов АС, Токарева ЮВ, Луцик ВН и др. Расстройство изспектра оптиконевромиелита в детском возрасте (клинический случай). *Русский журнал детской неврологии.* 2017;(4):56–62. doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-56-62 [Kotov AS, Tokareva YuV, Lutsik VN, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder in childhood (a case report). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology.* 2017;(4):56–62. doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-56-62 (In Russ.)].
- Токарева ЮВ, Котов АС, Пантелеева МВ и др. Расстройство из спектра оптиконевромиелита у пациентов детского возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(1):60–4. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-60-64 [Tokareva YuV, Kotov AS, Panteleeva MV, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in pediatric patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1):60–4. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-60-64 (In Russ.)].
- Abe Y, Yasui M. Aquaporin-4 in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Target of Autoimmunity in the Central Nervous System. *Biomolecules.* 2022 Apr 17;12(4):591. doi: 10.3390/biom12040591
- Зайцева ПА, Бойко АН. Заболевание спектра оптиконевромиелита: от патогенеза к таргетной терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(Прил. 1):49–57. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-49-57 [Zaitseva PA, Boyko AN. Neuromyelitis optic spectrum disorders (NMOSD): from pathogenesis to targeted therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(S1):49–57. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-49-57 (In Russ.)].
- Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol.* 2014 Jan;261(1):1–16. doi: 10.1007/s00415-013-7169-7. Epub 2013 Nov 23.
- Cazzaniga J, Jara Silva CE, Quinonez J, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Cureus.* 2023 Nov 2;15(11):e48168. doi: 10.7759/cureus.48168
- Grebenciucova E, VanHaerents S. Interleukin 6: at the interface of human health and disease. *Front Immunol.* 2023 Sep 28;14:1255533. doi: 10.3389/fimmu.2023.1255533
- Fujihara K, Bennett JL, de Seze J, et al. Interleukin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology. *Neural Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Aug 20;7(5):e841. doi: 10.1212/NXI.0000000000000841
- Симанив ТО, Бахтиярова КЗ, Белова АН и др. Заболевание спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) – диагностические критерии и подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(Прил. 1):71–5. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-71-75 [Simaniv TO, Bakhtiyarova KZ, Belova AN, et al. Diagnostic criteria and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(S1):71–5. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-71-75 (In Russ.)].
- Yan Y, Li Y, Fu Y, et al. Autoantibody to MOG suggests two distinct clinical subtypes of NMOSD. *Sci China Life Sci.* 2016 Dec;59(12):1270–81. doi: 10.1007/s11427-015-4997-y. Epub 2016 Feb 26.
- Bruijstens AL, Lechner C, Flet-Berliac L, et al. E.U. paediatric MOG consortium con-

sensus: Part 1 – Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 Nov;29:2-13. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.10.006. Epub 2020 Nov 4.

21. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.

22. Белова АН, Бойко АН, Белова ЕМ. Диагностические критерии оптикомиелит-ассоциированных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2016;116(2-2):32-40. doi: 10.17116/jnevro20161162232-40 [Belova AN, Boiko AN, Belova EM. Diagnostic criteria for neuromyelitisoptica spectrum disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2016;116(2-2):32-40. doi: 10.17116/jnevro20161162232-40 (In Russ.)].

23. Baghbanian SM, Asgari N, Sahraian MA, Moghadasi AN. A comparison of pediatric and adult neuromyelitis optica spectrum disorders: A review of clinical manifestation, diagnosis, and treatment. *J Neurol Sci.* 2018 May 15;388:222-31. doi: 10.1016/j.jns.2018.02.028. Epub 2018 Feb 19.

24. Paolilo RB, Hacohen Y, Yazbeck E, et al. Treatment and outcome of aquaporin-4 antibody-positive NMOSD: A multinational pediatric study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Jul 30;7(5):e837. doi: 10.1212/NXI.0000000000000837

25. Camera V, Messina S, Elhadd KT, et al. Early predictors of disability of paediatric-onset AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022 Jan;93(1):101-11. doi: 10.1136/jnnp-2021-327206. Epub 2021 Sep 28.

26. Hacohen Y, Messina S, Gan HW, et al. Endocrinopathies in paediatric-onset neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin 4 (AQP4) antibody. *Mult Scler.* 2018 Apr;24(5):679-84. doi: 10.1177/1352458517726593. Epub 2017 Aug 14.

27. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al; Guthy-Jackson Charitable Foundation NMO International Clinical Consortium & Biorepository. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology.* 2015 Mar 17;84(11):1165-73. doi: 10.1212/WNL.0000000000001367. Epub 2015 Feb 18.

28. Bourre B, Zephir H, Ongagna JC, et al. Long-term follow-up of acute partial transverse myelitis. *Arch Neurol.* 2012 Mar;69(3):357-62. doi: 10.1001/archneurol.2011.949. Erratum in: *Arch Neurol.* 2012 Jun;69(6):789.

29. Huh SY, Min JH, Kim W, et al. The usefulness of brain MRI at onset in the differentiation of multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler.* 2014 May;20(6):695-704. doi: 10.1177/1352458513506953. Epub 2013 Sep 26.

30. Baumann M, Sahin K, Lechner C, et al. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 Mar;86(3):265-72. doi: 10.1136/jnnp-2014-308346. Epub 2014 Aug 13.

31. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006 May 23;66(10):1485-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74

32. Matthews L, Marasco R, Jenkinson M, et al. Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. *Neurology.* 2013 Apr 2;80(14):1330-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182887957. Epub 2013 Mar 13.

33. Mader S, Obholzer B, Reindl M. Relevance of Autoantibodies for the Classification and Pathogenesis of Neurological Diseases. Autoimmune Disorders – Current Concepts and Advances from Bedside to Mechanistic Insights. *InTech.* 2011. doi: 10.5772/20517

34. Yin HX, Wang YJ, Liu MG, et al. Aquaporin-4 Antibody Dynamics and Relapse Risk in Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Treated with Immunosuppressants. *Ann Neurol.* 2023 Jun;93(6):1069-81. doi: 10.1002/ana.26623. Epub 2023 Mar 13.

35. Poisson K, Moeller K, Fisher KS. Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Semin Pediatr Neurol.* 2023 Jul;46:101051. doi: 10.1016/j.spen.2023.101051. Epub 2023 Apr 30.

36. Shahmohammadi S, Doosti R, Shahmohammadi A, et al. Autoimmune diseases associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A literature review. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Jan;27:350-63. doi: 10.1016/j.msard.2018.11.008. Epub 2018 Nov 16.

37. Mealy MA, Kozachik SL, Levy M. Review of Treatment for Central Spinal Neuropathic Pain and Its Effect on Quality of Life: Implications for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Pain Manag Nurs.* 2019 Dec;20(6):580-91. doi: 10.1016/j.pmn.2019.03.003. Epub 2019 May 15.

38. Ferilli MAN, Paparella R, Morandini I, et al. Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Case Series and Literature Review. *Life (Basel).* 2021 Dec 23;12(1):19. doi: 10.3390/life12010019

39. 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 Nov 20;350:577449. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577449. Epub ahead of print.

40. Li Z, Wan L, Liu X, et al. Safety and efficacy of plasma exchange treatment in children with AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Immunol.* 2023 Jan 5;13:1113406. doi: 10.3389/fimmu.2022.1113406

41. Zhou Y, Zhong X, Shu Y, et al. Clinical course, treatment responses and outcomes in Chinese paediatric neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Feb;28:213-20. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.038. Epub 2019 Jan 3.

42. Paolilo RB, da Paz JA, Apostolos-Pereira SL, et al. Reduced quality of life in a pediatric-onset Neuromyelitis optica spectrum disorders cohort. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Nov;56:103252. doi: 10.1016/j.msard.2021.103252. Epub 2021 Sep 10.

43. Kim SH, Kim W, Li XF, et al. Does interferon beta treatment exacerbate neuromyelitis optica spectrum disorder? *Mult Scler.* 2012 Oct;18(10):1480-3. doi: 10.1177/1352458512439439. Epub 2012 Feb 21.

44. Ayzenberg I, Schöllhammer J, Hoepner R, et al; Neuromyelitis Optica Study Group. Efficacy of glatiramer acetate in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study. *J Neurol.* 2016 Mar;263(3):575-82. doi: 10.1007/s00415-015-7991-1. Epub 2016 Jan 25.

45. Min JH, Kim BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler.* 2012 Jan;18(1):113-5. doi: 10.1177/1352458511431973. Epub 2011 Dec 6.

46. Bonnan M, Berthelot E, Cabre P. Multiple sclerosis-like NMOSD patients suffer severe worsening of status after fingolimod initiation. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Jul;52:102975. doi: 10.1016/j.msard.2021.102975. Epub 2021 Apr 24.

47. Gahlen A, Trampe AK, Haupeltshofer S, et al. Aquaporin-4 antibodies in patients treated with natalizumab for suspected MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017 Jun 16;4(4):e363. doi: 10.1212/NXI.0000000000000363

48. Azzopardi L, Cox AL, McCarthy CL, et al. Alemtuzumab use in neuromyelitis optica spectrum disorders: a brief case series. *J Neurol.* 2016 Jan;263(1):25-9. doi: 10.1007/s00415-015-7925-y

49. Yamout BI, Beaini S, Zeineddine MM, Akkawi N. Catastrophic relapses following initiation of dimethyl fumarate in two patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler.* 2017 Aug;23(9):1297-300. doi: 10.1177/1352458517694086. Epub 2017 Apr 10.

50. Прахова ЛН, Краснов ВС, Касаткин ДС и др. Локальный опыт применения препарата сатрализумаб, подавляющего путь IL-6, для терапии заболеваний спектра оптикомиелита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(7-2):68-72. doi: 10.17116/jnevro202212207268 [Prakhova LN, Krasnov VS, Kasatkin DS, et al. Local experience of IL-6 pathway inhibition with satralizumab for patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvyypuski = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(7-2):68-72. doi: 10.17116/jnevro202212207268 (In Russ.)].
51. Neo YA. Satralizumab: First Approval. *Drugs*. 2020 Sep;80(14):1477-82. doi: 10.1007/s40265-020-01380-2. Erratum in: *Drugs*. 2020 Sep;80(14):1483. doi: 10.1007/s40265-020-01391-z
52. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2114-24. doi: 10.1056/NEJMoa1901747
53. Li X, Wu W, Zeng Y, et al. Satralizumab as an add-on treatment in refractory pediatric AQP4-antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: a case report. *Front Immunol*. 2023 Oct 17;14:1257955. doi: 10.3389/fimmu.2023.1257955
54. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):614-25. doi: 10.1056/NEJMoa1900866. Epub 2019 May 3.
55. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, et al. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann Neurol*. 2023 Jun;93(6):1053-68. doi: 10.1002/ana.26626. Epub 2023 Apr 5.
56. 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):51-4. [Resolution of the interdisciplinary council experts for prevention of severe infections in patients with genetic disorders of regulation of the complement system, receiving therapy with eculizumab. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(1):51-4 (In Russ.)].
57. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*. 2014 Jul 8;83(2):142-50. doi: 10.1212/WNL.0000000000000570. Epub 2014 Jun 11.
58. Nosadini M, Alper G, Riney CJ, et al. Rituximab monitoring and redosing in pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Jan 21;3(1):e188. doi: 10.1212/NXI.0000000000000188
59. Deya-Martinez A, Gordon Y, Molina-Anguita C, et al. Single-cycle rituximab-induced immunologic changes in children: Enhanced in neuroimmunologic disease? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 May 6;7(4):e724. doi: 10.1212/NXI.0000000000000724
60. Espiritu AI, Pasco PMD. Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Aug;33:22-32. doi: 10.1016/j.msard.2019.05.011. Epub 2019 May 22.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.04.2024/18.06.2024/19.06.2024

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Ахметгалева Н.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-1409-6704>

Симанив Т.О. <https://orcid.org/0000-0001-7256-2668>

Яужева Э.М. <https://orcid.org/0000-0002-3083-7413>

Сайтова Я.А. <https://orcid.org/0009-0000-3685-9501>

Лютков О.В. <https://orcid.org/0000-0003-1393-1122>

Кутлубаев М.А. <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

Бахтиярова К.З. <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>

# Высокодозная иммуносупрессивная терапия с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток как метод лечения рефрактерных форм заболевания спектра оптиконевромиелита у детей



Бронина Н.В.<sup>1</sup>, Быкова О.В.<sup>2</sup>, Бронин Г.О.<sup>1</sup>, Кессель А.Е.<sup>1</sup>,  
СерEGIN Г.З.<sup>1</sup>, Киргизов К.И.<sup>3</sup>, Полушин А.Ю.<sup>4</sup>, Батышева Т.Т.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; <sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург  
<sup>1</sup>Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9; <sup>2</sup>Россия, 119602, Москва, Мичуринский проспект, 74;  
<sup>3</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23; <sup>4</sup>Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

«Заболевание спектра оптиконевромиелита» (ЗСОНМ) — общий термин для обозначения иммуноопосредованных заболеваний центральной нервной системы, фенотип которых включает поражение зрительного нерва, стволовой энцефалит и миелит. Наиболее часто ЗСОНМ ассоциированы с антителами класса G к аквапорину-4 (aquaporin-4 immunoglobulin G, AQP4-IgG), реже — с антителами класса G к гликопротеину миелиновых олигодендроцитов. Встречаются также серонегативные варианты ЗСОНМ. В статье приводится описание собственного опыта терапии двух детей с ЗСОНМ резистентного течения с наличием AQP4-IgG при помощи метода высокодозной иммуносупрессивной терапии (ВИСТ) с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В первом клиническом наблюдении представлен случай резистентного ЗСОНМ у мальчика 13 лет. За 6 мес неврологический дефицит у ребенка прогрессировал до 9,5 балла по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). После мобилизации периферических стволовых клеток (ПСК) выполнен этап ВИСТ с последующей аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК). За 18 мес катамнестического наблюдения сохраняется отсутствие активности ЗСОНМ и снижение EDSS до 7,0 балла. Во втором клиническом наблюдении представлен опыт терапии ребенка с резистентным высокоактивным ЗСОНМ. У мальчика 10 лет за 4 мес отмечалось два обострения на фоне двух линий иммуносупрессивной терапии. Выполнен сбор ПСК в рамках подготовки к ауто-ТГСК, однако ввиду очередного обострения и отсутствия клинического ответа на мобилизационную дозу циклофосфамида было принято решение о проведении аллогенной ТГСК от гаплотидентичного донора. Период катамнестического наблюдения — 9 мес. Отмечается снижение балла по шкале EDSS с 6,5 до 3,5. AQP4-IgG в крови у обоих пациентов не выявляются. Оба пациента получают сатрализумаб в рамках консолидирующей терапии. Значимых посттрансплантационных осложнений не отмечалось. Таким образом, ВИСТ с последующей ТГСК может рассматриваться как перспективный метод лечения резистентных форм ЗСОНМ. Выбор варианта ТГСК может зависеть от тяжести соматического и неврологического статуса пациента, а также от клинического ответа на проводимую иммуносупрессивную терапию.

**Ключевые слова:** заболевание спектра оптиконевромиелита; антитела к аквапорину-4; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; дети.

**Контакты:** Наталья Витальевна Бронина; [Nata-dim@mail.ru](mailto:Nata-dim@mail.ru)

**Для ссылки:** Бронина НВ, Быкова ОВ, Бронин ГО, Кессель АЕ, СерEGIN ГЗ, Киргизов КИ, Полушин АЮ, Батышева ТТ. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток как метод лечения рефрактерных форм заболевания спектра оптиконевромиелита у детей. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 2):74–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-74-82

**High-dose immunosuppressive therapy followed by haematopoietic stem cell transplantation as a method for the treatment of refractory forms of neuromyelitis optica spectrum disorder in children**  
Bronina N.V.<sup>1</sup>, Bykova O.V.<sup>2</sup>, Bronin G.O.<sup>1</sup>, Kessel A.E.<sup>1</sup>, Seregin G.Z.<sup>1</sup>, Kirgizov K.I.<sup>3</sup>, Polushin A.Yu.<sup>4</sup>, Batsysheva T.T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Moscow;

<sup>2</sup>Scientific and Practical Centre of Pediatric Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow;

<sup>3</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russia, Moscow;

<sup>4</sup>Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

<sup>1</sup>1/9, 4th Dobryninsky Allay, Moscow 119049, Russia; <sup>2</sup>74, Michurinsky Prospect, Moscow 119602, Russia;

<sup>3</sup>23, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>4</sup>6-8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia

*Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) is a general term for immune-mediated diseases of the central nervous system whose phenotype includes affection of the optic nerve, brainstem encephalitis and myelitis. NMOSD is most commonly associated with class G antibodies against aquaporin-4 (aquaporin-4 immunoglobulin G, AQP4-IgG), less commonly with class G antibodies against the glycoprotein of myelin oligodendrocytes. There are also seronegative variants of NMOSD.*

*The article describes our own experience in treating two boys with resistant NMOSD with AQP4-IgG positivity with high-dose immunosuppressive therapy (HIST) followed by haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). In the first clinical observation, a case of resistant NMOSD in a 13-year-old boy is presented. Over the course of 6 months, the child's neurological deficit progressed to 9.5 points on the Expanded Disability Status Scale (EDSS). After mobilization of peripheral stem cells (PSC), HIST was performed, followed by autologous HSCT (auto-HSCT). During the 18-month follow-up, no NMOSD activity and the decrease in EDSS to 7.0 points were maintained. In the second clinical observation, the experience with the treatment of a child with resistant high-activity NMOSD is presented. A 10-year-old boy had two exacerbations within four months against the background of two lines of immunosuppressive therapy. PSCs were collected before auto-HSCT, but due to a further exacerbation and lack of clinical response to the mobilization dose of cyclophosphamide, it was decided to perform an allogeneic HSCT from a haploidentical donor. The follow-up period was 9 months. The EDSS score decreased from 6.5 to 3.5. AQP4-IgG was not detected in the blood of either patient. Both patients received satralizumab as part of consolidation therapy. No significant complications were observed after transplantation.*

*Thus, HIST followed by HSCT can be considered a promising method for the treatment of resistant forms of NMOSD. The choice of HSCT type may depend on the severity of the patient's somatic and neurological condition as well as the clinical response to immunosuppressive therapy.*

**Keywords:** neuromyelitis optica spectrum disorder; antibodies against aquaporin-4; haematopoietic stem cell transplantation; children.

**Contact:** Natalya Vitalievna Bronina; [Nata-dim@mail.ru](mailto:Nata-dim@mail.ru)

**For reference:** Bronina NV, Bykova OV, Bronin GO, Kessel AE, Seregin GZ, Kirgizov KI, Polushin AYu, Batysheva TT. High-dose immunosuppressive therapy followed by haematopoietic stem cell transplantation as a method for the treatment of refractory forms of neuromyelitis optica spectrum disorder in children. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(Suppl.2):74–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-74-82

«Заболевание спектра оптиконевромиелита» (ЗСОНМ) – общий термин, включающий иммуноопосредованные поражения центральной нервной системы (ЦНС), такие как позитивный по IgG-антителам к аквапорину-4 (aquaporin-4 immunoglobulin G, AQP4-IgG) оптиконевромиелит и его формы, а также фенотипически сходные AQP4-IgG-серонегативные клинические синдромы [1]. ЗСОНМ рекомендуется включать в структуру дифференциальной диагностики во всех случаях, когда имеет место воспалительное поражение ЦНС аутоиммунной этиологии, особенно при наличии неврита зрительного нерва, миелита и стволового энцефалита [2]. Сообщается, что примерно 3–5% случаев ЗСОНМ начинаются у детей в возрасте до 18 лет [3–7].

У взрослых больных клинический фенотип ЗСОНМ в 80% случаев обуславливает наличие AQP4-IgG, у детей и подростков этот процент ниже, что значительно затрудняет диагностику заболевания на ранней стадии. В американском исследовании по изучению ЗСОНМ у детей 65% пациентов были AQP4-IgG-позитивными, а некоторые пациенты стали серопозитивными более чем через 3 года после начала заболевания [4]. Как и у взрослых, серопозитивность к AQP4-IgG у детей обычно связана с рецидивирующим течением заболевания [8]. В части AQP4-IgG-серонегативных случаев возможно выявление положительных IgG-антител к гликопротеину миелиновых олигодендроцитов (myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody, MOG-IgG), но в настоящее время MOG-IgG-ассоциированные заболевания выделяют в отдельную группу (MOG antibody-associated disease, MOGAD) [9].

Консенсусные диагностические критерии ЗСОНМ разработаны в 2015 г. международной диагностической группой (The International Panel for NMO Diagnosis, IPND) [1, 10]. Они основаны на оценке неврологического статуса и данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) ЦНС.

В соответствии с этими критериями были определены шесть основных клинических характеристик для диагностики ЗСОНМ, включая оптический неврит, поперечный миелит, синдром *area postrema*, острый синдром ствола мозга, симптоматическую нарколепсию или острый дизэнцефальный клинический синдром и симптоматический церебральный синдром. Для постановки диагноза AQP4-IgG-положительным пациентам с ЗСОНМ достаточно одного основного критерия. Для серонегативных пациентов с ЗСОНМ для постановки диагноза на основании одного или нескольких клинических событий необходимы два основных критерия, и по крайней мере один из этих двух основных критериев должен включать поперечный миелит с продольно-распространенным очагом на МРТ (longitudinally extensive transverse myelitis, LETM) или синдром *area postrema*. Более того, у серонегативных пациентов с ЗСОНМ необходимо подтверждение диссеминации «в месте» на МРТ (две различные основные клинические характеристики или более), удовлетворяющее дополнительным требованиям, специфичным для каждого клинического синдрома. Эти диагностические критерии были подтверждены и в педиатрической группе пациентов [4].

Терапия ЗСОНМ включает купирование обострений и их длительную профилактику. Все пациенты с подозрением на ЗСОНМ должны получать лечение в острой фазе заболевания, поскольку рецидивы могут привести к стойкой инвалидизации [11, 12]. Распространенный подход к терапии начинается с внутривенного введения высоких доз метилпреднизолона (рекомендуемая суточная доза составляет 20 мг/кг в сутки, максимальная – 1000 мг в течение 5–10 дней подряд) с последующим длительным поддерживающим приемом пероральных глюкокортикоидов (ГК) [13, 14]. Если первоначальный ответ на терапию ГК недостаточен, то следует рассмотреть возможность применения

плазмафереза (5 сеансов в течение 5–10 дней изолированно или в сочетании с внутривенным введением метилпреднизолона) [15, 16]. Также в качестве терапевтической опции рассматривается применение внутривенных иммуноглобулинов G (ВВИГ) – курсовая доза 2 г/кг [9].

Профилактическое лечение обычно начинается уже после первого обострения из-за риска тяжелой инвалидизации, связанной с каждым последующим рецидивом. Основание применения иммуносупрессивной терапии у детей основано на опыте лечения взрослых, у которых доказано снижение частоты и тяжести рецидивов [17]. В практике обычно рекомендуется поддерживающая терапия продолжительностью не менее 5 лет [18].

Традиционные методы профилактического лечения детей включают в себя терапию ВВИГ, прием азатиоприна (2–3 мг/кг в день) или микофенолата мофетила (600 мг/м<sup>2</sup> дважды в день) и анти-В-клеточную терапию ритуксимабом (рекомендуемая начальная доза для детей – четырехкратное еженедельное введение 375 мг/м<sup>2</sup> или двукратное введение с интервалом в 2 нед 500 мг/м<sup>2</sup> на дозу; максимум – 1 г) [19, 20]. В России зарегистрировано применение с 12 лет у AQP4-IgG-положительных пациентов с ЗСОНМ препарата сатрализумаб, который представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело (мАТ), нацеленное на рецепторы интерлейкина 6 (ИЛ6) [21]. Существует опыт применения у детей экулизумаба (мАТ к C5-компоненту комплемента), тоцилизумаба (мАТ к рецептору ИЛ6) и инебилизумаба (мАТ к поверхностному специфическому В-клеточному антигену CD19) [22].

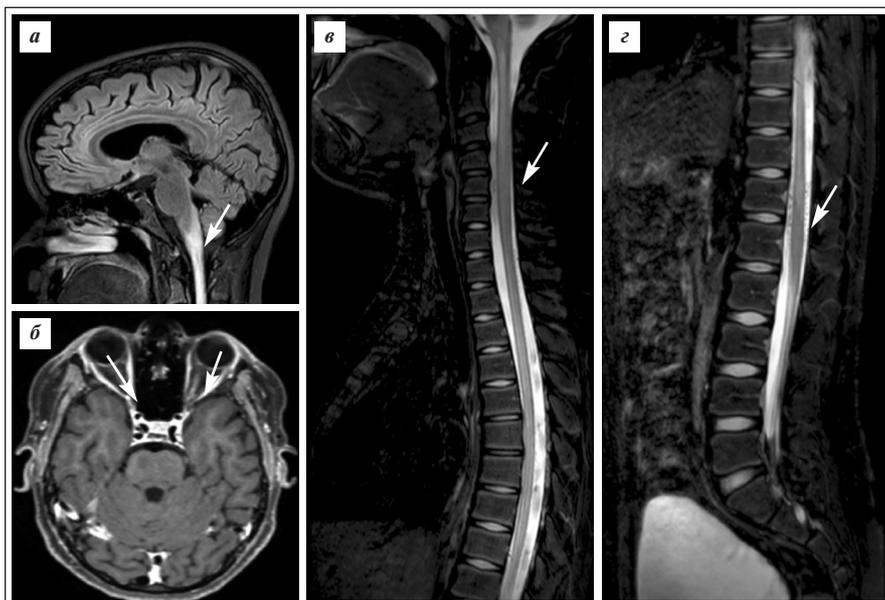
Лечение рефрактерных форм ЗСОНМ остается серьезной проблемой для неврологов. Как возможный вариант лечения при наиболее тяжелых клинических проявлениях может рассматриваться высокодозная иммуносупрессивная терапия (ВИСТ) с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [14, 23–25].

Целью настоящего исследования стало описание опыта лечения пациентов детского возраста с высокоактивными резистентными вариантами AQP4-IgG-положительного ЗСОНМ с использованием ВИСТ с последующей ТГСК. Проводилась клиническая, лабораторная и рентгенологическая оценка тяжести проявлений ЗСОНМ в динамике в процессе лечения. Для оценки двигательных нарушений использовалась Расширенная шкала оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Для контроля за активностью ЗСОНМ и дифференциальной диагностики использовали анализы крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), определяли уровни AQP4-IgG и анти-МОG-IgG, а также проводили МРТ ЦНС с внутривенным контрастным усилением.

## Клиническое наблюдение 1

**Пациент А., 13 лет.** В ноябре 2021 г. после инсоляции появилась слабость в ногах. Мышечная слабость нарастала постепенно на протяжении 2 нед, и на момент первой госпитализации в неврологический стационар мальчик не мог пройти с односторонней поддержкой более 200 м. В течение недели присоединились зрительные нарушения, офтальмологом диагностирован ретробульбарный неврит зрительных нервов. На МРТ ЦНС было выявлено продолженное поражение белого вещества спинного мозга на шейном и поясничном уровнях, признаки двустороннего поражения зрительных нервов. Анализ на вирусные инфекции в ЦСЖ был отрицательным, в крови выявлена персистенция вируса герпеса 6-го типа (клинических проявлений не было зафиксировано). Белково-клеточный состав ЦСЖ был неизменным. Тип синтеза иммуноглобулинов в крови и ЦСЖ – поликлональный. AQP4-IgG и анти-МОG-IgG в крови и ЦСЖ на момент дебюта заболевания обнаружены не были. По совокупности клинических и рентгенологических данных ребенку был поставлен диагноз ЗСОНМ. На первом этапе проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном на протяжении 7 дней, затем – 4 сеанса высокообъемного плазмафереза. Также пациент курсами получал ацикловир под контролем вирусологии герпеса 6-го типа. В неврологическом статусе у ребенка несколько улучшилась острота зрения, отмечалось нарастание мышечной силы в ногах, а также увеличилась дистанция, преодолеваемая при ходьбе с односторонней поддержкой. При повторном исследовании методом иммуноферментного анализа (ИФА) в крови был обнаружен диагностически значимый титр AQP4-IgG.

Начата консолидирующая терапия ритуксимабом в дозе 1000 мг (два введения с интервалом 14 дней), повторно про-



**Рис. 1.** МРТ головного мозга, шейного и грудного отделов спинного мозга пациента А. Май 2022 г. Билатеральное накопление контрастного вещества зрительными нервами (б), а также продолженный поперечный миелит на уровне шейного и грудного отделов спинного мозга (а, в, г)

**Fig. 1.** MRI of the brain and spinal cord of patient A., May 2022. Bilateral accumulation of contrast in the optic nerves (б), as well as ongoing transverse myelitis at the level of the cervical and thoracic spinal cord (а, в, г)

ведены курс ВВИГ и пульс-терапия метилпреднизолоном. На протяжении 4 мес, несмотря на проводимую терапию, у пациента продолжал волнообразно нарастать неврологический дефицит – ребенок перестал ходить, усугубились зрительные нарушения, в динамике – присоединились симптомы поражения *area postrema*. Отмечалось нарастание уровня инвалидизации до 8,5 балла по шкале EDSS. Негативная клиническая динамика подтверждалась данными МРТ ЦНС (рис. 1).

На 6-м месяце от момента дебюта заболевания двигательный дефицит усугубился до тетраплегии, поражение продолговатого мозга потребовало проведения искусственной вентиляции легких (EDSS – 9,5 балла). Динамика степени неврологического дефицита по шкале EDSS представлена на рис. 2.

Мультидисциплинарным консилиумом специалистов с участием неврологов, гематологов и химиотерапевтов было принято решение о целесообразности проведения пациенту в критическом состоянии, обусловленном быстро прогрессирующим течением ЗСОНМ, ВИСТ с последующей аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК) по витальным показаниям. Ребенку была проведена мобилизация периферических стволовых клеток (ПСК). Вводился циклофосфамид в дозе 2000 мг/м<sup>2</sup> с последую-

щей стимуляцией гранулоцитарным колониестимулирующим фактором в дозе 10 мкг/кг в сутки. Через сутки после окончания инфузии циклофосфамида у мальчика отмечалась положительная динамика – снизилась потребность в респираторной поддержке, появились минимальные движения в пальцах рук. После афереза ПСК пациенту дополнительно было проведено три сеанса гравитационного плазмафереза и пять сеансов селективной иммуносорбции. В последующие 3 нед до начала этапа ВИСТ у мальчика постепенно улучшалось состояние – ребенок дышал самостоятельно, без кислородной поддержки, уменьшился парез взора, продолжала нарастать мышечная сила в руках. Следующим этапом пациенту была проведена ВИСТ (кондиционирование), включающая в себя введение циклофосфамида в дозе 200 мг/кг и лошадиного антиtimoцитарного иммуноглобулина 160 мг/кг с последующей инфузией ПСК в количестве  $5 \cdot 10^6$ /кг по CD34. На 7-е сутки было констатировано приживание по всем росткам кроветворения. С 100-го дня от переливания ГСК была начата консолидирующая терапия сатрализумабом.

Период катамнестического наблюдения – 18 мес. Отмечается полное восстановление активных движений в руках, минимальные движения в ногах, зрение грубо снижено, в респираторной поддержке не нуждается (EDSS – 7 баллов). Рентгенологических признаков активности ЗСОНМ нет (рис. 3). AQP4-IgG в крови методом ИФА не выявляются.

#### Клиническое наблюдение 2

**Пациент Т., 10 лет.** В октябре 2022 г. впервые на фоне общесоматического благополучия появились боль в животе, положительные менингеальные симптомы. Ребенок был госпитализирован в инфекционный стационар. По результатам исследования ЦСЖ методом полимеразной цепной реакции был выявлен цитомегаловирус. Проводилась противовирусная терапия с положительным клиническим эффектом – симптомы купированы. В последующие 4 мес у мальчика сохранялись боль в животе с периодической рвотой, которые родители объясняли нарушением режима питания, к боли в животе присоединились боль в пояснице, нарушения походки и тазовые расстройства, в связи с чем ребенку была проведена МРТ спинного мозга, которая выявила продолженное поражение на уровне Th<sub>II-VIII</sub> (рис. 4).

При исследовании крови методом ИФА обнаружены AQP4-IgG в диагностически значимом титре 1:640 (референсные значения – < 1:10). В мае 2023 г. анализ на вирусные инфекции в ЦСЖ и крови был отрицательным. Белково-клеточный состав ЦСЖ отклонений не имел, был определен поликлональный тип синтеза иммуноглобулинов в крови и ЦСЖ. Ребенку в течение недели проводилась терапия высокими дозами ГК

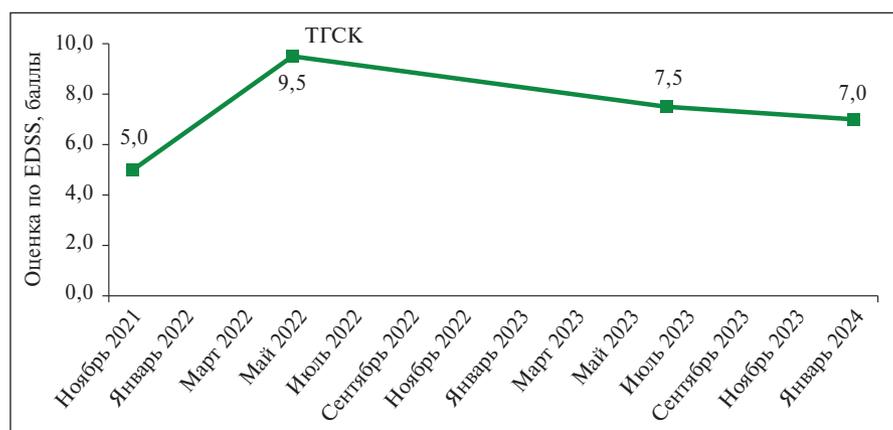


Рис. 2. Динамика степени неврологического дефицита в соответствии со шкалой EDSS у пациента А.

Fig. 2. Dynamics of neurological deficit of patient A. according to the EDSS scale.

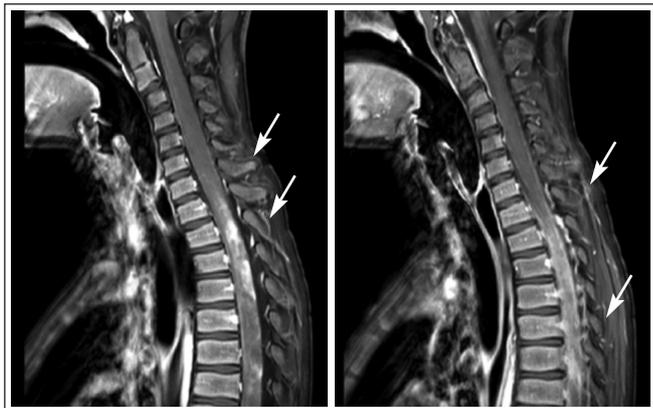


Рис. 3. МРТ-изображения головного мозга пациента А. через 18 мес после ТГСК, март 2024 г. Признаки активности ЗСОНМ отсутствуют.

а – режим FLAIR, сагиттальная проекция; б – режим T1-ВИ с контрастным усилением, сагиттальная проекция; в – режим FLAIR, аксиальная проекция

Fig. 3. MRI of the brain of patient A. 18 months after HSCT, March 2024. There are no signs of activity of NOSD.

а – FLAIR, sagittal view; б – T1 with contrast enhancement, sagittal view; в – FLAIR axial view



**Рис. 4.** МРТ-изображения спинного мозга с контрастным усилением пациента Т. в дебюте ЗСОНМ.

Режим T1-ВИ, сагиттальная проекция

**Fig. 4.** MRI of the spinal cord with contrast enhancement of patient T. at the onset of NMO. T1-weighted image with contrast enhancement, sagittal view



**Рис. 5.** МРТ спинного мозга с контрастным усилением пациента Т. в динамике течения ЗСОНМ.

а — после первого курса ГК; б–г — при прогрессировании ЗСОНМ

**Fig. 5.** MRI of the spinal cord in patient T. in the dynamics of NMO. а — after the first course of corticosteroids, б–г — with progression of the disease



**Рис. 6.** МРТ-изображения спинного мозга пациента Т. после терапии циклофосфамидом и ритуксимабом, но перед ТГСК. Активность ЗСОНМ сохраняется.

Режим T1-ВИ, сагиттальная проекция

**Fig. 6.** MRI of the spinal cord of patient T. after cyclophosphamide and rituximab, but before HSCT. The activity of NMO remains. T1-weighted image with contrast enhancement, sagittal view

с положительным клиническим эффектом — мальчик стал ходить с поддержкой, уменьшились тазовые расстройства. Клиническое улучшение сопровождалось уменьшением объема поражения спинного мозга на МРТ (рис. 5). В связи с высоким риском рецидива ребенку была инициирована биологическая терапия ритуксимабом, однако на фоне лечения у него появились симптомы поражения *area postrema*, возникли координаторные и усугубились двигательные нарушения, появился болевой синдром.

Для купирования обострения ЗСОНМ пациенту было проведено пять сеансов высокообъемного плазмафереза с положительной динамикой — купировались симптомы *area postrema*, улучшились двигательные возможности. Ввиду сохраняющегося значительного неврологического дефицита в дальнейшем проводилась курсовая пульс-терапия метилпреднизолоном и ВВИГ. На фоне проводимой терапии у ребенка отмечались нестабильные двигательные улучшения, однако прогрессировали нарушения зрения. В связи с рефрактерным течением ЗСОНМ в рамках консилиума специалистов в составе неврологов, гематологов и химиотерапевтов было принято решение о проведении ВИСТ с последующей ТГСК.

С целью мобилизации ПСК введено 2000 мг/м<sup>2</sup> циклофосфамида с последующей стимуляцией гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Через 10 дней после введения циклофосфамида, за сутки до афереза ПСК, у пациента возникла боль в спине и бедрах, усилились двигательные и возобновились тазовые расстройства. По данным МРТ было зафиксировано увеличение протяженности миелита в области грудного отдела спинного мозга с признаками активности. Ребенку было проведено пять процедур гравитационного плазмафереза, на фоне чего было отмечено нарастание мышечной силы в ногах. Были выполнены два введения ритуксимаба 375 мг/м<sup>2</sup> (завершена инициация биологической терапии) и пять сеансов иммуносорбции. По результатам МРТ ЦНС перед ТГСК — МР-картина частичного регресса явлений миелита (рис. 6).

С целью достижения более полного клинического ответа перед ВИСТ пациенту был проведен повторный курс ВВИГ. На всех этапах подготовки к ТГСК контролировался уровень AQP4-IgG в крови. Результаты представлены на рис. 7.

Учитывая рефрактерное течение ЗСОНМ и кратковременный нестойкий эффект «классической» терапии (пульс-терапия метилпреднизолоном, высокообъемный плазмаферез, ВВИГ, ритуксимаб), а также нарастающий неврологический дефицит после применения мобилизационной дозы циклофосфамида, коллегиально было принято решение о выполнении аллогенной ТГСК (алло-ТГСК). Данная процедура предполагает применение более интенсивного режима кондиционирования с целью достижения полной миелоабляции и «замену» патологически функционирующей иммунной системы на донорскую. Ввиду отсутствия у пациента HLA-идентичного родственного или неродственного донора (в отечественных и международных базах данных) принято решение о проведении трансплантации от гаплоидентичного донора — отца.

Пациенту проведено кондиционирование в режиме тресульфана 42 г/м<sup>2</sup> + тиотепа 5 мг/кг + флударабин 150 мг/м<sup>2</sup> + кроличий антиtimoцитарный иммуноглобулин 7,5 мг/кг + ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup>. В день 0 выполнено введение ПСК в количестве 6 · 10<sup>6</sup>/кг по CD34 от гаплоидентичного донора (отца). Ранний посттрансплантационный период – без существенных осложнений. Иммуносупрессивная профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и отторжения трансплантата – такролимус + микрофенолата мофетил. Приживление трансплантата констатировано на 17-е сутки. На 30, 60, 100, 180-е сутки у пациента отмечается полный донорский химеризм. Со 180-х суток по решению врачебной комиссии проводится консолидирующая терапия сатрализумабом (в режиме off-label по

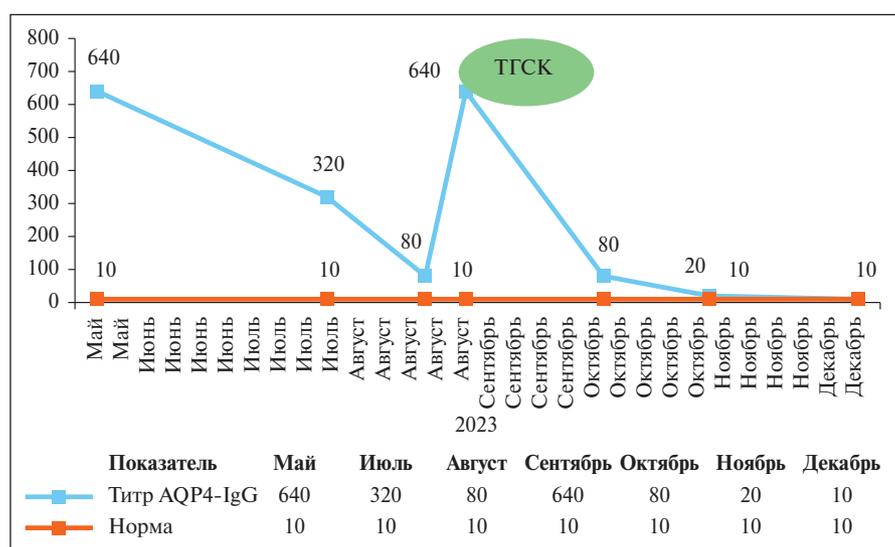
возрасту). AQP4-IgG в крови методом ИФА не определяется с 90-х суток.

На протяжении 9 мес катamnестического наблюдения у ребенка сохраняется полный донорский химеризм, клинически отмечается положительная динамика в виде восстановления самостоятельной ходьбы, зрительная функция сохранена (EDSS – 3,5 балла). Динамика оценки степени неврологического дефицита представлена на рис. 8.

## Обсуждение

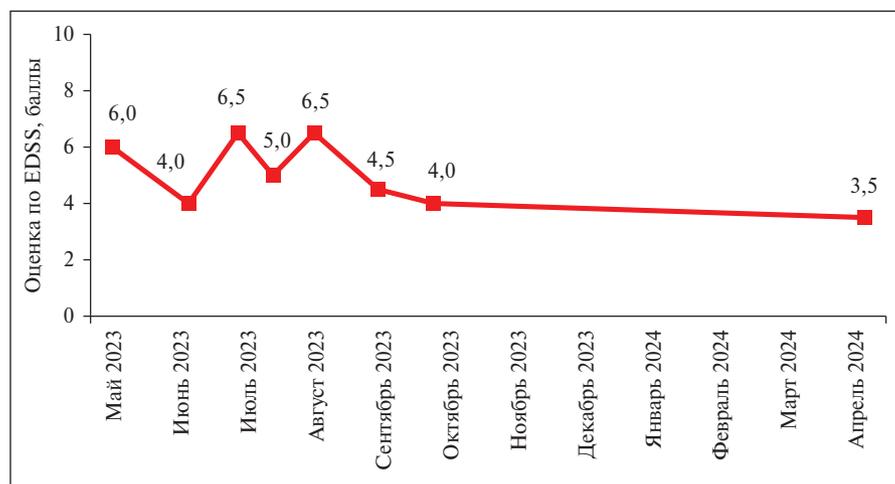
ЗСОНМ с положительным титром AQP4-IgG – тяжелое аутоиммунное заболевание ЦНС, приводящее к значительному неврологическому дефициту. На протяжении последнего десятилетия продолжается поиск факторов, влияющих на прогноз и исходы ЗСОНМ.

Первым этапом патофизиологического каскада патогенеза ЗСОНМ считается потеря ауто толерантности, происходящая на периферии. В-лимфоциты дифференцируются в плазмобласты, которые секретируют патологические аутоантитела. Те, в свою очередь, проникают в ЦНС [26, 27]. Выработка антител и их проникновению в ЦНС могут способствовать высокие уровни ИЛ6, который увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера и содействует дифференцировке В-клеток в плазмобласты [28]. Другим путем проникновения патологических антител в ЦНС являются области, свободные от гематоэнцефалического барьера, такие как *area postrema* [9, 29]. AQP4-IgG связывается с водным каналом астроцитов на уровне гематоэнцефалического барьера [30]. Связывание между антителом и его мишенью активирует классический путь каскада комплемента с первичным повреждением астроцитов за счет образования мембраноатакующего комплекса и антителозависимой клеточной цитотоксичности [26]. Вторичные продукты активации комплемента, такие как анафилотоксин C5a, действуют как хемоаттрактанты для гранулоцитов, которые рекрутируются локально и вызывают вторичную потерю аксонов и, в конечном итоге, демиелинизацию [1, 26]. Эта патогенетическая гипотеза при AQP4-положительном ЗСОНМ подтверждается следующими гистологическими находками: осадением антител и комплемента, повреждением или потерей астроцитов (даже за пределами пораженной ткани) со сниженной экспрессией AQP4, инфильтрацией гранулоцитами, а также вторичной демиелинизацией и потерей аксонов в белом и сером веществе [31].



**Рис. 7.** Уровень AQP4-IgG в крови пациента Т. на этапах терапии ЗСОНМ. Май 2023 г. – дебют заболевания; июль – перед мобилизацией ПСК; август – перед иммуносорбцией; сентябрь – перед кондиционированием; октябрь – 30-е сутки после ТГСК; ноябрь – 60-е сутки после ТГСК; декабрь – 100-е сутки после ТГСК

**Fig. 7.** Level of AQP4-IgG in the blood of patient T. during the treatment for NMOSD



**Рис. 8.** Динамика степени неврологического дефицита в соответствии со шкалой EDSS у пациента Т.

**Fig. 8.** Dynamics of neurological deficit in patient T. according to the EDSS scale

У части пациентов стандартных терапевтических опций бывает достаточно для поддержания статуса ремиссии. Однако даже после 5 лет ремиссии у пациентов с AQP4-IgG-позитивным ЗСОНМ отмена иммуносупрессивной терапии в 82% случаев приводит к обострению заболевания (медиана наблюдения — 6 мес) [32].

Метод ТГСК в современном мире с успехом используется для лечения тяжелых рефрактерных форм аутоиммунных заболеваний, в том числе протекающих с поражением ЦНС [25, 33]. В результате ВИСТ с последующей ауто-ТГСК происходит элиминация эффекторных Т- и В-лимфоцитов и, как следствие, «перезагрузка» иммунной системы с восстановлением иммунологической толерантности [24]. При алло-ТГСК происходит полная «замена» патологически функционирующей иммунной системы. Терапевтический эффект для аутоиммунных заболеваний реализуется также за счет реакции «трансплантат против аутоиммунитета», что обуславливает более стойкий положительный клинический эффект [33]. В данной работе мы представляем оба варианта ТГСК у пациентов с ЗСОНМ, резистентных к проводимой «классической» терапии [24, 25].

В наших наблюдениях у первого пациента течение заболевания было неуклонно прогрессирующим, с кратковременным периодом стабилизации, у другого ребенка отмечались флуктуирующие обострения на фоне терапии двух различных линий (включая поддерживающую). Тем не менее в обоих случаях быстрое нарастание неврологического дефицита у детей и отсутствие значительного эффекта от проводимой ранее терапии обусловили необходимость применения более агрессивных терапевтических подходов.

Учитывая сроки «начала полного действия» целевых препаратов (ритуксимаб — 8–12 нед, сатрализумаб и тоцилизумаб — 12–24 нед, экулизумаб и равулизумаб — 1–2 нед), у пациентов в качестве доступной терапевтической опции рассматривалась ТГСК. Согласно данным литературы, опыт проведения ТГСК у детей существует [34]. Однако в первом представленном клиническом случае впервые ТГСК проводилась пациенту с оценкой по EDSS 9,5 балла. Ранее данный метод терапии (ауто-ТГСК) использовался у детей с максимальной оценкой по шкале EDSS 9 баллов [35].

Во втором клиническом случае ребенку с ЗСОНМ впервые была проведена ТГСК от гаплоидентичного донора. Ранее алло-ТГСК проводилась от полностью совместимых родственных доноров или от не полностью (9/10) и полностью (10/10) HLA-совместимых неродственных доноров. В первом клиническом случае в момент принятия решения о проведении ТГСК состояние ребенка было крайне тяжелым, проводилась искусственная вентиляция лег-

ких. С учетом тяжести состояния и дефицита времени было решено выполнить ауто-ТГСК. Во втором клиническом случае течение заболевания обусловило необходимость проведения алло-ТГСК, тем более что, в отличие от первого пациента, у второго ребенка не отмечалось клинического ответа на мобилизационную дозу циклофосфида. У обоих детей после выполненной ТГСК отмечается длительная ремиссия ЗСОНМ, оба получают сатрализумаб с консолидирующей целью. У пациента из наблюдения 1 зафиксирована полная иммунная реконституция, ребенку из наблюдения 2 отменены иммуносупрессивные препараты, которые вводились в терапию с целью профилактики РТПХ, и также начинается процесс иммунной реконституции, уровни иммуноглобулинов, В-лимфоцитов и Т-цитотоксических лимфоцитов — в пределах возрастной нормы, уровень Т-хелперов снижен (19%; 239 кл/мкл).

Течение посттрансплантационного периода на всех этапах — без значимых осложнений. Дети наблюдались сразу после приживания исключительно в амбулаторных условиях. У ребенка из второго клинического наблюдения после алло-ТГСК с 50-х по 60-е сутки отмечался геморрагический цистит 1-й степени согласно общим критериям токсичности (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0, СТСАЕ 5.0), не потребовавший стационарного лечения, купировался самостоятельно. После 100-го дня у пациента Т. отмечался эпизод РТПХ в виде поражения кожи 1-й степени по СТСАЕ 5.0, проводилась терапия топическими ГК с положительным клиническим эффектом.

Оба ребенка получают курсовую медицинскую реабилитацию, которая, в сочетании с биологической терапией, способствует уменьшению у них неврологического дефицита.

### Заключение

ВИСТ с последующей ТГСК может рассматриваться как куративный метод лечения резистентных форм ЗСОНМ. Выбор вида ТГСК может зависеть от тяжести соматического и неврологического статуса пациента, а также от клинического ответа на проводимую иммуносупрессивную терапию. Результаты представленного исследования могут быть использованы для обоснования расширения возможностей оказания помощи пациентам с тяжелыми аутоиммунными заболеваниями с поражением нервной системы в Российской Федерации. Необходимы дальнейшие исследования по использованию методов ТГСК, их долгосрочной эффективности и безопасности у пациентов детского возраста с аутоиммунными заболеваниями с поражением нервной системы, рефрактерных к стандартной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойко АН. Комментарии к статье «Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии». *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):119-22. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-119-122 [Boyko AN. Comments on the article "Consensus opinion on the management

of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy". *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):119-22 doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-119-122 (In Russ.)].  
2. Jarius S, Aktas O, Azyenberg I, et al; Neuromyelitis Optica Study Group

(NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) — revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J Neurol*. 2023 Jul;270(7):3341-68. doi: 10.1007/s00415-023-11634-0. Epub 2023 Apr 6.

3. Absoud M, Lim MJ, Appleton R, et al. Paediatric neuromyelitis optica: clinical, MRI of the brain and prognostic features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Apr;86(4):470-2. doi: 10.1136/jnnp-2014-308550. Epub 2014 Aug 4.
4. Chitnis T, Ness J, Krupp L, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report. *Neurology*. 2016 Jan 19;86(3):245-52. doi: 10.1212/WNL.0000000000002283. Epub 2015 Dec 18.
5. Quek AM, McKeon A, Lennon VA, et al. Effects of age and sex on aquaporin-4 autoimmunity. *Arch Neurol*. 2012 Aug;69(8):1039-43. doi: 10.1001/archneurol.2012.249
6. McKeon A, Lennon VA, Lotze T, et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology*. 2008 Jul 8;71(2):93-100. doi: 10.1212/01.wnl.0000314832.24682.c6. Epub 2008 May 28.
7. Tenembaum S, Chitnis T, Nakashima I, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S59-66. doi: 10.1212/WNL.0000000000002824
8. Banwell B, Tenembaum S, Lennon VA, et al. Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology*. 2008 Jan 29;70(5):344-52. doi: 10.1212/01.wnl.0000284600.80782.d5. Epub 2007 Dec 19.
9. Cacciaguerra L, Flanagan EP. Updates in NMOSD and MOGAD Diagnosis and Treatment: A Tale of Two Central Nervous System Autoimmune Inflammatory Disorders. *Neurol Clin*. 2024 Feb;42(1):77-114. doi: 10.1016/j.ncl.2023.06.009. Epub 2023 Aug 7.
10. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.
11. 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 May 21;6(4):e572. doi: 10.1212/NXI.0000000000000572
12. Romeo AR, Segal BM. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 May;31(3):250-5. doi: 10.1097/BOR.0000000000000603
13. Palace J, Leite MI, Jacob A. A practical guide to the treatment of neuromyelitis optica. *Pract Neurol*. 2012 Aug;12(4):209-14. doi: 10.1136/practneurol-2012-000237. Erratum in: *Pract Neurol*. 2012 Oct;12(5):342.
14. Ferilli MAN, Paparella R, Morandini I, et al. Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Case Series and Literature Review. *Life (Basel)*. 2021 Dec 23;12(1):19. doi: 10.3390/life12010019
15. Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17(8):1019-32. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03066.x. Epub 2010 Jun 7.
16. Abboud H, Petrak A, Mealy M, et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler*. 2016 Feb;22(2):185-92. doi: 10.1177/1352458515581438. Epub 2015 Apr 28.
17. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012 Jun;135(Pt 6):1834-49. doi: 10.1093/brain/aws109. Epub 2012 May 9.
18. Montcuquet A, Collongues N, Papeix C, et al; NOMADMUS study group and the Observatoire Francais de la Sclerose 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 Sep;23(10):1377-84. doi: 10.1177/1352458516678474. Epub 2016 Nov 25.
19. Nosadini M, Gadian J, Lim M, et al. Mycophenolate mofetil in paediatric autoimmune or immune-mediated diseases of the central nervous system: clinical experience and recommendations. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Apr;61(4):458-68. doi: 10.1111/dmcn.14020. Epub 2018 Sep 17.
20. Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, et al; GJCF-CC&BR. Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations. *Mult Scler Relat Disord*. 2012 Oct;1(4):180-7. doi: 10.1016/j.msard.2012.06.002
21. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2114-24. doi: 10.1056/NEJMoa1901747
22. Paul F, Marignier R, Palace J, et al. International Delphi Consensus on the Management of AQP4-IgG+ NMOSD: Recommendations for Eculizumab, Inebilizumab, and Satralizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023 May 31;10(4):e200124. doi: 10.1212/NXI.0000000000200124
23. Greco R, Bondanza A, Vago L, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2014 Mar;75(3):447-53. doi: 10.1002/ana.24079. Epub 2014 Mar 7.
24. Скоробогатова ЕВ, Киргизов КИ, Волкова ЭЮ и др. Эффективность высокодозной терапии аутоиммунных заболеваний ЦНС у детей: опыт мультидисциплинарной группы по изучению эффективности и поздних эффектов. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2019;98(2):214-20.
- [Skorobogatova EV, Kirgizov KI, Volkova EYU, et al. Efficacy of high-dosage therapy for autoimmune diseases of the CNS in children: the experience of a multidisciplinary group on the study of efficacy and late effects. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo = Speransky Pediatrya*. 2019;98(2):214-20 (In Russ.).]
25. Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, et al; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT) and EBMT (JACIE). Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant*. 2020 Feb;55(2):283-306. doi: 10.1038/s41409-019-0684-0. Epub 2019 Sep 26.
26. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2012 Jun;11(6):535-44. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70133-3. Epub 2012 May 16.
27. Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol*. 2021 Sep;20(9):762-72. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00218-0. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):e6. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00290-8. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2022 Jan;21(1):e1. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00433-6
28. Fujihara K, Bennett JL, de Seze J, et al. Interleukin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Aug 20;7(5):e841. doi: 10.1212/NXI.0000000000000841
29. Majed M, Fryer JP, McKeon A, et al. Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF: Guidance for physicians. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Apr 20;3(3):e231. doi: 10.1212/NXI.0000000000000231
30. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005 Aug 15;202(4):473-7. doi: 10.1084/jem.20050304. Epub 2005 Aug 8.
31. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2002 Jul;125(Pt 7):1450-61. doi: 10.1093/brain/awf151
32. Kim SH, Jang H, Park NY, et al. Discontinuation of Immunosuppressive Therapy in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder With Aquaporin-4 Antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Feb 23;8(2):e947. doi: 10.1212/NXI.0000000000000947. Erratum in: *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Apr 19;8(4):e1013. doi: 10.1212/NXI.0000000000001013

33. Snowden JA, Badoglio M, Labopin M, et al; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Diseases Working Party (ADWP); EBMT Paediatric Working Party (PWP); Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT); EBMT (JACIE). Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Adv.* 2017 Dec 20;1(27):2742-55. doi: 10.1182/bloodadvances.2017010041
34. Kümpfel T, Gighuber K, Aktas O, et al; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol.* 2024 Jan;271(1):141-76. doi: 10.1007/s00415-023-11910-z. Epub 2023 Sep 7. Erratum in: *J Neurol.* 2024 Jun;271(6):3702-7. doi: 10.1007/s00415-024-12288-2
35. Greco R, Bondanza A, Oliveira MC, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in neuromyelitis optica: a registry study of the EBMT Autoimmune Diseases Working Party. *Mult Scler.* 2015 Feb;21(2):189-97. doi: 10.1177/1352458514541978. Epub 2014 Jul 30.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.04.2024/09.06.2024/10.06.2024

### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бронина Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-2414-225X>

Быкова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-6576-1765>

Бронин Г.О. <https://orcid.org/0000-0002-0694-3996>

Кессель А.Е. <https://orcid.org/0000-0001-6012-250X>

Серегин Г.З. <https://orcid.org/0000-0003-3880-4402>

Киргизов К.И. <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

Полушин А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

Батышева Т.Т. <https://orcid.org/0000-0003-0928-2131>

# Сампэгинтерферон бета-1а в клинической практике



Соколова И.А.<sup>1</sup>, Корнакова О.С.<sup>1,2,3</sup>, Соколова Э.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 33», Нижний Новгород; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород; <sup>3</sup>ООО «Медицинский центр МЕДИС», Нижний Новгород  
<sup>1</sup>Россия, 603076, Нижний Новгород, проспект Ленина, 54; <sup>2</sup>Россия, 603022, Нижний Новгород, проспект Гагарина, 23; <sup>3</sup>Россия, 603137, Нижний Новгород, ул. Тропинина, 4А

Разработка и внедрение в клиническую практику препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), позволяют улучшить результаты лечения. В качестве ПИТРС широко используются препараты интерферона бета. В числе этих препаратов недавно зарегистрирован сампэгинтерферон бета-1а (Тенексия®) — собственная инновационная оригинальная разработка компании «БИОКАД», представляющая собой следующий в классе пегилированный интерферон бета-1а. Представлены клинические наблюдения пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (РС), получающих препарат Тенексия®. В первом клиническом наблюдении пациентка в качестве ПИТРС сначала получала глатирамера ацетат, во время терапии которым возникли обострения и нарастание неврологических нарушений. Пациентка переведена на терапию препаратом Тенексия®, на фоне применения которого не отмечается обострений и нарастания неврологических нарушений. Во втором наблюдении пациентка, страдающая РС в течение 11 лет, не получала ПИТРС. Год назад в качестве ПИТРС ей был впервые назначен препарат Тенексия®, при лечении которым не зарегистрировано обострений, нарастания неврологических нарушений, отрицательных изменений на МРТ. В третьем наблюдении пациент, страдающий РС в течение 5 лет, сначала получал в качестве ПИТРС терифлуноמיד, при терапии которым отмечались обострения и нарастание неврологических нарушений. Пациент переведен на препарат Тенексия®, на фоне применения которого отмечена стойкая ремиссия. Представленные наблюдения отражают положительный опыт использования препарата сампэгинтерферон бета-1а в реальной клинической практике.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; сампэгинтерферон бета-1а; субоптимальный ответ.

**Контакты:** Ирина Александровна Соколова; [irsokol@inbox.ru](mailto:irsokol@inbox.ru)

**Для ссылки:** Соколова ИА, Корнакова ОС, Соколова ЭВ. Сампэгинтерферон бета-1а в клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 2):83–87. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-83-87

## Sampeginterferon beta-1a in clinical practice

Sokolova I.A.<sup>1</sup>, Kornakova O.S.<sup>1,2,3</sup>, Sokolova E.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital No. 33, Nizhny Novgorod; <sup>2</sup>Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod; <sup>3</sup>“Medical Centre MEDIS” LLC, Nizhny Novgorod  
<sup>1</sup>54, Lenin Avenue, Nizhny Novgorod 603076, Russia; <sup>2</sup>23, Gagarin Avenue, Nizhny Novgorod 603022, Russia; <sup>3</sup>4A, Tropinina St., Nizhny Novgorod 603137, Russia

In multiple sclerosis (MS), the development and introduction of disease-modifying treatments (DMTs) into clinical practice can improve treatment outcomes. Interferon beta drugs are commonly used as DMTs. Among these drugs, sampeginterferon beta-1a (Tenexia®) was recently approved — an innovative original development of BIOCAD that is the next pegylated interferon beta-1a in its class. Clinical observations of patients with relapsing-remitting MS who received Tenexia® are presented. In the first clinical observation, the patient initially received glatiramer acetate as DMT, which led to exacerbations and an increase in neurological disturbances. The patient was switched to treatment with Tenexia®, during which no exacerbations and no increase in neurological disturbances were observed. In the second observation, the patient, who had been suffering from MS for 11 years, did not receive any DMTs. A year ago, the drug Tenexia® was prescribed as a DMT for the first time, with no exacerbations, no increase in neurological disturbances or negative changes on MRI during treatment. In the third observation, a patient suffering from MS for 5 years was initially prescribed teriflunomide as DMT, with exacerbations and an increase in neurological disturbances noted during the treatment. The patient was switched to Tenexia®, which led to a stable remission. The presented observations reflect the positive experience with the use of the drug sampeginterferon beta-1a in real-life clinical practice.

**Keywords:** multiple sclerosis; sampeginterferon beta-1a; suboptimal response.

**Contact:** Irina Aleksandrovna Sokolova; [irsokol@inbox.ru](mailto:irsokol@inbox.ru)

**For reference:** Sokolova IA, Kornakova OS, Sokolova EV. Sampeginterferon beta-1a in clinical practice. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(Suppl.2):83–87. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-83-87

Разработка и внедрение в клиническую практику препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), позволили улучшить результаты лечения заболевания. Оптимальный ответ на терапию ПИТРС подразумевает отсутствие обострений и прогрессирования инвалидности по Расширенной шкале оценки инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), отсутствие признаков активности по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ); отсутствие новых или увеличившихся очагов на T2-взвешенных изображениях либо очагов, накапливающих контраст, на T1-взвешенных изображениях [1].

В клинической практике для терапии рассеянного склероза (РС) широко используются препараты интерферона бета. Среди этих препаратов недавно зарегистрирован сампэгинтерферон бета-1а — собственная инновационная оригинальная разработка компании «БИОКАД», представляющая собой следующий в классе пегилированный интерферон бета-1а [2]. Основными его отличиями от доступных для лечения РС пегилированных интерферонов являются конъюгация с молекулой полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 30 кДа и внутримышечный путь введения. Увеличение молекулярной массы ПЭГ улучшает фармакокинетические характеристики препарата и увеличивает продолжительность действия пегилированного белка на организм, за счет чего препарат может применяться 1 раз в 14 дней [2, 3]. Пролонгированное действие сампэгинтерферона бета-1а позволяет увеличить интервалы между инъекциями и повысить приверженность пациентов терапии. Внутримышечный путь введения сампэгинтерферона бета-1а сопровождается меньшей частотой формирования нежелательных реакций в месте инъекции в сравнении с подкожно вводимыми интерферонами бета [3].

Сампэгинтерферон бета-1а относится к ПИТРС первой линии и может быть назначен взрослым пациентам старше 18 лет с ремиттирующим РС (РРС), за исключением пациентов в период беременности и грудного вскармливания, пациентов с тяжелыми депрессивными нарушениями и/или суицидальными мыслями на текущий момент, а также лиц с повышенной чувствительностью к природному или рекомбинантному интерферону бета и/или к любому из вспомогательных веществ [4].

Механизм действия сампэгинтерферона бета-1а такой же, как у других препаратов интерферона бета, и заключается в связывании с рецепторами интерферона I типа на поверхности клеток и запуске каскада внутриклеточных реакций, приводящих к регулированию экспрессии генов, зависящих от интерферона. Биологические эффекты, возможно опосредованные препаратом сампэгинтерферон бета-1а, включают усиление экспрессии противовоспалительных цитокинов [например, интерлейкина 4 (ИЛ4), ИЛ10, ИЛ27], снижение экспрессии провоспалительных цитокинов [таких как ИЛ2, ИЛ12, интерферон гамма, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ )] и подавление миграции активированных Т-клеток через гематоэнцефалический барьер; однако могут быть задействованы и дополнительные механизмы [4].

Препараты интерферона бета зарекомендовали себя как эффективные и безопасные средства лечения РРС. Тем не менее необходимость частого введения, а также известные нежелательные реакции в месте инъекции приводят к снижению приверженности пациентов терапии, что в свою очередь повышает риск развития обострения. Сам-

пэгинтерферон бета-1а благодаря своим фармакокинетическим характеристикам позволяет увеличить интервалы между инъекциями и вводится всего 1 раз в 2 нед [2, 3, 5].

Известно, что препараты интерферона бета (интерфероны бета-1а и -1b) проявляют иммуногенные свойства и их применение ассоциировано с повышенным уровнем образования нейтрализующих антител (НАТ) к интерферону бета. Установлено, что образование НАТ может уменьшить клиническую эффективность препаратов интерферона бета у пациентов с РС: НАТ выявляются у 5,6–44% пациентов, получающих их. Вероятность длительного сохранения в организме НАТ различается в зависимости от формы интерферона бета, при этом наблюдаются более высокие показатели конверсии при лечении интерфероном бета-1b по сравнению с интерфероном бета-1а, а НАТ оказываются более устойчивыми у пациентов с изначально высокими титрами [6]. Установлено, что к пегилированным интерферонам образуется меньшее количество НАТ. По данным исследования ADVANCE, к препарату пэгинтерферон бета-1а образуется менее 1% НАТ [7], НАТ к препарату сампэгинтерферон бета-1а появляются примерно у 4,63% пациентов [4].

Последние данные об эффективности сампэгинтерферона бета-1а доказали не меньшую его эффективность по отношению к препарату сравнения — низкодозному интерферону бета-1а (НИБ) — по первичной конечной точке («время до первого обострения»). В связи с обнаружением статистически значимых различий по первичной конечной точке между сампэгинтерфероном бета-1а и НИБ, свидетельствующих о большей эффективности сампэгинтерферона бета-1а, была проведена дополнительная оценка и доказана гипотеза о превосходстве сампэгинтерферона бета-1а в дозе 240 мкг над препаратом сравнения — НИБ [3].

Оценка динамики ключевых параметров МРТ головного мозга и клинических показателей через 52 нед терапии продемонстрировала положительный эффект применяемой терапии сампэгинтерфероном бета-1а в виде снижения активности демиелинизирующего процесса в головном мозге и уменьшения количества обострений. Доля пациентов без новых очагов при проведении МРТ в T2-режиме после 52 нед составила 87,6 и 90,4% в группах препарата сампэгинтерферона бета-1а 180 и 240 мкг соответственно против 72,6% в группе НИБ ( $p=0,0199$  и  $p=0,0033$ ). Была показана стабилизация балла по шкале EDSS [3]. Данные о долгосрочной эффективности и безопасности сампэгинтерферона бета-1а после 104 нед исследования подтвердили выводы, сделанные по результатам итогового анализа после 52 нед: у пациентов с РРС терапия препаратом сампэгинтерферона бета-1а в дозе 240 мкг улучшает течение заболевания [5].

Сампэгинтерферон бета-1а имеет профиль безопасности, аналогичный другим препаратам интерферонов бета [3, 5]. Однако при непрямом сравнении с зарегистрированным пэгинтерфероном бета-1а для подкожного введения было выявлено, что внутримышечный путь введения сампэгинтерферона бета-1а сопровождается меньшей частотой развития нежелательных реакций в месте инъекции [3]. По данным исследования III фазы ADVANCE, развитие реакций в месте инъекций при подкожном введении пэгинтерферона бета-1а наблюдалось в 62% случаев, что превышало аналогичный показатель при внутримышечном введении сампэгинтерферона бета-1а (10,5%) [3, 7]. Таким образом, внутримышечный путь введения сампэгинтерферона

бета-1а может являться предпочтительным вариантом лечения пегилированными интерферонами бета-1а у пациентов с РС ввиду меньшей частоты развития местных реакций [3].

Имеющиеся данные прямого сравнительного исследования внутримышечной и подкожной форм пэгинтерферона бета-1а показали, что внутримышечное введение пэгинтерферона бета-1а сопровождалось меньшей частотой развития местных нежелательных реакций, которые являются ключевым фактором низкой приверженности пациента лечению или прекращения терапии среди пациентов, получающих инъекционные ПИТРС [8]. Таким образом, результаты прямого сравнения внутримышечной и подкожной форм пегилированного интерферона бета-1а также показали, что внутримышечное введение может способствовать повышению приверженности и улучшению результатов терапии [8].

Согласно результатам скорректированного непрямого сравнения пегилированных интерферонов на основании систематического обзора четырех статей, описывающих результаты исследования III фазы для подкожного пэгинтерферона бета-1а и исследования II–III фазы для внутримышечного сампэгинтерферона бета-1а, продемонстрирована не меньшая эффективность сампэгинтерферона бета-1а по сравнению с пэгинтерфероном бета-1а по доле пациентов с обострениями и среднегодовой частоте обострений за 1 и 2 года терапии. Показано превосходство сампэгинтерферона бета-1а над пэгинтерфероном бета-1а в отношении безопасности, выражающееся в значимо меньшей частоте серьезных и любых нежелательных явлений, приведших к отмене терапии [9].

Сотрудники городского кабинета для пациентов с РС и демиелинизирующими заболеваниями при Городском центре головной боли в Нижнем Новгороде сфокусировали свое внимание на основных преимуществах сампэгинтерферона бета-1а в качестве терапевтической опции для каждого конкретного пациента с учетом определенных факторов. В ходе работы с пациентами оценивались предпочтения пациентов в отношении характеристик инъекционных препаратов. Пациенты с различной активностью РС придают сопоставимо большее значение более редким инъекциям, более высокой эффективности терапии и длительности гриппоподобного синдрома (ГПС) после инъекции. Все пациенты были проинформированы о предполагаемой тяжести, продолжительности ГПС и его лечении. Для снижения рисков появления выраженного ГПС в начале терапии можно использовать ступенчатое повышение дозы препарата — так называемое титрование дозы (согласно инструкции по применению препарата) [4]. По состоянию на 03.06.2024 терапию препаратом Тенексия® получили 44 пациента с РС. У большинства пациентов отмечен положительный эффект, что отражают три клинических наблюдения.

## Клиническое наблюдение 1

**Пациентка М., 37 лет.** Первые симптомы появились в декабре 2019 г., когда без видимой причины возникли головокружения. Пациентка не обращалась за медицинской консультацией, в течение месяца состояние стабилизировалось. В декабре 2020 г. она обратилась в городской кабинет РС поликлиники № 33 Нижнего Новгорода. На момент обращения выявлена очаговая неврологическая симптоматика, оценка по шкале EDSS — 1,5 балла. Установлен диагноз: РС, ремиттирующее течение. Назначен глатирамера ацетат.

*Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 2):83–87*

Ухудшение состояния произошло в октябре 2023 г., когда появились жалобы на головокружения, пошатывания при ходьбе, мозаичные нарушения поверхностной чувствительности, прострелы и онемение верхних конечностей, повышенную утомляемость, общую слабость. Оценка по шкале EDSS — 2,5 балла. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном. МРТ головного мозга и спинного мозга на шейном уровне с контрастом от 10.10.2022: многоочаговые поражения вещества головного мозга демиелинизирующего характера без признаков активности процесса, единичное очаговое образование демиелинизирующего характера на уровне С<sub>11</sub> слева без признаков активности процесса. В сравнении с МРТ от 11.11.2021: количество очаговых образований и их размеры в обоих полушариях — без существенной динамики.

Пациентка была переведена на терапию препаратом Тенексия®, 09.09.2023 выполнена первая инъекция препарата. Возникший ГПС средней степени тяжести был купирован приемом одной таблетки парацетамола 500 мг. За весь период наблюдения нет обострений, отмечается стабилизация состояния, продолжается терапия препаратом Тенексия®.

## Клиническое наблюдение 2

**Пациентка А., 33 лет.** Первые симптомы появились в январе 2013 г. в виде снижения зрения на правый глаз, ощущения пелены перед правым глазом, головокружения, пошатывания при ходьбе, слабости в нижних конечностях. Пациентка не обращалась за медицинской консультацией, в течение месяца состояние несколько улучшилось. Диагноз РС установлен в июне 2013 г. Оценка по EDSS на момент установления диагноза — 2,5 балла. Получала симптоматическое лечение по месту жительства, ПИТРС не назначались. Ухудшение состояния — в мае 2013 г., когда появились головокружения, пошатывания при ходьбе, повышенная утомляемость, общая слабость. В течение месяца состояние несколько улучшилось. Следующее ухудшение — в сентябре 2020 г., когда появились головная боль, головокружения, снижение зрения на левый глаз, пошатывание при ходьбе, императивные позывы на мочеиспускание, общая слабость, повышенная утомляемость. Госпитализирована по месту жительства, проведена пульс-терапия дексаметазоном. Состояние стабилизировалось. В июне 2023 г. развились двигательные нарушения в виде легкого пареза правой ноги, мозжечковые нарушения, чувствительные расстройства по проводниковому типу. Госпитализирована в неврологическое отделение, проведена пульс-терапия метилпреднизолоном. Состояние стабилизировалось. Оценка по EDSS через 3 мес после пульс-терапии — 2,5 балла. Пациентке рекомендованы ПИТРС. В июне 2023 г. ей проведена первая инъекция препаратом Тенексия®. Пациентка привержена терапии данным препаратом, нежелательные явления не наблюдались. Терапия препаратом Тенексия® продолжается, проведено девять инъекций препарата. Наблюдается умеренный ГПС без повышения температуры. За время лечения не зафиксировано ни одного обострения. Отрицательная динамика на МРТ отсутствует.

## Клиническое наблюдение 3

**Пациент С., 37 лет,** болен с 2019 г. Данные МРТ головного мозга от 25.06.2019: признаки демиелинизирующего заболевания головного мозга с наличием единичных активных очагов. В кабинете РС поставлен диагноз: РС, ремиттирующее течение. Пациент принимал участие в клиническом исследовании BCD-132-4 «Международное многоцентровое рандомизи-

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

рованное двойное слепое двойное маскированное исследование эффективности и безопасности препарата дивозилимаб (ЗАО «БИОКАД», Россия) с использованием активного препарата сравнения (теририфлуноמיד) для лечения пациентов с рассеянным склерозом». Пациент находился в группе, получающей теририфлуноמיד. Оценка по EDSS на момент постановки диагноза — 3,5 балла. В феврале 2021 г. появились ограничения передвижения, головокружения, пошатывание при ходьбе, онемение и неловкость в кистях, изменение почерка, онемение и слабость в левой ноге, повышенная утомляемость, общая слабость, изменение речи, императивные позывы на мочеиспускание с чередованием с задержкой мочи. Неврологический статус: менингеальных знаков нет; легкое ослабление конвергенции; двоение и болезненность при взгляде в стороны; легкая дизартрия, дисфония, легкий адиадохокинез справа; снижение силы в правой руке до 4,5 балла, в левой ноге — до 3–3,5 балла, в правой ноге — до 4,0 балла; сухожильные рефлексы повышены; патологические рефлексы не вызываются; атаксия в правых конечностях; тремор конечностей; нарушения функции тазовых органов по типу императивных позывов на мочеиспускание; дистанция ходьбы — до 250 м; оценка по EDSS — 5,0 балла. МРТ головного мозга от 04.02.2021: множественные (>30) очаги демиелинизации, в отсроченную фазу — незначительное накопление контраста в белом веществе левой лобной доли. В спинном мозге — новые очаги демиелинизации на уровне С<sub>II–III</sub>, т. е. отрицательная динамика. Проведена пульс-терапия глюкокортикоидами. Состояние стабилизировалось. Балл по EDSS уменьшился до 4,5. В настоящий момент проведено семь инъекций препарата Тенексия®. Пациент с РС в стадии ремиссии.

### Обсуждение

Представлен собственный клинический опыт ведения пациентов с РС с использованием в качестве ПИТРС сампэгинтерферона бета-1а (Тенексия®), который представляет собой пегилированный интерферон бета-1а, инновационную оригинальную разработку компании «БИОКАД». Применение сампэгинтерферона бета-1а осуществлялось в соответствии с Клиническими рекомендациями по РС [10], согласно которым при развитии субоптимального ответа на терапию ПИТРС первой линии у пациента с РС с оценкой по EDSS ≤6,5 балла, при высокой комплаентности пациента и достаточном времени для развития эффекта терапии ПИТРС, рекомендуется смена терапии в рамках первой линии ПИТРС.

Многообразие методов патогенетического лечения РС, наличие у каждого препарата своих преимуществ и недостатков обуславливают проблему выбора лечения индивидуально для каждого пациента с учетом особенностей клинических проявлений и МРТ-показателей патологического процесса, течения заболевания и соматического ста-

туса, а также потенциальных нежелательных явлений и большой длительности курса ПИТРС. Неврологам необходимо прогнозировать все возможные риски на этапе первичного назначения препарата (первый шаг), затем — при его замене, если клинический эффект не оптимальный, существует угроза нежелательных явлений или отсутствует приверженность пациента (второй шаг). Арсенал препаратов в настоящее время достаточно велик. Перед неврологами стоит задача выбора оптимального алгоритма лечения в каждом конкретном клиническом случае, что является отражением современного принципа «персонализированной медицины» [11, 12].

В первом клиническом наблюдении пациентка в качестве ПИТРС сначала получала глатирамера ацетат, на фоне приема которого возникли обострения и нарастание неврологических нарушений по EDSS. Пациентка была переведена на терапию препаратом Тенексия®. Возникший ГПС средней степени тяжести был купирован приемом одной таблетки парацетамола 500 мг. На фоне регулярной терапии препаратом Тенексия® нет обострений, отсутствует нарастание неврологических нарушений. Во втором наблюдении пациентка, страдающая РС в течение 11 лет, не получала ПИТРС, выраженность неврологических нарушений постепенно достигла 2,5 балла по EDSS. Год назад в качестве ПИТРС впервые назначен препарат Тенексия®. Пациентка стала привержена терапии данным препаратом. За период лечения не выявлено обострений, нарастания неврологических нарушений, отрицательных изменений на МРТ. В третьем наблюдении пациент, страдающий РС в течение 5 лет, получал в рамках двойного слепого двойного маскированного исследования препарат теририфлуноמיד, на фоне терапии которым отмечалось нарастание неврологических нарушений до 5 баллов по EDSS. На фоне пульс-терапии глюкокортикоидами степень нарушений уменьшилась до 4,5 балла по EDSS. Пациент переведен на препарат Тенексия®, на фоне лечения которым отмечена стойкая ремиссия.

### Заключение

Представленные наблюдения отражают положительный опыт применения препарата сампэгинтерферон бета-1а (Тенексия®) в реальной клинической практике: он показывает эффективность и хорошую переносимость у пациентов старше 18 лет с РС. Внутримышечное применение сампэгинтерферона бета-1а может привести к улучшению течения заболевания, а уникальные фармакокинетические характеристики позволяют оптимизировать режим введения, что в итоге повышает приверженность терапии и упрощает лечение для пациентов с РС.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пегилированный интерферон в российской клинической практике. Фокус на эффективную терапию умеренно-активного течения рассеянного склероза. Международный конгресс «Рассеянный склероз и другие нейроиммунологические заболевания — 2022». Эффективная фармакотерапия. 2022;18(26):48–52.

[Pegylated interferon in Russian clinical practice. Focus on effective therapy for moderately active multiple sclerosis. International Congress “Multiple Sclerosis and Other Neuroimmunological Diseases — 2022”. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy*. 2022;18(26):48–52 (In Russ.)].  
2. Бойко АН, Бахтиярова КЗ, Дудин ВА и др. Новый пегилированный интерферон

бета-1а (сампэгинтерферон бета-1а, BCD-054) в терапии ремиттирующего рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(10–2):100–10.  
doi: 10.17116/jnevro2019119102100  
[Boiko AN, Bakhtiyarova KZ, Dudin VA, et al. New pegylated interferon beta-1a (sampeginterferon beta-1a, BCD-054) in the treatment

- of relapsing multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10-2):100-10. doi: 10.17116/jnevro2019119102100 (In Russ.).
3. Бойко АН, Бойко ОВ, Бахтиярова КЗ и др. Эффективность и безопасность сампегинтерферона  $\beta$ -1a в лечении ремиттирующего рассеянного склероза: данные 52 недель терапии в рамках рандомизированного, двойного слепого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):62-71. doi: 10.17116/jnevro202212201162 [Boyko AN, Boyko OV, Bakhtiyarova KZ, et al. Efficacy and safety of sampeginterferon  $\beta$ -1a in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: results of 52 weeks of therapy in a randomized, double-blind clinical trial. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(1):62-71. doi: 10.17116/jnevro202212201162 (In Russ.).]
4. Общая характеристика лекарственного препарата ТЕНЕКСИА®. Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС. Доступно по ссылке: [https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC) (дата обращения 13.06.2024). [General characteristics of the medicinal product TENEXIA®. Register of SmPCs and medicinal products of the EAEU. Available at: [https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC) (accessed 13.06.2024) (In Russ.).]
5. Бойко АН, Бахтиярова КЗ, Бойко ОВ и др. Долгосрочные данные по эффективности и безопасности препарата сампегинтерферон- $\beta$ 1a 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):52-9. doi: 10.17116/jnevro202312302152 [Boyko AN, Bakhtiyarova KZ, Boyko OV, et al. Long-term Efficacy and Safety of Sampeginterferon- $\beta$ 1a in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: a Randomized, Double-Blind Clinical Trial 104-Week Results. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(2):52-9. doi: 10.17116/jnevro202312302152 (In Russ.).]
6. Лиждвой ВЮ, Оспельникова ТП, Котов СВ. Влияние нейтрализующих антител к интерферону-бета на прогрессирование рассеянного склероза. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(3):318-23. [Lizhdvoi VYu, Ospelnikova TP, Kotov SV. The effect of neutralizing antibodies to interferon-beta on the progression of multiple sclerosis. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2016;44(3):318-23 (In Russ.).]
7. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al; ADVANCE Study Investigators. Pegylated interferon  $\beta$ -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2014 Jul;13(7):657-65. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70068-7. Epub 2014 Apr 30.
8. Zhao Y, Chen K, Ramia N, et al. Bioequivalence of intramuscular and subcutaneous peginterferon beta-1a: results of a phase I, open-label crossover study in healthy volunteers. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 Jan 22;14:1756286420975227. doi: 10.1177/1756286420975227
9. Симанив ТО, Захарова МН, Сапожников КВ 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. doi: 10.54101/ACEN.2024.1.5 [Simaniv TO, Zakharova MN, Sapozhnikov KV, et al. Efficacy and Safety of PEGylated Interferons for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Adult Patients: Results of Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(1):44-54. doi: 10.54101/ACEN.2024.1.5 (In Russ.).]
10. Клинические рекомендации. Рассеянный склероз. Всероссийское общество неврологов, Национальное общество нейрорадиологов, Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний, Российский комитет исследователей рассеянного склероза. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2022. ID: 739. Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739_1) (дата обращения 13.06.2024). [Clinical recommendations. Multiple sclerosis. All-Russian Society of Neurologists, National Society of Neuroradiologists, Medical Association of Doctors and Centers for Multiple Sclerosis and Other Neuroimmunological Diseases, Russian Committee for Researchers of Multiple Sclerosis. Rubricator of clinical recommendations of the Russian Ministry of Health. 2022. ID: 739. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739_1) (accessed 13.06.2024) (In Russ.).]
11. Бойко АН. Выбор оптимального препарата для лечения рассеянного склероза. *Медицинский совет*. 2015;(5):78-86. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-7-18 [Boyko AN. Selecting the best treatment for multiple sclerosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(5):78-9. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-7-18 (In Russ.).]
12. Бойко АН, Бойко ОВ, Гусев ЕИ. Выбор оптимального препарата для патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2014;114(10-2):77-91. [Boyko AN, Boyko OV, Gusev EI. The choice of the optimal drug for pathogenic treatment of multiple sclerosis: a current state of the problem (a review). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(10-2):77-91 (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
20.04.2024/01.07.2024/02.07.2024

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «БИОКАД». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by BIOCAD. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Соколова И.А. <https://orcid.org/0000-0002-8047-6310>  
Корнакова О.С. <https://orcid.org/0009-0003-3783-3575>  
Соколова Э.В. <https://orcid.org/0009-0005-4483-9099>

# Оптимизация терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза



Бойко А.Н.<sup>1,2</sup>, Зырянов С.К.<sup>3,4</sup>, Власов Я.В.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва;

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва; <sup>4</sup>ГБУ г. Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара  
<sup>1</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>2</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;

<sup>3</sup>Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; <sup>4</sup>Россия, 127015, Москва, ул. Писцовая, 10;

<sup>5</sup>Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

В статье приводится анализ современных методов лечения вторично-прогрессирующего рассеянного склероза (ВППС). Единственным препаратом, показавшим свою эффективность при всех вариантах течения ВППС (с обострениями и без обострений), является сипонимод. Клинические исследования препарата доказали его эффективность и безопасность при таком варианте течения РС. При включении препарата в Перечень высокотехнологичных технологий появится возможность обеспечить всех нуждающихся пациентов этим современным методом лечения ВППС.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; лечение; сипонимод.

**Контакты:** Алексей Николаевич Бойко; [boykoan13@gmail.com](mailto:boykoan13@gmail.com)

**Для ссылки:** Бойко АН, Зырянов СК, Власов ЯВ. Оптимизация терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(Прил. 2):88–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-88-90

## Optimization of therapy in secondary progressive multiple sclerosis

Boyko A.N.<sup>1,2</sup>, Zyryanov S.K.<sup>3,4</sup>, Vlasov Ya.V.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; <sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow; <sup>4</sup>City Clinical Hospital No. 24, Moscow City Healthcare Department, Moscow;

<sup>5</sup>Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara

<sup>1</sup>1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; <sup>2</sup>1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia;

<sup>3</sup>6, Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia; <sup>4</sup>10, Pistsovaya St., Moscow 127015, Russia;

<sup>5</sup>89, Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia

The article provides an analysis of modern methods of treatment of secondary progressive multiple sclerosis (SPMS). The only drug that has proven its effectiveness in all types of SPMS (with exacerbations and without exacerbations) is siponimod. Clinical trials of this drug have proven its efficacy and safety in this type of MS. If the drug is included in the list of high-cost technologies, this modern method of treating SPMS can be made available to all patients who need it.

**Keywords:** multiple sclerosis; secondary progressive multiple sclerosis; treatment; siponimod.

**Contact:** Alexey Nikolaevich Boyko; [boykoan13@gmail.com](mailto:boykoan13@gmail.com)

**For reference:** Boyko AN, Zyryanov SK, Vlasov YaV. Optimization of therapy in secondary progressive multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(Suppl.2):88–90. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-88-90

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунно-воспалительное, демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы с непредсказуемыми клиническим течением и исходами [1]. Число больных РС во всем мире, в том числе в Российской Федерации, неуклонно нарастает, что связано как с влиянием эпигенетических внешних факторов, так и с улучшением диагностики и лечения [2, 3].

Выделяют три основных типа клинического течения (фенотипа) РС: ремиттирующий РС (РРС), вторично-прогрессирующий РС (ВППС) и первично-прогрессирующий РС (ППРС). Также РС классифицируют на РС с обострениями или без них, с прогрессированием или без него [4]. У 10% пациентов отмечается ППРС, диагностика и лечение которого также имеют ряд важных особенностей [5]. У 75% больных РРС по мере увеличения

длительности болезни переходит в ВПРС — вначале в ВПРС с обострениями, затем в ВПРС без обострений [6, 7].

У многих пациентов при наступлении ВПРС воспалительная активность заболевания, проявляющаяся обострениями, может существенно снижаться или отсутствовать, при сохраняющемся неуклонном прогрессировании инвалидизации. Большинство ранее проведенных исследований препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), не продемонстрировали однозначной эффективности в отношении влияния на прогрессирование инвалидизации при ВПРС [8–10]. Единственным препаратом, доказавшим в клинических исследованиях свою эффективность как при ВПРС с обострениями, так и при ВПРС без обострений, является сипонимод.

Сипонимод — это селективный модулятор рецепторов к сфингозин-1-фосфату (sphingosine 1-phosphate, S1P). В отличие от финголимода, сипонимод характеризуется активностью в отношении S1P1- и S1P5-рецепторов человека; селективность более чем в 1000 раз превышает селективность в отношении S1P3 и S1P2 и более чем в 750 раз превышает селективность в отношении S1P4 [11–13]. Сипонимод не является пролекарством, он липофилен и поэтому хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер [11]. К особенностям молекулы относится то, что сипонимод оказывает не только периферическое действие на лимфоциты, подавляя их выход из лимфатических узлов, но и центральное противовоспалительное действие, активируя S1P5-рецепторы олигодендроцитов, влияя на их созревание, выживаемость и способствуя ремиелинизации [12, 14].

Эффективность сипонимода в отношении влияния на прогрессирование РС была доказана в исследовании EXPAND [10]. Популяция EXPAND представляла собой типичную популяцию пациентов с ВПРС, отражающую достаточно тяжелый уровень инвалидизации и выраженное прогрессирование РС. В исследование включались пациенты 18–60 лет с подтвержденным диагнозом ВПРС, как с обострениями, так и без них, с уровнем инвалидизации по Расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) от 3,0 до 6,5 балла и подтвержденным прогрессированием инвалидизации в течение 2 лет до включения в исследование, не связанным с обострением. При этом демографический анализ популяции показал, что 64% пациентов не имели обострений за последние 2 года и доля пациентов с активными гадолиний-позитивными (Gd+) очагами была сравнительно небольшой — 21% [10].

В исследовании был получен значимый позитивный результат по первичной конечной точке — снижение подтвержденного через 3 мес прогрессирования инвалидизации (3-ППИ) на 21% по сравнению с плацебо ( $p=0,013$ ). Также были получены значимые результаты по другим вторичным конечным точкам. Время до достижения прогрессирования инвалидизации, подтвержденного в течение 6 мес (6-ППИ), снижалось на 26% ( $p=0,0058$ ), средняя частота обострений — на 55% ( $p<0,0001$ ), количество очагов, накапливающих контра-

стное вещество на T1-взвешенных изображениях (Gd+ T1-ВИ), уменьшилось на 86% ( $p<0,0001$ ), процент изменения объема мозга между визитами через 12 и 24 мес — на 23% ( $p=0,0002$ ) [10]. Таким образом, эффективность препарата была доказана у всех пациентов с ВПРС, что делает его уникальным лекарственным средством, замедляющим прогрессирование ВПРС даже при преобладании нейродегенеративных изменений (ВПРС без обострений). Дополнительный анализ российской субпопуляции пациентов, участвовавших в этом исследовании, подтвердил высокую эффективность и безопасность использования сипонимода [15]. Важно отметить, что подбор препарата осуществляется с использованием результатов генотипирования по локусу CYP2C9 для подбора адекватной дозы препарата: при наличии редкого аллеля 3 в гетерозиготном варианте используется меньшая доза препарата, а при гомозиготном варианте препарат противопоказан [15].

4 августа 2022 г. Комиссия экспертов Минздрава России по формированию перечней лекарственных препаратов одобрила включение сипонимода в Перечень высокотехнологичных технологий (ВЗН) на 2023 г. В регионах была сформирована заявка по потребности в этом препарате, включающая 1935 пациентов, все пациенты предварительно были генотипированы по локусу CYP2C9 и ожидали начала терапии с 2023 г. Однако решение комиссии Минздрава России о включении препарата в ВЗН пока так и не вступило в силу. В настоящее время он покупается по региональной льготе только на 950 пациентов, однако цена закупки на 30% превышает ту, которая была согласована комиссией Минздрава России при условии включения препарата в перечень ВЗН. На данный момент препарат продается по цене жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) — 83 990,77 руб. за упаковку. Цена, одобренная комиссией Минздрава от 4 августа 2022 г. для включения в Перечень ВЗН, составляет 59 104,63 руб. [16]. Включение 950 пациентов в программу ВЗН позволило бы обеспечить экономию в 307 343 829,5 руб. в год (за счет экономии можно дополнительно обеспечить адекватной терапией около 400 пациентов с ВПРС в год).

К тому же многие из оставшиеся 985 пациентов продолжают получать ПИТРС первой линии, включая глатирамера ацетат, или дорогостоящие препараты второй линии, которые не показаны при данном типе течения заболевания и использование которых зачастую никак не влияет на прогрессирование процесса. А для лечения ВПРС без обострений сипонимод является в настоящее время вообще безальтернативным вариантом. Своевременное использование этого препарата при ВПРС на 67% замедляет прогрессирование инвалидизации, позволяет сохранить работоспособность и отсрочить период зависимости от инвалидного кресла. Отсутствие препарата в Перечне ВЗН оставляет пациентов без современного и эффективного лечения и ведет к финансовой нагрузке на региональные бюджеты субъектов Российской Федерации. Рациональное использование государственных средств позволит обеспечить адекватным и безальтернативным лечением всех нуждающихся пациентов с ВПРС.

1. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Sep;9 Suppl 1:S5-S48. doi: 10.1016/j.msard.2016.07.003. Epub 2016 Jul 7.
2. Boyko A, Melnikov M. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies. *Brain Sci*. 2020 May 18;10(5):305. doi: 10.3390/brain-sci10050305
3. Koch-Henriksen N, Magyari M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2021 Nov;17(11):676-88. doi: 10.1038/s41582-021-00556-y. Epub 2021 Sep 28.
4. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560. Epub 2014 May 28.
5. Власов ЯВ, Чураков МВ, Курапов МА и др. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз в России: медико-социологическое исследование с участием пациентов и неврологов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(8-2):40-6. doi: 10.17116/jnevro201811808240 [Vlasov YaV, Churakov MV, Kurapov MA, et al. Primary-progressive multiple sclerosis in Russia: a medical-sociological study involving patients and neurologists. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(8-2):40-6. doi: 10.17116/jnevro201811808240 (In Russ.)].
6. Pozzilli C, Pugliatti M, Vermersch P, et al. Diagnosis and treatment of progressive multiple sclerosis: A position paper. *Eur J Neurol*. 2023 Jan;30(1):9-21. doi: 10.1111/ene.15593. Epub 2022 Oct 25.
7. Krieger SC, Sumowski J. New Insights into Multiple Sclerosis Clinical Course from the Topographical Model and Functional Reserve. *Neurol Clin*. 2018 Feb;36(1):13-25. doi: 10.1016/j.ncl.2017.08.003. Epub 2017 Oct 18.
8. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, et al; ASCEND investigators. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018 May;17(5):405-15. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30069-3. Epub 2018 Mar 12.
9. Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, et al; European (EU-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board; North American (NA-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1779-87. doi: 10.1212/01.wnl.0000145561.08973.4f
10. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6. Epub 2018 Mar 23. Erratum in: *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2170. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32834-4
11. Glaenzel U, Jin Y, Nufer R, et al. Metabolism and Disposition of Siponimod, a Novel Selective S1P1/S1P5 Agonist, in Healthy Volunteers and In Vitro Identification of Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in Its Oxidative Metabolism. *Drug Metab Dispos*. 2018 Jul;46(7):1001-13. doi: 10.1124/dmd.117.079574. Epub 2018 May 7.
12. Diaz-Villamarin X, Pinar-Morales R, Barrero-Hernandez FJ, et al. Pharmacogenetics of siponimod: A systematic review. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113536. doi: 10.1016/j.biopha.2022
13. Касаткин ДС, Хачанова НВ, Алифирова ВМ и др. Новые возможности терапии у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом препаратом сипонимод. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):138-44. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-138-144 [Kasatkin DS, Khachanova NV, Alifirova VM, et al. New possibilities of siponimod therapy in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):138-44. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-138-144 (In Russ.)].
14. O'Sullivan C, Schubart A, Mir AK, Dev KK. The dual S1PR1/S1PR5 drug BAF312 (Siponimod) attenuates demyelination in organotypic slice cultures. *J Neuroinflammation*. 2016 Feb 8;13:31. doi: 10.1186/s12974-016-0494-x
15. Евдосенко ЕП, Неофидов НА, Бахтиярова КЗ и др. Эффективность и безопасность сипонимода в российской популяции пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(10-2):110-9. doi: 10.17116/jnevro201911910110 [Evdoshenko EP, Neofidov NA, Bakhtiyarova KZ, et al. The efficacy and safety of siponimod in the Russian population of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10-2):110-9. doi: 10.17116/jnevro201911910110 (In Russ.)].
16. Протокол заседания Комиссии МЗ РФ от 04.08.2022. Доступно по ссылке: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/stranit-sa-858/stranit-sa-7375> [Minutes of the meeting of the Commission of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 08/04/2022. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/stranit-sa-858/stranit-sa-7375> (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.06.2024/01.07.2024/02.07.2024

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Новартис». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Novartis. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

Зырянов С.К. <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Власов Я.В. <https://orcid.org/0000-0001-9110-8313>