

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

НЕЙРО

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

Журнал включен
в реферативную базу
Scopus

Редактор выпуска –
Д.М.Н., проф.
А.Н. Бойко

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 (Москва)

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. Микадзе (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 (Москва)

д.м.н., проф. А.В. Фонакин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Дженс Олесен, профессор неврологии, директор Центра экспериментальных исследований головной боли,

Датский центр головной боли, Глоструп, Дания
Д-р Звжен Ружичка, профессор и заведующий кафедрой неврологии Карлова Университета, Прага, Чешская Республика

Д-р Валерий Фейгин, профессор неврологии и эпидемиологии, Окленд, Новая Зеландия

Д-р Эмилио Перукка, директор Центра клинических исследований Национального института неврологии им. Мондино, Павия, Италия

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editor-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

EDITORIAL BOARD

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

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. Oschepkova, MD (Moscow)

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

I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)

A.P. Rachin, MD (Moscow)

Prof. P.N. Vlasov, 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

2025, том 17, № **4**

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.
2025;17(4):1–140.

Подписано в печать 18.08.2025.

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.ppressa-rf.ru/cat/1/edition/y_e41239/

ЛЕКЦИЯ

Комиссаренко А.О., Гринюк В.В., Бахчиванов А.С., Ящук Э.В., Фатуева Е.С.,
Комиссаренко К.Ю., Вахнина Н.В., Захаров В.В., Бабиева Н.С.

Когнитивные изменения при рассеянном склерозе и факторы их развития: связь с приемом препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза	4
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Симанив Т.О., Захарова М.Н.

Сложности диагностики заболеваний спектра оптиконевромиелита без антител к аквапорино-4	11
---	----

Бойко А.Н., Захарова М.Н., Симанив Т.О., Алифирова В.М., Арсеньева Е.Г., Барабанова М.А.,
Гончарова З.А., Грешнова И.В., Дорогов Н.В., Дудин В.А., Коробко Д.С., Котов С.В., Мишин Г.Н.,
Паришина Е.В., Повереннова И.Е., Похабов Д.В., Лебедев В.М., Смагина И.В., Спирин Н.Н.,
Сиверцева С.А., Тотолян Н.А., Хайрутдинова Д.Ф., Трушников Т.Н., Заславский Л.Г.,
Бахтиярова К.З., Праздничкова Е.В., Хабиров Ф.А., Буняк А.Г., Якубцевич Р.Э.,
Толкачев Д.Г., Сапожников К.В., Мироненко О.Н., Лазарев А.А., Баторова В.Д.,
Краснова М.В., Порозова А.А., Еремеева А.В., Линькова Ю.Н., Зинкина-Орихан А.В.

Дивозилимаб снижает риск развития обострений у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита	16
---	----

Николаева Д.В., Жетишев Р.Р., Лопатина А.В., Свиридова А.А., Есипова Д.Д.,
Муругин Н.Е., Муругин В.В., Бойко А.Н., Мельников М.В.

Роль норадrenalина в регуляции взаимодействия CD14 ⁺ моноцитов и CD4 ⁺ Т-клеток при рассеянном склерозе	26
---	----

Дубченко Е.А., Бойко А.Н., Иванов А.В., Попов М.А., Масленников Р.А.,
Круглова М.П., Силина Е.В., Гусев Е.И., Кубатиев А.А.

Гипергомоцистеинемия и эндотелиальная дисфункция при рассеянном склерозе	33
--	----

Власов Я.В., Алифирова В.М., Бабичева Н.Н., Бахтиярова К.З., Брагина О.В., Гончарова З.А.,
Горохова Н.Ю., Грешнова И.В., Дзундза О.В., Дубченко Е.А., Капустенская Ж.И., Карпова М.И.,
Коробко Д.С., Кривомлима Е.В., Никишова Е.В., Новикова Е.С., Сиверцева С.А., Трушников Т.Н.,
Турова Е.Л., Шейко Г.Е., Шерман М.А., Гайдук А.А., Полярная Н.Г., Бойко А.Н.

Клинико-социальное исследование и оценка качества жизни пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита	41
---	----

Пешкин А.Н., Лиждвой В.Ю., Котов С.В., Сутормин М.В.

Опыт применения сампэгинтерферона бета-1а в реальной клинической практике Московской области	50
--	----

Ермилова Е.В., Воскресенская О.Н., Рыжикова С.Л., Дружинина Ю.Г.,
Тимофеева Н.В., Яковлева К.И., Колодяжная А.А., Оспельникова Т.П.

Цитокиновый профиль сыворотки крови пациентов с демиелинизирующими заболеваниями с поражением спинного мозга и сопутствующим болевым синдромом	55
---	----

Котов С.В., Новикова Е.С., Тония Г.Т., Котов А.С.

Роль симптома центральной вены в дифференциальной диагностике заболеваний спектра оптиконевромиелита и рассеянного склероза	62
--	----

Петелин Д.С., Глазачев О.С., Диброва Е.А., Дудник Е.Н., Луцкая Д.А.,
Оплатчикова М.А., Семин С.А., Сорокина О.Ю., Волель Б.А.

Эффективность препарата Лаеннек в комбинированной терапии астенических депрессий в клинической практике	69
---	----

Ульянова О.В., Дутова Т.И.

Эффективность и безопасность использования Димефосфона у больных с хронической ишемией головного мозга	78
--	----

Головачева В.А., Головачева А.А.

Предикторы эффективности комплексного персонализированного лечения хронической мигрени с использованием когнитивно-поведенческой терапии	84
---	----

Жмылёва П.В., Табеева Г.Р.

Сравнительная характеристика ассоциированных с мигренью эпизодических синдромов у детей разных возрастных групп	92
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Якушин Д.М., Котов С.В., Якушина Т.И.

Беременность на фоне терапии терифлуноидом. Клинический случай ускоренной элиминации терифлуномида	100
--	-----

Фролова В.И.

Опыт применения агомелатина (Вальдоксана) при лечении генерализованного тревожного расстройства	104
---	-----

ОБЗОРЫ

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

Инфузионная анти-В-клеточная терапия при рассеянном склерозе: сравнительный анализ препаратов одного класса	110
---	-----

Парфенов В.А.

Применение тиаколизидов при острой неспецифической (скелетно-мышечной) боли в нижней части спины	117
--	-----

Громова О.А., Торшин И.Ю.

Систематический анализ фармакологии экстрактов шафрана в контексте комплексной фармакотерапии депрессии.	123
---	-----

Лепков А.С., Антоненко Л.М.

Диагностика и лечение острого головокружения в неотложной неврологической практике	134
--	-----

LECTURE

*Komissarenko A.O., Grinyuk V.V., Bakhchivanov A.S., Yashchuk E.V., Fatueva E.S.,
Komissarenko K.Yu., Vakhnina N.V., Zakharov V.V., Babieva N.S.*

Cognitive changes in multiple sclerosis and factors of their development: association with taking disease-modifying therapies	4
--	----------

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Simaniv T.O., Zakharova M.N.

The challenges of diagnosing neuromyelitis optica spectrum disorders without antibodies to aquaporin-4	11
---	-----------

*Boyko A.N., Zakharova M.N., Simaniv T.O., Alifirova V.M., Arefieva E.G., Barabanova M.A.,
Goncharova Z.A., Greshnova I.V., Dorogov N.V., Dudin V.A., Korobko D.S., Kotov S.V., Mishin G.N.,
Parshin E.V., Poverennova I.E., Pokhabov D.V., Lebedev V.M., Smagina I.V., Spirin N.N.,
Sivertseva S.A., Totolyan N.A., Khairutdinova D.F., Trushnikova T.N., Zaslavsky L.G.,
Bakhtiyarova K.Z., Prazdnichkova E.V., Khabirov F.A., Bunyak A.G., Yakubtsevich R.E.,
Tolkacheva D.G., Sapozhnikov K.V., Mironenko O.N., Lazarev A.A., Batorova V.D.,
Krasnova M.V., Porozova A.A., Ereemeeva A.V., Linkova Yu.N., Zinkina-Orikhan A.V.*

Divozilimab reduces the risk of exacerbations in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders	16
---	-----------

*Nikolaeva D.V., Zhetishev R.R., Lopatina A.V., Sviridova A.A., Esipova D.D.,
Murugina N.E., Murugin V.V., Boyko A.N., Melnikov M.V.*

The role of noradrenaline in regulating the interaction between CD14⁺ monocytes and CD4⁺ T cells in multiple sclerosis	26
---	-----------

*Dubchenko E.A., Boyko A.N., Ivanov A.V., Popov M.A., Maslennikov R.A.,
Kruglova M.P., Silina E.V., Gusev E.I., Kubatiev A.A.*

Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in multiple sclerosis	33
---	-----------

*Vlasov Yu.V., Alifirova V.M., Babicheva N.N., Bakhtiyarova K.Z., Bragina O.V., Goncharova Z.A.,
Gorokhova N.Yu., Greshnova I.V., Dzundza O.V., Dubchenko E.A., Kapustenskaya Zh.I., Karpova M.I.,
Korobko D.S., Krivomlina E.V., Nikishova E.V., Novikova E.S., Sivertseva S.A., Trushnikova T.N.,
Turova E.L., Sheiko G.E., Sherman M.A., Hajduk A.Ya., Polyarnaya N.G., Boyko A.N.*

Clinical and social study and assessment of quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders	41
---	-----------

Peshkin A.N., Lyzhdyov V.Yu., Kotov S.V., Sutormin M.V.

Experience with the use of sampeginterferon beta-1a in real clinical practice in the Moscow region	50
---	-----------

*Ermilova E.V., Voskresenskaya O.N., Ryzhikova S.L., Druzhinina Yu.G.,
Timofeeva N.V., Yakovleva K.I., Kolodyazhnaya A.A., Ospelnikova T.P.*

Cytokine profile of blood serum in patients with demyelinating diseases affecting the spinal cord and associated pain syndrome	55
---	-----------

Kotov S.V., Novikova E.S., Tonia G.T., Kotov A.S.

The role of central vein sign in differential diagnostics of neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis	62
---	-----------

*Petelin D.S., Glazachev O.S., Dibrova E.A., Dudnik E.N., Lutsкая D.A.,
Oplatchikova M.A., Semin S.A., Sorokina O.Yu., Volel B.A.*

The efficacy of Laennec in combination therapy of asthenic depressions in clinical practice	69
--	-----------

Ulyanova O.V., Dutova T.I.

The efficacy and safety of Dimephosphone in patients with chronic cerebral ischemia	78
--	-----------

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A.

Predictors of the effectiveness of comprehensive personalised treatment of chronic migraine using cognitive behavioural therapy	84
--	-----------

Zhmyleva P.V., Tabeeva G.R.

Comparative characteristics of episodic syndromes associated with migraine among children of different age groups	92
--	-----------

CLINICAL OBSERVATIONS

Yakushin D.M., Kotov S.V., Yakushina T.I.

Pregnancy during therapy with teriflunomide. A clinical case of accelerated elimination of teriflunomide	100
---	------------

Frolova V.I.

The experience of using agomelatine (Valdoxan) in the treatment of generalised anxiety disorder	104
--	------------

REVIEWS

Boyko A.N., Kukushkina A.D., Rogovsky S.V.

Infusion anti-B-cell therapy in multiple sclerosis: a comparative analysis of agents within the same class	110
---	------------

Parfenov V.A.

Use of thiocolchicoside for acute non-specific (musculoskeletal) low back pain	117
---	------------

Gromova O.A., Torshin I.Yu.

Systematic analysis of the pharmacology of saffron extracts in the context of complex pharmacotherapy for depression	123
---	------------

Lepkov A.S., Antonenko L.M.

Diagnosis and treatment of acute vertigo in emergency neurological practice	134
--	------------

Когнитивные изменения при рассеянном склерозе и факторы их развития: связь с приемом препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза



Комиссаренко А.О.¹, Гринюк В.В.¹, Бахчиванов А.С.¹, Ящук Э.В.¹, Фатуева Е.С.¹,

Комиссаренко К.Ю.², Вахнина Н.В.¹, Захаров В.В.¹, Бабиева Н.С.¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

²ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения», Москва

¹Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 105005, Москва, ул. Радио, 10А

В настоящий момент наблюдается увеличение продолжительности жизни пациентов с рассеянным склерозом (РС) благодаря совершенствованию их медицинского сопровождения, а также применению препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС). В связи с увеличением продолжительности жизни становится актуальной проблема когнитивных нарушений (КН) у пациентов с РС. Показано, что риск развития болезни Альцгеймера у пациентов с РС в возрасте от 45 до 64 лет в 4–6 раз выше, чем в популяции. Основными немодифицируемыми факторами риска развития КН при РС являются носительство генов HLA-DRB1*15:01, PSEN1, PSEN2, APP, APOE ε4, пожилой возраст (от 60 лет), мужской пол, длительное течение заболевания, высокая степень инвалидизации по EDSS. Модифицируемыми факторами риска КН у пациентов с РС являются высокий уровень тревоги и депрессии, наличие сахарного диабета, факторов сосудистого риска, курение, употребление наркотиков. К протективным факторам КН при РС относят прием ПИТРС, высокий когнитивный резерв, высокий уровень физической и социальной активности.

Ключевые слова: рассеянный склероз; когнитивные нарушения; эмоциональные нарушения; факторы риска развития когнитивных нарушений.

Контакты: Владислав Владимирович Гринюк; grinyuk_v_v@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Комиссаренко АО, Гринюк ВВ, Бахчиванов АС, Ящук ЭВ, Фатуева ЕС, Комиссаренко КЮ, Вахнина НВ, Захаров ВВ, Бабиева НС. Когнитивные изменения при рассеянном склерозе и факторы их развития: связь с приемом препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):4–10. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-4-10>

Cognitive changes in multiple sclerosis and factors of their development: association with taking disease-modifying therapies

Komissarenko A.O.¹, Grinyuk V.V.¹, Bakhchivanov A.S.¹, Yashchuk E.V.¹, Fatueva E.S.¹,

Komissarenko K.Yu.², Vakhnina N.V.¹, Zakharov V.V.¹, Babieva N.S.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia
(Sechenov University), Moscow; ²Federal State University of Education, Moscow

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119048, Russia; ²10A, Radio St., Moscow 105005, Russia

Currently, there is an increase in the life expectancy of patients with multiple sclerosis (MS) due to the improvement of their medical care and the use of disease-modifying therapies (DMTs). Due to the increase in life expectancy, the problem of cognitive impairment (CI) in MS patients becomes relevant. It has been shown that the risk of developing Alzheimer's disease in MS patients aged 45 to 64 years is 4–6 times higher than in the general population. The main non-modifiable risk factors for CI in MS are carriage of HLA-DRB1*15:01, PSEN1, PSEN2, APP, APOE ε4 genes, old age (60 years and older), male gender, prolonged course of the disease, high degree of disability according to EDSS. Modifiable risk factors for CI in MS patients are high levels of anxiety and depression, presence of diabetes mellitus, vascular risk factors, smoking, and drug use. The protective factors for MS include the use of DMTs, high cognitive reserve, high level of physical and social activity.

Keywords: multiple sclerosis; cognitive impairment; emotional disorders; risk factors of cognitive impairment.

Contact: Vladislav Vladimirovich Grinyuk; grinyuk_v_v@staff.sechenov.ru

For citation: Komissarenko AO, Grinyuk VV, Bakhchivanov AS, Yashchuk EV, Fatueva ES, Komissarenko KYu, Vakhnina NV, Zakharov VV, Babieva NS. Cognitive changes in multiple sclerosis and factors of their development: association with taking disease-modifying therapies. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(4):4–10 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-4-10>

Рассеянный склероз (РС) — аутоиммунное демиелинизирующее и дегенеративное заболевание центральной нервной системы, которое является ведущей причиной нетравматической неврологической инвалидности у молодых людей [1]. За последние несколько десятилетий наблюдается увеличение заболеваемости РС. В настоящее время в мире проживает около 2,5 млн человек, страдающих РС [2]. Распространенность данного заболевания в России составляет от 35 до 70 случаев на 100 тыс. населения [3]. РС чаще встречается у женщин, его манифестация, как правило, приходится на возрастной промежуток от 20 до 40 лет [4]. Долгое время при ведении пациентов с РС ориентировались преимущественно на двигательные расстройства, так как считалось, что это заболевание не оказывает значительного влияния на когнитивные функции (КФ). Однако с течением времени в связи с внедрением препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), и увеличением продолжительности активной жизни пациентов исследователи все чаще обращают внимание на снижение КФ при РС.

Распространенность когнитивных нарушений у пациентов с РС

Частота встречаемости когнитивных нарушений (КН) при РС в целом составляет 34–91%. В том числе КН описываются у 20–25% пациентов с клинически изолированным синдромом, у 30–45% пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим типом течения РС и у 50–75% пациентов с вторично-прогрессирующим РС. При первично-прогрессирующем типе течения КН встречаются у 91% пациентов [5]. Нейрокогнитивные нарушения при РС относят к так называемому подкорковому типу, который характеризуется снижением темпа познавательной деятельности и колебаниями концентрации внимания [6]. КН при РС отмечаются в нескольких доменах. В американской классификации психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5) выделяется шесть когнитивных доменов: внимание, управляющие функции, обучаемость и память, речь, праксис и гнозис и социальный интеллект [7]. Частота нарушений в рамках перечисленных выше доменов у больных РС представлена в табл. 1.

Для РС характерно снижение непосредственного и отсроченного воспроизведения слов в тестах на слухоречевую память (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT). Данные результаты были интерпретированы как нарушение обучаемости и долговременной памяти [8]. В отечественном исследовании с применением методики А.Р. Лурии «10 слов» было показано снижение непосредственной и отсроченной памяти у больных РС на 70% по сравнению с нормативными данными [9]. Похожие данные были получены R. Benedict и соавт. [10]: при обследовании 291 пациента

с РС нарушение слухоречевой памяти было выявлено у 29–34%, реже встречалось нарушение речи (около 10%). Таким образом, были выявлены нарушения запоминания и воспроизведения информации. А. Sehanovic и соавт. [14] выявили нарушения зрительно-пространственных функций у 30% больных в тесте рисования сложной фигуры Рея–Остеррица.

Было отмечено, что при РС значительно повышается риск развития болезни Альцгеймера (БА). В южнокорейском исследовании, проведенном с 2010 по 2017 г., наблюдали 1347 пациентов с РС в возрасте 40 лет и старше. Было выявлено, что риск любой деменции у больных РС выше, чем в популяции, в 2,34 раза, риск возникновения БА — в 2,23 раза, а сосудистой деменции — в 3,75 раза по сравнению с контрольной группой. При этом риск развития БА в группе пациентов от 45 до 64 лет был значительно выше — в 5,18 раза, чем в старшей возрастной группе (в 1,67 раза) [18]. Аналогичные результаты были получены в исследовании, выполненном в США с 2007 по 2017 г. На выборке из 6151 пациента с РС риск развития БА в группе от 40 до 60 лет был выше в 4,49 раза, а у пациентов старше 65 лет — в 1,26 раза [19]. Причина повышенного риска БА у больных РС в возрасте от 45 до 64 лет остается неясной.

Предикторы КН у больных РС

Несмотря на многочисленные исследования КН у пациентов с РС, в настоящее время не выделены модифицируемые и немодифицируемые факторы риска (ФР) КН при данном заболевании [20]. К немодифицируемым ФР КН можно отнести пожилой и старческий возраст. А. Tremblay и соавт. [21] после коррекции сопутствующих переменных (усталость, качество жизни, депрессия, тип течения РС, коморбидные заболевания) установили, что снижение темпа познавательной деятельности и управляющих функций у пациентов с РС связано с возрастом. Интересной представляется связь пола и КН при РС. У мужчин по сравнению с женщинами сильнее выражены атро-

Таблица 1. Частота нарушения КФ при РС
Table 1. Frequency of CI in MS

Когнитивные домены	Отдельные составляющие домена	Частота снижения при РС
Обучаемость и память	Обучаемость	19,6% [8]
	Долговременная память	17,4% [8]
	Кратковременная память	70% [9]
	Вербальная эпизодическая память	15–80% [10, 11]
	Пространственная эпизодическая память	20–75% [10–12]
Праксис и гнозис	Зрительно-пространственные функции	22–30% [10, 13, 14]
Внимание	В целом	5–70% [10–12]
	Темп познавательной деятельности	15–70% [10–12]
Речь	В целом	10–58% [10, 11]
	Беглость речи	15–25% [11]
Управляющие функции	В целом	15–80% [10, 13]
	Оперативная память	13–60% [11, 15]
Социальный интеллект	Понимание эмоций	66% [16]
	Формирование модели мышления	20% [17]

фия мозга и снижение когнитивных способностей [22]. В масштабном исследовании 1040 пациентов с различными типами РС сообщается о наличии значимой положительной связи между более высокой инвалидизацией по Расширенной шкале статуса инвалидизации пациента (Expanded Disability Status Scale, EDSS) и наличием КН [23]. Активно изучается роль генетических ФР. В частности, ген HLA класса II *HLA-DRB1*15:01*, который связан с более высокой степенью демиелинизации и атрофии головного мозга у пациентов с РС, также ассоциирован с повышенным риском когнитивного снижения при РС [22]. Обсуждается также роль носительства генов передачи БА. При семейной БА мутация в гене *PSEN1* связана со снижением когнитивных способностей [24], так как *PSEN1*-опосредованная токсичность β -амилоида может привести к снижению регуляции Wnt-сигнализации и гибели нейронов [25]. Мутации в белке-предшественнике β -амилоида (APP), пресенилине-1 (PSEN1) и пресенилине-2 (PSEN2) являются причиной амнестической формы БА [26]. Наличие гена *APOE ϵ 4* является значимым прогностическим фактором скорости когнитивного снижения в группе пациентов от 70 до 79 лет [27].

Важным немодифицируемым ФР КН является длительность заболевания. S. Sadigh-Eteghad и соавт. [28] выявили отрицательную корреляцию продолжительности заболевания с баллами CVLT-II (California Verbal Learning Test II; Калифорнийский тест вербального обучения), PASAT (Paced Auditory Serial Addition; последовательное сложение предъявляемых на слух чисел), SDMT (Symbol Digit Modalities Test; символично-цифровое кодирование) и других методик. Кроме того, степень диффузной атрофии головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии положительно коррелирует с выраженностью КН у больных РС даже на ранней стадии заболевания [29].

К модифицируемым ФР КН при РС относят сахарный диабет. По данным R.A. Marrie и соавт. [30], наличие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с РС ассоциировано со снижением зрительно-пространственной памяти и беглости речи. Это может быть связано с тем, что хроническая гипергликемия и гиперинсулинемия при диабете могут вызывать молекулярные изменения в нейронах, секретирующих вазопрессин, что нарушает долгосрочную потенцию в гиппокампе.

Отрицательные аффективные состояния, такие как тревога и депрессия, имеют положительную связь с тяжестью КН [31]. При обследовании 5536 больных РС, страдающих никотиновой зависимостью, была выявлена отрицательная связь курения с когнитивными способностями [32]. В исследовании K. Nonatmand и соавт. [33] было показано, что пациенты с РС, употребляющие каннабис, значительно чаще имели нарушения темпа познавательной деятельности, оперативной памяти, управляющих функций и зрительно-пространственного восприятия по сравнению с неупотребляющими пациентами.

Интересна связь концентрации витамина D и когнитивного функционирования при РС: низкий уровень витамина D ассоциирован с низким темпом познавательной деятельности [34].

Обструктивное апноэ сна у больных РС связано со снижением вербальной памяти. В дальнейшем было отмечено, что вербальная обучаемость значительно улучшилась у па-

циентов, проходивших лечение от обструктивного апноэ сна, по сравнению с теми, кто этого не делал [35].

Пациенты с РС и факторами сосудистого риска имели меньший темп познавательной деятельности по сравнению с лицами без сопутствующих заболеваний [36].

К протективным факторам КН при РС можно отнести более высокий когнитивный резерв — уровень образования и интеллектуального развития [37]. R.W. Motl и соавт. [38, 39] проанализировали взаимосвязь когнитивных способностей с уровнем физической активности у 60 пациентов с РС. Умеренная физическая активность положительно коррелировала с тестом SDMT [38]. Аэробные упражнения связаны с уменьшением снижения плотности серого и белого вещества головного мозга, с наибольшим сохранением передних отделов белого вещества и плотности серого вещества в префронтальной и височной коре [39]. Социальная поддержка (наличие семьи, друзей, разнообразие социальных контактов) также положительно связана с более сохраненными КФ [40]. Метаанализ, включающий 41 исследование и 7131 пациента, выявил небольшое или умеренное положительное влияние ПИТРС на результаты когнитивных тестов [41]. В табл. 2 представлены немодифицируемые и модифицируемые ФР КН, а также протективные факторы КФ при РС.

ПИТРС и когнитивное функционирование

ПИТРС представляют собой группу лекарств, которые модулируют или подавляют иммунную систему и используются для лечения больных РС [49]. В 5-летнем исследовании оценивалось влияние интерферона β -1a (ИФН β -1a) на когнитивное функционирование (тест Струпа и BRB-тест). На 5-м году исследования в группе с дозой 44 мкг КН наблюдались у 16,7% пациентов, в группе с дозой 22 мкг — у 21,7%. Кривые выживаемости Каплана—Мейера подтвердили преимущества получения более высокой дозы подкожного ИФН β -1a по сравнению с более низкой дозой для защиты КФ [50]. В масштабном двухлетнем исследовании действия глатирамера ацетата на КФ 672 пациентов с РС из 148 центров по всему миру наблюдались улучшения по тесту PASAT в среднем на $4,29 \pm 9,28$ балла ($p < 0,0001$) [51]. Результаты исследования диметилфумарата показали улучшение КФ у трети пациентов через 2 года [52]. В исследовании влияния натализумаба прогрессирование когнитивного дефицита снизилось на 43% по сравнению с плацебо (ОШ=0,57; $p=0,013$). При оценке когнитивного дефицита методом Каплана—Мейера доля пациентов с подтвержденным прогрессированием когнитивного дефицита через 2 года составила 7% в группе натализумаба по сравнению с 12% в группе плацебо [53]. В исследовании 2022 г. R. Benedict и соавт. [54] было показано улучшение темпа познавательной деятельности спустя 2 года у пациентов, принимающих офатумумаб. Доля пациентов с устойчивым улучшением балла SDMT (символично-цифровое кодирование) на 4 пункта и более составила 25% ($p=0,005$). В сравнительном исследовании влияния окрелизумаба и ИФН β -1a на когнитивное функционирование наблюдалось снижение риска ухудшения баллов по методике SDMT в группе, принимающей окрелизумаб, по сравнению с группой, принимающей ИФН β -1a, через 12 нед [отношение рисков (ОР) = 0,64; $p=0,001$] и через 24 нед

Таблица 2. *ФР развития КН и протективные факторы КФ при РС*
 Table 2. *Risk factors of CI development and protective factors of cognitive functions in MS*

Факторы	Связь с когнитивным функционированием
<i>Немодифицируемые ФР</i>	
Пожилой и старческий возраст	Отношение шансов (ОШ) = 1,75; $p < 0,001$ (положительная связь между пожилым возрастом и нарушениями более чем в двух когнитивных доменах) [23]
Мужской пол	$F = 9,39$; $p < 0,001$ (мужской пол связан с более низким средним значением баллов по когнитивным тестам) [42]
Инвалидизация, оценка по EDSS	ОШ = 1,99; $p < 0,001$ (положительная связь между баллом EDSS и нарушениями более чем в двух когнитивных доменах) [23]
Наследственная отягощенность: <i>HLA-DRB1*15:01, PSEN1, PSEN2, APP, APOE ε4</i>	ОШ = 1,901; $p = 0,003$ (наличие гена <i>APOE ε4</i> связано с замедленной скоростью реакции на предъявляемые стимулы) [43]
Продолжительность заболевания	ОШ = 1,68; $p < 0,001$ (продолжительность заболевания положительно связана с нарушениями более чем в двух когнитивных доменах) [23]
Степень диффузной атрофии головного мозга	$\rho = 0,47$; $p = 0,005$ (объем серого вещества положительно связан с баллом последовательного слухового теста сложения PASAT) [44]
<i>Модифицируемые ФР</i>	
Наличие сахарного диабета	$\beta = -1,18$; $p = 0,0015$ (наличие сахарного диабета отрицательно связано с баллом краткого теста на зрительно-пространственную память BVMТ-R) [30]
Высокий уровень тревоги и депрессии	ОШ = 1,05; $p = 0,029$ (высокий тревожно-депрессивный уровень связан с низкими баллами по тесту символьно-цифрового кодирования SDMT) [45]
Курение (никотиновая зависимость)	$\chi^2 = 4,227$; $p = 0,04$ (группа курильщиков имеет более низкий общий средний балл по когнитивным тестам по сравнению с группой некурящих) [46]
Употребление наркотических веществ	$\chi^2 = 5,13$; $p = 0,024$ (употребляющие наркотические вещества пациенты имеют большую степень глобальных КН – отклонение более чем на 1,5 стандартного отклонения в двух или более когнитивных тестах) [33]
Дефицит витамина D	$\rho = 0,38$; $p = 0,0005$ (дефицит витамина D связан с низкими баллами по тесту символьно-цифрового кодирования SDMT) [34]
Обструктивное апноэ сна	$\rho = 0,527$; $p = 0,01$ (вербальная память по CVLT-2 положительно связана с минимальным значением SpO_2 по данным полисомнографии) [35]
Наличие факторов сосудистого риска	$\rho = 0,02$ (наличие двух и более сосудистых заболеваний обуславливает меньший темп познавательной деятельности) [36]
<i>Нейропротективные факторы</i>	
Когнитивный резерв	$\rho = 0,364$; $p < 0,001$ (высокий когнитивный резерв по опроснику индекса когнитивного резерва CRIq связан с большим темпом познавательной деятельности) [37]
Прием ПИТРС	$p < 0,001$ (более высокие баллы по тесту символьно-цифрового кодирования SDMT у принимающих ПИТРС) [47]
Физическая активность	$\beta = 0,020$; $p = 0,04$ (средний уровень физической активности положительно связан с глобальным когнитивным функционированием, рассчитанным на основе теста на эпизодическую память, теста символьно-цифрового кодирования, Краткой шкалы оценки психического статуса) [48]
Социальная поддержка	$\rho = 0,232$; $p < 0,001$ (высокий уровень социальной поддержки по шкале эмоциональной поддержки из 8 пунктов – Emotion Socialization Scale, ESS – положительно связан с показателями символьно-цифрового кодирования) [40]

($OR = 0,64$; $p = 0,011$) [55]. В сравнительном исследовании финголимода и ИФН β -1b оба препарата показали свою эффективность в отношении когнитивного функционирования спустя 18 мес после начала терапии. Наблюдалось улучшение баллов по методикам PASAT ($p < 0,0001$

для финголимода; $p = 0,0022$ для ИФН β -1b), SDMT ($p = 0,0540$ для финголимода; $p = 0,0445$ для ИФН β -1b) [56]. В табл. 3 представлены результаты воздействия различных препаратов из группы ПИТРС на когнитивное функционирование.

Таблица 3. Результаты воздействия ПИТРС на когнитивное функционирование
Table 3. Results of DMTs impact on cognitive functioning

Препарат	Влияние на когнитивное функционирование
ИФНβ-1a	Более медленное снижение КФ в группе с более высокой дозой [50]
Глатирамера ацетат	Улучшение баллов по тесту последовательного слухового теста сложения PASAT [51]
Диметилфумарат	Улучшение КФ у трети пациентов [52]
Натализумаб	Замедление когнитивного снижения [53]
Офатумумаб	Улучшение темпа познавательной деятельности [54]
Окрелизумаб	Замедление темпа когнитивного снижения [55]
Финголимод и ИФНβ-1b	Улучшение баллов по методикам последовательного слухового теста сложения PASAT и символично-цифрового теста SDMT [56]

Заключение

В настоящий момент у больных РС не проводится профилактика развития нейродегенеративных заболеваний, кроме лекарственной терапии ПИТРС. Между тем нелекарственная терапия у пациентов с КН высокоэффективна. Исследование FINGER продемонстрировало, что модификация образа жизни позволяет снизить частоту развития деменции и отодвинуть возраст наступления когнитивного дефекта [57]. Для терапии БА во многих международных рекомендациях нелекарственные методы терапии рассматриваются как лечение первой линии [58], но, к сожалению, в нашей стране редко используются немедикаментозные социально-психологические методы лечения нейродегенеративных заболеваний [59]. Уникальность РС в том, что когнитивное снижение развивается, как правило, после 5 лет болезни. В связи с этим актуально составление нейropsychологических карт пациентов на момент постановки диагноза. Это позволит проводить мониторинг, сравнивая КФ пациентов не с общей популяцией, а с предшествующим уровнем их когнитивных способностей, что приведет к максимально ранней диагностике когнитивного снижения, своевременному лечению и высокой эффективности нелекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* 2020 Dec;133(12):1380-90. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.05.049
- Maiese K. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Bioengineering (Basel).* 2023 Jul 23;10(7):871. doi: 10.3390/bioengineering10070871
- Шмидт ТЕ. Диметилфумарат (текфидера) — препарат первого ряда выбора для лечения ремиттирующего рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(11):140-5. doi: 10.17116/jnevro2017117111140-145 [Shmidt TE. Dimethyl fumarate (tecfidera) is a first-line drug of choice for the treatment of remitting multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(11):140-5. doi: 10.17116/jnevro2017117111140-145 (In Russ.)].
- Portaccio E, Magyari M, Havrdova EK, et al. Multiple sclerosis: emerging epidemiological trends and redefining the clinical course. *Lancet Reg Health Eur.* 2024 Aug;22(44):100977. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100977
- Margoni M, Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. Depressive symptoms, anxiety and cognitive impairment: emerging evidence in multiple sclerosis. *Transl Psychiatry.* 2023 Jul 19;13(1):264. doi: 10.1038/s41398-023-02555-7
- Захаров ВВ. Введение в поведенческую неврологию. *Поведенческая неврология.* 2021;(1):8-17. doi: 10.46393/2712-9675_2021_1_8-16 [Zakharov VV. Introduction to behavioral neurology. *Povedencheskaya neurologiya = Behavioral Neuroscience.* 2021;(1):8-17. doi: 10.46393/2712-9675_2021_1_8-16 (In Russ.)].
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases. Fifth Edition. (DSM-V). London; 2013. Available at: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
- Baysal Kirac L, Ekmekci Ö, Yüceyar N, Sagduyu Kocaman A. Assessment of early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndromes and multiple sclerosis. *Behav Neurol.* 2014;2014:637694. doi: 10.1155/2014/637694. Epub 2014 Apr 14.
- Зимагуллова ОЮ. Нарушения психических процессов у больных с рассеянным склерозом. *Медико-социальные проблемы инвалидности.* 2014;(1):26-30. [Zimagullova OYu. Disorders of mental processes in patients with multiple sclerosis. *Mediko-sotsial'nye problemy invalidnosti = Medical and Social Problems of Disability.* 2014;(1):26-30 (In Russ.)].
- Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JJG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol.* 2020 Oct;19(10):860-71. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30277-5. Epub 2020 Sep 16.
- Macias Islas MA, Ciampi E. Assessment and Impact of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: An Overview. *Biomedicine.* 2019 Mar 19;7(1):22. doi: 10.3390/biomedicine7010022
- Oreja-Guevara C, Ayuso Blanco T, Brieva Ruiz L, et al. Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2019 Jun 4;10:581. doi: 10.3389/fneur.2019.00581
- Piacentini C, Argento O, Nocentini U. Cognitive impairment in multiple sclerosis: "classic" knowledge and recent acquisitions. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023 Jun;81(6):585-96. doi: 10.1055/s-0043-1763485
- Sehanovic A, Smajlovic D, Tupkovic E, et al. Cognitive Disorders in Patients with Multiple Sclerosis. *Mater Sociomed.* 2020 Sep;32(3):191-5. doi: 10.5455/msm.2020.32.191-195
- Lugosi K, Engh MA, Huszar Z, et al. Domain-specific cognitive impairment in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024 Mar;11(3):564-76. doi: 10.1002/acn3.51976
- Henry A, Tourbah A, Chaunu MP, et al. Social cognition impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011 Nov;17(6):1122-31. doi: 10.1017/S1355617111001147
- Dulau C, Deloire M, Diaz H, et al. Social cognition according to cognitive impairment in different clinical phenotypes of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2017 Apr;264(4):740-8. doi: 10.1007/s00415-017-8417-z
- Cho EB, Jung SY, Jung JH, et al. The risk of dementia in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurosci.* 2023 Jun;15:17:1214652. doi: 10.3389/fnins.2023.1214652

19. Mahmoudi E, Sadaghiyani S, Lin P, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease and related dementia among people with multiple sclerosis: Large cohort study, USA. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Jan;57:103351. doi: 10.1016/j.msard.2021.103351
20. Oset M, Stasiolek M, Matysiak M. Cognitive Dysfunction in the Early Stages of Multiple Sclerosis – How Much and How Important? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020 May 22;20(7):22. doi: 10.1007/s11910-020-01045-3
21. Tremblay A, Charest K, Brando E, et al. The effects of aging and disease duration on cognition in multiple sclerosis. *Brain Cogn.* 2020 Dec;146:105650. doi: 10.1016/j.bandc.2020.105650
22. Hecker M, Bühring J, Fitzner B, et al. Genetic, Environmental and Lifestyle Determinants of Accelerated Telomere Attrition as Contributors to Risk and Severity of Multiple Sclerosis. *Biomolecules.* 2021 Oct;13(11):1510. doi: 10.3390/biom11101510
23. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler.* 2017 Aug;23(9):1258-67. doi: 10.1177/1352458516674367
24. Sepulveda-Falla D, Velez JI, Acosta-Baena N, et al. Genetic modifiers of cognitive decline in PSEN1 E280A Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2024 Apr;20(4):2873-85. doi: 10.1002/alz.13754
25. Bagaria J, Bagyinszky E, An SSA. Genetics, Functions, and Clinical Impact of Presenilin-1 (PSEN1) Gene. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep;19(23):10970. doi: 10.3390/ijms231810970
26. Коберская НН. Болезнь Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(S3):52-60. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-52-60
[Koberskaya NN. Alzheimer's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(S3):52-60. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-52-60 (In Russ.)].
27. Ritchie SJ, Hill WD, Marioni RE, et al. Polygenic predictors of age-related decline in cognitive ability. *Mol Psychiatry.* 2020 Oct;25(10):2584-98. doi: 10.1038/s41380-019-0372-x
28. Sadigh-Eteghad S, Abbasi Garavand N, Feizollahi M, Talebi M. The Expanded Disability Status Scale Score and Demographic Indexes Are Correlated with the Severity of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis Patients. *J Clin Neurol.* 2021 Jan;17(1):113-20. doi: 10.3988/jcn.2021.17.1.113
29. Elkhooly M, Bao F, Raghib M, et al. Role of white matter in cognitive impairment among relapsing remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2023 Nov;79:105030. doi: 10.1016/j.msard.2023.105030. Epub 2023 Oct 5.
30. Marrie RA, Patel R, Figley CR, et al. Diabetes and anxiety adversely affect cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Jan;27:164-70. doi: 10.1016/j.msard.2018.10.018. Epub 2018 Oct 23.
31. Van Ballegooijen H, van der Hiele K, Enzinger C, et al. The longitudinal relationship between fatigue, depression, anxiety, disability, and adherence with cognitive status in patients with early multiple sclerosis treated with interferon beta-1a. *eNeurologicalSci.* 2022 Jun;14:28:100409. doi: 10.1016/j.ensci.2022.100409
32. Alshehri E, Cohen JA, Ontaneda D, et al. The impact of cigarette smoking on cognitive processing speed and brain atrophy in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2023 Jun;29(7):846-55. doi: 10.1177/13524585231172490
33. Honarmand K, Tierney MC, O'Connor P, Feinstein A. Effects of cannabis on cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2011 Mar;29:76(13):1153-60. doi: 10.1212/WNL.0b013e318212ab0c
34. Virgilio E, Vecchio D, Crespi I, et al. Serum Vitamin D as a Marker of Impaired Information Processing Speed and Early Disability in Multiple Sclerosis Patients. *Brain Sci.* 2021 Nov 17;11(11):1521. doi: 10.3390/brainsci11111521
35. McNicholas N, Russell A, Nolan G, et al. Impact of obstructive sleep apnoea on cognitive function in multiple sclerosis: A longitudinal study. *J Sleep Res.* 2021 Jun;30(3):e13159. doi: 10.1111/jsr.13159
36. Fitzgerald KC, Damian A, Conway D, Mowry EM. Vascular comorbidity is associated with lower brain volumes and lower neuroperformance in a large multiple sclerosis cohort. *Mult Scler.* 2021 Oct;27(12):1914-23. doi: 10.1177/1352458520984746
37. Artemiadis A, Bakirtzis C, Ifantopoulou P, et al. The role of cognitive reserve in multiple sclerosis: A cross-sectional study in 526 patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jun;41:102047. doi: 10.1016/j.msard.2020.102047
38. Motl RW, Sandroff BM, Benedict RHB. Moderate-to-vigorous physical activity is associated with processing speed, but not learning and memory, in cognitively impaired persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Jul;63:103833. doi: 10.1016/j.msard.2022.103833
39. Motl RW, Gappmaier E, Nelson K, Benedict RH. Physical activity and cognitive function in multiple sclerosis. *J Sport Exerc Psychol.* 2011 Oct;33(5):734-41. doi: 10.1123/jsep.33.5.734
40. Kever A, Buyukturkoglu K, Riley CS, et al. Social support is linked to mental health, quality of life, and motor function in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2021 May;268(5):1827-36. doi: 10.1007/s00415-020-10330-7
41. Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, et al. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology.* 2020 Jun 2;94(22):e2373-e2383. doi: 10.1212/WNL.0000000000009522
42. Schoonheim MM, Popescu V, Rueda Lopes FC, et al. Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012 Oct 23;79(17):1754-61. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182703f46
43. Naseri A, Baghernezhad K, Seyedi-Sahebari S, et al. The association of apolipoprotein E (ApoE) genotype and cognitive outcomes in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Sep;65:104011. doi: 10.1016/j.msard.2022.104011
44. Sbardella E, Petsas N, Tona F, et al. Assessing the correlation between grey and white matter damage with motor and cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *PLoS One.* 2013 May;16(8):e63250. doi: 10.1371/journal.pone.0063250
45. Goretti B, Viterbo RG, Portaccio E, et al. Anxiety state affects information processing speed in patients with multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2014 Apr;35(4):559-63. doi: 10.1007/s10072-013-1544-0
46. Ozcan ME, Ince B, Bingöl A, et al. Association between smoking and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Sep;10:10:1715-9. doi: 10.2147/NDT.S68389
47. Giedraitiene N, Taluntiene V, Kaubrys G. Relationship between cognition and treatment adherence to disease-modifying therapy in multiple sclerosis: a prospective, cross-sectional study. *Sci Rep.* 2022 Jul;20(12):12447. doi: 10.1038/s41598-022-16790-3
48. Desai P, Dhana K, DeCarli C, et al. Examination of Neurofilament Light Chain Serum Concentrations, Physical Activity, and Cognitive Decline in Older Adults. *JAMA Netw Open.* 2022 Mar;1(5):e223596. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.3596
49. Claflin SB, Broadley S, Taylor BV. The Effect of Disease Modifying Therapies on Disability Progression in Multiple Sclerosis: A Systematic Overview of Meta-Analyses. *Front Neurol.* 2019 Jan;10:9:1150. doi: 10.3389/fneur.2018.01150
50. Patti F, Morra VB, Amato MP, et al. Subcutaneous interferon β -1a may protect against cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 5-year follow-up of the COGIMUS study. *PLoS One.* 2013 Aug;30(8):e74111. doi: 10.1371/journal.pone.0074111
51. Ziemssen T, Bajenaru OA, Carra A, et al. A 2-year observational study of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis converting to glatiramer acetate from other disease-modifying therapies: the COPTIMIZE trial. *J Neurol.* 2014 Nov;261(11):2101-11. doi: 10.1007/s00415-014-7446-0. Epub 2014 Aug 14. Erratum in: *J Neurol.* 2015 Jan;262(1):248. doi: 10.1007/s00415-014-7565-7

52. Amato MP, Goretti B, Brescia Morra V, et al. Effects of 2-year treatment with dimethyl fumarate on cognition and functional impairment in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2020 Nov;41(11):3185-93. doi: 10.1007/s10072-020-04320-w. Epub 2020 May 1.
53. Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G, et al. Additional efficacy end-points from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. *J Neurol.* 2012 May;259(5):898-905. doi: 10.1007/s00415-011-6275-7
54. Benedict R, Penner IK, Cutter G, et al. Improvement in Cognitive Processing Speed With Ofatumumab in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (P6-3.005). *Neurology.* 2023 Apr;100(17):3344. doi: 10.1212/WNL.0000000000203201
55. Cohan S, Benedict R, Seze JD, et al. Time to cognitive worsening in patients with relapsing multiple sclerosis in ocrelizumab phase III trials (S44.005). *Neurology.* 2018 Apr;90(15):S44.005. doi: 10.1212/WNL.90.15_supplement.S44.005
56. Comi G, Patti F, Rocca MA, et al. Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multi-centre study (the GOLDEN study). *J Neurol.* 2017 Dec;264(12):2436-449. doi: 10.1007/s00415-017-8642-5
57. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Jun;6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5
58. Захаров ВВ, Локшина АБ, Вахнина НВ. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(3):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80 [Zakharov VV, Lokshina AB, Vakhnina NV. Combined therapy for Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(3):74-80. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80 (In Russ.)].
59. Парфенов ВА, Гришина ДА, Тюрина АЮ. Болезнь Альцгеймера: диагностика и лечение, ошибки при ведении пациентов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(2):95-100. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-95-100 [Parfenov VA, Grishina DA, Tyurina AYU. Alzheimer's disease: diagnosis and treatment, errors in patient management. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(2):95-100. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-95-100 (In Russ.)].

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

08.04.2025 / 22.07.2025 / 23.07.2025

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.

Комиссаренко А.О. <https://orcid.org/0009-0000-4101-9873>

Гринюк В.В. <https://orcid.org/0000-0003-3524-3494>

Бахчиванов А.С. <https://orcid.org/0009-0002-4532-196X>

Яшук Э.В. <https://orcid.org/0009-0000-8338-4211>

Фатуева Е.С. <https://orcid.org/0009-0003-9864-3927>

Комиссаренко К.Ю. <https://orcid.org/0009-0002-4886-3465>

Вахнина Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-0834-4030>

Захаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>

Бабиева Н.С. <https://orcid.org/0000-0001-8076-3494>

Сложности диагностики заболеваний спектра оптиконевромиелита без антител к аквапорину-4



Симанив Т.О., Захарова М.Н.

ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», Москва
Россия, 125310, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) — орфанные аутоиммунные заболевания центральной нервной системы (ЦНС), которые зачастую приводят к грубой инвалидизации. Ранняя диагностика ЗСОНМ позволяет начинать эффективную терапию в максимально ранние сроки. Ошибки в диагностике ЗСОНМ, которые могут приводить к несвоевременному лечению пациентов, могут быть обусловлены в том числе некорректной интерпретацией диагностических критериев.

Цель исследования — изучение частоты и причин ошибочной диагностики серонегативного ЗСОНМ (без антител к аквапорину-4 — AQP4-IgG).

Материал и методы. Проведен ретроспективный и проспективный анализ данных 144 пациентов, которые были направлены в Российский центр неврологии и нейронаук с диагнозом ЗСОНМ без антител к аквапорину-4 (AQP4). Данная когорта пациентов проверена на соответствие критериям диагностики ЗСОНМ 2015 г.

Результаты. ЗСОНМ без антител к AQP4 был подтвержден у 10 (6,94%) пациентов. Альтернативными диагнозами являлись: рассеянный склероз — 42 пациента (29,17%), невоспалительные заболевания ЦНС — 29 (20,14%), заболевания, ассоциированные с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину, — 19 (13,19%), миелит — 18 (12,5%), оптический неврит — 14 (9,72%), клинически изолированный синдром — 12 (8,33%). Причины ошибочной диагностики: отсутствие учета диссеминации в пространстве, несоблюдение дополнительных МРТ-критериев, игнорирование «красных флагов» и недооценка анамнестических данных.

Заключение. Частота ошибок диагностики ЗСОНМ без антител к AQP4 составила 93,06%. Диагноз ЗСОНМ должен устанавливаться в строгом соответствии с диагностическими критериями при условии исключения всех альтернативных причин.

Ключевые слова: заболевания спектра оптиконевромиелита; демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы; диагностические критерии.

Контакты: Тарас Олегович Симанив; tarassimaniv@ya.ru

Для цитирования: Симанив Т.О., Захарова М.Н. Сложности диагностики заболеваний спектра оптиконевромиелита без антител к аквапорину-4. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):11–15. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-11-15>

The challenges of diagnosing neuromyelitis optica spectrum disorders without antibodies to aquaporin-4

Simaniv T.O., Zakharova M.N.

Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow
80, Volokolamskoye Sh., 125367, Moscow, Russia

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are rare autoimmune diseases of the central nervous system (CNS) that often lead to severe disability. Early diagnosis of NMOSD allows effective treatment to be started as soon as possible. Errors in the diagnosis of NMOSD, which can lead to delayed treatment of patients, may be due, among other things, to incorrect interpretation of diagnostic criteria.

Objective: to investigate the frequency and causes of misdiagnosis of seronegative NMOSD (without antibodies to aquaporin-4 — AQP4-IgG).

Material and methods. A retrospective and prospective analysis of data from 144 patients who were referred to the Russian Center of Neurology and Neurosciences with a diagnosis of NMOSD without antibodies to aquaporin-4 (AQP4) was conducted. This cohort of patients was tested for compliance with the 2015 NMOSD diagnostic criteria.

Results. NMOSD without AQP4 antibodies was confirmed in 10 patients (6.94%). Alternative diagnoses were: multiple sclerosis — 42 patients (29.17%), non-inflammatory CNS diseases — 29 (20.14%), diseases associated with antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein — 19 (13.19%), myelitis — 18 (12.5%), optic neuritis — 14 (9.72%), clinically isolated syndrome — 12 (8.33%). Reasons for misdiagnosis: failure to take into account spatial dissemination, non-compliance with additional MRI criteria, ignoring 'red flags' and underestimating anamnestic data.

Conclusion. The frequency of misdiagnosis of NMOSD without AQP4 antibodies was 93.06%. The diagnosis of NMOSD should be established in strict accordance with diagnostic criteria, provided that all alternative causes have been ruled out.

Keywords: neuromyelitis optica spectrum disorder; demyelinating diseases of the central nervous system; diagnostic criteria.

Contact: Taras Olegovich Simaniv; tarassimaniv@ya.ru

For citation: Simaniv T.O., Zakharova M.N. The challenges of diagnosing neuromyelitis optica spectrum disorders without antibodies to aquaporin-4. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(4):11–15 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-11-15>

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) представляют собой группу аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), объединенных единым механизмом: повреждением астроцитов вследствие активации системы комплемента и последующей демиелинизацией и некрозом нервной ткани [1]. Иницирующим фактором является выработка IgG-антител к белку водных каналов ЦНС — аквапорины-4 (AQP4-IgG) [2]. При ЗСОНМ наиболее часто наблюдаются поражения зрительных нервов и спинного мозга, реже вовлекаются структуры головного мозга, в частности область *area postrema* [3]. В 2015 г. разработаны критерии диагностики ЗСОНМ на основании клинических проявлений, результатов тестирования на AQP4-IgG и данных нейровизуализации [4]. В настоящее время основным терапевтическим направлением предупреждения тяжелых инвалидизирующих обострений ЗСОНМ является максимально раннее назначение моноклональных антител, что требует постановки корректного диагноза [5].

Несмотря на однозначность критериев диагностики ЗСОНМ и относительную простоту их применения, нередко встречаются случаи несвоевременной постановки диагноза, что приводит к задержке начала патогенетической терапии и накоплению стойкой инвалидизации вследствие обострений [6]. В отечественной литературе приведены клинические наблюдения, которые демонстрируют трудности диагностики ЗСОНМ с AQP4-IgG, что обусловлено недостаточной информированностью и настороженностью специалистов в отношении данной нозологии [7, 8]. С другой стороны, описаны случаи, когда под маской ЗСОНМ скрываются другие состояния; данные ошибки вызваны некорректным применением диагностических критериев и неверной интерпретацией клинических и нейровизуализационных данных [9].

ЗСОНМ относятся к орфанным заболеваниям, распространенность варьирует от 0,37 до 10 на 100 тыс. населения в зависимости от региона [10, 11]. В Российской Федерации проведено обсервационное исследование распространенности ЗСОНМ, основанное на анализе статистических данных, согласно которому распространенность составляет 0,5 [0,45; 0,56] на 100 тыс. человек, при этом у 82 пациентов выявлены AQP4-IgG, у 32 AQP4-IgG не обнаружены, а у 215 пациентов тестирование не проводилось [12]. Таким образом, доля пациентов с AQP4-IgG в данном исследовании составляет 25%, в то время как согласно большинству эпидемиологических исследований доля серопозитивных пациентов составляет от 66 до 90% среди всех случаев ЗСОНМ [11]. Данное расхождение может быть объяснено либо низкой доступностью теста на AQP4-IgG, либо ошибочной гипердиагностикой серонегативного ЗСОНМ.

Цель исследования — провести анализ частоты и причин ошибочной диагностики серонегативного ЗСОНМ (без AQP4-IgG).

Материал и методы. Проведен ретроспективный и проспективный анализ клинических, нейровизуализационных и лабораторных данных 144 пациентов, направленных в Российский центр неврологии и нейронаук (РЦНН, до 28.05.2025 — Научный центр неврологии) в 2019–2025 гг. с предварительным диагнозом «заболевание спектра оптиконевромиелита без антител к аквапорины-4». В исследовании включались пациенты старше 18 лет, которым как ми-

нимум однократно до обращения в РЦНН выполнялось исследование антител к аквапорины-4 (AQP4) методом непрямой иммунофлюоресценции с клеточной презентацией антигена и был получен отрицательный результат. Для установления окончательного диагноза проводилась дополнительная лабораторная и инструментальная диагностика в объеме, который определялся индивидуально. Медиана возраста включенных в исследование пациентов составила 39 [31; 49] лет, женщин было 90 (62,5%), мужчин — 54 (37,5%).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Microsoft Office Excel 2021 и программного обеспечения jamovi (Version 2.6). Основные характеристики — процентная доля, медиана и квартили (Me [25-й; 75-й перцентили]). Качественные данные описаны в виде частот и процентов.

Результаты. Диагнозы всех пациентов были проверены на соответствие диагностическим критериям ЗСОНМ (для серонегативного или неизвестного статуса AQP4-IgG). После пересмотра данных диагноз ЗСОНМ подтвердился только у 10 пациентов (6,94%; семь женщин, три мужчины). Остальным пациентам поставлен альтернативный диагноз.

Синдромы поражения. Изолированное поражение зрительных нервов наблюдалось у 46 (31,94%) пациентов, изолированное поражение спинного мозга — у 43 (29,86%) пациентов, сочетанное поражение зрительных нервов и спинного мозга — у 45 (31,25%) пациентов. У двух пациентов (1,39%) наблюдался синдром поражения *area postrema*, у одного пациента (0,69%) — синдром поражения *area postrema* и поражение зрительных нервов. У 7 (4,86%) пациентов отсутствовали наиболее частые синдромы ЗСОНМ и наблюдались общемозговые синдромы.

Демиелинизирующие и воспалительные заболевания ЦНС. Наиболее частым альтернативным диагнозом являлся рассеянный склероз (РС) — 42 пациента (29,17%; 29 женщин, 13 мужчин). У всех пациентов имелись поражения либо зрительных нервов, либо спинного мозга, либо сочетанное поражение зрительных нервов и спинного мозга, что и послужило причиной для подозрения на ЗСОНМ. При этом у всех пациентов имелось многоочаговое поражение головного мозга с характерными для РС изменениями, супра- и инфратенториальными. У девяти пациентов наблюдалось прогрессирующее течение (у троих — первично-прогрессирующее, у шести — вторично-прогрессирующее). Еще у 12 пациентов (8,33%; 7 женщин, 5 мужчин) наблюдался клинически изолированный синдром, в том числе у семи пациентов — сочетание поражения спинного мозга и зрительных нервов, у одного — сочетание неврита зрительного нерва с синдромом неукротимой тошноты, однако данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) этой группы пациентов не соответствовали подтверждающим критериям.

У 20 пациентов (13,89%; 11 женщин, 9 мужчин) с подозрением на ЗСОНМ были обнаружены антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ). У 16 пациентов имелся оптический неврит, у восьми — миелит, у одного — синдром тошноты и рвоты. У семи пациентов наблюдались поражения больших полушарий головного мозга, однако изменения на МРТ были нехарактерны для ЗСОНМ. Изолированное сочетанное поражение зрительных нервов и спинного мозга без вовлечения головного

мозга наблюдалось только у двух пациентов, однако дополнительным подтверждающим диагностическим критерием МРТ для ЗСОНМ соответствовал лишь один из них. Таким образом, 19 пациентам (13,19%) поставлен окончательный диагноз: заболевание, ассоциированное с антителами к МОГ (МОГАТАЗ).

У 18 пациентов (12,5%; 11 женщин, 7 мужчин) выявлено изолированное поражение спинного мозга в виде острого миелита. Характерной особенностью являлось наличие протяженного очага в спинном мозге по данным МРТ, распространяющегося не менее чем на три смежных позвоночных сегмента (продольно-распространенный поперечный миелит). У 14 пациентов (9,72%; 10 женщин, 4 мужчины) имелся изолированный острый оптический неврит, подтвержденный офтальмологическим обследованием, данными исследования зрительных вызванных потенциалов и оптической когерентной томографии, при этом типичных для ЗСОНМ очагов по данным МРТ не наблюдалось.

Невоспалительные поражения ЦНС. У 29 пациентов (20,14%; 16 женщин, 13 мужчин) отсутствовали острые воспалительные синдромы. У 12 (8,33%) пациентов выявлены оптические невриты сосудистого, токсического генеза, а также наследственная невропатия зрительных нервов Лебера. У 11 (7,64%) пациентов имелась миелопатия: сосудистая, компрессионная, вследствие артериовенозной фистулы, а также новообразования спинного мозга. Характерной особенностью данной группы пациентов являлось нетипичное для ЗСОНМ время развития неврологической симптоматики: либо стремительное (в случае сосудистых нарушений), либо медленное хроническое, в течение нескольких месяцев (в остальных случаях). Также эти пациенты не отвечали на пульс-терапию глюкокортикоидами. У одного пациента (0,69%) неукротимая рвота послужила причиной развития понтинного миелинолиза. Четыре пациента (2,78%) были направлены с подозрением на ЗСОНМ ввиду развития проходящих зрительных феноменов, которые при детальном расспросе были идентифицированы как мигренозная аура, еще у одной пациентки (0,69%) имелась только общемозговая симптоматика — головокружение с многоочаговыми изменениями в больших полушариях головного мозга на МРТ, которые при просмотре были интерпретированы как проявления васкулита ЦНС.

Обсуждение. Из синдромов поражения ЗСОНМ наиболее часто встречаются острый неврит зрительного нерва, острый миелит и поражение зоны *area postrema* в виде неукротимой тошноты, рвоты и икоты, гораздо реже наблюдаются острое поражение ствола, острый диэнцефальный синдром с типичными очаговыми изменениями на МРТ и острый церебральный синдром с типичными очаговыми изменениями на МРТ. Для установления диагноза серонегативного ЗСОНМ или ЗСОНМ с неизвестным статусом по AQP4-IgG должны выполняться следующие условия: 1) диссеминация в пространстве: наличие минимум двух основных клинических проявлений, и как минимум одно из них должно соответствовать одному из наиболее частых трех синдромов — острый неврит зрительного нерва, острый миелит или поражение *area postrema*; 2) выполнение критериев МРТ: для оптического неврита — очаг в зрительном нерве, занимающий более половины его длины или

находящийся в хиазме, либо отсутствие специфических изменений в головном мозге; для острого миелита — очаг в спинном мозге, распространяющийся не менее чем на три смежных позвоночных сегмента, или соответствующий по протяженности участок атрофии у пациентов с миелитом в анамнезе; для синдрома неукротимой тошноты, рвоты и икоты — очаг в области *area postrema* и для острого стволового синдрома — периепендимальные очаги; 3) исключение других заболеваний [4].

В 2024 г. опубликованы результаты первого валидационного исследования диагностических критериев ЗСОНМ в российской популяции, в котором приняли участие 100 человек. Из них диагноз ЗСОНМ был подтвержден у 32 пациентов (22 — с AQP4-IgG и 10 — без AQP4-IgG), наиболее частым альтернативным диагнозом являлся РС, который был установлен 54 пациентам, что соотносится с результатами нашего исследования [13].

Наиболее частыми причинами некорректной диагностики являлись следующие факторы:

1. Отсутствие учета диссеминации в пространстве. Диагноз ЗСОНМ устанавливался пациентам только с одним клиническим синдромом, чаще всего с поражением зрительных нервов или спинного мозга, в то время как для диагностики ЗСОНМ без AQP4-IgG необходимо наличие как минимум двух основных клинических проявлений.
2. Несоответствие клинических проявлений и дополнительных МРТ-критериев. Так, например, при наличии острого миелита при ЗСОНМ без AQP4-IgG необходимо наличие очага продольно-распространенного поперечного миелита. При длительно текущем РС, в том числе первично-прогрессирующем, очаги демиелинизации могут сливаться друг с другом, имитируя наличие протяженного очага. Опыт специалиста лучевой диагностики может играть решающую роль в данном вопросе. Наличие острого миелита с формированием коротких очагов в спинном мозге (менее трех смежных позвоночных сегментов) не подтверждает диагноз ЗСОНМ без AQP4-IgG.
3. Игнорирование «красных флагов». Диагностические критерии ЗСОНМ 2015 г. содержат специальный раздел о «красных флагах», которые могут поставить диагноз под сомнение. В нашем исследовании встречались следующие феномены: очень быстрое или очень медленное развитие неврологического дефицита; наличие типичных для РС очагов в головном мозге (перивентрикулярные очаги, ориентированные перпендикулярно мозолистому телу, — «пальцы Доусона»), короткие очаги в спинном мозге, расположенные преимущественно по периферии.
4. Отсутствие исключения альтернативных заболеваний, недооценка данных анамнеза. Диагноз мигрени с аурой мог быть установлен только на основании клинических данных, для этого не обязательно проведение нейровизуализации и выполнение анализа на AQP4-IgG.

В 2025 г. были опубликованы рекомендации по диагностике ошибочных диагнозов ЗСОНМ, которые совпадают с нашими выводами [14].

В 2023 г. было проведено исследование 68 пациентов с первичным диагнозом ЗСОНМ (66 — без AQP4-IgG, один — с положительными AQP4-IgG в цереброспинальной жидкости, один — с положительными AQP4-IgG в крови, анализ проведен на живых клетках), у которых впоследствии были выявлены другие заболевания. Из них только 12 (18%) пациентов соответствовали диагностическим критериям ЗСОНМ 2015 г. Наиболее часто встречались миелопатия (43%) и сочетание миелопатии и невропатии зрительного нерва (38%). Самыми частыми альтернативными диагнозами являлись: наследственные заболевания обмена веществ (30%), новообразования (16%), инфекционные заболевания (16%), системные аутоиммунные заболевания (13%), сосудистые миелопатии (артериовенозная мальформация, инфаркт; 12%). Факторами, которые противоречили диагнозу ЗСОНМ, являлись: отсутствие плеоцитоза в ликворе (57%), отсутствие ответа на иммуносупрессивную терапию (55%), прогрессирующее течение заболевания (54%), отсутствие накопления контрастного вещества очагами (31%). Данное исследование подчеркивает важность адекватного применения диагностических критериев ЗСОНМ для исключения альтернативных заболеваний [9].

Отдельным моментом в вопросе исключения альтернативных диагнозов ЗСОНМ является определение антител к МОГ. Данные антитела обнаруживаются примерно у 20% пациентов с ЗСОНМ без AQP4-IgG, т. е. от 2 до 7% всех пациентов с ЗСОНМ [15]. В 2023 г. были предложены диагностические критерии МОГАТАЗ, где наряду с оптическим невритом и острым миелитом фигурируют другие фенотипы, отличные от ЗСОНМ: острый рассеянный энцефаломиелит, церебральный монофокальный или полифокальный

синдром, стволовой или мозжечковый синдром, а также корковый энцефалит с эписиндромом [16]. Длительное время продолжают дискуссии, являются ли МОГАТАЗ самостоятельной нозологией или формой ЗСОНМ, однако все большее число экспертов приходят к выводу, что спектр МОГАТАЗ имеет гораздо больше отличий, нежели черт, сходных с ЗСОНМ. Это нашло отражение в появлении термина «дважды серонегативный ЗСОНМ», при котором отсутствуют как AQP4-IgG, так и антитела к МОГ [17]. Таким образом, МОГАТАЗ следует считать альтернативным ЗСОНМ диагнозом.

В настоящее время отсутствует терапия для предупреждения обострений ЗСОНМ без AQP4-IgG с зарегистрированным показанием. Наиболее часто применяются иммунодепрессанты (микофенолата мофетил, азатиоприн) и ритуксимаб. В исследованиях тоцилизумаба, ритуксимаба, сатрализумаба и инебилиумаба участвовали пациенты с ЗСОНМ без AQP4-IgG, однако выборка таких пациентов была мала и не было выявлено статистически значимых различий с группой плацебо [18]. Данные препараты также демонстрируют эффективность в отношении как МОГАТАЗ, так и рецидивирующих оптических невритов, рецидивирующих миелитов [19].

Заключение. Диагноз ЗСОНМ должен устанавливаться в строгом соответствии с диагностическими критериями 2015 г. Частота ошибочных диагнозов составляет 93,06%. Ошибки диагностики могут приводить как к несвоевременному назначению патогенетического лечения, так и к искажению эпидемиологических данных. Наиболее частой причиной неадекватной диагностики является недооценка анамнестических, клинических и нейровизуализационных данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wu Y, Zhong L, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Jan;27:412-8. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.002. Epub 2018 Dec 3.
2. Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflammation.* 2021 Sep 16;18(1):208. doi: 10.1186/s12974-021-02249-1
3. Noori H, Marsool MDM, Gohil KM, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Exploring the diverse clinical manifestations and the need for further exploration. *Brain Behav.* 2024 Aug;14(8):e3644. doi: 10.1002/brb3.3644
4. 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.
5. Cacciaguerra L, Flanagan EP. Updates in NMO 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.
6. Delgado-Garcia G, Lapidus S, Talero R, Levy M. The patient journey with NMOSD: From initial diagnosis to chronic condition. *Front Neurol.* 2022 Sep 6;13:966428. doi: 10.3389/fneur.2022.966428
7. 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(S1):31-4. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-31-34 (In Russ.)].
8. Бойко ОВ, Омарова МА, Гостева ВВ и др. Ошибки в диагностике заболеваний спектра оптиконевромиелита приводят к неправильной терапии и ухудшению состояния пациентов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2024;124(7-2):96-100. doi: 10.17116/jnevro202412407296 [Boyko OV, Omarova MA, Gosteva VV, et al. Mistakes in the diagnosis of neuromyelitis optic spectrum diseases lead to wrong therapy and deterioration of patients' condition. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2024;124(7-2):96-100. doi: 10.17116/jnevro202412407296 (In Russ.)].
9. Zara P, Dinoto A, Carta S, et al. Non-demyelinating disorders mimicking and misdiagnosed as NMOSD: a literature review. *Eur J Neurol.* 2023 Oct;30(10):3367-76. doi: 10.1111/ene.15983. Epub 2023 Jul 19.
10. Carnero Contentti E, Eizaguirre B, Lopez PA, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in Latin America: State-of-the-Art and Current Challenges. *J Integr Neurosci.* 2024 Apr 7;23(4):74. doi: 10.31083/jjin2304074
11. 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.

12. Стародубов ВИ, Зеленова ОВ, Абрамов СИ и др. Первое наблюдательное 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 (Devik's disease) on the territory of the Russian Federation. *Sovremennyye problemy zdavoookhraneniya i meditsinskoy statistiki* = *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021;(1):130-41. doi: 10.24411/2312-2935-2021-00007 (In Russ.)].
13. Белова АН, Шейко ГЕ, Руина ЕА и др. Диагностическая эффективность критериев заболеваний спектра оптиконевромиелита в российской клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2024;124(7-2):16-25. doi: 10.17116/jnevro202412407216 [Belova AN, Sheiko GE, Ruina EA, et al. The diagnostic effectiveness of criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders in the Russian clinical practice. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(7-2):16-25. doi: 10.17116/jnevro202412407216 (In Russ.)].
14. Carnero Contentti E, Rotstein D, Okuda DT, Paul F. How to avoid missing a diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2025 Jan;31(1):8-22. doi: 10.1177/13524585241292797. Epub 2024 Nov 5.
15. Sechi E, Cacciaguerra L, Chen JJ, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis, and Management. *Front Neurol*. 2022 Jun 17;13:885218. doi: 10.3389/fneur.2022.885218
16. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol*. 2023 Mar;22(3):268-82. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00431-8. Epub 2023 Jan 24.
17. Jarius S, Aktas O, Ayzenberg 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.
18. Marin C, Sato D. Recent Advances on the Diagnosis and Management of Seronegative Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *touchREVIEWS Neurol*. 2024;20(1):10-5. doi: 10.17925/USN.2024.20.1.3
19. Ramirez DA, Gracia F, Jimenez AJD, et al. Central American and Caribbean consensus for the treatment of MS, NMOSD, and MOGAD. *Mult Scler Relat Disord*. 2025 Mar;95:106334. doi: 10.1016/j.msard.2025.106334. Epub 2025 Feb 9.

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

13.05.2025 / 26.07.2025 / 27.07.2025

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.

Симанив Т.О. <https://orcid.org/0000-0001-7256-2668>

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

Дивозилимаб снижает риск развития обострений у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита



Бойко А.Н.^{1,2}, Захарова М.Н.³, Симанив Т.О.³, Алифирова В.М.⁴, Арефьева Е.Г.⁵, Барабанова М.А.⁶, Гончарова З.А.⁷, Грешнова И.В.⁸, Дорогов Н.В.⁹, Дудин В.А.¹⁰, Коробко Д.С.¹¹, Котов С.В.¹², Мишин Г.Н.¹³, Паршина Е.В.¹⁴, Повереннова И.Е.¹⁵, Похабов Д.В.¹⁶, Лебедев В.М.¹⁷, Смагина И.В.¹⁸, Спирин Н.Н.¹⁹, Сиверцева С.А.²⁰, Тотолян Н.А.²¹, Хайрутдинова Д.Ф.²², Трушников Т.Н.²³, Заславский Л.Г.²⁴, Бахтиярова К.З.²⁵, Праздничкова Е.В.²⁶, Хабиров Ф.А.²⁷, Буняк А.Г.²⁸, Якубевич Р.Э.²⁹, Толкачева Д.Г.³⁰, Сапожников К.В.³¹, Мироненко О.Н.³², Лазарев А.А.³², Баторова В.Д.³⁰, Краснова М.В.³³, Порозова А.А.³³, Еремеева А.В.³³, Линькова Ю.Н.³³, Зинкина-Орихан А.В.³³

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ³ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; ⁵ГАЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово; ⁶ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар; ⁷ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ⁸ГБУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; ⁹ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 4», Саранск; ¹⁰КОГКБУЗ «Центр кардиологии и неврологии», Киров; ¹¹ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск; ¹²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ¹³ГБУЗ СК «Пятигорская городская клиническая больница № 2», Пятигорск; ¹⁴ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; ¹⁵ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара; ¹⁶ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России», Красноярск; ¹⁷ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург; ¹⁸ООО «ПРОФИМЕД», Барнаул; ¹⁹ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 2», Ярославль; ²⁰АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник», Тюмень; ²¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²²ГАЗ «Ордена Трудового Красного Знамени Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск», Челябинск; ²³ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почёта» Пермская краевая клиническая больница», Пермь; ²⁴ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург; ²⁵ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа; ²⁶ГАЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург; ²⁷ГАЗ «Республиканский клинический неврологический центр», Казань; ²⁸ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь; ²⁹УЗ «Гродненская университетская клиника», Гродно, Республика Беларусь; ³⁰ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Санкт-Петербург; ³¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург; ³²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет телекоммуникаций им. проф. М.А. Бонч-Бруевича», Санкт-Петербург; ³³АО «БИОКАД», Санкт-Петербург

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ⁴Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2; ⁵Россия, 650066, Кемерово, Октябрьский просп., 22; ⁶Россия, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167; ⁷Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29; ⁸Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; ⁹Россия, 430032, Саранск, ул. Ульянова, 32; ¹⁰Россия, 610014, Киров, ул. Ивана Попова, 41; ¹¹Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130; ¹²Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ¹³Россия, 357500, Пятигорск, ул. Адмиральского, 6; ¹⁴Россия, 603093, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; ¹⁵Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159; ¹⁶Россия, 660037, Красноярск, Коломенская ул., 26; ¹⁷Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12А; ¹⁸Россия, 656043, Барнаул, ул. Никитина, 88; ¹⁹Россия, 150010, Ярославль, ул. Попова, 24; ²⁰Россия, 625000, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1; ²¹Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; ²²Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 16; ²³Россия, 614990, Пермь, ул. Пушкина, 85; ²⁴Россия, 194291, Санкт-Петербург, просп. Луначарского, 45, корп. 2; ²⁵Россия, 450005, Уфа, ул. Достоевского, 132; ²⁶Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; ²⁷Россия, 420021, Казань, ул. Ватутина, 13; ²⁸Республика Беларусь, 220114, Минск, ул. Ф. Скорины, 24; ²⁹Республика Беларусь, 230030, Гродно, бульв. Ленинского комсомола, 52; ³⁰Россия, 199178, Санкт-Петербург, Средний просп. В.О., 57/43; ³¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж; ³²Россия, 193232, Санкт-Петербург, просп. Большевиков, 22, корп. 1, литера А; ³³Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Итальянская, 17, лит. А

Целью исследования *AQUARELLE* была оценка эффективности препарата дивозилимаб в сравнении с историческим контролем (плацебо), а также характеристика его безопасности у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ).

Материал и методы. Популяция клинического исследования *AQUARELLE* включала пациентов 18 лет и старше с диагнозом ЗСОНМ, установленным в соответствии с критериями международной группы по диагностике ЗСОНМ (2015). Первичной конечной точкой эффективности была среднегодовая частота подтвержденных обострений (СЧО) за 6 мес терапии препаратом дивозилимаб в сравнении с историческим контролем, в качестве которого использовали плацебо из исследования N-MOmentum.

Результаты. Всего терапии исследуемым препаратом дивозилимаб получили 105 пациентов. На момент проведения анализа доля пациентов без подтвержденных обострений составляла 94,3% (99/105); СЧО составила 0,124 (95% ДИ 0,056–0,276). Отношение СЧО дивозилимаб / историческое плацебо составило 0,172 (90% ДИ 0,112–0,267), что говорит о превосходстве препарата дивозилимаб в сравнении с историческим плацебо за 6 мес терапии. На фоне терапии дивозилимабом зарегистрировано связанное с терапией снижение количества лимфоцитов у 16 (15,2%) пациентов, инфузионные реакции отмечались у 6 (5,7%) пациентов. Общая частота инфекционных поражений, связанных с терапией, составила 6 случаев (5,7%).

Заключение. У пациентов с ЗСОНМ применение препарата дивозилимаб приводит к снижению риска развития обострений. Хорошая переносимость препарата позволяет рекомендовать дивозилимаб как новую терапевтическую опцию у больных ЗСОНМ.

Ключевые слова: заболевания спектра оптиконевромиелита; анти-CD20-терапия; дивозилимаб.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для цитирования: Бойко АН, Захарова МН, Симанив ТО, Алифиров ВМ, Арефьева ЕГ, Барабанова МА, Гончарова ЗА, Грешинова ИВ, Дорогов НВ, Дудин ВА, Коробко ДС, Котов СВ, Мишин ГН, Паршина ЕВ, Повереннова ИЕ, Похабов ДВ, Лебедев ВМ, Смагина ИВ, Спири НН, Сиверцева СА, Толоян НА, Хайрутдинова ДФ, Трушников ТН, Заславский ЛГ, Бахтиярова КЗ, Праздничкова ЕВ, Хабилов ФА, Буняк АГ, Якубевич РЭ, Толкачева ДГ, Сапожников КВ, Мироненко ОН, Лазарев АА, Баторова ВД, Краснова МВ, Порозова АА, Еремеева АВ, Линькова ЮН, Зинкина-Орихан АВ. Дивозилимаб снижает риск развития обострений у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2025;17(4):16–25. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-16-25>

Divozilimab reduces the risk of exacerbations in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders

Boyko A.N.^{1,2}, Zakharova M.N.³, Simaniv T.O.³, Alifirova V.M.⁴, Arefieva E.G.⁵, Barabanova M.A.⁶, Goncharova Z.A.⁷, Greshnova I.V.⁸, Dorogov N.V.⁹, Dudin V.A.¹⁰, Korobko D.S.¹¹, Kotov S.V.¹², Mishin G.N.¹³, Parshin E.V.¹⁴, Poverennova I.E.¹⁵, Pokhabov D.V.¹⁶, Lebedev V.M.¹⁷, Smagina I.V.¹⁸, Spirin N.N.¹⁹, Sivertseva S.A.²⁰, Totolyan N.A.²¹, Khairutdinova D.F.²², Trushnikova T.N.²³, Zaslavsky L.G.²⁴, Bakhtiyarova K.Z.²⁵, Prazdnichkova E.V.²⁶, Khabirov F.A.²⁷, Bunyak A.G.²⁸, Yakubtsevich R.E.²⁹, Tolkacheva D.G.³⁰, Sapozhnikov K.V.³¹, Mironenko O.N.³², Lazarev A.A.³², Batorova V.D.³⁰, Krasnova M.V.³³, Porozova A.A.³³, Eremeeva A.V.³³, Linkova Yu.N.³³, Zinkina-Orikhan A.V.³³

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Federal Center for Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ³Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow; ⁴Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk; ⁵Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo; ⁶Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar; ⁷Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; ⁸Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; ⁹Republican Clinical Hospital No. 4, Saransk; ¹⁰Kirov Center of Cardiology and Neurology, Kirov; ¹¹Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk; ¹²M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow; ¹³Pyatigorsk Regional Clinical Hospital No. 2, Pyatigorsk; ¹⁴Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod; ¹⁵Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara; ¹⁶Federal Siberian Scientific and Clinical Centre of the FMBA of Russia, Krasnoyarsk; ¹⁷N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg; ¹⁸PROFIMED LLC, Barnaul; ¹⁹Clinical Hospital No. 2, Yaroslavl; ²⁰JSC Medical Sanitary Unit “Neftyanik”, Tyumen; ²¹Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ²²Chelyabinsk Order of the Red Banner of Labour City Clinical Hospital No. 1, Chelyabinsk; ²³Order of the Badge of Honour Perm Regional Clinical Hospital, Perm; ²⁴Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg; ²⁵Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvатов, Ufa; ²⁶Sverdlovsk State Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg; ²⁷Republican Clinical Neurological Centre, Kazan; ²⁸Republican Scientific and Practical Centre for Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus; ²⁹Grodno University Clinic, Grodno, Republic of Belarus; ³⁰Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, St. Petersburg; ³¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of Russia, St. Petersburg; ³²Bonch-Bruевич Saint Petersburg State University of Telecommunications, St. Petersburg; ³³JSC BIOCAD, St. Petersburg
¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ³80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia; ⁴2, Moskovskiy High Road, Tomsk 634050, Russia; ⁵22, Oktyabrskiy Pros., Kemerovo 650066, Russia; ⁶167, 1 Maya St., Krasnodar 350086, Russia; ⁷29, Nakhichevskiy Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia; ⁸7, Tref'ego Internationala St., Ulyanovsk 432017, Russia; ⁹32, Ulyanova St., Saransk 430032, Russia; ¹⁰41, Ivana Popova St., Kirov 610014, Russia; ¹¹130, Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia; ¹²61/2, Shchepkina St., Moscow 129110, Russia; ¹³6, Admiralskogo St., Pyatigorsk 357500, Russia; ¹⁴190, Rodionova St., Nizhny Novgorod 603093, Russia; ¹⁵159, Tashkentskaya St., Samara 443095, Russia; ¹⁶26, Kolomenskaya St., Krasnoyarsk 660037, Russia; ¹⁷12A, Akademika Pavlova St., St. Petersburg 197022, Russia; ¹⁸88, Nikitina St., Barnaul 656043, Russia; ¹⁹24, Popova St., Yaroslavl 150010, Russia; ²⁰8/1, Yuriya Semovskikh St., Tyumen 625000, Russia; ²¹6–8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia; ²²16, Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia; ²³85, Pushkina St., Perm 614990, Russia; ²⁴45, Lunacharskogo Pros., Build. 2, St. Petersburg 194291, Russia; ²⁵132, Dostoevskogo St., Ufa 450005, Russia; ²⁶185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102, Russia; ²⁷13, Vatutina St., Kazan 420021, Russia; ²⁸24, F. Skoriny St., Minsk 220114, Republic of Belarus; ²⁹52, Leninskogo Komsomola Boulev., Grodno 230030, Republic of Belarus; ³⁰57/43, Sredny Pros., Vasil'evskogo Ostrova, St. Petersburg 199178, Russia; ³¹6Zh, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg 194044, Russia; ³²22, Bolshevikov Pros., Build. 1, Letter A, St. Petersburg 193232, Russia; ³³17, Italiyskaya St., Letter A, St. Petersburg 191186, Russia

Objective: the aim of the *AQUARELLE* trial was to evaluate the efficacy of divozilimab compared with a historical control (placebo) and to characterise its safety in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD).

Material and methods. The *AQUARELLE* clinical trial population included patients aged 18 years and older with a diagnosis of NMOSD established in accordance with the international consensus diagnostic criteria for NMOSD (2015). The primary efficacy endpoint was the mean annual rate of confirmed exacerbations (MAR) over 6 months of treatment with divozilimab compared with a historical control, which was the placebo from the *N-MOMentum* study.

Results. A total of 105 patients received treatment with the investigational drug divozilimab. At the time of analysis, the proportion of patients without confirmed exacerbations was 94.3% (99/105); the ARR was 0.124 (95% CI 0.056–0.276). The ARR ratio for divozilimab /historical placebo was 0.172 (90% CI 0.112–0.267), indicating the superiority of divozilimab compared to historical placebo over 6 months of therapy. During divozilimab therapy, a therapy-related decrease in lymphocyte count was reported in 16 (15.2%) patients, and infusion reactions were reported in 6 (5.7%) patients. The overall incidence of therapy-related infectious events was 6 cases (5.7%).

Conclusion. Within patients with NMOSD, the use of divozilimab reduces the risk of exacerbations. The good tolerability of the drug allows divozilimab to be recommended as a new therapeutic option for patients with NMOSD.

Keywords: neuromyelitis optica spectrum disorders; NMOSD; anti-CD20 therapy; divozilimab.

Contacts: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For citation: Boyko AN, Zakharova MN, Simaniv TO, Alifirova VM, Arefieva EG, Barabanova MA, Goncharova ZA, Greshnova IV, Dorogov NV, Dudin VA, Korobko DS, Kotov SV, Mishin GN, Parshina EV, Poverennova IE, Pokhabov DV, Lebedev VM, Smagina IV, Spirin NN, Sivertseva SA, Totolyan NA, Khairutdinova DF, Trushnikova TN, Zaslavsky LG, Bakhtiyarova KZ, Prazdnichkova EV, Khabirov FA, Bunyak AG, Yakubtsevich RE, Tolkacheva DG, Sapozhnikov KV, Mironenko ON, Lazarev AA, Batorova VD, Krasnova MV, Porozova AA, Ereemeeva AV, Linkova YuN, Zinkina-Orihan AV. Divozilimab reduces the risk of exacerbations in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(4):16–25 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-16-25>

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) представляют собой редкие, но тяжелые аутоиммунные патологии центральной нервной системы (ЦНС) с преимущественным поражением зрительных нервов, ствола головного мозга и спинного мозга [1]. Широкий спектр проявлений при данных заболеваниях значительно осложняет диагностику и лечение пациентов [2]. Применение критериев международной группы по диагностике ЗСОНМ (критерии Вингерчука) 2015 г. позволило стандартизировать подход к диагностике заболеваний [3, 4], что должно способствовать более раннему выявлению патологии и, как следствие, терапии.

В Российской Федерации ЗСОНМ относятся к орфанным заболеваниям с суммарной распространенностью по регионам порядка 1,82 случая на 100 тыс. человек [5]. Заболеваемость ЗСОНМ составляет от 0,45 до 4,21 случая на 100 тыс. населения [6, 7]. Ключевым патогенетическим механизмом развития ЗСОНМ являются активация В-клеточного иммунитета и селективное связывание антител с аквапорином-4 (AQP4). В результате последующего каскада реакций происходят повреждение астроцитов, демиелинизация и гибель нейронов. Определение у больного статуса антител к AQP4 является основополагающим, но не решающим элементом в установлении диагноза ЗСОНМ — примерно 20–30% пациентов являются серонегативными по наличию AQP4-IgG [8].

Прогноз при ЗСОНМ зависит от частоты и тяжести обострений. Каждое последующее обострение заболевания способно вызвать необратимые неврологические нарушения, которые со временем приводят к инвалидизации, вызывая двигательные нарушения (вплоть до паралича) и слепоту, что сопровождается выраженным снижением качества жизни [9, 10].

Лечение ЗСОНМ включает терапию обострений и профилактику их возникновения, а также симптомати-

ческую терапию в зависимости от проявлений ЗСОНМ. В качестве препаратов, предупреждающих обострения, используются иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, микофенолата мофетил и ритуксимаб, которые назначают off-label (вне инструкции по медицинскому применению), основываясь на данных реальной клинической практики [11]. В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы три препарата для профилактики обострений у пациентов с ЗСОНМ — экулизумаб и равулизумаб, представляющие собой моноклональные антитела (мАТ) к C5-компоненту комплемента, и мАТ — блокатор рецептора интерлейкина 6 (ИЛ6) сатрализумаб [12]. За пределами Российской Федерации также применяется инебилизумаб — мАТ, действие которого направлено на CD19.

Препарат дивозилимаб представляет собой оригинальное гуманизированное мАТ против поверхностного антигена CD20, которое было зарегистрировано для применения у взрослых пациентов для лечения рассеянного склероза с обострениями, а также у пациентов в возрасте 16 лет и старше для лечения системной склеродермии.

В рамках клинического исследования *AQUARELLE* препарат дивозилимаб изучается у пациентов с ЗСОНМ. Включение пациентов в исследование завершено, терапия и наблюдение в рамках клинического исследования *AQUARELLE* продолжаются. В настоящей статье представлены результаты оценки по первичной конечной точке, а также данные о безопасности за 6 мес терапии.

Цель исследования — оценка эффективности препарата дивозилимаб в сравнении с историческим контролем (плацебо), а также характеристика его безопасности у пациентов с ЗСОНМ.

Материал и методы. Клиническое исследование *AQUARELLE* (NCT05730699) представляет собой открытое исследование III фазы для оценки эффективности препара-

та дивозилимаб у пациентов с ЗСОНМ в сравнении с историческим контролем, а также оценки безопасности, фармакодинамики и иммуногенности препарата. Исследование проводится в 27 исследовательских центрах, включая 25 центров на территории Российской Федерации и два центра на территории Республики Беларусь. До начала исследования все документы клинического исследования были рассмотрены и одобрены Советом по этике Минздрава России и независимыми этическими комитетами всех исследовательских центров.

Исследование AQUARELLE включает период скрининга, период терапии длительностью 144 нед, период наблюдения (рис. 1).

Основные критерии отбора в исследование. Популяция клинического исследования AQUARELLE включает пациентов мужского и женского пола в возрасте 18 лет и старше; с диагнозом ЗСОНМ, установленным по критериям международной группы по диагностике ЗСОНМ (2015); с наличием как минимум одного задокументированного обострения в течение 12 мес или двух задокументированных обострений в течение 24 мес до подписания информированного согласия (ИС); с общим баллом по Расширенной шкале степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) ≤ 7 .

Основными критериями не включения в исследование являлись: наличие других заболеваний нервной системы, которые способны замаскировать симптомы ЗСОНМ или повлиять на их оценку; наличие других аутоиммунных заболеваний, требующих иммуносупрессивной терапии, в анамнезе; анамнестические указания на прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию. В исследование не включались пациенты, которые ранее получали терапию алемтузумабом, которым проводили тотальное облучение лимфатической системы или трансплантацию костного мозга; получавшие в течение 6 мес до подписания ИС анти-В-клеточную терапию (ритуксимаб, окрелизумаб, офатумумаб, инебилизумаб) или препараты белизумаб, абатацепт, сатрализумаб; получавшие системные глюкокортикоиды в любой дозе на момент подписания ИС; получавшие в течение 3 мес до подписания ИС митоксантрон, циклофосфамид, метотрексат, циклоспорин А, такролимус, экулизумаб, тоцилизумаб, натализумаб, интерферон бета, глатирамера ацетат, финголимод, терифлуномид, диметилфумарат; а также получившие терапию иммуноглобулинами в течение 30 дней до подписания ИС.

Исследуемая терапия.

Включенные в исследование пациенты получают терапию препаратом дивозилимаб в виде внутривенных инфузий в дозе 500 мг каждые 24 нед; при этом первая доза была разделена на две внутривенные инфузии препарата по 250 мг с промежутком 2 нед. Выбор режима дозирования был основан на возможности после быстрого достижения деплеции

поддерживать низкий уровень В-клеток до момента следующего введения препарата через 6 мес [13]. Общая продолжительность терапии препаратом дивозилимаб составляет 96 нед.

Перед каждым введением препарата дивозилимаб пациенты получали премедикацию: блокатор H_1 - и H_2 -гистаминовых рецепторов перорально накануне вечером и утром в день введения исследуемого препарата, а также внутривенное введение глюкокортикоида, внутримышечное введение блокатора H_1 -гистаминовых рецепторов и антипиретика перорально за 30–60 мин до инфузии.

Оцениваемые параметры и конечные точки. Первичной конечной точкой эффективности была среднегодовая частота подтвержденных обострений (СЧО) за 6 мес терапии препаратом дивозилимаб в популяции пациентов в исследовании AQUARELLE в сравнении с историческим контролем, в качестве которого использовали плацебо из исследования N-MOMentum [14] — двойного слепого рандомизированного исследования препарата инебилизумаб в сравнении с плацебо.

Оценка обострений проводилась в соответствии с критериями, которые были разработаны на основе критериев, использовавшихся в рамках клинического исследования N-MOMentum [15, 16]. Исходные критерии были рассмотрены, обсуждены в рамках научно-экспертного совета до начала исследования AQUARELLE и доработаны в соответствии с локальными особенностями и возможностями для диагностических мероприятий. Каждое обострение оценивалось независимой неврологической комиссией, включавшей офтальмолога и трех неврологов.

Оценка неврологического дефицита проводилась оценивающим неврологом с использованием шкалы EDSS.

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

Статистические методы. В клиническое исследование AQUARELLE планировалось включить 105 пациентов. При скорректированном непрямом сравнении с историче-

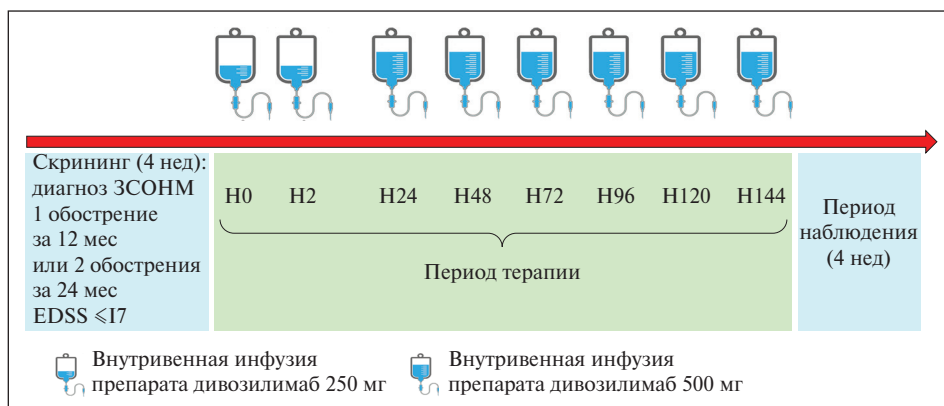


Рис. 1. Дизайн исследования AQUARELLE.

Н — неделя

Fig. 1. AQUARELLE research design

ским контролем по первичной конечной точке статистическая мощность будет сохраняться на уровне не ниже 90% при эффективном размере выборки (ЭРВ) не менее 35 субъ-ектов [17].

В анализ первичной конечной точки вошли пациенты, получившие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата. СЧО и 95% доверительный интервал (ДИ) для терапии препаратом дивозилимаб в исследовании AQUARELLE рассчитывали с использованием пуассоновской регрессии с логарифмом длительности наблюдения за пациентом в качестве offset-параметра.

В качестве первичного анализа СЧО в группе дивозилимаба сравнивали с историческим контролем (плацебо из исследования N-MOmentum) с использованием скорректированного непрямого сравнения (СНС) без якоря. В рамках СНС было выполнено взвешивание популяции исследования AQUARELLE по средним значениям клинико-анамнестических показателей ЗСОНМ и исходного статуса пациентов в исследовании N-MOmentum. Расчет весов был выполнен в соответствии с методологией, предложенной NICE (National Institute for Health and Care Excellence UK) №18 [18], а именно: методом моментов были получены такие индивидуальные веса для пациентов AQUARELLE, при которых взвешенные средние значения клинико-анамнестических показателей ЗСОНМ и показателей исходного статуса этих пациентов совпадали бы с соответствующими средними значениями в исследовании N-MOmentum. Выравнивание производилось по следующим характеристикам: средний возраст, доля пациентов женского пола, доля серопозитивных по наличию антител к AQP4, доля пациентов монголоидной расы, среднее значение EDSS на начало терапии, СЧО за последний год, СЧО за последние два года, доля пациентов с небиологической терапией в анамнезе, доля пациентов с биологической терапией в анамнезе. По полученным весам был рассчитан ЭРВ в группе дивозилимаба — он показывает, по какому количеству пациентов без взвешивания можно было бы получить оценку эффекта с такой же точностью, как у взвешенной оценки. Чем ЭРВ ближе к фактической численности пациентов, тем более сопоставимыми являются популяции обоих исследований по показателям исходного статуса и тем выше статистическая мощность при проверке гипотезы для эффекта основного препарата по сравнению с препаратом-компаратором в рамках СНС. Результаты СНС относятся к популяции исследования-компаратора (в данном случае — N-MOmentum). После взвешивания было рассчитано скорректированное отношение СЧО между препаратом дивозилимаб и плацебо (из исследования N-MOmentum) с двусторонним 90% доверительным интервалом (ДИ) по методу mesially shrunk logit Wald [19]. В связи с орфанным характером заболевания сравнение проводилось на одностороннем уровне значимости 5%. Для отклонения нулевой гипотезы верхняя граница двустороннего 90% ДИ для отношения СЧО должна была быть меньше 1.

Анализ проведен в среде RStudio 2022.07.2 (язык R 4.2.1).

Результаты. Анализ в рамках исследования AQUARELLE был проведен через 6 мес после включения в исследование последнего пациента по данным за 6 мес те-

рапии; на момент написания публикации исследование продолжается. Исследование AQUARELLE было начато в декабре 2022 г., срез данных для текущего анализа был сделан в декабре 2024 г.

Всего было скринировано 142 пациента, из которых 105 включенных в исследование пациентов получили терапию исследуемым препаратом дивозилимаб (рис. 2). Два пациента выбыли из исследования досрочно по причине смерти. Смерти не были связаны с применением препарата дивозилимаб. Других случаев досрочного выбытия пациентов из исследования или досрочного прекращения терапии не было.

Возраст пациентов с ЗСОНМ, получивших терапию препаратом дивозилимаб, варьировал от 18 до 76 лет (медиана — 47 лет), 84,8% пациентов составляли женщины. Большинство пациентов были европеоидной расы (89/105; 97,1%).

В исследование AQUARELLE включали как серопозитивных по наличию антител к AQP4 пациентов (доля пациентов составила 97/105; 92,4%), так и серонегативных пациентов (8/105; 7,6%). Высокая активность заболевания на скрининге была отмечена примерно у трети пациентов — у 29/105 (27,6%). Основные исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Основными препаратами, которые пациенты получали для предотвращения обострений до включения в исследование, были азатиоприн (25/105; 23,8%) и глюкокортикоиды (также 25/105; 23,8%). Среди других препаратов для терапии ЗСОНМ применялись митоксантрон (10/105; 9,5%), ритуксимаб (9/105; 8,6%), инебилизумаб (4/105; 3,8%), сатрализумаб (2/105; 1,9%). Единичные пациенты ранее также получали экулизумаб, метотрексат, микофенолата мофетил, микофеноловую кислоту, человеческий иммуноглобулин, а также незарегистрированный препарат в рамках клинического исследования.

Оценка эффективности. На момент проведения анализа доля пациентов без подтвержденных обострений составила 94,3% (99/105). Всего за 6 мес терапии было зарегистрировано шесть подтвержденных обострений у 6/105 пациентов (5,7%). У трех пациентов обострение проявлялось в форме миелита, у двух — в форме оптического неврита и у одного пациента — в форме сочетания миелита и оптического неврита.

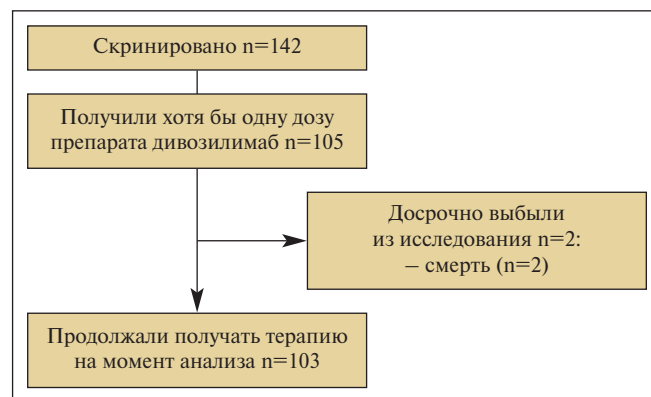


Рис. 2. Распределение пациентов
Fig. 2. Patient distribution

СЧО у пациентов в исследовании AQUARELLE составила 0,124 (95% ДИ 0,056–0,276); СЧО у серопозитивных и серонегативных по наличию антител к AQP4 пациентов – 0,112 (95% ДИ 0,047–0,270) и 0,261 (95% ДИ 0,037–1,854) соответственно. Рассчитанное после взвешивания отношение СЧО дивозилимаб / историческое плацебо составило 0,172 (90% ДИ 0,083–0,359). Таким образом, было доказано превосходство препарата дивозилимаб в сравнении с историческим плацебо из клинического исследования N-MOmentum по параметру СЧО за 6 мес. ЭРВ составил 59 человек (более 50% исходной популяции). Таблица сравнения характеристик пациентов в исследо-

Таблица 1. Демографические и основные исходные характеристики пациентов с ЗСОНМ ($n=105$)

Table 1. Demographic and baseline characteristics of patients with NMOSD ($n=105$)

Показатель	Значение
Возраст, годы: M $\pm$ σ медиана (минимум – максимум)	46,0 $\pm$ 13,87 47,0 (18–76)
Пол, n (%): мужской женский	16 (15,2) 89 (84,8)
Раса, n (%): европеоидная монголоидная	102 (97,1) 3 (2,9)
Длительность заболевания, годы: M $\pm$ σ медиана (минимум – максимум)	2,5 $\pm$ 3,09 0,9 (0,02–11,04)
Выявленный синдром заболевания (у одного пациента могло выявиться несколько синдромов), n (%): оптический неврит острый миелит синдром <i>area postrema</i> острый стволый синдром симптоматическая нарколепсия / диэнцефальный синдром симптоматический церебральный синдром	75 (71,4) 91 (86,7) 16 (15,2) 12 (11,4) 1 (1,0) 1 (1,0)
Наличие антител к AQP4, n (%): серопозитивные по наличию антител к AQP4 серонегативные по наличию антител к AQP4	97 (92,4) 8 (7,6)
Число эпизодов/обострений ЗСОНМ за предшествующий год до включения в исследование, n (%): 1 обострение 2 обострения 3 обострения	76 (72,4) 20 (19,0) 5 (4,8)
Пациенты с высокой активностью ЗСОНМ, n (%): не менее двух обострений за предшествующий год не менее трех обострений за предшествующие 2 года в том числе не менее одного обострения за предшествующий год	29 (27,6) 25 (23,8) 16 (15,2)

Примечание. M $\pm$ σ – среднее $\pm$ стандартное отклонение.

вании AQUARELLE и группы плацебо из исследования N-MOmentum с исходными и скорректированными значениями, а также данные по ЭРВ доступны в приложении (табл. S1, S2)¹.

На протяжении анализируемого периода медиана значений по шкале EDSS составила 4 балла и была стабильной, что свидетельствует об отсутствии отрицательной динамики на фоне терапии препаратом дивозилимаб.

Оценка безопасности. На протяжении анализируемого периода применения препарата дивозилимаб НЯ были зарегистрированы у 68/105 (64,8%), из них у 37/105 (35,2%) НЯ были расценены как связанные с терапией препаратом дивозилимаб (нежелательные реакции – НР).

На фоне терапии наиболее часто регистрировали связанное с терапией снижение количества лимфоцитов (у 16/105 пациентов; 15,2%), что, безусловно, является отражением механизма действия препарата. Инфузионные реакции наблюдались у 6/105 пациентов (5,7%). Отдельные инфекции регистрировались с более низкой частотой: вирусная инфекция верхних дыхательных путей – у 2/105 (1,9%), назофарингит – у 2/105 (1,9%), также отмечены единичные случаи (у 1/105; 1,0%) инфекции мочевыводящих путей и орального герпеса. Общая частота инфекционных поражений, связанных с препаратом дивозилимаб, составила 6/105 (5,7%). Реакций в месте введения в рамках исследования AQUARELLE не наблюдали. Информация о наиболее частых НР, а также других значимых НР представлена в табл. 2.

Все зарегистрированные тяжелые НР были 3-й степени тяжести, единичными (каждое НР выявлялось у одного пациента из 105; 1,0%) и включали случаи снижения количества лимфоцитов, снижения количества нейтрофилов и инфузионной реакции.

Серьезных НР зарегистрировано не было.

Обсуждение. Результаты оценки первичной конечной точки в открытом многоцентровом исследовании фазы III AQUARELLE показали превосходство дивозилимаба над

¹Приложение к этой статье представлено на сайте журнала: npr.ima-press.net

Таблица 2. Параметры безопасности в рамках исследования AQUARELLE ($n=105$)

Table 2. Safety parameters in the AQUARELLE study ($n=105$)

НР	Число пациентов, n (%)
Любые НР	37 (35,2)
Тяжелые НР	3 (2,9)
Серьезные НР	0
Наиболее частые (5% и более) НР: снижение количества лимфоцитов снижение количества нейтрофилов инфузионная реакция снижение количества лейкоцитов	16 (15,2) 10 (9,5) 6 (5,7) 6 (5,7)
Инфекции	6 (5,7)

Примечание. Пациенты с несколькими эпизодами одной НР учтены один раз по максимальной степени реакции.

историческим плацебо (N-MOmentum) в отношении СЧО за 6 мес терапии. Большинство пациентов, получавших дивозилимаб, за оцениваемый период не имели обострений. Полученные данные подтверждают представление о том, что депляция В-клеток приводит к снижению частоты обострений при ЗСОНМ.

Полученные результаты по эффективности согласуются с положительными результатами терапии ЗСОНМ другими анти-В-клеточными препаратами, такими как ритуксимаб и инебилизумаб. До недавнего времени, когда стали доступны препараты, зарегистрированные для показания ЗСОНМ, одним из основных препаратов, использовавшихся для терапии off-label, был ритуксимаб. Первое описание опыта применения ритуксимаба в небольшой когорте пациентов с оптиконевромиелитом датируется 2005 г. [20]. Вскоре ритуксимаб стал одним из наиболее часто используемых препаратов в терапии ЗСОНМ [21] и, несмотря на то что крупных плацебоконтролируемых клинических исследований в отношении него не проводилось, был накоплен достаточно большой объем данных реальной клинической практики, включая проспективные и ретроспективные исследования. Недавний систематический обзор с метаанализом 29 исследований, включавший 732 пациента с ЗСОНМ, показал среднее снижение СЧО по сравнению с плацебо на 1,57 (95% ДИ 1,35–1,78). Опубликован ряд работ по долгосрочному наблюдению за пациентами с ЗСОНМ, получавшими ритуксимаб, где было показано, что тенденция к снижению СЧО сохраняется на протяжении длительного периода: медиана периода наблюдения в описываемых исследованиях составляла 44 и 54 мес, соответственно максимальная длительность применения – 13,2 года [22, 23]. Клиническое исследование другого анти-В-клеточного препарата – инебилизумаба (N-MOmentum), мишенью которого является CD19, – показало превосходство исследуемого препарата над плацебо в отношении времени до развития первого обострения [24]. В открытом продолжении клинического исследования N-MOmentum было продемонстрировано, что эффективность инебилизумаба в отношении снижения риска развития обострений ЗСОНМ сохраняется на протяжении периода наблюдения длительно – не менее 4 лет [25].

Механизм реализации терапевтического действия, связанного со снижением популяции В-лимфоцитов, до конца не изучен, но, вероятнее всего, обусловлен комплексом эффектов, включающих подавление секреции антител к AQP-4, снижение уровня провоспалительных цитокинов, продуцируемых В-клетками, например ИЛ6, опосредованное снижение активации Т-клеточного звена, поскольку В-клетки выступают в роли антиген-презентирующих клеток [26]. Многогранное вовлечение гуморального звена иммунитета в патогенез ЗСОНМ, возможно, объясняет эффект анти-В-клеточной терапии, показанный в популяциях с серонегативным течением ЗСОНМ. Так, в нескольких исследованиях реальной клинической практики было показано, что применение ритуксимаба приводит к значимому и равноценному снижению частоты и риска обострений в популяциях серопозитивных и серонегативных пациентов с ЗСОНМ [27–29]. При анализе серонегативных пациентов в клиническом исследовании инебилизумаба (N-MOmentum)

сопоставление групп, получавших препарат и плацебо, было затруднено в связи с малым числом пациентов без антител к AQP4. Тем не менее было отмечено снижение СЧО в подгруппе всех серонегативных участников (n=16): с 1,7 (95% ДИ 0,74–2,66) в течение 24 мес до назначения первой дозы инебилизумаба до 0,048 (95% ДИ 0,015–0,148) к моменту завершения открытого периода исследования [30].

Профиль безопасности дивозилимаба на момент текущего среза данных исследования AQUARELLE был благоприятным и соответствовал показанному в других клинических исследованиях дивозилимаба № BCD-132-2, № BCD-132-4/MIRANTIBUS, № BCD-132-5/LIBERIUS, № BCD-132-EXT [13, 31]. Новых рисков, связанных с терапией дивозилимабом, выявлено не было. Наиболее частыми НР были инфекции, инфузионные реакции, а также снижение уровня лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов. Эти данные согласуются с профилем НР, описанных для других молекул класса анти-CD20. Серьезных НР за период наблюдения зарегистрировано не было. В популяции пациентов с РС профиль безопасности оставался благоприятным на протяжении 4 лет наблюдения. Более полное понимание профиля безопасности в популяции пациентов с ЗСОНМ будет получено в ходе долгосрочного наблюдения за пациентами. Важно отметить, что в клиническом исследовании AQUARELLE пациенты не принимали сопутствующую иммуносупрессивную терапию, необходимые сроки прекращения применения препаратов, воздействующих на иммунную систему, до включения в исследование были прописаны в протоколе. Исключение, в соответствии с протоколом, составлял только прием преднизолона в начале периода лечения и глюкокортикоидов, назначаемых для лечения обострений. Поэтому одновременное применение других иммуносупрессивных препаратов с дивозилимабом (исключая глюкокортикоиды) не рекомендуется в связи с возможным повышением риска развития инфекций, в том числе серьезных.

В клиническом исследовании BCD-132-6/AQUARELLE был использован дизайн открытого одностороннего исследования с внешней контрольной группой, представлявшей исторический плацебо-контроль из клинического исследования инебилизумаба N-MOmentum. Целесообразность использования внешней контрольной группы была продиктована следующими факторами: ЗСОНМ представляет собой редкое заболевание, при котором каждое обострение связано с риском тяжелой инвалидизации пациента, в то же время в настоящий момент доступны лекарственные препараты, способные снижать риск обострений. Проведение клинических исследований с использованием внешней контрольной группы связано с рядом ограничений, но, с точки зрения регуляторных органов (FDA, EMA), считается допустимым в случае редких и тяжелых заболеваний [32, 33]. В период с 2000 по 2019 г. FDA были зарегистрированы 45 препаратов, для которых клинические исследования были проведены с использованием внешних контрольных групп [32]. Также внешняя контрольная группа была использована в исследовании другого препарата, который в настоящее время зарегистрирован для лечения ЗСОНМ, – равулизумаба: в его опорном исследовании в качестве исторического контроля была выбрана группа

плацебо из клинического исследования препарата экулизумаб PREVENT [34].

Среди возможных ограничений выбранного дизайна можно отметить потенциальные различия между популяциями исследований, отсутствие рандомизации и заслепления, отсутствие доступа к индивидуальным данным популяции сравнения. Ключевыми стратегиями снижения рисков искажений, связанных с указанными ограничениями, были выбор исторического контроля на основании систематического поиска исследования с максимально сходной популяцией пациентов, проведение взвешивания популяций исследуемого препарата по клинико-анамнестическим показателям ЗСОНМ и исходному статусу пациентов в группе сравнения, контроль и валидация данных об эффективности в ходе исследования с привлечением независимой неврологической комиссии и независимых оценщиков EDSS.

Выбор исторического контроля был основан на сопоставимости популяций в клинических исследованиях AQUARELLE и компаратора, которая оценивалась на основе критериев отбора в исследования, схожести дизайна исследования и подхода для оценки обострений. Среди рандомизированных клинических исследований, идентифицированных в ходе систематического поиска, наиболее

подходящим по степени схожести популяций пациентов и дизайна с исследованием AQUARELLE было клиническое исследование инебилизумаба N-MOMentum, поэтому в качестве исторического контроля была использована его группа плацебо [24]. В качестве преимуществ, указывающих на высокую убедительность полученных доказательств [32], можно отметить выбор объективного исхода для измерения первичной конечной точки, выраженный эффект в группе исследуемого препарата, соотносящийся по времени с его применением, схожесть популяций контрольной и исследуемой группы, оценка эффекта с учетом параметров, которые могут влиять на исход заболевания.

Заключение. В случае ЗСОНМ обострения вносят определяющий вклад в нарастание инвалидизации, поэтому воздействие на данный параметр имеет ключевое значение. В исследовании AQUARELLE продемонстрировано значимое снижение СЧО у пациентов с ЗСОНМ в результате терапии дивозилимабом в сочетании с благоприятным профилем безопасности, соответствующим предшествующему опыту применения дивозилимаба при других заболеваниях. Полученные данные указывают на эффективность применения дивозилимаба для лечения пациентов с ЗСОНМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hyun JW, Kim Y, Kim SY, et al. Investigating the Presence of Interattack Astrocyte Damage in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Longitudinal Analysis of Serum Glial Fibrillary Acidic Protein. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Apr 9;8(3):e965. doi: 10.1212/NXI.0000000000000965
- Shumway CL, Patel BC, Tripathy K, De Jesus O. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). 2024 Jan 8. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—.
- 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, Boyko AN, Belova EM. Diagnostic criteria for neuromyelitisoptica spectrum disorders. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(2-2):32-40. doi: 10.17116/jnevro20161162232-40 (In Russ.)].
- 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.
- Бойко АН, Бахтиярова КЗ, Брылев ЛВ и др. Консенсус экспертных советов по вопросам маршрутизации, диагностики и ведения пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):140-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-140-147 [Boyko AN, Bakhtiarova KZ, Brylev LV, et al. Consensus of expert advices on routing, diagnosis, and management of patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):140-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-140-147 (In Russ.)].
- Стародубов ВИ, Зеленова ОВ, Абрамов СИ и др. Первое наблюдательное 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 (Devik's disease) on the territory of the Russian Federation. *Sovremennyye problemy zdoravookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021;(1):130-41. doi: 10.24411/2312-2935-2021-00007 (In Russ.)].
- 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, Bakhtiarova 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.)].
- Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflammation*. 2021 Sep 16;18(1):208. doi: 10.1186/s12974-021-02249-1
- Clardy SL, Pittcock SJ, Aktas O, et al. Network Meta-analysis of Ravulizumab and Alternative Interventions for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Ther*. 2024 Jun;13(3):535-49. doi: 10.1007/s40120-024-00597-7. Epub 2024 May 9. Erratum in: *Neurol Ther*. 2024 Aug;13(4):1313-4. doi: 10.1007/s40120-024-00638-1
- Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Lancet Neurol*. 2021 Jan;20(1):60-7. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30392-6. Epub 2020 Nov 10.
- Demuth S, Collongues N. Disease-modifying treatments for neuromyelitis optica spectrum disorder in the context of a new generation of biotherapies. *Rev Neurol (Paris)*. 2025

Jan-Feb;181(1-2):42-51. doi: 10.1016/j.neurol.2024.01.008. Epub 2024 Mar 28.

12. Краснов ВС, Бахтиярова КЗ, Евдосенко ЕП и др. Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):139-48. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148

[Krasnov VS, Bakhtiyarova KZ, Evdoshenko EP, et al. Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):139-48. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148 (In Russ.)].

13. Бойко АН, Алифиров ВМ, Лукашевич ИГ и др. Эффективность и безопасность 24 недель применения дивозилимаба среди пациентов с рассеянным склерозом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-2. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(4):37-47. doi: 10.17116/jnevro202312304137

[Boyko AN, Alifirova VM, Lukashevich IG, et al. Efficacy and safety of divozilimab during 24-week treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-2. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(4):37-47. doi: 10.17116/jnevro202312304137 (In Russ.)].

14. Bennett JL, Aktas O, Rees WA, et al; N-MOMentum study investigators. Association between B-cell depletion and attack risk in neuromyelitis optica spectrum disorder: An exploratory analysis from N-MOMentum, a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre phase 2/3 trial. *EBioMedicine*. 2022 Dec;86:104321. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104321. Epub 2022 Nov 10.

15. Kumpfel 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

16. Cree BA, Bennett JL, Sheehan M, et al. Placebo-controlled study in neuromyelitis optica – Ethical and design considerations. *Mult Scler*. 2016 Jun;22(7):862-72. doi: 10.1177/1352458515620934. Epub 2015 Dec 14.

17. Толкачева ДГ, Фатеев ИВ, Сапожников КВ и др. Синтез доказательств в заболеваниях спектра оптиконевромиелита: моделирование клинического исследова-

ния на основании опубликованных данных. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2025;5(2).

[Tolkacheva DG, Fateev IV, Sapozhnikov KV, et al. Evidence synthesis in neuromyelitis optica spectrum disorders: clinical trial modeling based on published data. *Real'naya klinicheskaya praktika: dannyye i dokazatel'stva* = *Real-World Data & Evidence*. 2025;5(2) (In Russ.)].

18. Phillipppo D, Ades T, Dias S, et al. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. (Technical Support Documents). NICE Decision Support Unit; 2016.

19. Li H-Q, Tang M-L, Wong W-K. Confidence intervals for ratio of two Poisson rates using the method of variance estimates recovery. *Computation Stat*. 2013;29(3-4):869-89.

20. Cree BA, Lamb S, Morgan K, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1270-2. doi: 10.1212/01.WNL.0000159399.81861.D5

21. 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.

22. Barreras P, Vasileiou ES, Filippatou AG, et al. Long-term Effectiveness and Safety of Rituximab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG Antibody Disease. *Neurology*. 2022 Nov 29;99(22):e2504-e2516. doi: 10.1212/WNL.0000000000201260. Epub 2022 Aug 31.

23. Hayes MTG, Adam RJ, McCombe PA, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in the treatment of neuromyelitis Optica Spectrum disorder. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2024 May 27;10(2):20552173241257876. doi: 10.1177/20552173241257876

24. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al; N-MOMentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1352-63. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3. Epub 2019 Sep 5.

25. Rensel M, Zabeti A, Mealy MA, et al. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for ≥4 years in the N-MOMentum trial. *Mult Scler*. 2022 May;28(6):925-32. doi: 10.1177/13524585211047223. Epub 2021 Oct 1.

26. Bennett JL, O'Connor KC, Bar-Or A, et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 May 7;2(3):e104. doi: 10.1212/NXI.0000000000000104

27. Siriratnam P, Sanfilippo P, van der Walt A, et al; MSBASE study group. Predictors of relapse risk and treatment response in AQP4-IgG positive and seronegative NMOSD: A multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2025 Mar 24;96(4):361-9. doi: 10.1136/jnnp-2024-334090

28. Yang Y, Chen L, Wu L, et al. Effective Rituximab Treatment in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders Compared with Azathioprine and Mycophenolate. *Neurol Ther*. 2022 Mar;11(1):137-49. doi: 10.1007/s40120-021-00298-5. Epub 2021 Nov 19.

29. Mealy MA, Kim SH, Schmidt F, et al. Aquaporin-4 serostatus does not predict response to immunotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*. 2018 Nov;24(13):1737-42. doi: 10.1177/1352458517730131. Epub 2017 Aug 31.

30. Marignier R, Pittock SJ, Paul F, et al; N-MOMentum study investigators. AQP4-IgG-seronegative patient outcomes in the N-MOMentum trial of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jan;57:103356. doi: 10.1016/j.msard.2021.103356. Epub 2021 Nov 1.

31. Бойко АН, Алифиров ВМ, Лукашевич ИГ и др. Эффективность и безопасность 48-недельного применения моноклонального антитела против CD20 дивозилимаба у пациентов с рассеянным склерозом: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск*. 2023;123(7-2):43-52. doi: 10.17116/jnevro202312307243

[Boyko AN, Alifirova VM, Lukashevich IG, et al. Efficacy and safety of antiCD20 monoclonal antibody divozilimab during 48-week treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(7-2):43-52. doi: 10.17116/jnevro202312307243 (In Russ.)].

32. Jahanshahi M, Gregg K, Davis G, et al. The Use of External Controls in FDA Regulatory Decision Making. *Ther Innov Regul Sci*. 2021 Sep;55(5):1019-35. doi: 10.1007/s43441-021-00302-y. Epub 2021 May 20.

33. Wang X, Dormont F, Lorenzato C, et al. Current perspectives for external control arms in oncology clinical trials: Analysis of EMA approvals 2016-2021. *J Cancer Policy*. 2023 Mar;35:100403. doi: 10.1016/j.jcpo.2023.100403. Epub 2023 Jan 14.

34. 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.

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
27.04.2025 / 16.07.2025 / 17.07.2025

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.

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0003-4731-3250>
Захарова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>
Симанив Т.О. <https://orcid.org/0000-0001-7256-2668>
Алифилова В.М. <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>
Арефьева Е.Г. <https://orcid.org/0009-0004-3213-203X>
Барабанова М.А. <https://orcid.org/0000-0001-9655-5761>
Гончарова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-7093-9548>
Грешнова И.В. <https://orcid.org/0000-0003-3092-5381>
Дудин В.А. <https://orcid.org/0000-0002-5624-240X>
Коробко Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>
Котов С.В. <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>
Паршина Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-7033-053X>
Повереннова И.Е. <https://orcid.org/0000-0002-2594-461X>
Похабов Д.В. <https://orcid.org/0000-0001-5895-5043>
Лебедев В.М. <https://orcid.org/0000-0002-3358-5768>
Смагина И.В. <https://orcid.org/0000-0002-7947-4529>

Спирин Н.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9078-589X>
Сиверцева С.А. <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>
Тотолян Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>
Заславский Л.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9912-1512>
Бахтиярова К.З. <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>
Хабилов Ф.А. <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>
Толкачева Д.Г. <https://orcid.org/0000-0002-6314-4218>
Сапожников К.В. <https://orcid.org/0000-0002-2476-7666>
Мироненко О.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8952-8386>
Лазарев А.А. <https://orcid.org/0009-0006-6204-8423>
Баторова В.Д. <https://orcid.org/0009-0005-7688-5778>
Краснова М.В. <https://orcid.org/0000-0001-8138-6408>
Порозова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-1816-4014>
Еремеева А.В. <https://orcid.org/0000-0001-5196-6911>
Линькова Ю.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5463-1022>
Зинкина-Орихан А.В. <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>

Приложение

Таблица S1. Проверка сходимости популяционных характеристик субъектов исследования № BCD-132-6/AQUARELLE и популяции плацебо из исследования N-MOmentum

Переменная	Целевое значение	Исх. значение дивозилимаб	Корр. значение дивозилимаб
Возраст, годы	42,6	46,0	42,6
Доля субъектов женского пола, %	89,3	84,8	89,3
Доля субъектов монголоидной расы, %	14,3	2,9	14,3
Доля серопозитивных по наличию антител к AQP4, %	92,9	92,4	92,9
EDSS, баллы	4,2	4,0	4,2
Небиологическая терапия в анамнезе, %	46,4	34,3	46,4
Биологическая терапия в анамнезе, %	8,9	19,0	8,9

Таблица S2. Эффективность дивозилимаба с учетом взвешивания (популяции исследований № BCD-132-6/AQUARELLE и N-MOmentum)

Коррекция	СЧО BCD-132-6 (95% ДИ)	ЭРВ
До коррекции	0,124 (0,056–0,276)	105
С учетом популяции плацебо исследования N-MOmentum	0,156 (0,070–0,347)	59

Роль норадреналина в регуляции взаимодействия CD14⁺ моноцитов и CD4⁺ Т-клеток при рассеянном склерозе



Николаева Д.В.^{1,3}, Жетишев Р.Р.^{1,2}, Лопатина А.В.¹, Свиридова А.А.¹,

Есипова Д.Д.^{1,3}, Муругина Н.Е.^{1,3}, Муругин В.В.^{1,3}, Бойко А.Н.^{1,2}, Мельников М.В.¹⁻³

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

³ФГБУ Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;

³Россия, 121374, Москва, Можайское шоссе, 14

Рассеянный склероз (РС) — аутоиммунное демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), поражающее лиц молодого возраста. Установлено, что CD14⁺ моноциты и Т-хелперы (CD4⁺ Т-клетки) играют важную роль как в развитии, так и в поддержании аутоиммунного нейровоспаления при РС. Норадреналин — один из ключевых нейротрансмиттеров ЦНС, который наряду с регуляцией нейropsychологических функций также участвует в модуляции клеток врожденного и адаптивного иммунного ответа.

Цель исследования — изучить влияние норадреналина на индуцируемую CD14⁺ моноцитами активацию CD4⁺ Т-клеток у больных ремиттирующим РС.

Материал и методы. Проведено комплексное клиническое и иммунологическое обследование 12 больных ремиттирующим РС и 12 здоровых доноров. Оценивали влияние норадреналина на продукцию CD14⁺ моноцитами интерлейкина 6 (ИЛ6) и ИЛ1β, которые необходимы для дифференцирования Th17-клеток, а также на активацию в CD14⁺ моноцитах сигнального пути PKA—CREB. Кроме того, оценивали влияние норадреналина на способность CD14⁺ моноцитов индуцировать продукцию ИЛ17 и интерферона γ аутологичными CD4⁺ Т-клетками.

Результаты. Норадреналин подавлял продукцию цитокинов CD14⁺ моноцитами в обеих группах, а также активацию сигнального пути PKA—CREB в группе здоровых доноров. Также норадреналин подавлял способность CD14⁺ моноцитов индуцировать продукцию ИЛ17 аутологичными CD4⁺ Т-клетками в обеих группах.

Заключение. Полученные предварительные данные указывают на противовоспалительный эффект норадреналина при РС, который может быть опосредован его влиянием на функции CD14⁺ моноцитов.

Ключевые слова: норадреналин; CD14⁺ моноциты; CD4⁺ Т-клетки; цитокины; рассеянный склероз.

Контакты: Михаил Валерьевич Мельников; medikms@yandex.ru

Для цитирования: Николаева ДВ, Жетишев РР, Лопатина АВ, Свиридова АА, Есипова ДД, Муругина НЕ, Муругин ВВ, Бойко АН, Мельников МВ. Роль норадреналина в регуляции взаимодействия CD14⁺ моноцитов и CD4⁺ Т-клеток при рассеянном склерозе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):26–32. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-26-32>

The role of noradrenaline in regulating the interaction between CD14⁺ monocytes and CD4⁺ T cells in multiple sclerosis

Nikolaeva D.V.¹, Zhetishev R.R.^{1,2}, Lopatina A.V.¹, Sviridova A.A.¹,

Esipova D.D.^{1,3}, Murugina N.E.^{1,3}, Murugin V.V.^{1,3}, Boyko A.N.^{1,2}, Melnikov M.V.¹⁻³

¹Federal Center for Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³National Research Center Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³14, Mozhaiskoe Sh., Moscow 121374, Russia

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune demyelinating and neurodegenerative disease of the central nervous system (CNS) that affects young people. It has been established that CD14⁺ monocytes and T-helpers (CD4⁺ T cells) play an important role in both the development and maintenance of autoimmune neuroinflammation in MS. Noradrenaline is one of the key neurotransmitters of the CNS, which, along with regulating neuropsychological functions, also participates in the modulation of cells of the innate and adaptive immune response.

Objective: to investigate the effect of noradrenaline on CD14⁺ monocyte-induced activation of CD4⁺ T cells in patients with relapsing-remitting MS.

Materials and methods. A comprehensive clinical and immunological examination was conducted on 12 patients with relapsing-remitting MS and 12 healthy donors. The effect of noradrenaline on the production of interleukin 6 (IL6) and IL1β by CD14⁺ monocytes, which are necessary for the differentiation of Th17 cells, as well as on the activation of the PKA—CREB signalling pathway in CD14⁺ monocytes, was assessed. In addition, the effect of noradrenaline on the ability of CD14⁺ monocytes to induce the production of IL17 and interferon γ by autologous CD4⁺ T cells was evaluated.

Results. Noradrenaline suppressed cytokine production by CD14⁺ monocytes in both groups, as well as activation of the PKA—CREB signalling pathway in the group of healthy donors. Noradrenaline also suppressed the ability of CD14⁺ monocytes to induce IL17 production by autologous CD4⁺ T cells in both groups.

Conclusion. Preliminary data indicate that noradrenaline has an anti-inflammatory effect in MS, which may be mediated by its influence on the function of CD14⁺ monocytes.

Keywords: noradrenaline; CD14⁺ monocytes; CD4⁺ T cells; cytokines; multiple sclerosis.

Contact: Mikhail Valeryevich Melnikov; medikms@yandex.ru

For citation: Nikolaeva DV, Zhetishev RR, Lopatina AV, Sviridova AA, Esipova DD, Murugina NE, Murugin VV, Boyko AN, Melnikov MV. The role of noradrenaline in regulating the interaction between CD14⁺ monocytes and CD4⁺ T cells in multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(4):26–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-26-32>

Рассеянный склероз (РС) — аутоиммунное демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС). РС относится к числу наиболее значимых проблем в современной неврологии, поскольку является инвалидизирующим заболеванием и поражает лиц молодого возраста [1].

В основе патогенеза РС лежит аутоиммунное нейровоспаление, которое, с одной стороны, опосредовано мигрирующими из периферии в ЦНС через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) иммунными клетками (инфильтрирующими), сенсибилизированными к антигенам миеллина, а с другой — резидентными иммунными клетками, в частности микроглией [2].

Среди инфильтрирующих клеток наибольшее внимание привлекают CD14⁺ моноциты (классические), а также Т-хелперы (CD4⁺ Т-клетки), в особенности Th17-клетки, обладающие высокой способностью пенетрировать ГЭБ. В частности, показано, что миграция CD14⁺ моноцитов в ЦНС способствует экспрессии хемокинового рецептора CCR2, блокада которого оказывает как терапевтическое, так и профилактическое влияние на экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЭАЭ; животная модель РС). Кроме того, CD14⁺ моноциты продуцируют широкий спектр провоспалительных цитокинов, активирующих эндотелий, а также матриксные металлопротеиназы, повышающие проницаемость ГЭБ [2]. Сходные механизмы миграции описаны для Th17-клеток, которые также экспрессируют хемокиновые рецепторы, в частности CCR6, блокада которого также оказывает положительный эффект как на развитие, так и на течение ЭАЭ [3]. Кроме того, Th17-клетки также продуцируют провоспалительные цитокины: интерлейкин 17 (ИЛ17), ИЛ21, ИЛ22 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Проникнув в ЦНС, CD14⁺ моноциты запускают каскад воспалительных реакций: продукция провоспалительных цитокинов, активация CD4⁺ Т-клеток, которые в свою очередь активируют резидентную микроглию, а также усиливают провоспалительные свойства моноцитов, создавая таким образом «порочный круг» в патогенезе РС. В связи с этим модуляция взаимодействия CD14⁺ моноцитов и CD4⁺ Т-клеток, в особенности в ЦНС, является важной задачей для патогенетического лечения РС [4]. В то же время важно отметить, что большинство современных высокоэффективных препаратов (моноклональные антитела — мАТ) не способны проникать через ГЭБ и не могут воздействовать на нейровоспаление *in situ* [5].

Норадреналин является одним из ключевых нейротрансмиттеров в ЦНС, наряду с регуляцией нейропсихологических функций он также участвует в модуляции клеток врожденного и адаптивного иммунного ответа. Недавние иссле-

дования показали противовоспалительное влияние норадреналина на функции Th17- и Th1-клеток при РС, опосредованное β_2 -адренорецепторами (β_2 AR) [6], что согласуется с положительным влиянием таргетирования β_2 AR на ЭАЭ [7]. В то же время влияние норадреналина на функции CD14⁺ моноцитов при РС, а именно на их способность индуцировать продукцию цитокинов CD4⁺ Т-клетками, не изучено.

Цель настоящего исследования — изучить влияние норадреналина на продукцию CD14⁺ моноцитами цитокинов, необходимых для развития Th17-клеток, а также на их способность индуцировать выработку ИЛ17 и интерферона γ (ИФН γ) аутологичными CD4⁺ Т-клетками больных ремиттирующим РС.

Материал и методы. Проведено комплексное клиническое и иммунологическое обследование 12 больных (восемь женщин и четыре мужчины) в возрасте от 27 до 49 лет с диагнозом «ремиттирующий РС» по критериям МакДональда в модификации 2017 г. [8]. Длительность заболевания на момент включения в исследование составляла от 1 года до 5 лет. Все больные получали терапию препаратом глатирамера ацетат более 9 мес. Все пациенты находились в стадии клинической ремиссии (более 6 мес). Всем пациентам проводился стандартный неврологический осмотр с оценкой по Расширенной шкале статуса инвалидизации пациента (Expanded Disability Status Scale, EDSS) [9]. На момент забора крови все исследуемые больные более 6 мес не получали лечение глюкокортикоидами или антидепрессантами. Контрольную группу составили 12 условно здоровых доноров (шесть женщин и шесть мужчин). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Клинико-демографические характеристики больных РС и группы здоровых доноров представлены в табл. 1.

Все больные подписали информированное согласие на участие в данном исследовании. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБУ ФЦМН ФМБА России (протокол № 06/19-09-22).

Выделение и культивирование CD14⁺ моноцитов. Для оценки продукции цитокинов ИЛ6 и ИЛ1 β CD14⁺ моноцитами из венозной крови (взятой в утренние часы в пластиковую пробирку с гепарином) выделяли мононуклеарные клетки периферической крови (МНК) путем центрифугирования на градиенте плотности фиколл-урографина («ПанЭко», Россия), трижды отмывали фосфатно-солевым буфером (ФСБ; pH 7,3; «ПанЭко», Россия) и ресуспендировали в культуральной среде RPMI 1640 («ПанЭко», Россия) с добавлением 2 ммоль L-глутамин («ПанЭко», Россия) и 2% донорской АВ сыворотки. Затем из образцов МНК методом иммуномагнитной сепарации (негативная селекция; Miltenyi Biotec, Германия) выделяли CD14⁺ моноциты. Согласно данным многоцветной проточной цитометрии, чистота выделения CD14⁺ моноцитов составляла более 90%

(данные не представлены). Затем образцы CD14⁺ моноцитов в количестве 10⁵ в 200 мкл на лунку вносили в 96-луночный плоскодонный планшет (SPL Life Sciences, Республика Корея), преинкубировали с ИФН γ (1000 МЕ/мл; «Фармаклон», Россия) в течение 4 ч при +37 °С в атмосфере 5% CO₂, после чего стимулировали липополисахаридом (ЛПС; 100 нг/мл; Sigma, США) [10]. В отрицательный контроль вместо ИФН γ и ЛПС вносили эквивалентный объем культуральной среды. Далее CD14⁺ моноциты культивировали 24 ч в CO₂-инкубаторе, после чего отбирали супернатант и замораживали при –70 °С. Для изучения влияния норадреналина на продукцию цитокинов образцы CD14⁺ моноцитов преинкубировали с норадреналином (Sigma, США) в конечной концентрации 10 мкмоль [6].

Ко-культивирование CD14⁺ моноцитов и CD4⁺ Т-клеток.

Для изучения способности CD14⁺ моноцитов индуцировать продукцию ИЛ17 CD4⁺ Т-клетками проводилось совместное культивирование в 96-луночном круглодонном планшете (SPL Life Sciences, Республика Корея) CD14⁺ моноцитов и аутологичных CD4⁺ Т-клеток. Для этого CD14⁺ моноциты (5 • 10⁴ на лунку) вносили в круглодонный 96-луночный планшет и инкубировали 2 ч с ИФН γ (1000 МЕ/мл). Затем CD14⁺ моноциты отмывали и стимулировали ЛПС в течение 2 ч, после чего вносили выделенные из образцов МНК методом иммуномагнитной сепарации (негативная селекция; Miltenyi Biotec, Германия) аутологичные CD4⁺ Т-клетки (10⁵ на лунку) и стафилококковый энтеротоксин В (SEB; 100 пг/мл; Sigma, США) и инкубировали 72 ч, после чего отбирали супернатант и замораживали при –70 °С. В качестве положительного контроля CD4⁺ Т-клетки стимулировали анти-CD3/анти-CD28-микрочастицами (Life Technologies, США; без CD14⁺ моноцитов). В качестве отрицательного контроля в CD4⁺ Т-клетки вместо CD14⁺ моноцитов и SEB вносили эквивалентный объем культуральной среды. Для оценки влияния норадреналина на способность CD14⁺ моноцитов индуцировать продукцию ИЛ17 и ИФН γ CD4⁺ Т-клетками CD14⁺ моноциты преинкубировали с норадреналином (10 мкмоль), после чего стимулировали и проводили ко-культивирование с CD4⁺ Т-клетками по вышеописанной схеме.

Иммуноферментный анализ. Уровни спонтанной и индуцированной продукции ИЛ6, ИЛ1 β , ИЛ17 и ИФН γ в супернатантах клеточной культуры определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для измерения концентрации цитокинов использовали наборы фирмы Invitrogen (США). Уровни анализов выражали в пикограммах на миллилитр (пг/мл) или процентах по отношению к стимулированной продукции цитокинов без норадреналина.

Вестерн-блоттинг. Поскольку сигнальный путь «аденилатциклаза — циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) — протеинкиназа А (РКА) — белок, связывающий ответный элемент (cAMP response element-binding protein, CREB)» является одним из основных путей внутриклеточной передачи сигнала от адренорецепторов, также исследовалось влияние норадреналина на активацию этого пути в CD14⁺ моноцитах здоровых доноров. Для оценки количества каталитической субъединицы РКА (РКА С- α),

транскрипционного фактора CREB и его активной фосфорилированной формы pCREB в цитоплазматической фракции применяли метод вестерн-блоттинга. Для нормализации использовали белок домашнего хозяйства β -актин. Таргетные белки (CREB, pCREB, РКА С- α и β -актин) детектировали на мембране с помощью иммунного окрашивания. Для этого использовали первичные моноклональные (специфичные к CREB, pCREB и β -актину) и поликлональные (специфичные к РКА С- α) кроличьи антитела (все от Cell Signalling Technology, США), а также вторичные мышиные, специфичные к IgG кролика моноклональные антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена (Jackson ImmunoResearch, США). Все антитела разводили в соответствии с рекомендациями производителя. Все результаты были выражены как отношение сигнала в экспериментальном образце к сигналу в контрольном образце (уровень фосфорилирования спустя 15 мин после стимуляции ЛПС для РКА и спустя 60 мин для CREB).

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы GraphPad Prism 6. Для оценки различий двух групп использовались непараметрический U-критерий Манна—Уитни или знаковый ранговый критерий Вилкоксона. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов с РС и здоровых доноров
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with MS and healthy donors

Показатель	Пациенты с РС (n=12)	Здоровые доноры (n=12)
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	31 [29; 38]	30 [27; 36]
Пол, n (%): мужчины женщины	4 (33) 8 (67)	6 (50) 6 (50)
Длительность РС, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 4,3]	—
Оценка по EDSS, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	2 [1; 3]	—

Примечание. Не выявлено значимых различий между группами (U-тест Манна—Уитни).

Таблица 2.

Table 2.

Продукция ИЛ6 и ИЛ1 β CD14⁺ моноцитами больных РС и здоровых доноров, Me [25-й; 75-й перцентили]
IL-6 and IL-1 β production by CD14⁺ monocytes of patients with MS and healthy donors, Me [25th; 75th percentile]

Цитокин	Стимуляция	Пациенты с РС (n=12)	Здоровые доноры (n=12)
ИЛ6, пг/мл	Без стимуляции ЛПС	10 551 [2385; 18 682] 21 226 [14 927; 27 892]	10 953 [7157; 15 161] 23 129 [19 351; 28 241]
ИЛ1 β , пг/мл	Без стимуляции ЛПС	434 [128; 1289] 3162 [1494; 8292]	601 [381; 1058] 4068 [3196; 5054]

Примечание. Не выявлено значимых различий между группами (U-тест Манна—Уитни).

Результаты. Согласно данным ИФА, продукция ИЛ6 и ИЛ1 β нестимулированными или ИФН γ /ЛПС-стимулированными CD14 $^{+}$ моноцитами была сопоставима у больных РС и здоровых доноров (табл. 2), что может быть связано с клиническими характеристиками пациентов с РС. В частности, все исследуемые больные находились в стадии клинической ремиссии. Кроме того, всем больным проводилось патогенетическое лечение глатирамера ацетатом. Также стоит отметить, что используемый метод стимуляции моноцитов (ИФН γ и ЛПС) значительно повышает провоспалительные свойства и придает моноцитам M1-фенотип, что, с одной стороны, в большей степени может соответствовать условиям обострения РС *in vivo*, а с другой — может нивелировать возможные исходные различия в функционировании моноцитов пациентов с РС и здоровых доноров.

Норадреналин подавлял продукцию ИЛ6 и ИЛ1 β в обеих группах (рис. 1, а, б), не оказывая какого-либо эффекта на жизнеспособность клеток (окрашивание трипановым синим и МТТ-тест, данные не представлены).

Поскольку одним из основных путей внутриклеточной передачи сигнала от адренорецепторов является сигнальный путь «аденилатциклаза — цАМФ — PKA — CREB», было изучено влияние норадреналина на активацию этого пути в CD14 $^{+}$ моноцитах здоровых доноров. Было установлено, что как PKA, так и CREB активировались уже спустя 15 мин после стимуляции ЛПС, а пик активности обоих белков наблюдался спустя 1 ч после стимуляции. По истечении 2 ч с момента внесения ЛПС активность PKA и CREB в стимулированных CD14 $^{+}$ моноцитах становилась сопоставимой с таковой в спонтанных клетках.

Норадреналин значимо снижал активацию PKA в стимулированных CD14 $^{+}$ моноцитах спустя 30 мин после стимуляции ЛПС (рис. 2, а). Вместе с тем уровень фосфорилированного транскрипционного фактора CREB в стимулированных CD14 $^{+}$ моноцитах при воздействии норадреналином снижался спустя 30 мин и 1 ч после стимуляции ЛПС (рис. 2, б), что согласуется с влиянием норадреналина на PKA.

При изучении продукции цитокинов CD4 $^{+}$ Т-клетками было установлено, что продукция ИЛ17 и ИФН γ CD4 $^{+}$ Т-клетками, стимулированными аутологичными CD14 $^{+}$ моноцитами или анти-CD3/анти-CD28 микрочастицами, также сопоставима между группами (табл. 3).

При этом норадреналин снижал индуцируемую CD14 $^{+}$ моноцитами продукцию ИЛ17 и ИФН γ CD4 $^{+}$ Т-клетками в обеих группах (рис. 3, а–г). При этом ингибирующий эффект норадреналина на способность CD14 $^{+}$ моноцитов индуцировать продукцию цитокинов CD4 $^{+}$ Т-клетками был сопоставим между пациентами с РС и здоровыми донорами (см. рис. 3, а–г).

Обсуждение. В основе иммунопатогенеза РС лежит взаимодействие клеток врожденного и адаптивного иммунного ответа. Важно отметить, что такое взаимодействие происходит как на периферии, так и в ЦНС с участием резидентных иммунных клеток (микроглии). При этом опосредованное резидентными клетками нейровоспаление может до определенной степени протекать автономно и быть независимым от инфильтрирующих иммунных клеток. Учитывая неспособность мАТ проникать в ЦНС через ГЭБ, поиск потенциальных механизмов, позволяющих воздействовать на нейровоспаление *in situ*, является одним из ключевых направлений в изучении иммунопатогенеза РС и разра-

ботке новых методов терапии. В этом контексте катехоламины, включающие дофамин, норадреналин и адреналин, привлекают наибольшее внимание, поскольку наряду с регуляцией нейropsychологических функций также оказывают эффект на иммунную систему и, таким образом, являются прямыми медиаторами нейроиммунного взаимодействия.

Недавние исследования показали участие норадреналина и β_2 AR в иммунорегуляции при ЭАЭ. В то же время

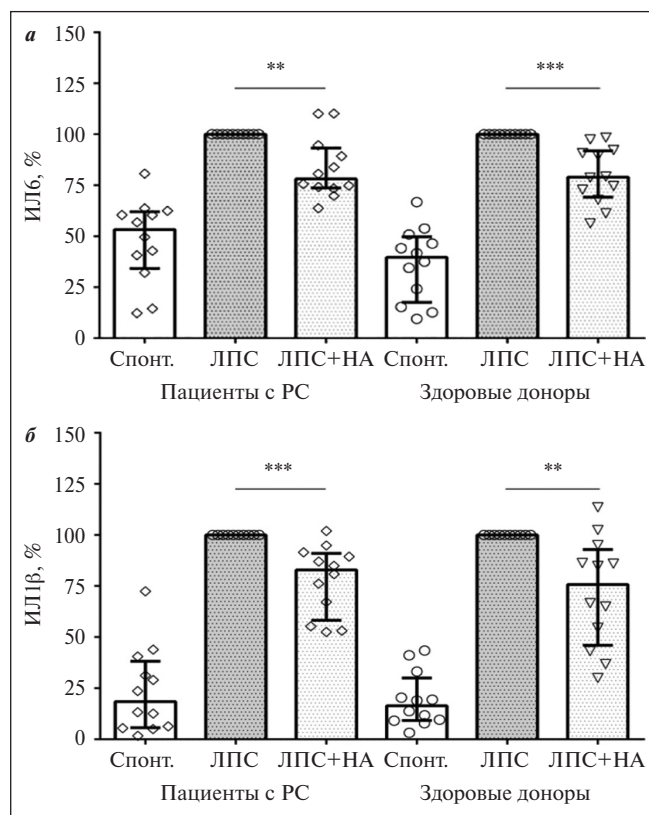


Рис. 1. Влияние норадреналина (НА) на продукцию цитокинов CD14 $^{+}$ моноцитами больных РС и здоровых доноров *in vitro*. CD14 $^{+}$ моноциты (в количестве 10^5 в 200 мкл на лунку), полученные от пациентов с РС или здоровых доноров, преинкубировали с НА в конечной концентрации 10 мкмоль, после чего стимулировали ИФН γ и ЛПС. После 24-часовой инкубации в CO $_2$ -инкубаторе в супернатантах клеточной культуры определяли уровни спонтанной и стимулированной продукции ИЛ6 (а) и ИЛ1 β (б) методом ИФА. Данные представлены в виде Me [25-го; 75-го перцентилей], символы обозначают значения, полученные от каждого пациента с РС или здорового донора. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$

Fig. 1. The effect of noradrenaline (NA) on cytokine production by CD14 $^{+}$ monocytes from MS patients and healthy donors *in vitro*. CD14 $^{+}$ monocytes (10^5 cells per 200 μ l/well) obtained from MS patients or healthy donors were pre-incubated with NA at a final concentration of 10 μ M, followed by stimulation with IFN γ and lipopolysaccharide (LPS). After 24 hours of incubation in a CO $_2$ incubator, the levels of spontaneous and stimulated production of IL-6 (a) and IL-1 β (b) were determined in the cell culture supernatants by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The data are presented as Me [25 th ; 75 th percentiles], the symbols denote the values obtained from each patient with MS or healthy donor. * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; *** — $p < 0.001$

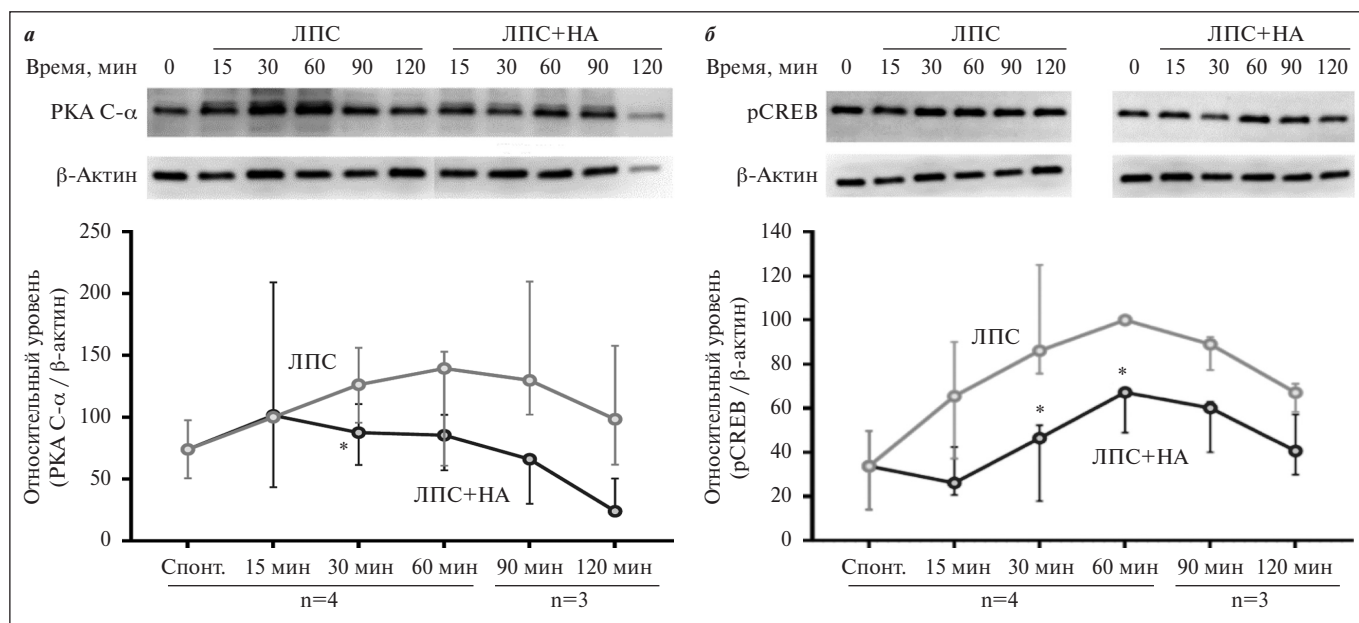


Рис. 2. Влияние норадреналина на активность РКА и CREB в ЛПС-стимулированных $CD14^+$ моноцитах здоровых доноров (а, б). Объяснение в тексте

Fig. 2. The effect of noradrenaline on PKA and CREB activity in lipopolysaccharide-stimulated $CD14^+$ monocytes from healthy donors (a, b). Explanation in the text

влияние норадреналина на функции иммунных клеток при РС изучено недостаточно. В настоящем исследовании было показано, что норадреналин оказывает противовоспалительный эффект на взаимодействие $CD14^+$ моноцитов и $CD4^+$ Т-клеток, которое играет критическую роль в патогенезе РС [11, 12].

Во-первых, было установлено, что норадреналин подавляет продукцию ИЛ6 и ИЛ1β $CD14^+$ моноцитами больных РС и здоровых доноров. Это имеет важное значение, поскольку ИЛ6 и ИЛ1β играют важную роль в развитии как системного, так и локального воспаления. В частности, эти цитокины играют ключевую роль в регуляции ранних этапов дифференцирования Th17-клеток, повышают проницаемость ГЭБ и способствуют миграции аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, а также моноцитов в ЦНС, в связи с чем рас-

сматриваются как потенциальные терапевтические мишени при РС [13, 14]. Более того, МАТ к рецептору ИЛ6 уже зарегистрированы для лечения демиелинизирующих заболеваний ЦНС (в частности, заболеваний спектра оптиконевромиелита) [13]. Полученные данные согласуются с ранее установленным ингибирующим эффектом норадреналина на продукцию ИЛ6 и фактора некроза опухоли ЛПС-стимулированными МНК здоровых доноров, а также ЛПС-стимулированными TLR-1 моноцитами, подтверждая противовоспалительный эффект норадреналина на моноциты [15, 16].

Кроме того, было показано, что в основе противовоспалительного действия норадреналина на $CD14^+$ моноциты может лежать подавление активации сигнального пути «аденилатциклаза – цАМФ – РКА – CREB», который также играет важную роль в иммунорегуляции при РС [17].

Во-вторых, было установлено, что норадреналин непосредственно регулирует взаимодействие $CD14^+$ моноцитов и $CD4^+$ Т-клеток. В частности, было показано, что норадреналин подавляет способность $CD14^+$ моноцитов индуцировать продукцию аутологичными $CD4^+$ Т-клетками провоспалительных цитокинов ИЛ17 и ИФНγ, которые являются ключевыми продуктами Th17- и Th1-клеток соответственно. Примечательно, что эффект норадреналина на индуцируемую $CD14^+$ моноцитами продукцию ИЛ17 и ИФНγ $CD4^+$ Т-клетками согласуется с непосредственным влиянием норадреналина на продукцию цитокинов Т-клетками. Так, было установлено, что норадреналин подавляет

Таблица 3. *Продукция ИЛ17 $CD4^+$ Т-клетками, стимулированными $CD14^+$ моноцитами пациентов с РС и здоровых доноров, Ме [25-й; 75-й перцентили]*

Table 3. *IL-17 production by $CD4^+$ T cells stimulated by $CD14^+$ monocytes from MS patients and healthy donors, Me [25th; 75th percentiles]*

Цитокин	Стимуляция	Пациенты с РС (n=12)	Здоровые доноры (n=12)
ИЛ17, пг/мл	Неакт. $CD14^+$, – SEB	8 [1; 49]	0 [0; 11]
	ЛПС-акт. $CD14^+$, + SEB	450 [238; 1137]	229 [60; 395]
	Без стим. («–» контроль)	9 [0; 11]	2 [0; 4]
	CD3/CD28 («+» контроль)	1179 [628; 2596]	528 [304; 1124]
ИФНγ, пг/мл	Неакт. $CD14^+$, – SEB	159 [0; 222]	125 [12; 295]
	ЛПС-акт. $CD14^+$, + SEB	9234 [7014; 11 468]	7281 [4827; 9444]
	Без стим. («–» контроль)	81 [31; 140]	163 [12; 273]
	CD3/CD28 («+» контроль)	4927 [2587; 7674]	1790 [1286; 3578]

Примечание. Не выявлено значимых различий между группами (U-тест Манна–Уитни).

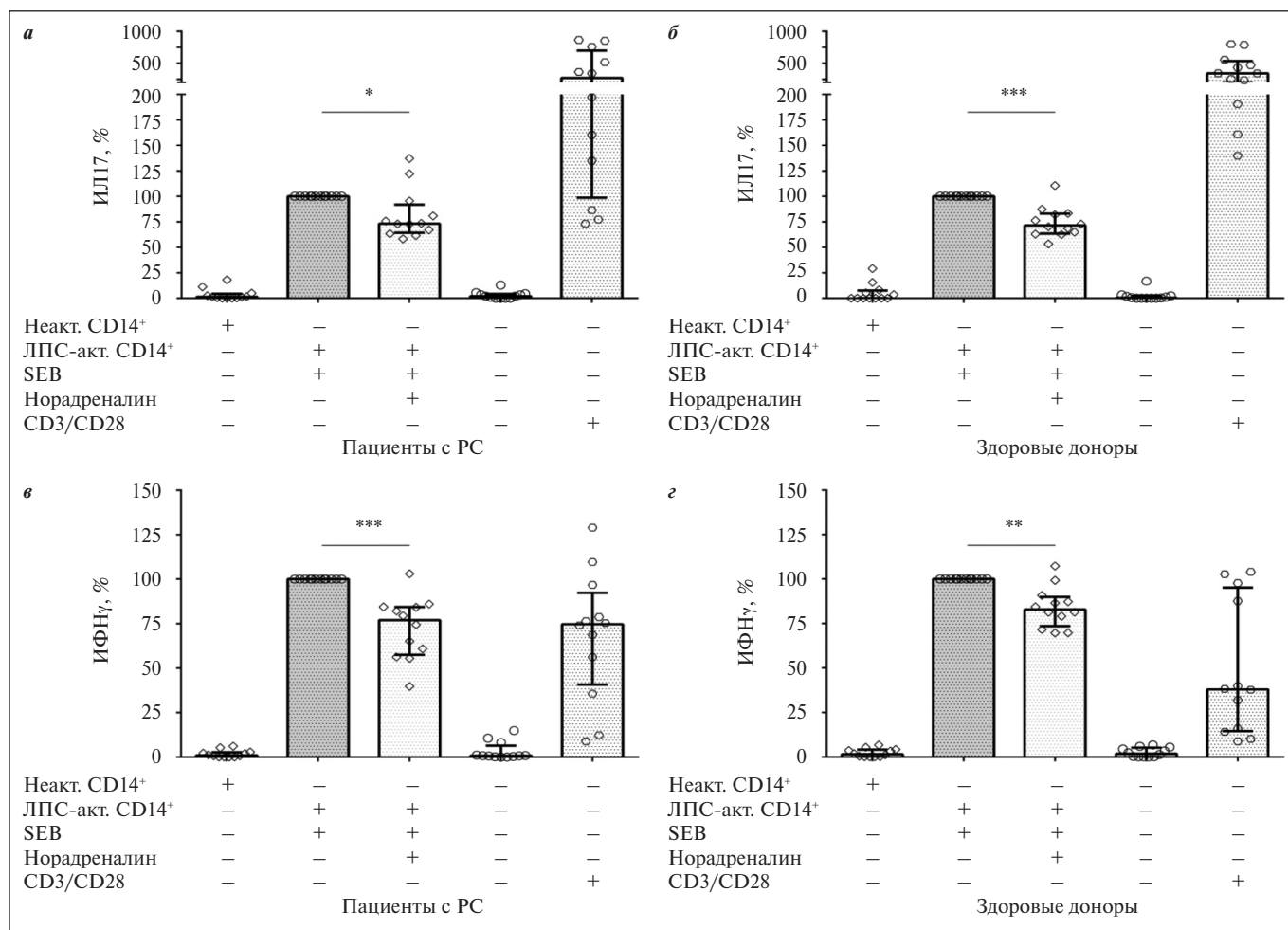


Рис. 3. Влияние норадреналина на индуцируемую CD14⁺ моноцитами пациентов с РС и здоровых доноров продукцию ИЛ17 и ИФНγ CD4⁺ Т-клетками.

CD14⁺ моноциты ($5 \cdot 10^4$ в 150 мкл на лунку) пациентов с РС или здоровых доноров инкубировали с норадреналином (10 мкмоль) и активировали ИФНγ в течение 2 ч, отмывали и стимулировали ЛПС в течение 2 ч, после чего вносили аутологичные CD4⁺ Т-клетки (10^5 в 50 мкл на лунку) и добавляли стафилококковый энтеротоксин В (SEB) в качестве антигена.

После 72-часовой инкубации в CO₂-инкубаторе в супернатантах клеточной культуры определяли уровни спонтанной и стимулированной продукции ИЛ17 (а, б) и ИФНγ (в, г) методом ИФА

Fig. 3. The effect of noradrenaline on IL-17 and IFN-γ production by CD4⁺ T cells induced by CD14⁺ monocytes from patients with MS and healthy donors.

CD14⁺ monocytes ($5 \cdot 10^4$ in 150 μl/well) from patients with MS or healthy donors were incubated with noradrenaline (10 μM) and activated with IFN-γ for 2 hours, washed and stimulated with lipopolysaccharide for 2 hours, after which autologous CD4⁺ T cells (10^5 in 50 μl/well) were added and staphylococcal enterotoxin B (SEB) was added as an antigen.

After 72 hours of incubation in a CO₂ incubator, the levels of spontaneous and stimulated production of IL-17 (a, б) and IFN-γ (в, г) were determined in the cell culture supernatants by ELISA

продукцию ИЛ17 и ИФНγ анти-CD3/анти-CD28-стимулированными МНК и CD4⁺ Т-клетками больных РС, находящихся как в стадии клинической ремиссии, так и в стадии обострения [6, 18]. Кроме того, было установлено, что иммунный эффект норадреналина на продукцию цитокинов Т-клетками опосредован β₂AR [6]. В то же время роль β₂AR в опосредовании эффекта норадреналина на взаимодействие CD14⁺ моноцитов и CD4⁺ Т-клеток предстоит уточнить.

Стоит отметить, что влияние норадреналина на функции CD14⁺ моноцитов было сходным у больных РС и здоровых доноров, несмотря на то что обмен катехоламинов у больных РС может быть изменен [18–20].

Заключение. Таким образом, полученные в настоящем исследовании предварительные данные указывают на противовоспалительный эффект норадреналина при РС, который может быть опосредован его влиянием на продукцию цитокинов CD14⁺ моноцитами, а также их взаимодействием с CD4⁺ Т-клетками. Важно отметить, что данный эффект согласуется с прямым влиянием норадреналина на продукцию цитокинов Т-клетками и положительным эффектом таргетирования β₂AR при ЭАЭ, что в совокупности позволяет рассматривать норадренергические препараты в качестве потенциальных нейроиммунотропных при РС [7].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020 Dec;26(14):1816-21. doi: 10.1177/1352458520970841
- Nally FK, De Santi C, McCoy CE. Nanomodulation of Macrophages in Multiple Sclerosis. *Cells*. 2019 Jun 5;8(6):543. doi: 10.3390/cells8060543
- Reboldi A, Coisne C, Baumjohann D, et al. C-C chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE. *Nat Immunol*. 2009 May;10(5):514-23. doi: 10.1038/ni.1716
- Prineas JW, Parratt JDE. Multiple Sclerosis: Microglia, Monocytes, and Macrophage-Mediated Demyelination. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2021 Oct 26;80(10):975-96. doi: 10.1093/jnen/nlab083
- Correale J, Halfon MJ, Jack D, et al. Acting centrally or peripherally: A renewed interest in the central nervous system penetration of disease-modifying drugs in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Nov;56:103264. doi: 10.1016/j.msard.2021.103264
- Melnikov M, Rogovskii V, Sviridova A, et al. The Dual Role of the β_2 -Adrenoreceptor in the Modulation of IL-17 and IFN- γ Production by T Cells in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 8;23(2):668. doi: 10.3390/ijms23020668
- Pilipovic I, Stojic-Vukanic Z, Leposavic G. Adrenoceptors as potential target for add-on immunomodulatory therapy in multiple sclerosis. *Pharmacol Ther*. 2023 Mar;243:108358. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108358
- 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
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444
- Han TH, Jin P, Ren J, et al. Evaluation of 3 clinical dendritic cell maturation protocols containing lipopolysaccharide and interferon-gamma. *J Immunother*. 2009 May;32(4):399-407. doi: 10.1097/CJI.0b013e31819e1773
- Spiljar M, Steinbach K, Rigo D, et al. Cold exposure protects from neuroinflammation through immunologic reprogramming. *Cell Metab*. 2021 Nov 2;33(11):2231-46.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2021.10.002
- Ifergan I, Kebir H, Bernard M, et al. The blood-brain barrier induces differentiation of migrating monocytes into Th17-polarizing dendritic cells. *Brain*. 2008 Mar;131(Pt 3):785-99. doi: 10.1093/brain/awn295
- Jiao L, Guo S. Anti-IL-6 therapies in central nervous system inflammatory demyelinating diseases. *Front Immunol*. 2022 Oct 27;13:966766. doi: 10.3389/fimmu.2022.966766
- Mendiola AS, Cardona AE. The IL-1 β phenomena in neuroinflammatory diseases. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018 May;125(5):781-95. doi: 10.1007/s00702-017-1732-9
- Ng TM, Toews ML. Impaired norepinephrine regulation of monocyte inflammatory cytokine balance in heart failure. *World J Cardiol*. 2016 Oct 26;8(10):584-9. doi: 10.4330/wjc.v8.i10.584
- Dimitrov S, Hulteng E, Hong S. Inflammation and exercise: Inhibition of monocyte intracellular TNF production by acute exercise via β_2 -adrenergic activation. *Brain Behav Immun*. 2017 Mar;61:60-8. doi: 10.1016/j.bbi.2016.12.017
- De Keyser J, Laureys G, Demol F, et al. Astrocytes as potential targets to suppress inflammatory demyelinating lesions in multiple sclerosis. *Neurochem Int*. 2010 Nov;57(4):446-50. doi: 10.1016/j.neuint.2010.02.012
- Boyko A, Melnikov M, Zhetishev R, Pashenkov M. The Role of Biogenic Amines in the Regulation of Interaction between the Immune and Nervous Systems in Multiple Sclerosis. *Neuroimmunomodulation*. 2016;23(4):217-23. doi: 10.1159/000449167. Epub 2016 Oct 7.
- Rajda C, Bencsik K, Vecsei LL, Bergquist J. Catecholamine levels in peripheral blood lymphocytes from multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2002 Mar;124(1-2):93-100. doi: 10.1016/s0165-5728(02)00002-4
- Zaffaroni M, Marino F, Bombelli R, et al. Therapy with interferon-beta modulates endogenous catecholamines in lymphocytes of patients with multiple sclerosis. *Exp Neurol*. 2008 Dec;214(2):315-21. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.08.015. Epub 2008 Sep 12.

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

30.04.2025 / 26.06.2025 / 27.06.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 22-75-10119. 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 conducted with financial support from the Russian Science Foundation as part of scientific project No. 22-75-10119. 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.

Николаева Д.В. <https://orcid.org/0009-0008-0113-6555>
 Жетишев Р.Р. <https://orcid.org/0000-0002-1266-5304>
 Лопатина А.В. <https://orcid.org/0000-0002-1380-8442>
 Свиридова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-1086-9052>
 Есипова Д.Д. <https://orcid.org/0009-0006-0807-2529>
 Муругина Н.Е. <https://orcid.org/0000-0001-7000-5729>
 Муругин В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1011-2554>
 Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>
 Мельников М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6880-3668>

Гипергомоцистеинемия и эндотелиальная дисфункция при рассеянном склерозе



Дубченко Е.А.¹, Бойко А.Н.^{2,3}, Иванов А.В.⁴, Попов М.А.⁵,
Масленников Р.А.⁵, Круглова М.П.⁶, Силина Е.В.⁶, Гусев Е.И.², Кубатиев А.А.⁴

¹Межокружное отделение рассеянного склероза (МОРС) при ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева» ДЗМ, Москва; ²кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ³отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ⁴лаборатория регуляции агрегатного состояния крови ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва; ⁵ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ⁶кафедра патологии человека ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
¹Россия, 127644, Москва, ул. Лобненская, 10; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ⁴Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8;
⁵Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ⁶Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Для всеобъемлющего изучения такого социально значимого заболевания, возникающего в подавляющем большинстве случаев у лиц трудоспособного возраста, как рассеянный склероз (РС), при котором нейровоспаление и нейродегенерация идут рука об руку, вследствие чего необратимо поражается вещество головного и спинного мозга, ключевым моментом является расшифровка патофизиологических механизмов развития и прогрессирования. Несмотря на установленную взаимосвязь гипергомоцистеинемии и вторичного поражения эндотелия, данные о возможной роли гомоцистеина (Нсу) в прогрессировании заболевания достаточно противоречивы.

Цель исследования — изучение информативности определения содержания маркеров оксидативного стресса, митохондриальной и эндотелиальной дисфункции у пациентов с РС.

Материал и методы. В исследование были включены 63 пациента с РС (40 женщин, 23 мужчины) в возрасте 35 [30; 43] лет. Контрольную группу составили 43 здоровых добровольца (22 мужчины, 21 женщина) в возрасте 37 [32; 44] лет. В зависимости от принимаемой терапии пациенты были разделены на две группы: принимающих терапию первой и второй линии; отдельно рассматривались пациенты, получающие терапию натализумабом. Проводился неврологический осмотр пациентов с оценкой тяжести заболевания по шкале EDSS, рассчитывался индекс прогрессирования заболевания. Также в крови пациентов и добровольцев методом иммуноферментного анализа определялись следующие биомаркеры: молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1), S-аденозилметионин, S-аденозилгомоцистеин, цистеин, цистеинилглицин, глутатион, Нсу.

Результаты. Была выявлена статистически значимая корреляция между тяжестью заболевания (уровень инвалидизации по шкале EDSS) и повышением уровня Нсу. Также было установлено статистически значимое повышение уровня ICAM-1 у пациентов в период активности заболевания (клиническое обострение, активность по данным МРТ), что позволяет рассматривать данную молекулу в качестве биомаркера эндотелиальной дисфункции и воспаления.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости продолжения изучения патофизиологических причин начала и прогрессирования РС, дальнейшего выявления новых биомаркеров для прогнозирования течения РС, оценки эффективности препаратов, изменяющих течение РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; гомоцистеин; гипергомоцистеинемия; эндотелиальная дисфункция.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для цитирования: Дубченко ЕА, Бойко АН, Иванов АВ, Попов МА, Масленников РА, Круглова МП, Силина ЕВ, Гусев ЕИ, Кубатиев АА. Гипергомоцистеинемия и эндотелиальная дисфункция при рассеянном склерозе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):33–40. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-33-40>

Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in multiple sclerosis

Dubchenko E.A.¹, Boyko A.N.^{2,3}, Ivanov A.V.⁴, Popov M.A.⁵, Maslennikov R.A.⁵, Kruglova M.P.⁶, Silina E.V.⁶, Gusev E.I.², Kubatiev A.A.⁴

¹Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, V.V. Veresaev State Clinical Hospital, Moscow; ²Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Department of Neuroimmunology, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ⁴Laboratory for the Regulation of Blood Aggregate State, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow; ⁵M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow; ⁶Department of Human Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹10, Lobnenskaya St., Moscow 127644, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;
³1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ⁴8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia;
⁵61/2, Shchepkina St., Moscow 129110, Russia; ⁶8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119048, Russia

For a comprehensive study of such a socially significant disease as multiple sclerosis (MS), which occurs predominantly in people of working age and in which neuroinflammation and neurodegeneration go hand in hand, resulting in irreversible damage to the brain and spinal cord, the key point is to decipher the pathophysiological mechanisms of its development and progression. Despite the established relationship between hyperhomocysteinemia and secondary endothelial damage, data on the possible role of homocysteine (Hcy) in disease progression are quite contradictory.

Objective: to investigate the informative value of determining the content of markers of oxidative stress, mitochondrial and endothelial dysfunction in patients with MS.

Material and methods. The study included 63 patients with MS (40 women, 23 men) aged 35 [30; 43] years. The control group consisted of 43 healthy volunteers (22 men, 21 women) aged 37 [32; 44] years. Depending on the therapy received, patients were divided into two groups: those receiving first-line and second-line therapy; patients receiving natalizumab therapy were considered separately. A neurological examination of patients was performed with an assessment of disease severity using the EDSS scale, and the disease progression index was calculated. The following biomarkers were also determined in the blood of patients and volunteers using enzyme-linked immunosorbent assay: intercellular adhesion molecules (ICAM-1), S-adenosylmethionine, S-adenosylhomocysteine, cysteine, cysteinylglycine, glutathione, and Hcy.

Results. A statistically significant correlation was found between disease severity (EDSS disability level) and increased Hcy levels. A statistically significant increase in ICAM-1 levels was also found in patients during periods of disease activity (clinical exacerbation, activity according to MRI data), which allows this molecule to be considered as a biomarker of endothelial dysfunction and inflammation.

Conclusion. The results of the study indicate the need to continue studying the pathophysiological causes of the onset and progression of MS, further identifying new biomarkers for predicting the course of MS, and evaluating the effectiveness of drugs that alter the course of MS.

Keywords: multiple sclerosis; homocysteine; hyperhomocysteinemia; endothelial dysfunction.

Contact: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For citation: Dubchenko EA, Boyko AN, Ivanov AV, Popov MA, Maslennikov RA, Kruglova MP, Silina EV, Gusev EI, Kubatiev AA. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(4):33–40 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-33-40>

Рассеянный склероз (РС) является наиболее распространенным социально значимым хроническим демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы (ЦНС). Согласно современным представлениям, в основе патогенеза РС лежат тесно связанные нейровоспаление и нейродегенерация, следствием которых является очаговое и диффузное поражение головного и спинного мозга [1–4]. Медицинская и социальная значимость РС обусловлена высокими показателями заболеваемости и распространенности, в том числе у лиц молодого и среднего возраста, а также значительными прямыми и косвенными экономическими затратами. В мире в настоящее время проживает почти 3 млн пациентов с РС [5, 6].

Несмотря на длительное изучение и огромные успехи последних десятилетий в области расшифровки ключевых патофизиологических механизмов развития и прогрессирования РС, до настоящего времени многочисленные аспекты патогенеза этого заболевания остаются недостаточно понятными. В последнее время убедительно доказана роль в патогенезе РС, особенно при прогрессирующих формах заболевания, нейродегенеративных изменений, которые во многом обуславливают возникновение необратимого неврологического дефицита [1, 4, 7–9].

В последние десятилетия, кроме классических механизмов патогенеза РС, таких как оксидативный стресс и митохондриальная дисфункция, большое внимание уделяется такому клинко-лабораторному феномену, как гипергомоцистеинемия (ГГЦ) [10–14]. Под ГГЦ понимается повышение в плазме крови концентрации серосодержащей аминокислоты гомоцистеина (Hcy). Открытый почти 100 лет назад, в 1932 г., Hcy является объектом пристального изуче-

ния с точки зрения вклада в развитие и прогрессирование большого числа заболеваний, прежде всего кардиоваскулярных [15, 16]. Хорошо известно, что относительно редкие мутации генов метаболизма Hcy (например, гомозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации в гене цистатионин-β-синтазы, мутации метилентетрагидрофолатредуктазы и гомоцистеинметилтрансферазы) в рамках первичной ГГЦ (гомоцистинурия) приводят к раннему развитию атеросклероза [17]. У лиц без соответствующих мутаций даже небольшое или умеренное повышение уровня Hcy сопровождается статистически значимым повышением кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, что было убедительно показано в серии крупных обсервационных популяционных исследований [15, 16, 18].

Вторичная ГГЦ, сопровождающаяся умеренным (15–30 мкмоль/л) или средним (30–100 мкмоль/л) повышением уровня Hcy, может быть связана с разнообразными факторами, включая возраст, особенности диеты, прием ряда лекарственных препаратов, курение, злоупотребление алкоголем и др. [15]. Установлены основные механизмы патогенетического эффекта ГГЦ, среди которых – индукция окислительного стресса, развитие эндотелиальной дисфункции, активация системы свертывания крови и усиление агрегации тромбоцитов, что приводит к гиперкоагуляции [15, 19].

Большой интерес представляет анализ уровня Hcy при РС для уточнения вклада данного соединения в патогенез РС и разработки новых биомаркеров прогрессирования этого заболевания [10, 14]. Предполагается наличие нескольких возможных механизмов патогенетического эффекта Hcy при РС: усиление оксидативного стресса, который

в целом считается ключевым молекулярным механизмом повреждения аксонов при РС; индукция эксайтотоксичности вследствие способности Нсу выступать в качестве агониста рецепторов глутамата; прямое токсическое действие Нсу на глиальные клетки; дестабилизация структуры миелина из-за гипометилирования основного белка миелина; усиление нейровоспаления и повышение синтеза провоспалительных цитокинов; усиление дисфункции гематоэнцефалического барьера [20–22].

Определение уровня Нсу при РС с проведением клинико-лабораторных сопоставлений проводилось во многих исследованиях. Хотя в большинстве работ было показано статистически значимое повышение уровня Нсу [10, 11, 22], в ряде исследований не было выявлено различий содержания данного маркера у пациентов с РС и в контрольной группе [23]. Достаточно противоречивые данные получены также и в отношении возможной роли Нсу в прогрессировании заболевания и развитии отдельных клинических признаков заболевания, таких как когнитивные нарушения, утомляемость и др. [11, 14, 24–26]. Следует отметить, что большинство исследований в этой области были небольшими. С учетом значительных изменений подходов к терапии РС в последние годы представляется крайне актуальным обновление этой информации для уточнения роли Нсу при РС и рекомендаций по скринингу и коррекции ГГЦ при РС. Значительный интерес для дальнейшего изучения представляют и другие маркеры, в частности S-аденозилметионин (SAM), S-аденозилгомоцистеин (SAH), цистеин (Cys), цистеинилглицин (CG), глутатион (GSH) и молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1).

Цель исследования – изучение информативности определения содержания маркеров оксидативного стресса, митохондриальной и эндотелиальной дисфункции у пациентов с РС.

Материал и методы. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 4 от 04.04.2022). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

В исследование были включены 63 пациента с РС (40 женщин, 23 мужчины) в возрасте 35 [30; 43] лет. Контрольную группу составили 43 здоровых добровольца (22 мужчины, 21 женщина) в возрасте 37 [32; 44] лет.

Критерии включения пациентов в исследование:

- письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании;
- возраст старше 18 лет;
- диагноз РС, подтвержденный в соответствии с критериями McDonald (2017).

Критерии не включения пациентов в исследование:

- сопутствующие системные воспалительные заболевания;
- острые или хронические инфекционные заболевания;
- заболевания и состояния, способные приводить к развитию ГГЦ (дефицит витамина B₁₂, наследственные тромбофилии и др.);
- сопутствующие органические заболевания ЦНС, отличные от РС;
- сопутствующая тяжелая соматическая или неврологическая патология.

- отказ пациента от участия в исследовании.

В качестве контрольной группы в исследование были включены сопоставимые по полу и возрасту здоровые добровольцы.

Критериями включения для здоровых добровольцев были:

- письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании;
- возраст старше 18 лет.

Критерии не включения для здоровых добровольцев:

- органические заболевания ЦНС;
- сопутствующие системные воспалительные заболевания;
- острые или хронические инфекционные заболевания;
- заболевания и состояния, способные приводить к развитию ГГЦ (дефицит витамина B₁₂, наследственные тромбофилии и др.);
- сопутствующая тяжелая соматическая или неврологическая патология;
- отказ от участия в исследовании;

У всех пациентов проводился подробный сбор клинико-анамнестических данных с целью выявления критериев не включения, а также оценки длительности заболевания, особенностей его течения и активности. Далее проводился неврологический осмотр пациентов с оценкой тяжести заболевания по Расширенной шкале статуса инвалидизации пациента (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Также у пациентов рассчитывался индекс прогрессирования (ИП) по формуле:

$$\text{ИП} = \frac{\text{тяжесть заболевания (EDSS)}}{\text{длительность заболевания}}$$

В зависимости от принимаемой терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), пациенты были разделены на две группы: принимающих терапию первой и второй линии; отдельно рассматривались пациенты, получающие терапию натализумабом.

В крови пациентов и добровольцев методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялись следующие биомаркеры:

- ICAM-1 (CD54);
- S-аденозилметионин (SAM);
- S-аденозилгомоцистеин (SAH);
- цистеин (Cys);
- цистеинилглицин (CG);
- глутатион (GSH);
- Нсу.

Первичная подготовка образцов для определения SAM/SAH, ICAM-1 (CD54) и других маркеров проводилась следующим образом. Образцы крови (3 мл) незамедлительно смешивали с 350 мкл 0,5 М цитрата натрия (pH 4,3) для определения аминотиолов в крови или плазме. Образцы охлаждали при 4 °C в течение 1,5–2 ч. Для получения плазмы охлажденную кровь центрифугировали в течение 3 мин при 4000 об/мин. GSH, GSSG и RS GSH крови (2 bGSH/GSSG) определяли с помощью капиллярного электрофореза, как было описано ранее [27]. Точность анализа была в пределах 3,5%, а корректность – 101–105%.

Определение аминотиолов в плазме крови (tCys, tCG, tGSH и tHcy) проводили с помощью жидкостной

хроматографии. Сначала к 50 мкл плазмы добавляли 10 мкл 0,1 М дитиотреитола, 10 мкл 0,5 М пенициллина, 10 мкл 0,4 М натрий-фосфатного буфера (pH 8,0), 8 мкл 1 М NaOH и 12 мкл воды, смесь инкубировали в течение 30 мин при 37 °С. Затем добавляли 300 мкл 67 мМ 5,5'-дитиобиса-(2-нитробензойной кислоты) в ацетонитрил с 10% этанолом, а после перемешивания и центрифугирования (5 мин при 15 000 об/мин) к 300 мкл надосадочной жидкости добавляли 10 мкл 1 М HCl и 150 мкл CHCl₃. После энергичного перемешивания смесь центрифугировали в течение 2 мин при 3000 об/мин и брали верхнюю фазу, которую сушили под вакуумом (30 мин при 45 °С). Остаток повторно растворяли в 200 мкл воды. Затем 10 мкл образца вводили в хроматограф (Acquity UPLC H-class; Waters, США). Хроматографию проводили с использованием колонки Zorbax Eclipse plus C18 Rapid Resolution HD (150 мм × 2,1 мм × 1,8 мкм; Agilent, США) с градиентом ацетонитрила от 2,5 до 14% в присутствии 0,15 М ацетата NH₄ с 0,1% муравьиной кислотой в течение 7 мин при расходе 0,15 мл/мин (температура колонки — 40 °С) с последующей промывкой колонки 50% ацетонитрилом (1 мин) и 2,5% ацетонитрилом (6 мин). Сигнал был обнаружен с помощью уровня поглощения на 330 нм. Точность анализа была в пределах 5%, а корректность — 93–104%.

Определение SAM и SAN в плазме проводили с помощью жидкостной хроматографии с флуоресцентным детектированием, как описано ранее [28], с незначительными изменениями в пробоподготовке. В экстракционный картридж, содержащий 10 мг фазы Bond Elut PBA (Agilent, США), загружали 200 мкл 0,1 М натрий-фосфатного буфера (pH 8,0), 15 мкл 2,5 мМ S-(5'-аденозил)-3-тиопропиламина (внутренний стандарт), 25 мкл 1 М NaOH и 150 мкл плазмы. Смесь быстро перемешивали, а картридж промывали 0,8 мл 10 мМ натрий-фосфатного буфера (pH 7,0). Аналиты элюировали 0,1 мл 250 мМ HCl. Дериватизацию аналитов проводили в течение 4 ч при 37 °С путем добавления в элюат 37 мкл 1 М ацетата натрия (pH 5,0), 18 мкл 1 М NaOH и 30 мкл 50% хлороацетальдегида с последующим добавлением 7,5 мкл муравьиной кислоты для остановки реакции. Точность анализа была в пределах 9%, а корректность — 97–101%.

Определение ICAM-1 в плазме крови проводилось методом ИФА с использованием набора фирмы R and D Systems (США). Подготовка образцов для анализа включала следующие этапы:

- 1) разбавление иммобилизованного антитела в PBS до рабочей концентрации с последующим разнесением на 96-луночный микропланшет по 100 мкл и инкубацией закрытого планшета в течение ночи при комнатной температуре;
- 2) трехкратная аспирация и промывание буфером (400 мкл) каждой лунки;
- 3) заполнение планшета растворителем реагентов (по 300 мкл) и инкубация при комнатной температуре не менее 1 ч;
- 4) повторение аспирации и промывки.

Процедура ИФА проводилась по следующей методике:

- 1) добавление в каждую лунку по 100 мкл образца / стандарта растворителя реагентов / растворителя, накрывание лунок и инкубация при комнатной температуре в течение 2 ч;

- 2) аспирация и промывка (аналогично таковым при подготовке планшета);
- 3) добавление по 100 мкл растворенных в растворителе реагента антител обнаружения, накрывание лунок и инкубация при комнатной температуре в течение 2 ч;
- 4) повторная аспирация и промывка;
- 5) внесение в лунки по 100 мкл стрептавидина-HRP с последующей инкубацией в течение 20 мин при комнатной температуре;
- 6) повторная аспирация и промывка;
- 7) добавление по 10 мкл раствора субстрата, инкубация в течение 20 мин при комнатной температуре;
- 8) добавление по 50 мкл стоп-раствора;
- 9) определение оптической плотности лунок с помощью микропланшетного ридера, настроенного на длину волны 450 нм.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA (StatSoft, США). Поскольку распределения данных отличались от нормального (критерий Шапиро–Уилка; $p < 0,05$), для анализа использованы методы непараметрической статистики. Данные в таблицах и тексте представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения двух несвязанных групп по количественному признаку использовался критерий Манна–Уитни. Сравнение двух групп по качественному бинарному признаку проводилось с использованием точного критерия Фишера. Корреляционная связь рассчитывалась с применением коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Группы пациентов и здоровых добровольцев были сопоставимы по полу ($p = 0,16$; точный критерий Фишера) и возрасту ($p = 0,51$; критерий Манна–Уитни).

Длительность заболевания пациентов с РС варьировала от 1 года до 23 лет (8 [4; 13] лет). Тяжесть заболевания, оцененная по EDSS, находилась в диапазоне от 1 до 7,5, медиана — 3 [2; 4]. Рассчитанный индекс прогрессирования составил от 0,11 до 3,00; медиана — 0,38 [0; 27; 0,62]. У 26 (41,3%) пациентов на момент обследования было зарегистрировано обострение заболевания.

Подгруппа пациентов, получающих первую линию терапии, включала 30 человек (47,6% от общего числа пациентов), на второй линии терапии находились 33 пациента (52,4%). Терапию натализумабом длительностью от 1 до 132 мес получали 29 (46%) пациентов.

Анализ биомаркеров. При сравнении концентраций исследованных биомаркеров в плазме крови статистически значимые различия между группой пациентов с РС и группой контроля были обнаружены для следующих показателей: ICAM-1 (CD54), SAM, SAN, CG и Hsu, в то время как для соотношения SAM/SAN, а также Cys и GSH статистически значимых различий обнаружено не было (табл. 1). Важно отметить, что у пациентов с РС выявлено статистически значимое увеличение концентрации ICAM-1 и статистически значимое уменьшение концентраций SAM, SAN, CG и Hsu по сравнению со здоровыми добровольцами.

Для Нсу отдельно была проанализирована частота выявления ГГЦ в обследованных когортах пациентов и здоровых добровольцев. У пациентов с РС ГГЦ (содержание Нсу >15 мкмоль/л) была выявлена в 10 случаях (15,9%), в контрольной группе — в трех случаях (7,0%).

Для оценки зависимости концентрации биомаркеров от возраста пациентов, тяжести заболевания и его активности был проведен анализ с оценкой коэффициента корреляции Спирмена (табл. 2). Статистически значимая умеренная положительная корреляция была выявлена только для содержания Нсу и оценки по EDSS ($R=0,36$; $p=0,004$).

Для пациентов с РС также были проанализированы различия концентраций биомаркеров в подгруппах пациентов в зависимости от линии терапии, проведения терапии натализумабом, наличия Cd+ очагов в режиме Т1-взвешенных изображений, признаков активности заболевания и наличия обострения на момент взятия крови (табл. 3).

У пациентов с разными линиями терапии статистически значимые различия были показаны для Нсу, причем концентрация была ниже у пациентов на первой линии терапии (критерий Манна–Уитни; $p<0,001$). При сравнении пациентов, получавших и не получавших натализумаб, статистически значимые различия показаны для концентраций SAM и Cys (ниже в группе пациентов, получавших натализумаб; $p=0,013$ и $p=0,014$ соответственно) и Нсу (выше в группе пациентов, получавших натализумаб; $p<0,001$).

При анализе различий концентраций биомаркеров у пациентов, имеющих и не имеющих Cd+ очаги, статистически значимые различия показаны для ICAM-1 (CD54) и Cys (выше у пациентов с Cd+ очагами; $p=0,002$ и $p=0,029$ соответственно), а также Нсу (ниже у пациентов с Cd+ очагами; $p<0,001$). У пациентов, имеющих признаки активности заболевания, наблюдались сходные результаты: повышение уровней ICAM-1 (CD54; $p=0,006$) и Cys ($p=0,028$) и снижение — Нсу ($p<0,001$). При наличии обострения на момент исследования у пациентов регистрируется статистически значимое снижение концентрации ICAM-1 (CD54) в плазме крови ($p=0,001$), снижение содержания SAM ($p=0,004$), Cys ($p=0,005$) и Нсу ($p<0,001$).

Обсуждение. Неожиданной находкой настоящего исследования стало небольшое, но статистически значимое снижение у пациентов с РС

уровня Нсу. В большинстве ранее проведенных исследований, напротив, было выявлено увеличение уровня Нсу, что нашло также подтверждение в двух опубликованных мета-анализах [11, 22]. Среди исследований, не выявивших ГГЦ при РС, необходимо отметить работу E. Karagizou и соавт. [23], в которой значимых различий уровня Нсу у пациентов с РС и здоровых добровольцев выявлено не было. Можно предположить несколько причин парадоксальных результатов настоящего исследования. Нельзя исключить, что более низкий уровень Нсу у пациентов с РС может быть связан

Таблица 1. *Содержание биомаркеров в крови пациентов с РС и здоровых добровольцев*

Table 1. *Biomarker levels in the blood of patients with MS and healthy volunteers*

Показатель	Пациенты с РС (n=63)	Здоровые добровольцы (n=43)	p-уровень
Концентрация ICAM-1 (CD54) в плазме крови, пг/мл	5808,4 [5472,2; 6202,8]	3380,0 [3223,1; 3520,6]	<0,001
SAM, нМ	45,8 [41,9; 57,7]	104,2 [90,0; 121,5]	<0,001
SAH, нМ	4,19 [3,04; 6,15]	9,4 [7,2; 11,8]	<0,001
SAM/SAH	11,2 [7,3; 15,6]	11,0 [9,0; 13,3]	0,78
Cys, мкМ	283,8 [253,1; 321,6]	285,8 [277,2; 300,7]	0,79
CG, мкМ	27,5 [21,7; 31,7]	31,1 [27,4; 35,4]	0,001
GSH, мкМ	11,6 [9,5; 12,9]	10,8 [8,5; 11,9]	0,15
Нсу, мкМ	11,3 [9,4; 13,4]	12,3 [11,6; 13,3]	0,02

Примечание. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия (здесь и в табл. 3).

Таблица 2. *Корреляция клинико-демографических показателей с содержанием исследованных биомаркеров (приведены значения коэффициента корреляции Спирмена и уровень значимости)*

Table 2. *Correlation of clinical and demographic indicators with the levels of the biomarkers studied (Spearman's correlation coefficient and significance level are given)*

Показатель	Возраст	EDSS	Индекс прогрессирования
Концентрация ICAM-1 (CD54) в плазме крови, пг/мл	$R=0,17$; $p<0,05$	$R=-0,01$; $p<0,05$	$R=-0,24$; $p<0,05$
SAM, нМ	$R=0,10$; $p<0,05$	$R=-0,002$; $p<0,05$	$R=0,14$; $p<0,05$
SAH, нМ	$R=0,07$; $p<0,05$	$R=0,04$; $p<0,05$	$R=-0,007$; $p<0,05$
SAM/SAH	$R=0,02$; $p<0,05$	$R=-0,005$; $p<0,05$	$R=0,03$; $p<0,05$
Cys, мкМ	$R=0,23$; $p<0,05$	$R=0,04$; $p<0,05$	$R=-0,016$; $p<0,05$
CG, мкМ	$R=0,23$; $p<0,05$	$R=0,065$; $p<0,05$	$R=0,014$; $p<0,05$
GSH, мкМ	$R=0,09$; $p<0,05$	$R=0,01$; $p<0,05$	$R=0,11$; $p<0,05$
Нсу, мкМ	$R=0,02$; $p<0,05$	$R=0,36$; $p=0,004^*$	$R=-0,05$; $p<0,05$

Примечание. * — статистически значимая умеренная положительная корреляция.

с повторными курсами лечения витаминами группы В, которые назначаются при РС вне зависимости от наличия их дефицита в связи с предполагаемым нейротропным эффектом. Другой возможной причиной является тот факт, что большинство пациентов с РС из обследованной нами когорты получали различные препараты из группы ПИТРС, при этом более половины пациентов получали ПИТРС второй линии, а 46% пациентов – натализумаб. До настоящего времени влияние различных ПИТРС на уровень Нсу остается практически неизученным, при этом, например, для кладрибина показана возможность снижения уровня Нсу [12]. С другой стороны, в работе М. Moghaddasi и соавт. [29] показано, что уровень Нсу выше у пациентов, находящихся на терапии препаратами интерферона β , по сравнению с другими препаратами. По нашим данным, у пациентов с РС, получающих натализумаб, уровень Нсу статистически значимо выше, чем у других пациентов, что может быть связано как с особенностями течения заболевания в данных случаях, так и с проводимой терапией. Данный вопрос, безусловно, требует дополнительного тщательного изучения в будущих исследованиях.

Следует особо отметить, что, хотя при проведении группового анализа у пациентов с РС нами было выявлено снижение данного маркера по сравнению с контролем, при РС была выявлена двукратно более высокая частота случаев умеренной ГПЦ по сравнению со здоровыми добровольцами (15,9% против 7%). Вероятно, целесообразна индивидуальная оценка уровня Нсу для персонализированной оценки риска прогрессирования заболевания с учетом многообразия факторов, которые могут влиять на содержание данного биомаркера.

Интересно заметить, что, хотя нами и не было подтверждено повышение содержания Нсу при РС, было отмечено, что уровень этого маркера статистически значимо положительно коррелирует с тяжестью заболевания по шкале EDSS. Кроме того, нами было выявлено, что уровень Нсу статистически значимо выше у пациентов, получавших

ПИТРС второй линии, по сравнению с пациентами, которым проводится терапия ПИТРС первой линии, что также косвенно указывает на роль этого соединения в развитии более тяжелых форм заболевания. Ранее во многих исследованиях также было показано, что Нсу может рассматриваться в качестве одного из маркеров тяжести течения и прогрессирования РС [30, 31].

В рамках данного исследования у пациентов с РС нами также было выявлено статистически значимое увеличение концентрации ICAM-1 и статистически значимое уменьшение концентраций SAM, SAH и CG. Растворимые молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 могут рассматриваться в качестве биомаркера эндотелиальной дисфункции и воспаления. Повышение концентрации растворимой формы данной молекулы адгезии является характерным признаком демиелинизирующих и аутоиммунных заболеваний ЦНС, при этом более высокие значения концентрации растворимого ICAM-1 показаны для пациентов с РС по сравнению с заболеваниями спектра оптиконевромиелита и системной красной волчанкой [32]. Кроме того, в нашем исследовании концентрация ICAM-1 была статистически значимо более высокой у пациентов с признаками активности заболевания, а также с наличием Cd+ очагов, что согласуется с данными ранних исследований [33, 34] и может свидетельствовать о том, что данная молекула является биомаркером активности воспалительного процесса в ЦНС. Это согласуется и с результатами более позднего исследования, в котором было показано более высокое содержание CD54+ микрочастиц в сыворотке крови пациентов с ремиттирующим, но не вторично-прогрессирующим РС по сравнению со здоровыми добровольцами [35]. Обнаруженное нами снижение содержания ICAM-1 у пациентов с обострением заболевания, вероятно, отражает влияние проводимой терапии обострения заболевания глюкокортикоидами. Следует также отметить тенденцию к более низкому содержанию ICAM-1 при проведении терапии натализумабом.

При анализе концентраций различных метаболитов было обнаружено снижение концентрации SAM у пациентов с РС по сравнению со здоровыми обследованными, что согласуется с данными о том, что нарушения метаболизма метионина, включая снижение концентрации SAM в ткани головного мозга, могут представлять собой маркеры митохондриальной дисфункции при РС [36]. Интересно также отметить, что уровень SAM, по нашим данным, был снижен у пациентов в стадии обострения заболевания, а также у принимавших натализумаб, что теоретически может отражать более выраженную тяжесть митохондриальной дисфункции у пациентов с более активным течением заболевания. Следует отметить, что в настоящее время аналоги SAM изучаются в экспериментальных моделях в качестве потенциальных терапевтических агентов при аутоиммунных за-

Таблица 3. Сравнение концентраций биомаркеров между подгруппами пациентов (приведены уровни значимости для сравнения с помощью критерия Манна–Уитни)

Table 3. Comparison of biomarker concentrations between patient subgroups (significance levels for comparison using the Mann–Whitney test are given)

Биомаркер	Линия терапии	Прием натализумаба	Cd+ очаги	Активность	Обострение
ICAM-1	0,500	0,057	0,002	0,057	0,001
SAM, нМ	0,157	0,013	0,180	0,013	0,004
SAH, нМ	0,535	0,870	0,975	0,869	0,375
SAM/SAH	0,467	0,450	0,856	0,450	0,119
Cys, мкМ	0,061	0,014	0,029	0,014	0,005
CG, мкМ	0,486	0,204	0,362	0,203	0,070
GSH, мкМ	0,617	0,687	0,540	0,688	0,082
Нсу, мкМ	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

болеваемости ЦНС [37]. Вероятно, сходным образом снижение маркера CG также отражает митохондриальную дисфункцию при РС, хотя значение данного метаболита в настоящее время изучено недостаточно.

Также у пациентов с РС отмечались статистически значимо более низкие концентрации SAH по сравнению со здоровыми добровольцами. Несмотря на то что значение изменений концентрации данного биомаркера остается недостаточно изученным, известно, что кладрибин ингибирует фермент SAH-гидролазу, расщепляющую данный метаболит, что может быть одним из дополнительных эффектов препарата на эпигенетические механизмы путем снижения метилирования ДНК [38]. Таким образом, возможно, снижение SAH за счет нарушения метаболизма метионина приводит к нарушению метилирования ДНК и является одним из эпигенетических звеньев патогенеза РС.

Как и в некоторых проведенных ранее исследованиях, мы не обнаружили статистически значимых различий концентрации Cys между здоровыми добровольцами и пациентами с РС [39], однако в нашем исследовании концентрации Cys были статистически значимо ниже у пациентов, получавших натализумаб, но выше у пациентов, имеющих Cd+ очаги и признаки активности заболевания, в связи с чем можно сделать вывод о том, что Cys также отражает

активность заболевания и, вероятно, митохондриальную дисфункцию, тесно связанную с процессами воспаления. С другой стороны, у пациентов в стадии обострения также отмечалось снижение концентрации Cys, что может отражать процессы восстановления митохондриальной функции на фоне проводимой терапии обострения.

Заключение. Следует отметить ряд *ограничений* настоящего исследования, такие как небольшой размер выборок пациентов с РС и здоровых добровольцев. Кроме того, мы оценивали только выраженность неврологического дефицита по EDSS и ряд других общих показателей, но при этом не оценивали детально отдельные неврологические нарушения, например когнитивные нарушения, утомляемость и т. д. Ранее было показано, что, например, уровень Hcy коррелирует, в частности, с когнитивными нарушениями, что может отражать роль ГГЦ в развитии нейродегенеративных изменений [24].

В целом проведенное исследование демонстрирует информативность определения содержания при РС различных молекул — маркеров оксидативного стресса, митохондриальной и эндотелиальной дисфункции. Дальнейшее накопление данных в этой области может способствовать разработке новых биомаркеров для мониторинга и прогнозирования течения РС и оценки эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, et al. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2024 Jan 13;403(10422):183–202. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01473-3. Epub 2023 Nov 7.
- Клинические рекомендации. Рассеянный склероз. Москва; 2022. [Clinical guidelines. Multiple sclerosis. Moscow; 2022 (In Russ.)].
- Aliyu M, Zohora FT, Ceylan A, et al. Immunopathogenesis of multiple sclerosis: molecular and cellular mechanisms and new immunotherapeutic approaches. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2024 Jun;46(3):355–77. doi: 10.1080/08923973.2024.2330642. Epub 2024 Apr 18.
- Amezcuca L. Progressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2022 Aug 1;28(4):1083–103. doi: 10.1212/CON.0000000000001157
- Kavaliunas A, Danylaite Karrenbauer V, Hillert J. Socioeconomic consequences of multiple sclerosis — A systematic literature review. *Acta Neurol Scand*. 2021 Jun;143(6):587–601. doi: 10.1111/ane.13411. Epub 2021 Mar 22.
- Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, et al; International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol*. 2023 Jan;22(1):78–88. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00289-7. Epub 2022 Nov 18.
- Rida Zainab S, Zeb Khan J, Khalid Tipu M, et al. A review on multiple sclerosis: Unravelling the complexities of pathogenesis, progression, mechanisms and therapeutic innovations. *Neuroscience*. 2025 Feb 16;567:133–49. doi: 10.1016/j.neuroscience.2024.12.029. Epub 2024 Dec 19.
- Milo R, Korczyn AD, Manouchehri N, Stüve O. The temporal and causal relationship between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020 Jul;26(8):876–86. doi: 10.1177/1352458519886943. Epub 2019 Nov 4.
- Ramos-Gonzalez EJ, Bitzer-Quintero OK, Ortiz G, et al. Relationship between inflammation and oxidative stress and its effect on multiple sclerosis. *Neurologia (Engl Ed)*. 2024 Apr;39(3):292–301. doi: 10.1016/j.nrleng.2021.10.010
- Dubchenko E, Ivanov A, Spirina N, et al. Hyperhomocysteinemia and Endothelial Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Brain Sci*. 2020 Sep 16;10(9):637. doi: 10.3390/brain-sci10090637
- Li X, Yuan J, Han J, Hu W. Serum levels of Homocysteine, Vitamin B₁₂ and Folate in Patients with Multiple Sclerosis: an Updated Meta-Analysis. *Int J Med Sci*. 2020 Mar 5;17(6):751–61. doi: 10.7150/ijms.42058
- Jamroz-Wisniewska A., Beltowski J., Wojcicka G., et al. Cladribine Treatment Improved Homocysteine Metabolism and Increased Total Serum Antioxidant Activity in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patients. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:1654754. doi: 10.1155/2020/1654754
- Zhu X, Wei J, Li J, et al. The causal role of homocysteine in multiple diseases: a systematic review of Mendelian randomization studies. *Nutr Metab (Lond)*. 2025 May 20;22(1):45. doi: 10.1186/s12986-025-00933-0
- Mititelu RR, Albu CV, Bacanoiu MV, et al. Homocysteine as a Predictor Tool in Multiple Sclerosis. *Discoveries (Craiova)*. 2021 Sep 28;9(3):e135. doi: 10.15190/d.2021.14
- Jakubowski H, Witucki L. Homocysteine Metabolites, Endothelial Dysfunction, and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2025 Jan 16;26(2):746. doi: 10.3390/ijms26020746
- Smith AD, Refsum H. Homocysteine — from disease biomarker to disease prevention. *J Intern Med*. 2021 Oct;290(4):826–54. doi: 10.1111/joim.13279. Epub 2021 Apr 6.
- McCaddon A, Miller JW. Homocysteine — a retrospective and prospective appraisal. *Front Nutr*. 2023 Jun 13;10:1179807. doi: 10.3389/fnut.2023.1179807
- Cao X, Wang T, Mu G, et al. Dysregulated homocysteine metabolism and cardiovascular disease and clinical treatments. *Mol Cell Biochem*. 2025 May 10. doi: 10.1007/s11010-025-05284-1. Epub ahead of print.
- Li X, Zhou Z, Tao Y, et al. Linking homocysteine and ferroptosis in cardiovascular disease: insights and implications. *Apoptosis*. 2024 Dec;29(11–12):1944–58. doi: 10.1007/s10495-024-01999-6. Epub 2024 Jul 23.
- Cordaro M, Siracusa R, Fusco R, et al. Involvements of Hyperhomocysteinemia in Neurological Disorders. *Metabolites*. 2021 Jan 6;11(1):37. doi: 10.3390/metabo11010037
- Ansari R, Mahta A, Mallack E, Luo JJ. Hyperhomocysteinemia and neurologic disorder.

- ders: a review. *J Clin Neurol*. 2014 Oct;10(4):281-8. doi: 10.3988/jcn.2014.10.4.281. Epub 2014 Oct 6. Erratum in: *J Clin Neurol*. 2015 Jan;11(1):106. doi: 10.3988/jcn.2015.11.1.106
22. Dardiotis E, Arseniou S, Sokratous M, et al. Vitamin B12, folate, and homocysteine levels and multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Oct;17:190-7. doi: 10.1016/j.msard.2017.08.004. Epub 2017 Aug 16.
23. Kararizou E, Paraskevas G, Triantafyllou N, et al. Plasma homocysteine levels in patients with multiple sclerosis in the Greek population. *J Chin Med Assoc*. 2013;76:611-4. doi: 10.1016/j.jcma.2013.07.002
24. Fahmy EM, Elfayoumy NM, Abdelalim AM, et al. Relation of serum levels of homocysteine, vitamin B12 and folate to cognitive functions in multiple sclerosis patients. *Int J Neurosci*. 2018 Sep;128(9):835-41. doi: 10.1080/00207454.2018.1435538. Epub 2018 Feb 21.
25. Imeni Kashan A, Mirzaasgari Z, Nouri Shirazi S. Relationship between serum levels of folic acid and homocysteine with cognitive impairment in patients diagnosed with multiple sclerosis. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Jul 12;103(28):e38680. doi: 10.1097/MD.00000000000038680
26. Adamczyk-Sowa M, Sowa P, Adamczyk J, et al. Effect of melatonin supplementation on plasma lipid hydroperoxides, homocysteine concentration and chronic fatigue syndrome in multiple sclerosis patients treated with interferons-beta and mitoxantrone. *J Physiol Pharmacol*. 2016;67:235-42.
27. Ivanov AV, Popov MA, Aleksandrin VV, et al. Determination of glutathione in blood via capillary electrophoresis with pH-mediated stacking. *Electrophoresis*. 2022 Oct;43(18-19):1859-70. doi: 10.1002/elps.202200119. Epub 2022 Jul 29. Erratum in: *Electrophoresis*. 2022 Dec;43(23-24):2466. doi: 10.1002/elps.202270142
28. Ivanov AV, Dubchenko EA, Kruglova MP, et al. Determination of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine in blood plasma by UPLC with fluorescence detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2019 Aug 15;1124:366-74. doi: 10.1016/j.jchromb.2019.06.032. Epub 2019 Jun 27.
29. Moghaddasi M, Mamarabadi M, Mohebi N, et al. Homocysteine, vitamin B₁₂ and folate levels in Iranian patients with Multiple Sclerosis: a case control study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Sep;115(9):1802-5. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.05.007. Epub 2013 Jun 10.
30. Teunissen CE, Killestein J, Kragt JJ, et al. Serum homocysteine levels in relation to clinical progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Dec;79(12):1349-53. doi: 10.1136/jnnp.2008.151555. Epub 2008 Aug 1.
31. Guzel I, Mungan S, Oztekin ZN, Ak F. Is there an association between the Expanded Disability Status Scale and inflammatory markers in multiple sclerosis? *J Chin Med Assoc*. 2016 Feb;79(2):54-7. doi: 10.1016/j.jcma.2015.08.010. Epub 2015 Nov 14.
32. Jasiak-Zatonska M, Pietrzak A, Wyciszkievicz A, et al. Different blood-brain-barrier disruption profiles in multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders, and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Neurol Neurochir Pol*. 2022;56(3):246-55. doi: 10.5603/PJNNS.a2022.0013. Epub 2022 Feb 4.
33. Hartung HP, Michels M, Reiners K, et al. Soluble ICAM-1 serum levels in multiple sclerosis and viral encephalitis. *Neurology*. 1993 Nov;43(11):2331-5. doi: 10.1212/wnl.43.11.2331
34. Sharief MK, Noori MA, Ciardi M, et al. Increased levels of circulating ICAM-1 in serum and cerebrospinal fluid of patients with active multiple sclerosis. Correlation with TNF-alpha and blood-brain barrier damage. *J Neuroimmunol*. 1993 Mar;43(1-2):15-21. doi: 10.1016/0165-5728(93)90070-f
35. Alexander JS, Chervenak R, Weinstock-Guttman B, et al. Blood circulating microparticle species in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. A case-control, cross sectional study with conventional MRI and advanced iron content imaging outcomes. *J Neurol Sci*. 2015 Aug 15;355(1-2):84-9. doi: 10.1016/j.jns.2015.05.027. Epub 2015 May 28.
36. Singhal NK, Li S, Arning E, et al. Changes in Methionine Metabolism and Histone H3 Trimethylation Are Linked to Mitochondrial Defects in Multiple Sclerosis. *J Neurosci*. 2015 Nov 11;35(45):15170-86. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4349-14.2015
37. Spurgeon S, Yu M, Phillips JD, Epner EM. Cladribine: not just another purine analogue? *Expert Opin Investig Drugs*. 2009 Aug;18(8):1169-81. doi: 10.1517/13543780903071038
38. Li H, Lu H, Tang W, Zuo J. Targeting methionine cycle as a potential therapeutic strategy for immune disorders. *Expert Opin Ther Targets*. 2017 Aug 23:1-17. doi: 10.1080/14728222.2017.1370454. Epub ahead of print.
39. Bystricka Z, Laubertova L, Durfinova M, Paduchova Z. Methionine metabolism and multiple sclerosis. *Biomarkers*. 2017 Dec;22(8):747-54. doi: 10.1080/1354750X.2017.1334153. Epub 2017 Jun 6.

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

13.05.2025 / 21.07.2025 / 22.07.2025

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.

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

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

Гусев Е.И. <https://orcid.org/0000-0003-0742-6875>

Иванов А.В. <https://orcid.org/0000-0002-2424-6115>

Попов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-0316-8410>

Масленникова Р.А. <https://orcid.org/0009-0003-6143-9164>

Круглова М.П. <https://orcid.org/0000-0001-6939-160X>

Силина М.П. <https://orcid.org/0000-0002-0246-5146>

Кубитаев А.А. <https://orcid.org/0000-0001-8077-2905>

Клинико-социальное



исследование и оценка качества жизни пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита

Власов Я.В.¹, Алифирова В.М.², Бабичева Н.Н.³, Бахтиярова К.З.⁴, Брагина О.В.⁵, Гончарова З.А.⁶,
Горохова Н.Ю.⁷, Грешнова И.В.⁸, Дзундза О.В.⁹, Дубченко Е.А.¹⁰, Капустенская Ж.И.¹¹, Карпова М.И.¹²,
Коробко Д.С.¹³, Кривомлина Е.В.¹⁴, Никишова Е.В.¹⁵, Новикова Е.С.¹⁶, Сиверцева С.А.¹⁷, Трушников Т.Н.¹⁸,
Турова Е.Л.¹⁹, Шейко Г.Е.²⁰, Шерман М.А.²¹, Гайдук А.Я.²², Полярная Н.Г.²³, Бойко А.Н.^{23, 24}

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; ³Республиканский клинико-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Республики Татарстан, Казань; ⁴ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ⁵БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж; ⁶ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ⁷ГБУЗ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №1 — Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева», Якутск; ⁸ГБУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; ⁹ГБУЗ «Краевая клиническая больница им. проф. С.И. Сергеева», Хабаровск; ¹⁰ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича», Москва; ¹¹ГБУЗ «Клиническая больница Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук», Иркутск; ¹²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск; ¹³ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск; ¹⁴ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар; ¹⁵БУЗ ОО «Орловская областная клиническая больница», Орел; ¹⁶ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ¹⁷Тюменский областной центр рассеянного склероза, АО МСЧ «Нефтяник», Тюмень; ¹⁸ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь; ¹⁹ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург; ²⁰ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород; ²¹ГБУЗ «Кировская областная клиническая больница», Киров; ²²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ²³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²⁴ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва
¹Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ²Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2; ³Россия, 420137, Казань, ул. Адоратского, 30А; ⁴Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ⁵Россия, 394066, Воронеж, Московский просп., 151; ⁶Россия, 344022, Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 119; ⁷Россия, 677010, Якутск, ул. Сергеляхское шоссе, 4; ⁸Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; ⁹Россия, 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; ¹⁰Россия, 121374, Москва, Можайское шоссе, 14; ¹¹Россия, 664033, Иркутск, ул. Лермонтова, 283; ¹²Россия, 454141, Челябинск, ул. Воровского, 64; ¹³Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130; ¹⁴Россия, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167; ¹⁵Россия, 302028, Орел, бульвар Победы, 10; ¹⁶Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ¹⁷Россия, 625000, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1; ¹⁸Россия, 614990, Пермь, ул. Пушкина, 85; ¹⁹Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; ²⁰Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1; ²¹Россия, 610027, Киров, ул. Воровского, 42; ²²Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ²³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²⁴Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ, ранее — оптиконевромиелит или болезнь Девика) — тяжелое хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), связанное с высокой инвалидизацией при отсутствии адекватной терапии. В России не проводилась оценка медико-социальных характеристик этого заболевания и качества жизни (КЖ) пациентов, что усложняет оценку прогноза и разработки медико-социальной тактики ведения этих пациентов.

Цель данного исследования — анализ медико-социальных характеристик и КЖ пациентов с диагнозом ЗСОНМ (оптиконевромиелит).

Материал и методы. Состояние пациентов с установленным диагнозом «ЗСОНМ» или «оптиконевромиелит» оценивали по специально разработанной анкете, в которой также отражены вопросы отношения пациентов к своему здоровью. Для балльной оценки КЖ использовали международный опросник качества жизни SF-36. По итогам исследования в 21 регионе Российской Федерации опрошено 280 пациентов с диагнозом ЗСОНМ.

Результаты. Большинство пациентов с ЗСОНМ, наблюдающихся у врачей-неврологов, охвачены профильным специализированным лечением, но каждый второй пациент с ЗСОНМ испытывает сегодня те или иные сложности с получением лекарственной

терапии. На улучшение в состоянии здоровья за последний год указали 28,6% опрошенных, на отсутствие изменений — 39,6%, на ухудшение — 31,8%. Самооценка состояния здоровья резко снижается у пациентов старше 55 лет. На снижение зрения указывают большинство (74%) пациентов. Каждый второй пациент отмечал снижение зрения в начале заболевания. Характерны выраженные двигательные нарушения, для большинства (91%) пациентов с ЗСОНМ недоступны тяжелые физические нагрузки — бег, силовой спорт. В большей мере ограничены в физических и психических ресурсах пациенты, имеющие I или II группу инвалидности. Получающие лечение пациенты значимо лучше оценивают изменения за последний год в состоянии своего здоровья, как физического, так и психологического. Представления о собственном здоровье и его перспективах гораздо лучше у тех, кто получает профильную медикаментозную терапию. Интегральные индексы КЖ по SF-36 при ЗСОНМ существенно снижены по сравнению с нормой, это касается в первую очередь показателей физического состояния, но затрагивает и психологический компонент.

Заключение. При ЗСОНМ имеются выраженные изменения КЖ пациентов, как по данным оригинального опросника, так и по данным шкалы SF-36. Получение своевременного адекватного лечения существенно улучшает эти показатели и прогноз.

Ключевые слова: заболевания спектра оптиконевромиелита; оптиконевромиелит; клинические проявления; качество жизни.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для цитирования: Власов ЯВ, Алифиров ВМ, Бабичева НН, Бахтиярова КЗ, Брагина ОВ, Гончарова ЗА, Горохова НЮ, Грешнова ИВ, Дзундза ОВ, Дубченко ЕА, Капустенская ЖИ, Карпова МИ, Коробко ДС, Кривомлина ЕВ, Никишова ЕВ, Новикова ЕС, Сиверцева СА, Трушников ТН, Турова ЕЛ, Шейко ГЕ, Шерман МА, Гайдук АЯ, Полярная НГ, Бойко АН. Клинико-социальное исследование и оценка качества жизни пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):41–49. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-41-49>

Clinical and social study and assessment of quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders

Vlasov Yu.V.¹, Alifirova V.M.², Babicheva N.N.³, Bakhtiyarova K.Z.⁴, Bragina O.V.⁵, Goncharova Z.A.⁶, Gorokhova N.Yu.⁷, Greshnova I.V.⁸, Dzundza O.V.⁹, Dubchenko E.A.¹⁰, Kapustenskaya Zh.I.¹¹, Karpova M.I.¹², Korobko D.S.¹³, Krivomlina E.V.¹⁴, Nikishova E.V.¹⁵, Novikova E.S.¹⁶, Sivertseva S.A.¹⁷, Trushnikova T.N.¹⁸, Turova E.L.¹⁹, Sheiko G.E.²⁰, Sherman M.A.²¹, Hajduk A.Ya.²², Polyarnaya N.G.²², Boyko A.N.^{23, 24}

¹Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara; ²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk; ³Republican Clinical and Diagnostic Center for Demyelinating Diseases, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan;

⁴Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ⁵Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Voronezh;

⁶Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; ⁷Republican Hospital No. 1 — M.E. Nikolaev National Center of Medicine, Yakutsk; ⁸Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; ⁹S.I. Sergeev Regional Clinical Hospital, Khabarovsk;

¹⁰G.E. Zhadkevich City Clinical Hospital, Moscow; ¹¹Federal Institution 'Clinical Hospital of the Irkutsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences', Irkutsk; ¹²South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk;

¹³Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk; ¹⁴Research Institute — S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar;

¹⁵Orel Regional Clinical Hospital, Orel; ¹⁶M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ¹⁷Tyumen Regional Center for Multiple Sclerosis, JSC Medical Sanitary Unit "Neftyanik", Tyumen; ¹⁸Perm Regional Clinical Hospital, Perm;

¹⁹Sverdlovsk State Regional Clinical Hospital No 1, Yekaterinburg; ²⁰Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod; ²¹Kirov Regional Clinical Hospital, Kirov; ²²Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara;

²³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²⁴Federal Center for Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow

¹⁸⁹, Chapayevskaya St., Samara 443099, Russia; ², Moskovskiy High Road, Tomsk 634050, Russia; ³30A, Adoratskogo St., Kazan 420137, Russia; ⁴3, Lenina St., Ufa 450008, Russia; ⁵151, Moskovskiy Prosp., Voronezh 394066, Russia; ⁶119, Suvorova St., Rostov-on-Don 344022, Russia; ⁷4, Sergelyakhskoye Sh., Yakutsk 677010, Russia; ⁸7, Tretyego Internatsionala St., Ulyanovsk 432017, Russia;

⁹9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009, Russia; ¹⁰14, Mozhayskoe Sh., Moscow 121374, Russia; ¹¹283, Lermontova St., Irkutsk 664033, Russia; ¹²64, Vorovskogo St., Chelyabinsk 454141, Russia; ¹³130, Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia;

¹⁴167, Pervogo Maya St., Krasnodar 350086, Russia; ¹⁵10, Pobedy Boulevard, Orel 302028, Russia; ¹⁶61/2, Shchepkina St., Moscow 129110, Russia; ¹⁷8/1, Yuriya Semovskikh St., Tyumen 625000, Russia; ¹⁸85, Pushkina St., Perm 614990, Russia;

¹⁹185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102, Russia; ²⁰10/1, Minina and Pozharskogo Sq., Nizhny Novgorod 603005, Russia; ²¹42, Vorovskogo St., Kirov 610027, Kirov; ²²89, Chapayevskaya St., Samara 443099, Russia; ²³1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²⁴1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD, formerly known as opticoneuromyelitis or Devic's disease) are severe chronic autoimmune inflammatory diseases of the central nervous system (CNS) associated with high disability in the absence of adequate treatment. In Russia, no assessment of the medical and social characteristics of this disease and the quality of life of patients has been conducted, which complicates the assessment of the prognosis and the development of medical and social management strategies for these patients.

Objective: to analyse the medical and social characteristics and quality of life of patients diagnosed with NMOSD (opticoneuromyelitis).

Material and methods. The condition of patients with a confirmed diagnosis of NMOSD or opticoneuromyelitis was assessed using a specially designed questionnaire, which also included questions about patients' attitudes towards their health. The SF-36 international quality of life questionnaire was used to score quality of life. Based on the results of the study, 280 patients diagnosed with NMOSD were surveyed in 21 regions of the Russian Federation.

Results. Most patients with NMOSD who are observed by neurologists receive specialised treatment, but half of all patients with NMOSD currently experience some difficulties in obtaining drug therapy. Over the past year, 28.6% of respondents reported an improvement in their health, 39.6% reported no change, and 31.8% reported a deterioration. Self-assessment of health status declines sharply in patients over 55 years of age. The majority (74%) of patients report a decline in vision. Every second patient noted a decrease in vision at the onset of the disease. Severe movement disorders are characteristic, and for the majority (91%) of patients with NMOSD, strenuous physical activities such as running and weight training are not possible. Patients with disability groups I or II are more limited in their physical and mental resources. Patients receiving treatment significantly better assess changes in their health over the past year, both physical and psychological. Those who receive specialized drug therapy have a much better perception of their own health and its prospects. The SF-36 quality of life indices for NMOSD are significantly lower than normal, primarily in terms of physical condition, but also in terms of psychological well-being.

Conclusion. In NMOSD, there are pronounced changes in the quality of life of patients, both according to the original questionnaire and according to the SF-36 scale. Receiving timely and adequate treatment significantly improves these indicators and the prognosis.

Keywords: neuromyelitis optica spectrum disorders; opticoneuromyelitis; clinical manifestations; quality of life.

Contact: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For citation: Vlasov YuV, Alifirova VM, Babicheva NN, Bakhtiyarova KZ, Bragina OV, Goncharova ZA, Gorokhova NY, Greshnova IV, Dzunga OV, Dubchenko EA, Kapustenskaya ZH, Karpova MI, Korobko DS, Krivomlina EV, Nikishova EV, Novikova ES, Siverceva SA, Trushnikova TN, Turova EL, Sheiko GE, Sherman MA, Gaiduk AY, Polyarnaya NG, Boyko AN. Clinical and social study and assessment of the quality of life of patients with opticoneuromyelitis spectrum disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(4):41–49 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-41-49>

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ, ранее — оптиконевромиелит, болезнь Девика) — хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), связанное преимущественно с поражением астроцитов, приводящим к вторичной демиелинизации и нейродегенерации [1]. Оптиконевромиелит долгое время считался тяжелым вариантом рассеянного склероза. Открытие в 2004 г. антител к аквапорино-4 (AQP4-IgG), мишенью которых является белок мембраны водных каналов аквапорин-4 (AQP4), кардинально изменило понимание патогенеза этого заболевания [2]. После того как были описаны различные формы заболевания, был введен термин ЗСОНМ, разработаны диагностические критерии [3]. В мире распространение ЗСОНМ варьирует в основном от 1 до 5 случаев на 100 тыс. населения, хотя в некоторых небольших популяциях может достигать уровня в 10 случаев на 100 тыс. населения [4].

Убедительно показано, что правильно подобранная и своевременно осуществляемая лекарственная терапия имеет принципиальное значение для прогноза ЗСОНМ, нарастание инвалидности связано только с обострениями заболевания, поэтому основными направлениями терапии являются лечение обострений, симптоматическое лечение последствий обострений, предупреждение новых обострений современными биотехнологическими препаратами на основе моноклональных антител (мАТ) [5].

В России не проводилась оценка медико-социальных характеристик этого заболевания, что усложняет оценку прогноза и разработку медико-социальной тактики ведения этих пациентов. Единственное исследование качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем, проведенное в Корее, показало более выраженное снижение показателей по сравнению с рассеянным склерозом и сильное влияние коморбидных патологий, таких как депрессия [6]. При сравнении КЖ при ЗСОНМ и рассеянном склерозе отмечены сходные изменения, более выраженные при ЗСОНМ [6]. В России исследований КЖ при ЗСОНМ ранее не проводилось.

Цель нашего исследования — анализ медико-социальных характеристик и КЖ пациентов с диагнозом ЗСОНМ (оптиконевромиелит).

Задачи исследования:

1. Описание социального портрета больных оптиконевромиелитом: социально-демографические характеристики, сопутствующие заболевания, стаж болезни, инвалидизация.
2. Описание масштабов охвата пациентов профильной лекарственной терапией и выявление нерешенных вопросов по лечению.
3. Анализ различных аспектов КЖ пациентов: самочувствия, физического и эмоционального состояния, их влияния на ролевое функционирование, расчет индексов КЖ по методике SF-36.

Материал и методы. Метод исследования — анкетный опрос пациентов с установленным диагнозом «ЗСОНМ» или «оптиконевромиелит». Опрос о состоянии пациентов (с их точки зрения) проводился по специально разработанной анкете, в которой также отражены вопросы отношения пациентов к своему здоровью. Для балльной оценки КЖ использовали международный опросник качества жизни SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study), в котором 36 пунктов сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100: более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ (за исключением шкалы выраженности болевого синдрома). Сравнение показателей при ЗСОНМ проводили с контрольными уровнями, полученными ранее практически этой же группой исследователей [7].

Показатели сравнивали для распределения по подгруппам по критерию χ^2 в таблицах от 2×2 до 2×5, для сравнения с контрольными показателями — по критерию Ман-

на—Уитни, значимыми считали различия при $p < 0,05$. Сбор информации осуществлялся в период с 1 марта по 25 декабря 2024 г.

По итогам исследования в 21 регионе РФ опрошено 280 пациентов с диагнозом ЗСОНМ (табл. 1). Поскольку поиск и опрос пациентов осуществлялись силами неврологов, особенность выборки данного исследования в том, что в нее вошли те пациенты, кто «дошел» до поликлиники в регионах — участниках исследования. Соответственно речь идет о медико-социальном портрете пациентов, состоящих на учете и наблюдающихся в связи с установленным диагнозом ЗСОНМ согласно критериям Вингерчука (2015) [3].

Результаты. Социальный портрет пациентов с оптиконевромиелитом, в связи с этим диагнозом состоящих на

Таблица 1. Регионы, принявшие участие в исследовании

Table 1. Regions participating in the study

Территория	Число пациентов, n (%)
Республика Башкортостан	29 (10,4)
Московская область	21 (7,5)
Нижегородская область	21 (7,5)
Алтайский край	20 (7,1)
Ростовская область	19 (6,8)
г. Москва	17 (6,1)
Краснодарский край	17 (6,1)
Челябинская область	15 (5,4)
Тюменская область	15 (5,4)
Волгоградская область	15 (5,4)
Кировская область	13 (4,6)
Новосибирская область	13 (4,6)
Томская область	11 (3,9)
Республика Саха (Якутия)	10 (3,6)
Пермский край	8 (2,9)
Иркутская область	8 (2,9)
Республика Татарстан	7 (2,5)
Свердловская область	6 (2,1)
Ульяновская область	5 (1,8)
Воронежская область	3 (1,1)
Хабаровский край	3 (1,1)
Орловская область	2 (0,7)
Самарская область	2 (0,7)
Дальневосточный федеральный округ	13 (4,7)
Всего	280 (100,0)

учете в поликлиниках в обследованных регионах Российской Федерации:

- абсолютное большинство болеющих — женщины (80,7%);
- преобладают молодой и средний возраст: 51,5% — до 44 лет (26,1% — до 35 лет, 25,4% — 35–44 года), 21% — 45–54 года; средний возраст — 45 лет (рис. 1);
- длительность заболевания (52,5% — более 3 лет, 30,4% — от 1 года до 3 лет, 16% — менее 1 года; рис. 2);
- инвалидность имеют около половины (58,6%) пациентов с оптиконевромиелитом (III группу — 26,8%, II группу — 15,7%, I группу — 16%);
- среди болеющих менее 1 года 80% не имеют инвалидности; среди тех, кто болеет более 3 лет, 77,6% имеют инвалидность (24,5% — I группу, 19% — II группу, 34% — III группу инвалидности);
- другие хронические заболевания имеют 59,6% пациентов с оптиконевромиелитом (неврологические заболевания — 23,6%, болезни системы кровообращения — 19%, нарушения зрения — 18%, эндокринные заболевания — 14,6%, болезни желудочно-кишечного тракта — 11,8%, нарушения опорно-двигательного аппарата — 11,4%, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани — 10,7%).

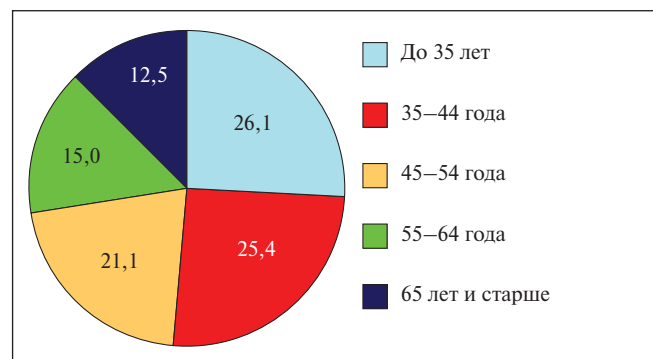


Рис. 1. Возрастные группы пациентов с ЗСОНМ, %

Fig. 1. Age groups of patients with NMSOD, %

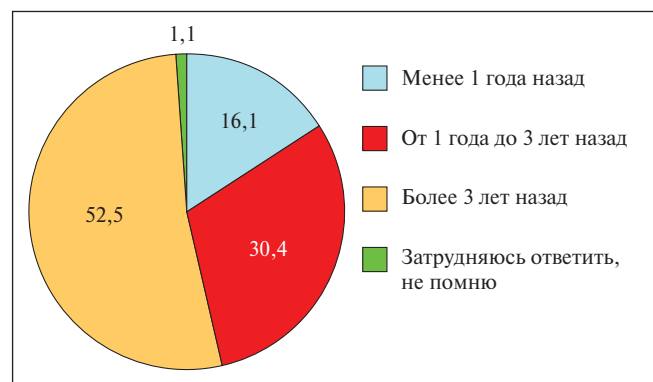


Рис. 2. Длительность заболевания от появления первых симптомов ЗСОНМ, %

Fig. 2. Duration of the disease from the onset of the first symptoms of NMSOD, %

Большинство пациентов с ЗСОНМ, наблюдающихся у врачей-неврологов, охвачены профильным лечением (рис. 3):

- 68% опрошенных указали, что принимают назначенные препараты;
- 16% опрошенных не принимают препараты, хотя они были назначены;
- 13% опрошенных не имеют назначений и ничего не принимают;
- 1,1% отказались от назначенных препаратов;
- 0,7% не имеют назначений, но принимают что-то сами.

Среди 13% уже имеющих диагноз, но не имеющих назначений и ничего не принимающих, есть как болеющие менее 1 года (36%), так и те, кто имеет диагноз более 3 лет (36%). С недавно заболевшими ситуация, скорее всего, связана с долгим процессом установления диагноза (про затянувшуюся диагностику, которая откладывает лечение, опрошенные указывали при ответе на открытый вопрос о проблемах). В чем причины отсутствия назначения у тех 36%, кто болеет более 3 лет, — вопрос, требующий отдельного изучения.

Также для дальнейшего изучения эффективности терапии этого заболевания с использованием социологических методов актуален вопрос удовлетворенности получаемым лечением (качеством назначаемых лекарств, бесперебойностью обеспечения ими, наличием проблемы замены лекарств и др.). Важно подчеркнуть, что реализация этих задач в опросе пациентов требует выбора других методов сбора информации, без прямого участия врачей-неврологов, которые могут повлиять на ответы.

Каждый второй пациент с ЗСОНМ испытывает сегодня те или иные сложности с лекарственной терапией (рис. 4). Не испытывали сложности с профильными лекарствами 53,2% опрошенных. Перебой с доступностью назначенного препарата, периодическое отсутствие назначенных препаратов в аптеке — основная проблема, с которой сталкивались 29% опрошенных пациентов с ЗСОНМ. На нерешенные вопросы по лечению указывают 31,4% опрошенных, среди имеющих I группу инвалидности — 37,8%.

Нерешенные вопросы по лечению касаются прежде всего лекарственного обеспечения и медико-со-

циальной реабилитации, невозможности получать лечение в связи с затянувшимся процессом установления диагноза, а также имеющих или возможных «нежелательных явлений» от лекарств, отсутствия комплексного подхода к лечению всех симптомов, сопутствующих заболеванию.

КЖ, связанное со здоровьем, у пациентов с ЗСОНМ, по данным анкеты. По данным опросника, считают свое здоровье посредственным 50%, хорошим — 39%, плохим — 11% опрошенных с ЗСОНМ. На улучшение в состоянии здоровья за последний год указали 28,6% опрошенных,

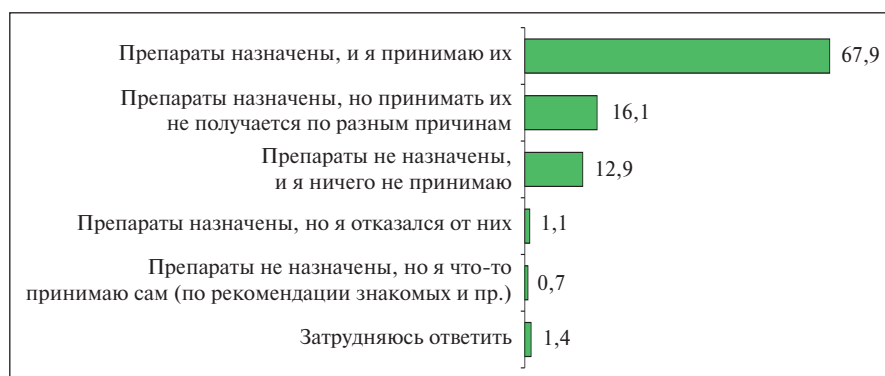


Рис. 3. Назначение и прием препаратов при ЗСОНМ (по мнению пациентов), %
Fig. 3. Prescription and use of medications for NMSOD (according to patients), %

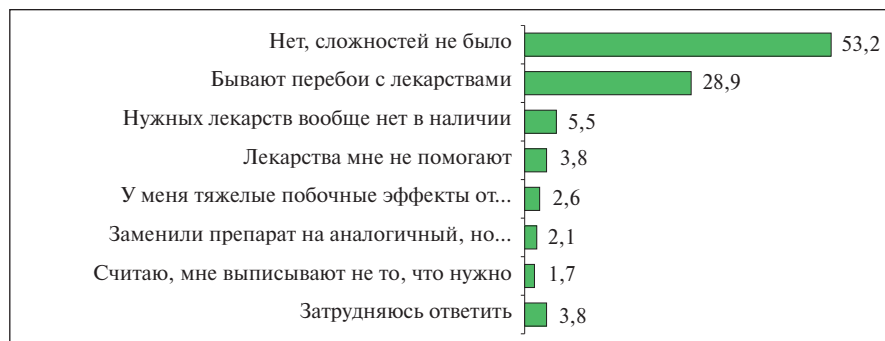


Рис. 4. Распределение ответов на вопрос о сложностях с получением терапии пациентами с ЗСОНМ за последний год (по мнению пациентов), %
Fig. 4. Distribution of responses to the question about difficulties in obtaining treatment for patients with NMSOD over the past year (according to patients), %

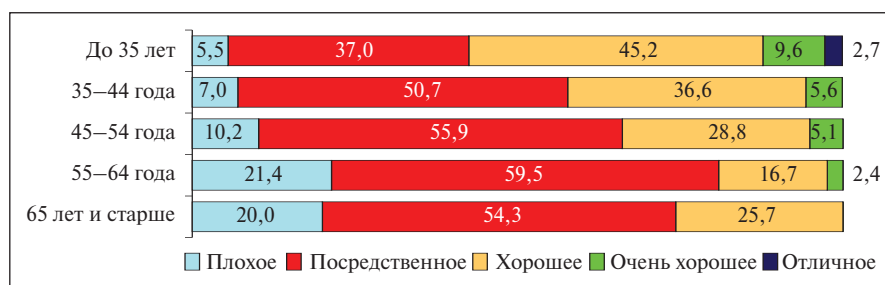


Рис. 5. Распределение ответов по самооценке состояния здоровья у пациентов разного возраста с ЗСОНМ, %

Fig. 5. Distribution of responses regarding self-assessment of health status in patients of different ages with NMSOD, %

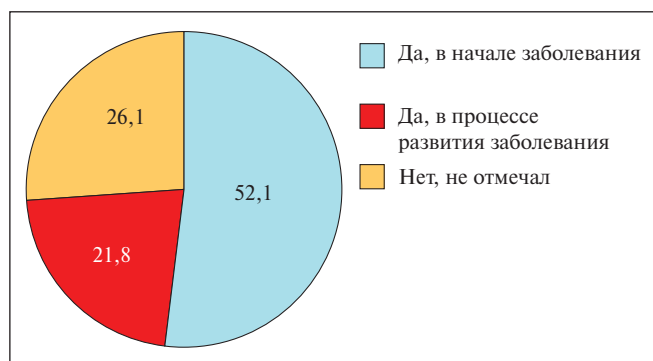


Рис. 6. Распределение ответов на вопрос «Отмечали ли Вы потерю или резкое и сильное снижение зрения в связи с Вашим заболеванием?», %

Fig. 6. Distribution of responses to the question "Have you noticed a loss or sharp and severe decrease in vision due to your disease?", %

на отсутствие изменений — 39,6%, на ухудшение — 31,8%. Самооценка состояния здоровья резко снижается после 55 лет (рис. 5; сравнение показателей в группах до 35 лет с показателями в группе 55 лет и старше статистически значимо, $\chi^2=78,8$; $p<0,001$). С увеличением длительности заболевания не растет число указывающих на ухудшение здоровья, а становится больше тех, кто отмечает стабилизацию своего состояния. Это косвенно может свидетельствовать о положительных эффектах осуществляемой терапии при ЗСОНМ. Ухудшение своего состояния пациенты отмечали прямо пропорционально нарастанию инвалидности.

Выраженность болевого синдрома у больных ЗСОНМ невелика: сильную боль в последние 4 нед испытывали 10,7%, умеренную — 27,5%, слабую — 16%. Большинство опрошенных (45,8%) либо не испытывали боль в последний месяц (33%), либо боль была, по их оценкам, очень слабая (13%). Боль не мешает заниматься обычными делами 35% опрошенных. Пациенты старшего возраста гораздо чаще испытывают боль — опрошенные старше 65 лет говорят о ней в 3 раза чаще, чем пациенты в возрасте до 35 лет. Имеющие I группу инвалидности испытывают боль в 2 раза чаще, чем не имеющие инвалидности.

На снижение зрения указывают большинство пациентов — 74% опрошенных. Каждый второй с этим диагнозом отмечал снижение зрения в начале заболевания (рис. 6).

Самообслуживание и повседневные мелкие бытовые дела остаются доступны для многих пациентов с ЗСОНМ: вариант «нет ограничений» указали от 39–40% (пройти один квартал, поднять и нести сумки с продуктами) до 65% (самостоятельно одеться и вымыться) опрошенных (рис. 7). Испытывают значительные затрудне-

ния в самообслуживании и мелких бытовых делах от 20 до 28% имеющих ЗСОНМ.

Повседневная активность, связанная с умеренной физической нагрузкой: активные дела по дому, подъем по лестнице в несколько пролетов, прогулка более километра — доступна для 24–27% пациентов с ЗСОНМ; 33–40% указывают на появление здесь ограничений в связи с болезнью, еще для 33–42% такие нагрузки уже затруднительны. Недоступными для большинства пациентов с ЗСОНМ являются тяжелые физические нагрузки — бег, силовой спорт (нет ограничений всего у 9%).

Пациенты с ЗСОНМ испытывают очень разные эмоции, как положительные, так и отрицательные. Тревоги пациентов с ЗСОНМ также связаны со страхом будущего: страх возвращения симптомов и риск остаться без поддержки в ситуации недееспособности. Также распространенными при ЗСОНМ являются осознание невозможности жить как раньше и бремя пожизненного лечения.

Физическое или эмоциональное состояние последних 4 нед мешало проводить время с семьей, друзьями, в коллективе 41,8% опрошенных с ЗСОНМ (сильно мешало — 15,7%, умеренно — 26%; рис. 8). Не испытывали явного ограничивающего влияния физического или эмоционального состояния 30,7% опрошенных. В большей мере ограничены в физических и психических ресурсах пациенты, имеющие I и II группы инвалидности (рис. 9). Сравнение показателей пациентов с отсутствием инвалидности с показателями пациентов с I группой инвалидности статистически значимо с $\chi^2=71$ ($p<0,001$), а с показателями пациентов со II группой инвалидности — с $\chi^2=4,5$ ($p<0,01$).

Оценка своего состояния существенно лучше у пациентов с ЗСОНМ, получающих лекарственную терапию:

- Принимающие лечение пациенты лучше оценивают изменения в состоянии своего здоровья за последний год (рис. 10). Указали на улучшение здоровья

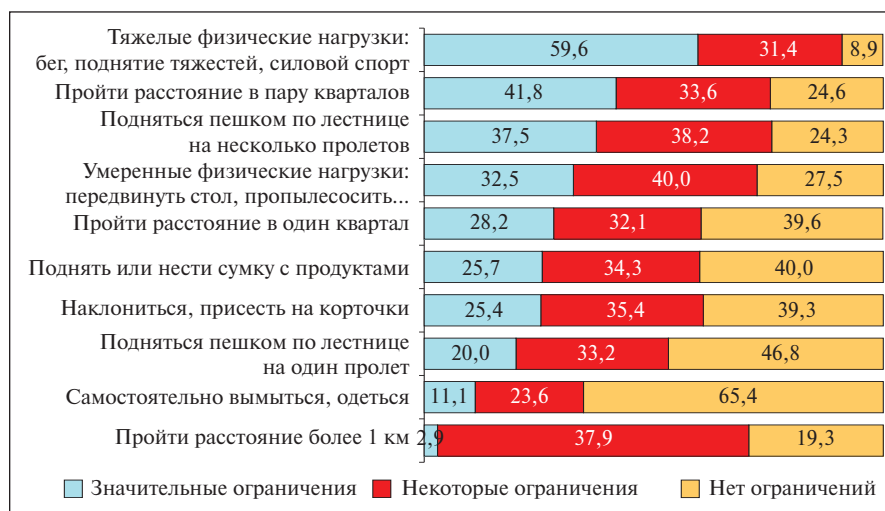


Рис. 7. Распределение ответов пациентов с ЗСОНМ на вопросы анкеты, связанные с физическим состоянием

Fig. 7. Distribution of responses from patients with NMSOD to questionnaire questions related to physical condition

33,7% среди принимающих препараты и 16,7% среди не принимающих препараты. Указали на ухудшение здоровья за последний год 25,8% среди принимающих препараты и 43% среди не принимающих препараты. Статистически значимое различие в распределении показателей этих групп составило $\chi^2=25,6$ ($p<0,01$)

- Принимающие препараты для лечения ЗСОНМ пациенты реже ограничены в физическом функционировании: физических нагрузках, пешеходных прогулках, подъеме по лестнице.
- Принимающие препараты пациенты по сравнению с не принимающими чаще указывают на положительные эмоциональные состояния в последние 4 нед и реже — на отрицательные, реже указывают на ограничения в ролевом функционировании и выполнении различных дел из-за физического и психического состояния.

Представления о собственном здоровье и его перспективах гораздо лучше у тех, кто получает профильную медикаментозную терапию: пациенты, принимающие препараты для лечения ЗСОНМ, чаще оптимистично оценивают перспективы своего здоровья, чем не получающие профильное лечение: ожидают ухудшения здоровья 24,7% среди принимающих препараты и 46,5% среди не принимающих препараты (отличие статистически значимо с показателем $\chi^2=19,4$; $p<0,01$).

Индексы оценки КЖ по опроснику SF-36. При ЗСОНМ

ниже контрольных оказались следующие позиции: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, жизнеспособность, ролевое эмоциональное функционирование, общее состояние здоровья, индекс психологического компонента здоровья и особенно индекс физического компонента здоровья (табл. 2).

Индекс *физического функционирования* (50,6) оказался существенно выше индекса *ролевого физического функционирования* (37,9). Иными словами, свое физическое функционирование в повседневной жизни пациенты с ЗСОНМ оценивают выше, чем возможности заниматься повседневной деятельностью в связи с физическим состоянием. Это еще раз подчеркивает влияние диагноза на возможность выполнения тех или иных ролей: сохранение ролей, связанных с деятельностью, оказалось самым сложным для человека с диагнозом «оптиконевромиелит» или «ЗСОНМ».

Интегральные индексы КЖ по SF-36 при ЗСОНМ: индекс психологического компонента здоровья — 43,4, индекс физического компонента — 37,6, что является существенным снижением по сравнению с нормальным контролем (см. [7]).

Обсуждение. «Бремя» ЗСОНМ, т. е. медико-социальные затраты и стоимость лечения, высоко и нарастает с каждым последующим обострением [8]. Адекватное лечение и предупреждение высокоинвалидизирующих обострений являются основным направлением современной патогенетической терапии ЗСОНМ.

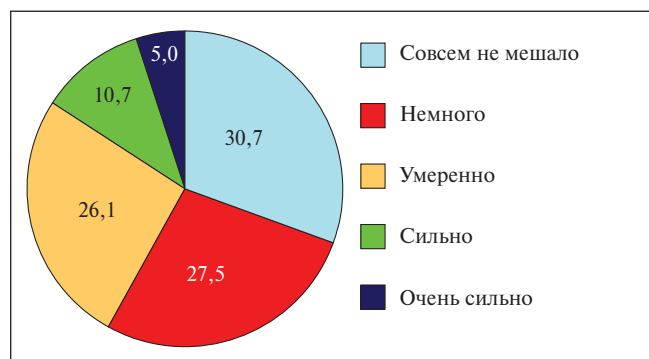


Рис. 8. Распределение ответов пациентов на вопрос анкеты «Насколько физическое или эмоциональное состояние в последние 4 нед мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями, в коллективе?», %

Fig. 8. Distribution of patient responses to the questionnaire question "To what extent has your physical or emotional condition in the last 4 weeks prevented you from spending time with your family, friends, neighbours, or colleagues?", %

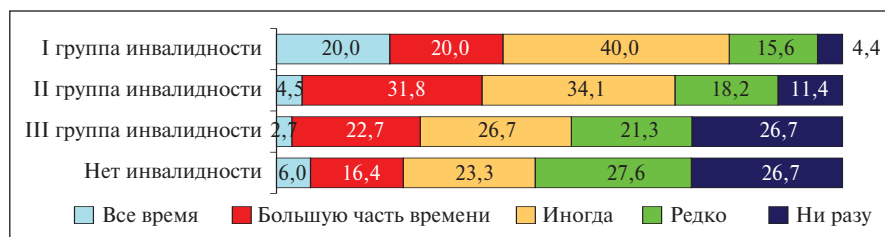


Рис. 9. Распределение ответов на вопрос анкеты «Насколько физическое или эмоциональное состояние в последние 4 нед мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями, в коллективе?» в зависимости от уровня инвалидности, %

Fig. 9. Distribution of responses to the questionnaire question "To what extent has your physical or emotional condition in the last 4 weeks prevented you from spending time with your family, friends, neighbours, or colleagues?" depending on the level of disability, %

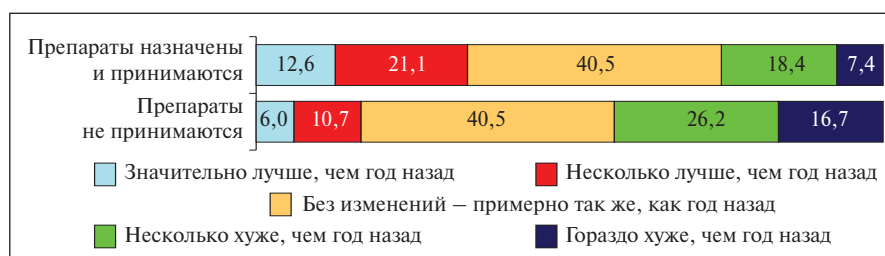


Рис. 10. Распределение ответов пациентов с ЗСОНМ, принимающих и не принимающих препараты для лечения ЗСОНМ, на вопрос, связанный с оценкой изменений в состоянии здоровья за последний год, %

Fig. 10. Distribution of responses from patients with NMSOD who are taking and not taking medications for the treatment of NMSOD to a question related to the assessment of changes in health status over the past year, %

Таблица 2. Значения некоторых показателей КЖ по опроснику SF-36 у пациентов с ЗСОНМ, значительно отличающиеся от контрольных показателей, %

Table 2. Values of some quality of life indicators according to the SF-36 questionnaire in patients with NMSOD, significantly different from control indicators, %

Показатели	ЗСОНМ (n=280)*	Контроль** (n=150)
Физическое функционирование	50,6	85,4
Роль физическое функционирование	37,9	61,9
Жизнеспособность	48,4	57,3
Роль эмоциональное функционирование	54,9	63,3
Общее состояние здоровья	48,4	67,0
Индекс психологического компонента здоровья	43,4**	58,0
Индекс физического компонента здоровья	37,6**	59,5

Примечание. *Во всех случаях отличия от показателей контрольной группы статистически значимы ($p < 0,05$). **Контрольные показатели взяты из [7].

По данным нашего впервые проведенного в России исследования, большинство пациентов с ЗСОНМ, наблюдающихся у врачей-неврологов, охвачены профильным специализированным лечением, но каждый второй пациент с ЗСОНМ испытывает сегодня те или иные сложности с получением лекарственной терапии. На улучшение в состоянии здоровья за последний год указали 28,6% опрошенных, на отсутствие изменений — 39,6%, на ухудшение — 31,8%. Самооценка состояния здоровья резко снижается после 55 лет. На снижение зрения указывают большинство пациентов — 74% опрошенных. Каждый второй с этим диагнозом отмечал снижение зрения в начале заболевания. Отмечаются выраженные двигательные наруше-

ния; недоступными для большинства пациентов с ЗСОНМ являются тяжелые физические нагрузки — бег, силовой спорт (нет ограничений всего у 9%). В большей мере ограничены в физических и психических ресурсах пациенты, имеющие I и II группы инвалидности. Принимающие лечение пациенты значительно лучше оценивают изменения за последний год в состоянии своего здоровья, как физическое, так и психологическое. Представления о собственном здоровье и его перспективах гораздо лучше у тех, кто получает профильную медикаментозную терапию.

Оценивая полученные в исследовании показатели охвата лекарственной терапией при ЗСОНМ, важно подчеркнуть особенность опрошенной социальной группы: это пациенты, уже попавшие на прием к неврологу и опрошенные им же.

Насколько много людей с этим диагнозом не доходят до кабинета врача и не получают лечение — вопрос будущих исследований.

Интегральные индексы КЖ по SF-36 при ЗСОНМ характеризуются существенным снижением по сравнению с нормальными значениями, это касается в первую очередь показателей физического состояния, но затрагивает и психологический компонент.

Заключение. При ЗСОНМ имеются выраженные изменения КЖ пациентов, как по данным оригинального опросника, так и по данным шкалы SF-36. Получение своевременного адекватного лечения существенно улучшает эти показатели и прогноз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kawachi I, Lassmann H.J. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(2):137–45. doi: 10.1136/jnnp-2016-313300
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis *Lancet*. 2004;364(9451):2106–12. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177–89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729
- Шерман МА, Бойко АН. Эпидемиология заболеваний спектра оптиконевромиелита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;21(7-2):5–12. doi: 10.17116/jnevro20211210725
- [Sherman MA, Boyko AN. Epidemiology of diseases of the spectrum of opticoneuromyelitis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;21(7-2):5–12. doi: 10.17116/jnevro20211210725 (In Russ.)].
- Kümpfel T, Giehlhuber 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;271(1):141–76. doi: 10.1007/s00415-023-11910-z
- Kim S, Lee EJ, Kim KW, et al. Quality of life of patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders: Cross-sectional and longitudinal analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;58:103500. doi: 10.1016/j.msard.2022.103500
- Бойко АН, Бахтиярова КЗ, Шерман МА и др. Результаты исследования качества жизни у больных с высокоактивным рассеянным склерозом в России. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1S):9–15. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1S-9-15 [Boyko AN, Bakhtiyarova KZ, Sherman MA, et al. Results of a study of the quality of life in patients with highly active multiple sclerosis in Russia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1S):9–15. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1S-9-15 (In Russ.)].
- Amatya S, Khan E, Kagzi Y, et al. Disease characteristics of NMOSD and their relationship with disease burden: Observations from a large single-center cohort. *Neurol Sci*. 2024;467:123311. doi: 10.1016/j.jns.2024.123311

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
21.05.2025 / 29.07.2025 / 30.07.2025

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.

Власов Я.В. <https://orcid.org/0000-0001-9110-8313>
Алифорова В.М. <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>
Бабичева Н.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5562-5065>
Бахтиярова К.З. <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>
Брагина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-9203-9898>
Гончарова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-7093-9548>
Горохова Н.Ю. <https://orcid.org/0009-0006-0315-1404>
Грешнова И.В. <https://orcid.org/0000-0003-3092-5381>
Дзундза О.В. <https://orcid.org/009-0002-3441-5039>
Дубченко Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2503-355X>
Капустенская Ж.И. <https://orcid.org/0009-0007-5480-912X>
Карпова М.И. <https://orcid.org/0000-0001-5848-7235>
Коробко Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>
Кривомлина Е.В. <https://orcid.org/0009-0004-3190-2653>
Никишова Е.В. <https://orcid.org/0009-0009-2645-4303>
Новикова Е.С. <https://orcid.org/0000-0001-6004-9111>
Сиверцева С.А. <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>
Трушникова Т.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9199-7392>
Турова Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-4910-5204>
Шейко Г.Е. <https://orcid.org/0000-0003-0402-7430>
Шерман М.А. <https://orcid.org/0000-0001-5740-1022>
Гайдук А.Я. <https://orcid.org/0000-0002-4015-3162>
Полярная Н.Г. <https://orcid.org/0000-0002-8181-4094>
Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Опыт применения сампэгинтерферона бета-1а в реальной клинической практике Московской области



Пешкин А.Н., Лиждвой В.Ю., Котов С.В., Сутормин М.В.
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Сопряжение полиэтиленгликоля с интерфероном бета-1а расширило терапевтические возможности лечения рассеянного склероза (РС). Продлив период полураспада интерферона бета-1а и увеличив его воздействие, эта новая формула обеспечивает безопасную и эффективную терапию первой линии с сокращенной частотой введения.

Цель исследования — изучить безопасность и эффективность внутримышечного сампэгинтерферона бета-1а (СПИ) у пациентов с ремиттирующим РС, а также факторы, влияющие на прекращение лечения.

Материал и методы. Проанализированы данные 14 пациентов с ремиттирующим РС с умеренной активностью, получавших терапию препаратом СПИ в Центре рассеянного склероза Московской области за период с июня 2024 г. по май 2025 г.

Результаты. В течение года до назначения СПИ обострения РС отмечались почти у половины (40%) пациентов, в период терапии СПИ (1 год) не было обострений. Положительный эффект СПИ подтверждался данными нейровизуализации головного мозга, отсутствием нарастания неврологического дефицита по шкале EDSS за все время наблюдения. Все зафиксированные побочные реакции были первой или второй степени тяжести и не требовали отмены СПИ. Особенностью применения СПИ было значимое снижение частоты местных реакций, что способствовало повышению приверженности пациентов проводимому методу терапии.

Заключение. Результаты предварительного анализа показывают эффективность и безопасность терапии СПИ у пациентов с ремиттирующим течением РС. Редкие инъекции препарата способствуют повышению приверженности пациентов патогенетическому лечению и улучшению качества их жизни.

Ключевые слова: пегилированные интерфероны; сампэгинтерферон бета-1а; рассеянный склероз; интерферон.

Контакты: Александр Николаевич Пешкин; kornef_alex@icloud.com

Для цитирования: Пешкин АН, Лиждвой ВЮ, Котов СВ, Сутормин МВ. Опыт применения сампэгинтерферона бета-1а в реальной клинической практике Московской области. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):50–54. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-50-54>

Experience with the use of sampeginterferon beta-1a in real clinical practice in the Moscow region

Peshkin A.N., Lyzhdvoy V.Yu., Kotov S.V., Sutormin M.V.

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

The combination of polyethylene glycol with interferon beta-1a has expanded the therapeutic possibilities for treating multiple sclerosis (MS). By prolonging the half-life of interferon beta-1a and increasing its effect, this new formula provides safe and effective first-line therapy with reduced frequency of administration.

Objective: to investigate the safety and efficacy of intramuscular sampeginterferon beta-1a (SPI) in patients with relapsing-remitting MS, as well as factors influencing discontinuation of treatment.

Material and methods. Data from 14 patients with relapsing-remitting MS with mild activity who received SPI therapy at the Moscow Region Multiple Sclerosis Centre between June 2024 and May 2025 were analysed.

Results. During the year prior to the appointment of SPI, exacerbations of MS were observed in almost half (40%) of patients; during the period of SPI therapy (1 year), there were no exacerbations. The positive effect of SPI was confirmed by brain neuroimaging data and the absence of an increase in neurological deficit on the EDSS scale throughout the observation period. All recorded adverse reactions were of first or second degree severity and did not require discontinuation of SPI. A distinctive feature of SPI use was a significant reduction in the frequency of local reactions, which contributed to increased patient adherence to the therapy.

Conclusion. Preliminary analysis results demonstrate the efficacy and safety of SPI therapy in patients with relapsing-remitting MS. Infrequent injections of the drug contribute to increased patient adherence to pathogenetic treatment and improved quality of life.

Keywords: pegylated interferons; sampeginterferon beta-1a; multiple sclerosis; interferon.

Contact: Aleksandr Nikolaevich Peshkin; kornef_alex@icloud.com

For citation: Peshkin AN, Lyzhdvoy VYu, Kotov SV, Sutormin MV. Experience with the use of sampeginterferon beta-1a in real clinical practice in the Moscow region. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(4):50–54 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-50-54>

Интерферон бета-1a (ИФНβ-1a; interferon beta-1a, IFNβ-1a) был одним из первых препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), одобренных для лечения пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза (РС). Несмотря на появление в дальнейшем многих новых ПИТРС, терапия ИФНβ-1a остается важным аспектом в клинической практике лечения РС, особенно для пациентов, у которых безопасность и переносимость умеренно эффективных ПИТРС могут перевесить преимущества высокоэффективных ПИТРС [1, 2]. Лечение интерфероном также оказывает широкие противовирусные свойства, включая возможность воздействия на вирусную инфекцию Эпштейна–Барр — одну из основных возможных причин развития РС [3, 4].

Интерфероны — это природные цитокины, терапия которыми, как правило, хорошо переносится. Исследование PRISMS [5] сообщило о распространенных побочных эффектах лечения ИФНβ-1a, включая реакции в месте инъекции (покраснение, отек), гриппоподобный синдром, головную боль и миалгию. Большинство реакций в месте инъекции были легкими, только у восьми пациентов развился некроз кожи (на более чем 150 тыс. инъекций). Менее распространенные, но серьезные побочные эффекты включают снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов и повышение уровней ферментов печени [6, 7].

Первоначально были сообщения о том, что терапия ИФНβ вызывает увеличение заболеваемости депрессией. Учитывая неврологическую составляющую РС и его хроническую прогрессирующую природу, предполагаемая распространенность тяжелой депрессии при РС в течение жизни может достигать 50% [8, 9]. При таком высоком уровне сопутствующей заболеваемости депрессией среди пациентов с РС [10] трудно окончательно связать терапию ИФНβ с повышенным риском депрессии. Не было существенной разницы между группами лечения в исследовании PRISMS; о депрессии сообщили 28% пациентов, получавших плацебо, 21% пациентов, получавших 22 мкг ИФНβ-1a, и 24% пациентов, получавших 44 мкг ИФНβ-1a [5]. Кроме того, не было обнаружено никакой разницы в заболеваемости депрессией между пациентами, получающими терапию ИФНβ и глатирамера ацетатом [11].

Со временем было разработано несколько составов и способов введения ИФНβ-1a, включая подкожную пегилированную форму — пегинтерферон бета-1a (pegylated IFNβ-1a, PEG-IFNβ-1a). Процесс пегилирования продлевает период полураспада и увеличивает системное воздействие ИФНβ-1a, что позволяет снизить частоту введения [12].

Добавление полиэтиленгликоля (ПЭГ) увеличивает размер макромолекулы, что, как правило, увеличивает ее растворимость, стабильность и подвижность [13, 14]. Пегилирование также способствует снижению скорости почечного клиренса. Это приводит к увеличению воздействия, периода полураспада и концентрации препарата в сыворотке. Другим потенциальным преимуществом пегилирования является снижение иммуногенности, так как ПЭГ может потенциально маскировать распознавание эпитопов [15].

Внутримышечная форма оригинального препарата смпэгинтерферон бета-1-a (СПИ) была зарегистрирована

в 2023 г. (ТЕНЕКСИА®, АО «Биокад»). Внутримышечный путь введения СПИ может являться предпочтительным вариантом лечения у пациентов с РС ввиду меньшей частоты развития местных реакций в сравнении с подкожными формами интерферона. Препарат показал преимущество по оцениваемой эффективности в сравнении с низкодозным ИФНβ [16].

Сопряжение ПЭГ с ИФНβ-1a расширило терапевтические возможности лечения РС. Продлив период полураспада ИФНβ-1a и увеличив его воздействие, эта новая форма обеспечивает безопасную и эффективную терапию первой линии с сокращенной частотой введения. Внутримышечный путь введения СПИ может снизить риск развития нежелательных реакций в месте введения, характерных для подкожных форм.

Цель исследования — изучить реальную безопасность и эффективность СПИ у пациентов с ремиттирующим РС, а также факторы, влияющие на прекращение лечения.

Материал и методы. Проанализированы данные 14 пациентов с ремиттирующим РС с умеренной активностью, получавших терапию препаратом СПИ в Центре рассеянного склероза Московской области за период с июня 2024 г. по май 2025 г. Пять пациентов ранее получали терапию другими ПИТРС первой линии, на фоне которых отмечались нежелательные явления (НЯ) в виде гриппоподобного синдрома, а также выраженные реакции в виде уплотнения, покраснения в местах инъекций. Девяти пациентам иммуномодулирующая терапия была назначена впервые после постановки диагноза.

Обобщенные демографические данные пациентов и исходные клинические характеристики заболевания представлены в табл. 1.

Таблица 1. *Характеристики пациентов (n=14)*
Table 1. *Patient characteristics (n=14)*

Показатель	Значение
Возраст, годы	34,5±9,8
Пол: женщины/мужчины, n	9/5
Срок от дебюта РС до начала терапии СПИ, годы	4,2±3,8
Оценка по шкале EDSS до начала терапии, баллы	2,1±0,6
СЧО за год до начала терапии СПИ	0,9±0,5
Число рецидивов за предшествующий год, n (%):	
0 рецидивов	3 (21,4)
1 рецидив	10 (71,5)
2 рецидива	1 (7,1)
Сведения о лечении РС до СПИ из анамнеза, n (%):	
без терапии ПИТРС	8 (57,1)
один ПИТРС первой линии	3 (21,4)
два ПИТРС первой линии	3 (21,4)
Препарат, с которого осуществлен перевод на СПИ, число пациентов, n (%):	
ИФНβ-1a 30 мкг	1 (7,1)
ИФНβ-1b 250 мкг	3 (21,4)
пэгинтерферон бета-1a 125 мкг	1 (7,1)
терифлуномид 14 мг	1 (7,1)

Возраст пациентов на начало терапии СПИ варьировал от 21 года до 49 лет. Длительность периода от дебюта заболевания до начала терапии препаратом варьировала от 4 мес до 10 лет. Выраженность инвалидизации на начало терапии составляла от 1,5 до 3 баллов по Расширенной шкале степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), среднее исходное значение — $2,1 \pm 0,6$ балла. До начала терапии СПИ 21,4% пациентов получали один из препаратов первой линии терапии (глатирамера ацетат, интерфероны бета или тифлуномид), также 21,4% пациентов имели в анамнезе два ПИТРС первой линии. На предыдущие препараты отмечались выраженные НЯ или низкая приверженность пациентов лечению из-за частых инъекций.

Последующий перевод их на терапию СПИ был обусловлен либо повышением качества жизни пациентов вследствие снижения частоты инъекций (четыре случая — на фоне терапии ИФНβ-1b 250 мкг, или ИФНβ-1a 44 мкг, или глатирамера ацетатом), либо соображениями безопасности (уменьшение нежелательных реакций в виде уплотнения, покраснения в местах инъекций).

В случае перевода с других ПИТРС на терапию СПИ не требовалось соблюдения отмывочного периода.

Терапия СПИ начиналась постепенно. Первая внутримышечная инъекция включала дозу 60 мкг, вторая (на 15-й день) — 120 мкг, начиная с третьей инъекции использовалась полная доза 240 мкг.

Всем пациентам перед стартом терапии СПИ проводились обследования: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки; для исключения иммунодефицитных состояний пациенты обследовались на ВИЧ, сифилис, гепатиты, туберкулез.

Оценка эффективности терапии СПИ проводилась путем определения ее влияния на частоту обострений, прогрессирование инвалидизации и активность патологического процесса по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Оценивалась средняя частота обострений за год. Влияние на прогрессирование инвалидизации исследовалось на основании изменений показателей по шкале EDSS. Повторное МРТ-исследование проводилось через 6 мес на фоне терапии СПИ и в случае подозрений на рецидив заболевания.

Таблица 2. *НЯ, зарегистрированные на фоне приема СПИ (n=14)*

Table 2. *Adverse events reported during SPI treatment (n=14)*

НЯ	Число пациентов, n (%)
ГПС	10 (71)
В том числе:	
гипертермия	10 (71)
озноб	2 (14)
головная боль	3 (21)
мышечные и суставные боли	1 (7)
тошнота	1 (7)
Реакции в месте инъекции	1 (7)

Примечание. ГПС — гриппоподобный синдром.

При проведении анализа переносимости и безопасности оценивались любые НЯ, о которых сообщал пациент, возникшие на фоне приема СПИ, а также динамика клинических и биохимических показателей крови, показателя тиреотропного гормона (ТТГ) щитовидной железы. Гематологические исследования проводились через 3 мес в течение первого года, ТТГ — через 6 мес. Изменение количества лейкоцитов и лимфоцитов оценивалось по общей шкале токсичности [17].

С целью определения влияния интерферонов на эмоциональный фон пациентов с РС проводилось их тестирование с применением Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression, HADS) до начала терапии СПИ и через 6 мес.

Результаты. За предшествующий год до начала терапии СПИ обострения, подтвержденные данными МРТ, зарегистрированы у 85,7% пациентов, из них в двух случаях — бессимптомное обострение (отсутствие клинических симптомов при наличии активных очагов по данным МРТ). Из шести пациентов, которые ранее получали ПИТРС, обострения отмечались у троих, что было связано с частыми пропусками инъекций. У всех наивных пациентов за предшествующий год отмечались обострения: в 87,5% случаев зафиксировано одно обострение, в 12,5% — два легких обострения.

На фоне терапии СПИ обострений РС не зафиксировано. Терапию СПИ больше 1 года получают пять пациентов, обострений патологического процесса в данной группе пациентов не зафиксировано.

Средняя частота обострений у данных пациентов снизилась с 0,6 случая за предшествующий год до нуля за последующий год. На фоне терапии уровень инвалидизации по EDSS у пациентов оставался неизменным в течение 1 года наблюдения. До терапии и после первого года лечения средний уровень инвалидизации составлял 2,1 балла.

За период наблюдения не было зарегистрировано ни одного серьезного НЯ. Все зафиксированные симптомы, возникшие на фоне приема СПИ, были первой или второй степени тяжести. НЯ, о которых сообщали пациенты, представлены в табл. 2.

НЯ, развивающиеся на фоне интерферонотерапии, чаще всего были представлены ГПС и местными реакциями. ГПС проявлялся гипертермией, ознобом, головной болью, мышечными и суставными болями, тошнотой. Развитие ГПС отмечено у 10 пациентов из 14, что составило 71%. У всех пациентов ГПС проявлялся в виде гипертермии, сохраняющейся от 4 ч до 2 сут после инъекции, у трех пациентов (21%) зафиксирована головная боль, у двух (14%) — озноб, реже отмечались тошнота (7%) и мышечные и суставные боли (7%). Для коррекции ГПС пациентам был рекомендован прием парацетамола или ибупрофена в день инъекции и при сохранении НЯ повторный прием нестероидного противовоспалительного препарата на следующий день.

Реакции в местах инъекций в виде покраснения и уплотнения отмечались только у одного пациента (7%).

На фоне терапии СПИ статистически значимой динамики показателей баллов по субшкалам «тревога» и «депрессия» шкалы HADS не зафиксировано, усугубления депрессивных и тревожных расстройств в наблюдаемой группе не отмечалось.

У пациентов, получавших СПИ в течение 1 года, клинически значимых изменений показателей крови не отмечалось. Лабораторные изменения 2, 3, 4-й степени зафиксированы не были.

Обсуждение. Результаты исследования применения смпэгинтерферона бета-1а (СПИ) у пациентов с ремиттирующим РС демонстрируют его эффективность и безопасность в реальной клинической практике, что согласуется с данными предыдущих исследований ИФНβ-1а и их пегилированных форм.

На фоне терапии СПИ не было зафиксировано обострений РС у всех 14 пациентов, включая тех, кто ранее получал другие ПИТРС первой линии. Средняя частота обострений снизилась с 0,6 до нуля случаев в год, что подтверждает высокую эффективность препарата в отношении контроля активности заболевания. Эти данные соответствуют результатам клинических испытаний, где пегилированные формы ИФНβ-1а показали преимущество в снижении частоты рецидивов по сравнению с низкодозными интерферонами [16]. Кроме того, стабилизация показателей по шкале EDSS (2,1 балла до и после терапии) свидетельствует о способности СПИ замедлять прогрессирование инвалидизации, что также отмечалось в исследованиях PRISMS для ИФНβ-1а [5, 6].

Наиболее частым НЯ был ГПС, который наблюдался у 71% пациентов. Это согласуется с данными литературы, согласно которым ГПС является распространенным побочным эффектом интерферонотерапии [5, 6]. Однако в данном исследовании ГПС был легкой или умеренной степени тяжести и купировался приемом противовоспалительного препарата. Реакции в месте инъекции отмечались редко (7%), что может быть связано с внутримышечным путем введения препарата [16]. Важно отметить, что серьезных НЯ зарегистрировано не было, а лабораторные по-

казатели оставались в пределах нормы, что подтверждает безопасность СПИ.

Перевод пациентов на СПИ с других препаратов первой линии (например, ИФНβ-1а 250 мкг или глатирамера ацетата) был обусловлен улучшением переносимости и снижением частоты инъекций. Это соответствует данным о том, что пегилирование продлевает период полураспада интерферона, позволяя сократить количество введений [12]. Кроме того, отсутствие необходимости в «отмывочном» периоде при переходе на СПИ упрощает процесс смены терапии, что важно для клинической практики.

Несмотря на положительные результаты, исследование имеет ограничения: небольшая выборка (14 пациентов) и короткий период наблюдения (до 1 года). Для более полной оценки эффективности и безопасности СПИ необходимы долгосрочные исследования с большим числом участников. Кроме того, отсутствие контрольной группы затрудняет прямое сравнение с другими ПИТРС.

Заключение. Таким образом, результаты предварительного анализа эффективности и безопасности терапии СПИ у пациентов с ремиттирующим течением РС в Московской области соответствуют результатам предыдущих клинических исследований и подчеркивают целесообразность применения СПИ у пациентов с ремиттирующим РС. Профиль безопасности СПИ в нашем наблюдении также не отличается от полученных ранее данных, а редкие внутримышечные инъекции препарата способствовали повышению приверженности пациентов патогенетическому лечению и улучшению качества их жизни. Использование СПИ может стать перспективным направлением в терапии РС, особенно в случаях непереносимости других ПИТРС первой линии. Дальнейшие исследования помогут уточнить его место в алгоритмах лечения РС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cohan SL, Hendin BA, Reder AT, et al. Interferons and Multiple Sclerosis: Lessons from 25 Years of Clinical and Real-World Experience with Intramuscular Interferon Beta-1a (Avonex). *CNS Drugs*. 2021 Jul;35(7):743-67. doi: 10.1007/s40263-021-00822-z
- Filipi M, Jack S. Interferons in the Treatment of Multiple Sclerosis: A Clinical Efficacy, Safety, and Tolerability Update. *Int J MS Care*. 2020 Jul-Aug;22(4):165-72. doi: 10.7224/1537-2073.2018-063
- Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev*. 2001 Oct;14(4):778-809, table of contents. doi: 10.1128/CMR.14.4.778-809.2001
- Bjornevik 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
- Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 1998 Nov 7;352(9139):1498-504. Erratum in: *Lancet*. 1999 Feb 20;353(9153):678.
- PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1628-36. doi: 10.1212/wnl.56.12.1628. Erratum in: *Neurology*. 2001 Sep 25;57(6):1146.
- Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J; PRISMS Study Group. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *Eur J Neurol*. 2005 Aug;12(8):649-56. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01083.x
- Siebert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Apr;76(4):469-75. doi: 10.1136/jnnp.2004.054635
- Patten SB, Francis G, Metz LM, et al. The relationship between depression and interferon beta-1a therapy in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005 Apr;11(2):175-81. doi: 10.1191/1352458505ms11440a
- 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
- Schippling S, O'Connor P, Knappertz V, et al. Incidence and course of depression in multiple sclerosis in the multinational BEYOND trial. *J Neurol*. 2016 Jul;263(7):1418-26. doi: 10.1007/s00415-016-8146-8
- Hu X, Miller L, Richman S, et al. A novel PEGylated interferon beta-1a for multiple sclerosis: safety, pharmacology, and biology. *J Clin Pharmacol*. 2012 Jun;52(6):798-808. doi: 10.1177/0091270011407068. Erratum in: *J Clin Pharmacol*. 2012 Sep;52(9):NP4-5.
- Fishburn CS. The pharmacology of PEGylation: balancing PD with PK to generate novel therapeutics. *J Pharm Sci*. 2008 Oct;97(10):4167-83. doi: 10.1002/jps.21278

14. Turecek PL, Bossard MJ, Schoetens F, Ivens IA. PEGylation of Biopharmaceuticals: A Review of Chemistry and Nonclinical Safety Information of Approved Drugs. *J Pharm Sci.* 2016 Feb;105(2):460-75. doi: 10.1016/j.xphs.2015.11.015

15. Baker DP, Pepinsky RB, Brickelmaier M, et al. PEGylated interferon beta-1a: meeting an unmet medical need in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Interferon Cytokine Res.* 2010 Oct;30(10):777-85. doi: 10.1089/jir.2010.0092

16. Бойко АН, Бойко ОВ, Бахтиярова КЗ и др. Эффективность и безопасность сампегинтерферона β -1a для лечения ремиттирующего рассеянного склероза: результаты 52-недельного рандомизированного двойного слепого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(1):62-71. doi: 10.17116/jnevro202212201162 [Boyko AN, Boyko OV, Bakhtiyarova KZ, et al. Efficacy and safety of sampeginterferon β -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.).

17. Клинические рекомендации МЗ РФ «Рассеянный склероз», ID 739_2, 2025. [Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation "Multiple sclerosis", ID 739_2, 2025 (In Russ.).]

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

02.05.2025 / 28.07.2025 / 29.07.2025

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.

Пешкин А.Н. <https://orcid.org/0009-0009-9726-7679>

Лиждвой В.Ю. <http://orcid.org/0000-0003-0367-8282>

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

Сутормин М.В. <https://orcid.org/0009-0004-8742-6182>

Цитокиновый профиль сыворотки крови пациентов с демиелинизирующими заболеваниями с поражением спинного мозга и сопутствующим болевым синдромом

Ермилова Е.В.¹, Воскресенская О.Н.¹, Рыжикова С.Л.², Дружинина Ю.Г.², Тимофеева Н.В.², Яковлева К.И.², Колодяжная А.А.³, Оспельникова Т.П.^{3,4}

¹Кафедра 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; ²лаборатория цитокинов АО «Вектор-Бест», Кольцово; ³лаборатория интерферонов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва; ⁴лаборатория цитокинов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 630559,

Новосибирская обл., р. п. Кольцово, Научно-производственная зона, корп. 36;

³Россия, 105064, Москва, Малый Казенный пер., 5а; ⁴Россия, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18

Демиелинизирующие заболевания (ДЗ) — хроническая аутоиммунная патология центральной нервной системы (ЦНС) с высоким уровнем инвалидизации. Распространенность болевого синдрома (БС) при ДЗ составляет 66,5%. В структуре БС чаще всего встречается центральный невропатический болевой синдром (ЦНБС), трудно поддающийся лечению. Нейробиологический механизм возникновения ЦНБС остается до конца не ясным. Исследования последних лет показали, что нейровоспаление, реализуемое провоспалительными цитокинами и хемокинами, играет важную роль в возникновении и поддержании невропатической боли (НБ). Определение уровня провоспалительных цитокинов может иметь прогностическое значение у пациентов с ДЗ и ЦНБС для определения дальнейшей тактики ведения.

Цель исследования — изучить концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ДЗ и сопутствующим ЦНБС. **Материал и методы.** На базе лаборатории интерферонов ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» и лаборатории цитокинов АО «Вектор-Бест» был исследован цитокиновый профиль у 23 пациентов с ДЗ (9 пациентов с РС с наличием очагов демиелинизации в спинном мозге и 14 пациентов с ЗСНОМ). Основную группу составили 13 пациентов с сопутствующим болевым синдромом, группу сравнения — 10 пациентов, не предъявляющих жалоб на боль. Контрольную группу составили 13 здоровых добровольцев. Была исследована концентрация цитокинов: интерферона α (ИФН α), ИФН γ , интерлейкина 6 (ИЛ6), ИЛ8, ИЛ10, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1, ИЛ1 β , ИЛ18, фактора некроза опухоли α (ФНО α), растворимого рецептора фактора некроза опухоли 1 (S-TNF-R1), фактора роста эндотелия сосудов.

Результаты. У пациентов основной группы с ЦНБС в сыворотке крови выявлено повышение концентрации ИЛ8 ($p_3=0,016$), ИЛ18 ($p_3=0,021$), S-TNF-R1 ($p_3=0,013$) относительно пациентов группы сравнения. Концентрации ФНО α ($p_1=0,006$; $p_2=0,039$) и S-TNF-R1 ($p_1=0,027$) были значимо выше в группах пациентов с ДЗ по сравнению со здоровыми лицами. При митоген-индуцированной стимуляции у пациентов основной группы отмечалось повышение продукции ИЛ10 относительно контрольной группы ($p_1=0,002$) и группы сравнения ($p_3=0,003$). Характер продукции ИЛ18 (как при спонтанном синтезе, так и при митоген-индуцированной стимуляции) значимо различался в группе пациентов с ЦНБС — оба вида продукции данного цитокина были значимо выше, чем в других сравниваемых группах ($p_1=0,004$; $p_1=0,006$; $p_3=0,002$).

Заключение. Результаты проведенного исследования подтверждают ключевую роль провоспалительных цитокинов в патогенетических механизмах нейровоспаления, что требует дальнейшего их изучения в клинической практике для создания новых эффективных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: демиелинизирующие заболевания; центральный невропатический болевой синдром; про- и противовоспалительные цитокины; интерфероны.

Контакты: Елизавета Викторовна Ермилова; Dr.ermilovaneuro@yandex.ru

Для цитирования: Ермилова ЕВ, Воскресенская ОН, Рыжикова СЛ, Дружинина ЮГ, Тимофеева НВ, Яковлева КИ, Колодяжная АА, Оспельникова ТП. Цитокиновый профиль сыворотки крови пациентов с демиелинизирующими заболеваниями с поражением спинного мозга и сопутствующим болевым синдромом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):55–61. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-55-61>

Cytokine profile of blood serum in patients with demyelinating diseases affecting the spinal cord and associated pain syndrome

Ermilova E.V.¹, Voskresenskaya O.N.¹, Ryzhikova S.L.², Druzhinina Yu.G.², Timofeeva N.V.², Yakovleva K.I.², Kolodyazhnaya A.A.³, Ospelnikova T.P.^{3,4}

¹Department of Nervous 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; ²Cytokine Laboratory, JSC "Vector-Best", Koltsovo; ³Interferon Laboratory, I.I. Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Cytokine Laboratory, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the N.F. Gamaleya, Ministry of Health of Russia, Moscow
¹11 Rossolimo St., Build. 1, Moscow, 119021, Russia; ²36, Scientific and Industrial Zone, Novosibirsk Region, Koltsovo, 630559, Russia; ³5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia; ⁴18, Gamalei St., Moscow 123098, Russia

Demyelinating diseases (DD) are chronic autoimmune disorders of the central nervous system (CNS) with a high level of disability. The prevalence of pain syndrome (PS) in DD is 66.5%. The most common type of PS is central neuropathic pain syndrome (CNPS), which is difficult to treat. The neurobiological mechanism underlying CNPS remains unclear. Recent studies have shown that neuroinflammation, mediated by pro-inflammatory cytokines and chemokines, plays an important role in the onset and maintenance of neuropathic pain (NP). Determining the level of pro-inflammatory cytokines may be of prognostic value in patients with DD and CNPS for determining further management tactics.

Objective: to study the concentration of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with DD and concomitant CNPS.

Material and methods. Based on the interferon laboratory of the I.I. Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute and the cytokine laboratory of Vector-Best JSC, the cytokine profile was studied in 23 patients with DD (9 patients with MS with lesions of demyelination in the spinal cord and 14 patients with NMOSD). The main group consisted of 13 patients with concomitant pain syndrome, and the comparison group consisted of 10 patients who did not complain of pain. The control group consisted of 13 healthy volunteers. The concentration of cytokines was studied: interferon α (IFN α), IFN γ , interleukin 6 (IL-6), IL-8, IL-10, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, monocyte chemoattractant protein 1, IL-1 β , IL-18, tumour necrosis factor α (TNF α), soluble tumour necrosis factor receptor 1 (S-TNF-R1), and vascular endothelial growth factor.

Results. Patients in the main group with CNPS had higher concentrations of IL-8 ($p_3=0.016$), IL-18 ($p_3=0.021$) and S-TNF-R1 ($p_3=0.013$) in their blood serum compared to patients in the control group. The concentrations of TNF- α ($p_1=0.006$; $p_2=0.039$) and S-TNF-R1 ($p_1=0.027$) were significantly higher in the groups of patients with DD compared to healthy individuals. With mitogen-induced stimulation, patients in the main group showed increased IL-10 production compared to the control group ($p_1=0.002$) and the comparison group ($p_3=0.003$). The nature of IL-18 production (both during spontaneous synthesis and mitogen-induced stimulation) differed significantly in the group of patients with CNPS – both types of production of this cytokine were significantly higher than in other comparable groups ($p_1=0.004$; $p_1=0.006$; $p_3=0.002$).

Conclusion. The results of this study confirm the key role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenetic mechanisms of neuroinflammation, which requires further study in clinical practice to develop new effective therapeutic strategies.

Keywords: demyelinating diseases; central neuropathic pain syndrome; pro- and anti-inflammatory cytokines; interferons.

Contact: Elizaveta Viktorovna Ermilova; Dr.ermilovaneuro@yandex.ru

For citation: Ermilova EV, Voskresenskaya ON, Ryzhikova SL, Druzhinin YuG, Timofeeva NV, Yakovleva KI, Kolodyazhnaya AA, Ospelnikova TP. Cytokine profile of blood serum in patients with demyelinating diseases affecting the spinal cord and associated pain syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(4):55–61 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-55-61>

Демиелинизирующие заболевания (ДЗ) – хроническая аутоиммунная патология центральной нервной системы (ЦНС) с высоким уровнем инвалидизации [1]. Распространенность болевого синдрома при ДЗ составляет 66,5% [2]. В структуре БС чаще всего встречается центральный невропатический болевой синдром (ЦНБС), трудно поддающийся лечению [3]. Нейробиологический механизм возникновения ЦНБС до конца не ясен. Исследования последних лет показали, что нейровоспаление, реализуемое провоспалительными цитокинами и хемокинами, играет важную роль в возникновении и поддержании невропатической боли (НБ) [4, 5]. Основным источником цитокинов в ЦНС являются активированные глияльные клетки. Участниками нейровоспаления в ЦНС также могут являться макрофаги, преодолевшие гематоэнцефалический барьер [6]. В последнее время накопилось большое количество исследований, демонстрирующих экспрессию, распределение цитокинов в спинном мозге у пациентов с ЦНБС [7]. Определение уровня провоспалительных цитокинов может иметь прогностическое значение у пациентов с ДЗ и ЦБНС для определения дальнейшей тактики ведения.

Цель исследования – изучить концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ДЗ и сопутствующим ЦБНС.

Материал и методы. На базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3 Сеченовского Университета, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» и лаборатории цитокинов АО «Вектор-Бест» был исследован цитокиновый профиль у 23 пациентов с ДЗ (9 пациентов с РС и 14 пациентов с ЗСНОМ). В основную группу вошли 13 пациентов с сопутствующим болевым синдромом; 10 пациентов без жалоб на боль составили группу сравнения. Контрольную группу составили здоровые добровольцы аналогичного возраста.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 65 лет, диагноз рассеянный склероз (РС) или заболевания спектра неврооптикомиелита (ЗСНОМ) в соответствии с критериями МакДональда (2017) и ЗСНОМ (2015), наличие спинальных очагов демиелинизации.

Критерии исключения из исследования: возраст младше 18 и старше 65 лет; другие заболевания с поражением спинного мозга.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол №16-21 от 16.09.2021). Пациенты перед заполнением протокола подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Пробоподготовка спонтанной и индуцированной продукции цитокинов осуществлялась в лаборатории интерферонов ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова. Спектр про- и противовоспалительных цитокинов был исследован на базе лаборатории цитокинов АО «Вектор-Бест», исследовались уровни интерферона α (ИФН α), ИФН γ , интерлейкина 6 (ИЛ6), ИЛ8, ИЛ10, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (МХБ1), ИЛ1 β , ИЛ18, фактора некроза опухоли α (ФНО α), растворимого рецептора фактора некроза опухоли 1 (S-TNF-R1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Статистические расчеты производились в программе SPSS Statistics. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка, для параметрических данных использовали t-критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей, критерий Манна–Уитни – для показателей, не соответствующих нормальному распределению, для непараметрических данных – критерий χ^2 для произвольных таблиц. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Основные клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, группы сопоставимы по полу, возрасту, возрасту дебюта, виду нозологии.

Концентрации цитокинов в сыворотке крови обследованных пациентов представлены в табл. 2.

При сравнении уровней цитокинов выявлено, что концентрация ИЛ8 значимо выше у пациентов основной группы, чем в группе сравнения. Также выявлены значимые различия в концентрации ИЛ18 – отмечалось повышенное содержание цитокина у пациентов основной группы с ЦБНС. Концентрация ФНО α была выше в группах пациентов с ДЗ по сравнению со здоровыми лицами, значимых различий в концентрации цитокина в основной группе и в группе сравнения выявлено не было. Концентрация S-TNF-R1 у пациентов ос-

новной группы была значимо выше, чем в группе сравнения и контрольной группе.

В условиях митогенной стимуляции показано возрастание продукции исследованных цитокинов как в основной группе, так и в группе сравнения, что указывает на высокую функциональную активность и цитокинпродуцирующий потенциал клеток периферической крови обследуемых. Данные сравнительного анализа представлены в табл. 3.

Таблица 1. Клинический профиль обследованных пациентов
Table 1. Clinical profile of the patients examined

Показатель	Основная группа (ДЗ и ЦБНС, n=13)	Группа сравнения (ДЗ без ЦБНС, n=10)	Контрольная группа (n=13)	p
Пол, м : ж	5:8	4:6	4:9	
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	31,6 [26; 38]	29,8 [23; 34]	36,4 [29; 42]	0,786
Возраст дебюта, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	25,4 [21; 31,5]	28,4 [22; 35]	—	0,931
EDSS, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [1,5; 3,0]	1,5 [1,0; 2,5]	—	0,94
Вид нозологии:				
PC	5	4	—	0,875
ЗСНОМ	8	6	—	0,994

Таблица 2. Концентрация цитокинов в сыворотке крови пациентов с ДЗ, $M \pm \sigma$
Table 2. Cytokine concentrations in the blood serum of patients with DD, $M \pm \sigma$

Цитокин	Контрольная группа (n=13)	Основная группа (ДЗ и ЦБНС, n=13)	Группа сравнения (ДЗ без ЦБНС, n=10)	p
ИФН α	0,69 $\pm$ 0,42	0,64 $\pm$ 0,46	2,17 $\pm$ 2,26	$p_1=0,936$ $p_2=0,526$ $p_3=0,514$
ИФН γ	0,03 $\pm$ 0,04	0,09 $\pm$ 0,09	0,04 $\pm$ 0,05	$p_1=0,548$ $p_2=0,877$ $p_3=0,632$
ИЛ6	0,86 $\pm$ 0,35	2,54 $\pm$ 1,08	1,03 $\pm$ 0,44	$p_1=0,152$ $p_2=0,765$ $p_3=0,210$
ИЛ8	43,68 $\pm$ 24,11	18,69 $\pm$ 3,56	7,19 $\pm$ 2,61	$p_1=0,315$ $p_2=0,148$ $p_3=0,016^*$
ИЛ10	2,44 $\pm$ 1,5	6,33 $\pm$ 1,75	3,99 $\pm$ 1,42	$p_1=0,104$ $p_2=0,461$ $p_3=0,331$
ГМ-КСФ	12,02 $\pm$ 3,08	58,92 $\pm$ 26,09	17,77 $\pm$ 6,13	$p_1=0,087$ $p_2=0,411$ $p_3=0,140$
МХБ1	2507,69 $\pm$ 240,37	1964,54 $\pm$ 322,53	2462,6 $\pm$ 363,12	$p_1=0,190$ $p_2=0,918$ $p_3=0,317$

Продолжение табл. 2

Continuing of table 2

Цитокин	Контрольная группа (n=13)	Основная группа (ДЗ и ЦНБС, n=13)	Группа сравнения (ДЗ без ЦНБС, n=10)	p
ИЛ1 β	1,81 $\pm$ 1,0	5,71 $\pm$ 3,71	0,78 $\pm$ 0,47	p ₁ =0,320 p ₂ =0,362 p ₃ =0,202
ИЛ18	265,77 $\pm$ 42,78	264,23 $\pm$ 12,29	198,9 $\pm$ 23,03	p ₁ =0,972 p ₂ =0,183 p ₃ =0,021*
ФНО α	0,01 $\pm$ 0,01	1,92 $\pm$ 0,64	1,46 $\pm$ 0,66	p ₁ =0,006* p ₂ =0,039* p ₃ =0,622
S-TNF-R1	1356,15 $\pm$ 107,65	2187,69 $\pm$ 206,57	1559,7 $\pm$ 188,18	p ₁ =0,027* p ₂ =0,358 p ₃ =0,013*
VEGF	362,77 $\pm$ 58,61	333,62 $\pm$ 62,65	312,7 $\pm$ 56,71	p ₁ =0,737 p ₂ =0,620 p ₃ =0,889

Примечание. Здесь и в табл. 3: p₁ — различия между контрольной группой и пациентами основной группы; p₂ — различия между контрольной группой и пациентами группы сравнения; p₃ — различия между пациентами основной группы и группы сравнения; * — различия статистически значимы.

Таблица 3. Концентрация цитокинов при спонтанном синтезе и митоген-индуцированной стимуляции в клеточных культурах крови пациентов с ДЗ, M $\pm$ σ

Table 3. Cytokine concentrations during spontaneous synthesis and mitogen-induced stimulation in blood cell cultures of patients with DD, M $\pm$ σ

Цитокин	Контрольная группа (n=13)	Основная группа (ДЗ с ЦНБС, n=13)	Группа сравнения (ДЗ без ЦНБС, n=10)	p
ИФН α :				
спонтанный синтез	0,55 $\pm$ 0,10	0,45 $\pm$ 0,22	1,74 $\pm$ 1,46	p ₁ =0,682 p ₂ =0,425 p ₃ =0,392
стимуляция вирусом NDV	146,18 $\pm$ 16,49	58,83 $\pm$ 18,71	77,63 $\pm$ 17,34	p ₁ =0,001* p ₂ =0,009* p ₃ =0,469
ИФН γ :				
спонтанный синтез	0,37 $\pm$ 0,27	0,1 $\pm$ 0,16	0,38 $\pm$ 0,18	p ₁ =0,398 p ₂ =0,975 p ₃ =0,258
стимуляция вирусом NDV	713,62 $\pm$ 294,22	385,2 $\pm$ 93,05	889,10 $\pm$ 338,54	p ₁ =0,298 p ₂ =0,699 p ₃ =0,166
ИЛ6:				
спонтанный синтез	343,35 $\pm$ 176,07	159,61 $\pm$ 45,26	247,29 $\pm$ 131,05	p ₁ =0,322 p ₂ =0,666 p ₃ =0,534
стимуляция вирусом NDV	46 407,46 $\pm$ 6419,76	28 658,77 $\pm$ 7272,46	49 237,4 $\pm$ 11 882,63	p ₁ =0,080 p ₂ =0,836 p ₃ =0,155

При анализе вирус-индуцированного синтеза ИФН α отмечено значимое снижение его концентрации у пациентов с ЦНБС. При исследовании характера продукции ИЛ8 были выявлены статистически значимые различия только

при митогенной стимуляции: у пациентов основной группы индуцированная продукция ИЛ8 была снижена по сравнению с двумя другими группами исследуемых, несмотря на наличие значимых различий содержания ИЛ8 в сыворотке крови, в то время как уровень спонтанного синтеза значимо не различался при сравнении.

При сравнении продукции ИЛ10 отмечалось значимое повышение концентрации при митоген-индуцированной стимуляции у пациентов основной группы по сравнению с двумя другими группами исследуемых, при этом значения спонтанного синтеза были сопоставимы с контрольной группой.

Спонтанный синтез ИЛ1 β был значимо выше у пациентов основной группы, чем в группе сравнения, при этом митоген-индуцированная продукция не различалась. Характер продукции ИЛ18 (как спонтанный синтез, так и митоген-индуцированный) значимо различался между сравниваемыми группами: так, в группе пациентов с ЦНБС оба вида продукции данного цитокина были значимо выше, чем в других сравниваемых группах, что сопоставимо с результатами анализа содержания концентрации цитокина в сыворотке крови.

Обсуждение. ЦНБС до сих пор является процессом с недостаточно изученным патогенезом, однако появляется все больше исследований, подтверждающих теорию нейровоспаления как ключевого механизма возникновения болевого синдрома у пациентов с ДЗ [8]. Провоспалительные цитокины, наряду с участием в различных иммунных реакциях, способствуют возникновению, развитию и поддержанию невропатической боли [9, 10].

ИЛ8 — это провоспалительный цитокин, который вырабатывается фагоцитами и мезенхимальными клетками. Недавние исследования показали, что ИЛ8 участвует в формировании БС при ДЗ и стойкой гиперчувствительности механических ноцицепторов. G.B. Cui и соавт. [11] провели ряд экспериментов по измерению концентрации ИЛ8 у мышей, перенесших стимуляцию соматосен-

сорной коры и задних рогов спинного мозга, воспроизводя воспалительный ЦНБС. Было показано, что концентрация ИЛ8 была стойко повышена после стимуляции спинного мозга, в то время как при стимуляции сомато-

Продолжение табл. 3

Continuing of table 3

Цитокин	Контрольная группа (n=13)	Основная группа (ДЗ с ЦНБС, n=13)	Группа сравнения (ДЗ без ЦНБС, n=10)	p
ИЛ8:				
спонтанный синтез	1845,31±799,35	2451,0±685,5	1398,4±668,74	p ₁ =0,570 p ₂ =0,672 p ₃ =0,284
стимуляция вирусом NDV	80 458,77±12 179,70	36 138,08±7713,95	40 960,1±11 010,54	p ₁ =0,005* p ₂ =0,025* p ₃ =0,723
ИЛ10:				
спонтанный синтез	5,09±2,09	8,19±1,70	6,56±2,31	p ₁ =0,261 p ₂ =0,642 p ₃ =0,576
стимуляция вирусом NDV	1252,31±123,99	3742,15±391,03	962,1±196,77	p ₁ =0,002* p ₂ =0,226 p ₃ =0,003*
ГМ-КСФ:				
спонтанный синтез	36,29±25,10	13,51±6,59	10,69±5,84	p ₁ =0,389 p ₂ =0,332 p ₃ =0,752
стимуляция вирусом NDV	4294,31±1035,65	3742,15±891,03	5016,3±1361,57	p ₁ =0,689 p ₂ =0,677 p ₃ =0,442
МХБ1:				
спонтанный синтез	3555,08±1083,13	4554,8±1799,08	4369,6±2386,41	p ₁ =0,638 p ₂ =0,759 p ₃ =0,951
стимуляция вирусом NDV	5236,46±722,10	10 891,38±1799,08	5016,3±1361,57	p ₁ =0,007* p ₂ =0,887 p ₃ =0,016*
ИЛ1β:				
спонтанный синтез	42,98±17,99	47,16±14,85	21,59±5,26	p ₁ =0,859 p ₂ =0,840 p ₃ =0,032*
стимуляция вирусом NDV	4294,31±1035,65	1944,23±511,42	7633,8±3053,13	p ₁ =0,053 p ₂ =0,312 p ₃ =0,080
ИЛ18:				
спонтанный синтез	114,69±9,85	222,08±11,94	163,6±37,6	p ₁ =0,004* p ₂ =0,153 p ₃ =0,223
стимуляция вирусом NDV	152,3±12,33	547,77±24,06	222,07±54,56	p ₁ =0,006* p ₂ =0,224 p ₃ =0,002*
S-TNF-R1:				
спонтанный синтез	479,69±38,32	757,23±140,6	501,9±54,26	p ₁ =0,069 p ₂ =0,741 p ₃ =0,105
стимуляция вирусом NDV	896,85±57,63	1337,85±22,68	3423,9±54,56	p ₁ =0,065 p ₂ =0,145 p ₃ =0,456
ФНОα:				
спонтанный синтез	14,12±8,94	18,82±7,20	9,66±3,54	p ₁ =0,349 p ₂ =0,667 p ₃ =0,349
стимуляция вирусом NDV	1845,38±188,66	1407,85±349,45	746,8±106,42	p ₁ =0,067 p ₂ =0,822 p ₃ =0,454

сенсорной коры повышение уровня цитокина было кратковременным. Это позволило исследователям выдвинуть

ного из механизмов подавления нейровоспаления и снижения выраженности болевого синдрома.

предположение о ключевой роли структур спинного мозга в поддержании ЦНБС, формировании механизмов центральной сенситизации.

ИЛ1β и ФНОα также являются ключевыми факторами в патогенетическом механизме НБ, а их связь с ИЛ8 в поддержании ЦНБС подтверждалась в ряде исследований. Появляется все больше свидетельств, что указанные цитокины активно вырабатываются структурами спинного мозга [12]. В экспериментальном исследовании D. Sachs и соавт. [13] было продемонстрировано развитие стойкой гиперчувствительности ноцицепторов при 18-дневном введении ИЛ1β, ФНОα и ИЛ8 – определялись стойкая гипералгезия и повышенный титр цитокинов спустя 30 дней после первого введения. Исследователями также был сделан вывод о важной роли ИЛ1β, ФНОα и ИЛ8 как в формировании острой гиперчувствительности ноцицепторов, так и в развитии механизмов хронизации боли. Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают важную роль ИЛ1β, ФНОα, ИЛ8: в группе пациентов с ЦНБС концентрация указанных цитокинов была значимо выше в сравнении с другими группами исследуемых, также был повышен и спонтанный синтез ИЛ1β в группе пациентов с НБ. Исследования показали, что ИЛ10, являясь регулятором клеточно-опосредованного иммунного ответа моноцитов/макрофагов, в том числе подавляет выработку многочисленных провоспалительных цитокинов [14]. Q. Shao и соавт. [15] в своем исследовании демонстрируют повышение концентрации ИЛ10 в вентролатеральной орбитальной коре головного мозга, что указывает на вовлеченность структур головного мозга в механизмы регуляции НБ. В эксперименте R. Wagner и соавт. [16] экзогенное введение ИЛ10 лабораторным животным с искусственно вызванной НБ значимо облегчало симптомы аллодинии. В настоящем исследовании митоген-индуцированная продукция ИЛ10 в группе пациентов с ЦНБС была значимо выше, что может указывать на активную работу противовоспалительных цитокинов как од-

ИЛ18 считается ключевым цитокином ЦНС [17]. Исследования показали, что ИЛ18 играет важную роль в иммунной регуляции процессов нейровоспаления и нейродегенерации, а также в формировании болевого синдрома [18]. В отличие от некоторых известных провоспалительных цитокинов, ИЛ18 высвобождается только микроглией спинного мозга, активируя астроциты с помощью ИЛ18R и участвуя в реализации механизма возникновения НБ [19]. В настоящем исследовании были продемонстрированы значимое повышение концентрации ИЛ18 в сыворотке крови, а также спонтанная и митоген-индуцированная продукция у пациентов с ЦНБС.

ИЛ6 традиционно считается одним из основных цитокинов, участвующих в механизмах формирования ЦНБС [20]. Интратекальное введение ИЛ6 вызывало тактильную аллодинию в экспериментальной модели демиелинизирующего поражения спинного мозга у мышей [21]. В настоящем исследовании в группе пациентов с ЦНБС не выявлено статистически значимого повышения уровня ИЛ6. На содержание данного цитокина оказывают влияние многие факторы. Существуют исследования, демонстрирующие, что прием глюкокортикоидов подавляет выработку

ИЛ6 [22]. Из 13 пациентов с ЦНБС только четыре человека были с впервые установленным диагнозом и не получали ранее терапию глюкокортикоидами. Уровень ИЛ6 снижается при депрессии [23], зависит от количества употребляемой пищи, содержащей холин [24]. Данные факторы нами не учитывались.

Важная роль в формировании ЦНБС таких провоспалительных цитокинов, как ФНО α и ИЛ1 β , на которую указывают другие исследования, была достоверно подтверждена в настоящей работе [25]. Таким образом, проведенное клиническое исследование подтвердило данные большого количества экспериментальных работ о ключевой роли провоспалительных цитокинов в формировании и поддержании боли.

Заключение. Настоящее исследование продемонстрировало необходимость дальнейшего изучения роли и патогенетических механизмов нейровоспаления, так как это может иметь прогностическое значение для определения дальнейшей тактики ведения, подбора терапии для успешного контроля боли, а также создания в будущем новых препаратов для лечения пациентов с демиелинизирующими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Симанив ТО, Бахтиярова КЗ, Белова АН и др. Заболевания 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). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(S1):71-5. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-71-75 (In Russ.)].
2. Drulovic J, Basic-Kes V, Grgic S, et al. The Prevalence of Pain in Adults with Multiple Sclerosis: A Multicenter Cross-Sectional Survey. *Pain Med*. 2015 Aug;16(8):1597-602. doi: 10.1111/pme.12731. Epub 2015 Jun 18.
3. Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, Cruccu G. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013 Feb;260(2):351-67. doi: 10.1007/s00415-012-6579-2. Epub 2012 Jul 4.
4. Zhang ZJ, Jiang BC, Gao YJ. Chemokines in neuron-glial cell interaction and pathogenesis of neuropathic pain. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Sep;74(18):3275-91. doi: 10.1007/s00018-017-2513-1. Epub 2017 Apr 7.
5. Мельников МВ, Свиридова АА, Роговский ВС и др. Роль макрофагов в развитии нейровоспаления при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5):51-6. doi: 10.17116/jnevro202212205151 [Melnikov MV, Sviridova AA, Rogovskii VS, et al. The role of macrophages in the development of neuroinflammation in multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(5):51-6. doi: 10.17116/jnevro202212205151 (In Russ.)].
6. Оспельникова ТП, Шитова АД, Воскресенская ОН, Ермилова ЕВ. Нейровоспаление в патогенезе нейропатического болевого синдрома. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(6):7-13. doi: 10.17116/jnevro20221220617 [Ospelnikova TP, Shitova AD, Voskresenskaya ON, Ermilova EV. Neuroinflammation in the pathogenesis of central neuropathic pain. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(6):7-13. doi: 10.17116/jnevro20221220617 (In Russ.)].
7. Jutzeler CR, Huber E, Callaghan MF, et al. Association of pain and CNS structural changes after spinal cord injury. *Sci Rep*. 2016 Jan 6;6:18534. doi: 10.1038/srep18534
8. Duffy SS, Perera CJ, Makker PG, et al. Peripheral and Central Neuroinflammatory Changes and Pain Behaviors in an Animal Model of Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2016 Sep 22;7:369. doi: 10.3389/fimmu.2016.00369
9. Schäfers M, Sorkin LS, Geis C, Shubayev VI. Spinal nerve ligation induces transient upregulation of tumor necrosis factor receptors 1 and 2 in injured and adjacent uninjured dorsal root ganglia in the rat. *Neurosci Lett*. 2003 Aug 28;347(3):179-82. doi: 10.1016/s0304-3940(03)00695-5
10. Eliav E, Benoliel R, Herzberg U, et al. The role of IL-6 and IL-1 β in painful perineural inflammatory neuritis. *Brain Behav Immun*. 2009 May;23(4):474-84. doi: 10.1016/j.bbi.2009.01.012. Epub 2009 Jan 29.
11. Cui GB, An JZ, Zhang N, et al. Elevated interleukin-8 enhances prefrontal synaptic transmission in mice with persistent inflammatory pain. *Mol Pain*. 2012 Feb 12;8:11. doi: 10.1186/1744-8069-8-11
12. Li QY, Xu HY, Yang HJ. [Effect of proinflammatory factors TNF- α , IL-1 β , IL-6 on neuropathic pain]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2017 Oct;42(19):3709-12. doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20170907.004 (In Chinese).
13. Sachs D, Cunha FQ, Poole S, Ferreira SH. Tumour necrosis factor- α , interleukin-1 β and interleukin-8 induce persistent mechanical nociceptor hypersensitivity. *Pain*. 2002 Mar;96(1-2):89-97. doi: 10.1016/s0304-3959(01)00433-x
14. Zhang L, Berta T, Xu ZZ, et al. TNF- α contributes to spinal cord synaptic plasticity and inflammatory pain: distinct role of TNF receptor subtypes 1 and 2. *Pain*. 2011 Feb;152(2):419-27. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.014. Epub 2010 Dec 14.
15. Shao Q, Li Y, Wang Q, Zhao J. IL-10 and IL-1 β mediate neuropathic-pain like behavior in the ventrolateral orbital cortex. *Neurochem Res*. 2015 Apr;40(4):733-9. doi: 10.1007/s11064-015-1521-5. Epub 2015 Jan 24.
16. Wagner R, Janjigian M, Myers RR. Anti-inflammatory interleukin-10 therapy in CCI neuropathy decreases thermal hyperalgesia, macrophage recruitment, and endoneurial TNF- α expression. *Pain*. 1998 Jan;74(1):35-42. doi: 10.1016/S0304-3959(97)00148-6

17. Ju J, Li Z, Jia X, et al. Interleukin-18 in chronic pain: Focus on pathogenic mechanisms and potential therapeutic targets. *Pharmacol Res.* 2024 Mar;201:107089. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107089. Epub 2024 Jan 29.
18. Felderhoff-Mueser U, Schmidt OI, Oberholzer A, et al. IL-18: a key player in neuroinflammation and neurodegeneration? *Trends Neurosci.* 2005 Sep;28(9):487-93. doi: 10.1016/j.tins.2005.06.008
19. Verri WA Jr, Cunha TM, Magro DA, et al. Role of IL-18 in overt pain-like behaviour in mice. *Eur J Pharmacol.* 2008 Jul 7;588(2-3):207-12. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.04.010. Epub 2008 Apr 9.
20. Mirabelli E, Elkabes S. Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis and Its Animal Models: Focus on Mechanisms, Knowledge Gaps and Future Directions. *Front Neurol.* 2021 Dec 16;12:793745. doi: 10.3389/fneur.2021.793745
21. Murakami T, Kanchiku T, Suzuki H, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody reduces neuropathic pain following spinal cord injury in mice. *Exp Ther Med.* 2013 Nov;6(5):1194-8. doi: 10.3892/etm.2013.1296. Epub 2013 Sep 13.
22. DeRijk RH, Eskandari F, Sternberg EM. Corticosteroid resistance in a subpopulation of multiple sclerosis patients as measured by ex vivo dexamethasone inhibition of LPS induced IL-6 production. *J Neuroimmunol.* 2004 Jun;151(1-2):180-8. doi: 10.1016/j.jneuroim.2004.02.009
23. Chen Q, Xia J, Lin M, et al. Serum interleukin-6 in patients with burning mouth syndrome and relationship with depression and perceived pain. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:45327. doi: 10.1155/2007/45327
24. Baris E, Topaloglu I, Akalin E, et al. Serum choline, leptin and interleukin-6 levels in fibromyalgia syndrome-induced pain: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2025 Feb 1;26(1):97. doi: 10.1186/s12891-025-08337-0
25. Uceyler N, Rogausch JP, Toyka KV, Sommer C. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology.* 2007 Jul 3;69(1):42-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000265062.92340.a5

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

16.04.2025 / 30.06.2025 / 01.07.2025

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.

Ермилова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-5008-1265>

Воскресенская О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>

Рыжикова С.Л. <https://orcid.org/0009-0009-3169-3747>

Дружинина Ю.Г. <https://orcid.org/0009-0000-9279-8395>

Тимофеева Н.В. <https://orcid.org/0009-0009-8136-9240>

Яковлева К.И. <https://orcid.org/0009-0003-7802-5486>

Колодяжная А.А. <https://orcid.org/0000-0003-4716-9279>

Оспельникова Т.П. <http://orcid.org/0000-0002-1580-6096>

Роль симптома



центральной вены в дифференциальной диагностике заболеваний спектра оптиконевромиелита и рассеянного склероза

Котов С.В., Новикова Е.С., Тония Г.Т., Котов А.С.

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

Усовершенствованные методы нейровизуализации могут улучшать дифференциальную диагностику заболеваний спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) и рассеянного склероза (РС). Наличие симптома центральной вены (СЦВ) в очагах демиелинизации является характерным признаком РС и позволяет отличить данную нозологию от других заболеваний, сопровождающихся изменениями белого вещества головного мозга.

Целью нашего исследования была оценка значения выявления СЦВ на 3,0 Т МР-томографе в ходе проведения дифференциальной диагностики между ЗСОНМ и РС в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Проанализированы данные клинической картины и нейровизуализации (МРТ 3,0 Т) 19 пациентов в возрасте от 23 до 60 лет (10 мужчин и 9 женщин), из них девять пациентов с высокоактивным течением РС (ВАРС), четыре — с ЗСОНМ с наличием антител к аквапорину-4 (AQP4) и шесть — с демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы (ДЗ ЦНС), диагноз которых требовал уточнения. Средний возраст пациентов с РС составил $30,6 \pm 4,9$ года, с ЗСОНМ — $52,3 \pm 5,1$ года, с ДЗ ЦНС — $34,2 \pm 7,7$ года. Средняя длительность заболевания составила $6,8 \pm 3,4$ года для РС, $8,8 \pm 8,3$ года для ЗСОНМ и $5,8 \pm 3,1$ года для ДЗ ЦНС. Для оценки неврологического статуса использовался индекс Расширенной шкалы оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). В дополнение к рутинному протоколу МРТ головного мозга были получены 3D T2-FLAIR, 3D EPI SWI-изображения. Все изображения сделаны до введения контрастного препарата. Полученные данные были совмещены посредством наложения изображений T2-FLAIR на изображения SWI в приложении MRViewer рабочей станции Philips IntellispacePortal с визуальной проверкой корректности совмещения. Далее проводился качественный анализ изображений с определением визуализации очагов по ходу мелких венозных сосудов (СЦВ). СЦВ оценивали в очагах диаметром не менее 3 мм, расположенных перивентрикулярно или субкортикально. Очаги в зоне артефактов, инфратенториальные и юкстакортикальные очаги не оценивались. СЦВ был использован нами в качестве вспомогательного приема при проведении дифференциальной диагностики РС и ЗСОНМ с отсутствием антител к AQP4.

Результаты. Наибольшее число очагов с СЦВ ($15,6 \pm 7,5$) было отмечено у пациентов с РС, в то время как у больных с ЗСОНМ число церебральных очагов было минимально и лишь у одного пациента был выявлен единственный очаг с СЦВ. Отмечено значимое ($p < 0,05$) различие между группами РС и ЗСОНМ, а также РС и ДЗ ЦНС ($6,5 \pm 5,3$) по показателям среднего числа очагов на одного пациента и медианы числа очагов на одного пациента, а также по показателям среднего числа очагов с СЦВ между группами РС и ЗСОНМ, РС и ДЗ ЦНС, ЗСОНМ и ДЗ ЦНС. В результате примененного решающего правила дополнительно был уточнен нозологический диагноз РС или ЗСОНМ, что позволило начать у представленных больных патогенетическую терапию.

Заключение. У пациентов с ЗСОНМ отсутствие или малое количество очагов с СЦВ может быть вспомогательным дифференциально-диагностическим критерием с РС и ДЗ ЦНС.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография; симптом центральной вены; рассеянный склероз; заболевания спектра оптиконевромиелита.

Контакты: Сергей Викторович Котов; kotovsv@yandex.ru

Для цитирования: Котов СВ, Новикова ЕС, Тония ГТ, Котов АС. Роль симптома центральной вены в дифференциальной диагностике заболеваний спектра оптиконевромиелита и рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):62–68. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-62-68>

The role of central vein sign in differential diagnostics of neuromyelitis optica spectrum disorders and multiple sclerosis

Kotov S.V., Novikova E.S., Tonya G.T., Kotov A.S.

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

Advanced neuroimaging methods can improve the differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) and multiple sclerosis (MS). The presence of central vein sign (CVS) in areas of demyelination is a characteristic feature of MS and allows to distinguish this nosology from other diseases accompanied by changes in the white matter of the brain.

Objective: to evaluate the significance of detecting CVS on a 3.0 T MRI scanner during differential diagnosis between NMOSD and MS in real clinical practice.

Material and methods. The clinical picture and neuroimaging data (3.0 T MRI) of 19 patients aged 23 to 60 years (10 men and 9 women) were analysed, including nine patients with highly active MS (HAMS), four with NMOSD with antibodies to aquaporin-4 (AQP4), and six with demyelinating disease of the central nervous system (DD CNS), whose diagnosis required clarification. The average age of patients with MS was 30.6 ± 4.9 years, with NMOSD — 52.3 ± 5.1 years, and with DD CNS — 34.2 ± 7.7 years. The average duration of the disease was 6.8 ± 3.4 years for MS, 8.8 ± 8.3 years for NMOSD, and 5.8 ± 3.1 years for DD CNS. The Expanded Disability Status Scale (EDSS) was used to assess neurological status. In addition to the routine brain MRI protocol, 3D T2-FLAIR and 3D EPI SWI images were obtained. All images were taken before the contrast agent was administered. The data obtained were combined by superimposing T2-FLAIR images on SWI images in the MRViewer application of the Philips IntellispacePortal workstation with visual verification of the correctness of the alignment. Then, a qualitative analysis of the images was performed to identify foci along small venous vessels (CVS). CVS were assessed in lesions with a diameter of at least 3 mm located periventricularly or subcortically. Lesions in the artifact zone, infratentorial and juxtacortical were not evaluated. We used CVS as an auxiliary technique in the differential diagnosis of MS and NMOSD with the absence of AQP4 antibodies.

Results. The highest number of lesions with CVS (15.6 ± 7.5) was observed in patients with MS, while in patients with NMOSD the number of cerebral lesions was minimal, and only one patient had a single lesion with CVS. A significant ($p < 0.05$) difference was noted between the MS and NMOSD groups, as well as between the MS and DD CNS groups (6.5 ± 5.3) in terms of the average number of lesions per patient and the median number of lesions per patient, as well as in terms of the average number of lesions with CVS between the MS and NMOSD groups, MS and DD CNS, NMOSD and DD CNS. As a result of the decision rule applied, the nosological diagnosis of MS or NMOSD was further refined, which made it possible to start pathogenetic therapy in the presented patients.

Conclusion. Within patients with NMOSD, the absence or small number of lesions with CVS may be an auxiliary differential diagnostic criterion with MS and DD CNS.

Keywords: magnetic resonance imaging; central vein sign; multiple sclerosis; neuromyelitis optica spectrum disorders.

Contact: Sergey Viktorovich Kotov; kotovsv@yandex.ru

For citation: Kotov SV, Novikova ES, Tonya GT, Kotov AS. The role of central vein sign in differential diagnostics of neuromyelitis optica spectrum disorders and multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(4):62–68 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-62-68>

Магнитно-резонансная томография (МРТ) играет важную роль в диагностике заболеваний спектра оптико-невромиелита (ЗСОНМ) и рассеянного склероза (РС). Дифференциация между двумя болезнями часто бывает затруднена, поскольку клинические проявления могут перекрываться и до 70% пациентов с ЗСОНМ имеют поражение вещества головного мозга по данным МРТ [1].

Точное разграничение этих нозологий имеет крайне важное значение, поскольку некоторые методы лечения РС вызывают ухудшение при ЗСОНМ; в частности, показано отрицательное влияние таких препаратов, как интерфероны-бета, финголимод, натализумаб [2–4].

Усовершенствованные методы нейровизуализации могут предоставить биомаркеры, которые окажут помощь в окончательной верификации диагноза. Очаговые поражения вещества головного мозга при РС охватывают перивентулярные области, локализующиеся вокруг венул, расположенных перпендикулярно желудочковой системе, что было показано в патологоанатомических исследованиях, выявивших лимфоноцитарные инфильтраты в этих областях [5]. Симптом центральной вены (СЦВ) — это обнаруживаемая на МРТ-изображениях нейровизуализационная находка, заключающаяся в наличии венозного сосуда в центре очага поражения белого вещества. Исследования полученных изображений МРТ с индукцией магнитного поля 7,0 Т показали, что наличие СЦВ в очагах демиелинизации является характерным признаком РС и позволяет отличить данную нозологию от других заболеваний, сопровождающихся изменениями белого вещества головного мозга.

Подтверждением ценности СЦВ является решение о включении данного симптома в критерии диагностики

РС в качестве дополнительного биомаркера для его дифференциации от других демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (ДЗ ЦНС) со сходными клиническими проявлениями в случаях диагностической неопределенности. Отмечено, что диагностическая ценность СЦВ при верификации РС (СЦВ более чем в 40% очагов) является большей, чем наличие кортикальных очагов [6, 7].

Однако томографы со сверхвысокой мощностью магнитного поля недоступны в условиях реальной клинической практики, к тому же вопросы безопасности их применения у человека до настоящего времени однозначно не решены. Все перечисленное подчеркивает актуальность дальнейших исследований, которые оценили бы клиническую ценность СЦВ для дифференциальной диагностики ДЗ ЦНС [8, 9].

Были проведены исследования с целью определения возможности использования МР-томографов с индукцией магнитного поля 3,0 Т, используемых в рутинной клинической практике, для оценки СЦВ в контексте дифференциальной диагностики между ЗСОНМ и РС, что ранее выполнялось с использованием МР-томографов 7,0 Т; это позволило получить дополнительный биомаркер для практического применения [10]. В отечественной литературе уже существует ряд публикаций, посвященных данной проблеме, как обзоров данных зарубежных источников, так и собственных результатов [11, 12]. Однако пока в России не проводилось исследований, где СЦВ изучался бы в рамках дифференциальной диагностики непосредственно РС и ЗСОНМ.

В настоящее время диагноз ЗСОНМ устанавливается в соответствии с критериями, разработанными в 2015 г.

D.M. Wingerchuk и соавт. [13]. Верификация серонегативного ЗСОНМ при отсутствии выявления антител к аквапори-ну-4 (AQP4) представляется наиболее трудной задачей ввиду наличия достаточно строгих требований к характеристикам очаговых изменений по данным нейровизуализации. Вместе с тем, несмотря на наличие четких алгоритмов диагностики как РС, так и ЗСОНМ, установление окончательного диагноза порой бывает затруднительным, например в случае наличия типичной клинической картины ЗСОНМ, очагового поражения белого вещества полушарий головного мозга и отсутствия полного соответствия МРТ-критериям для оптиконевромиелита. В таких ситуациях уверенность специалиста в правильности постановки нозологического диагноза крайне важна, поскольку от его решения зависит выбор препарата, предупреждающего развитие новых обострений аутоиммунного процесса. В подобных случаях вспомогательным инструментом мог бы послужить СЦВ — маркер весьма специфичный и чувствительный в отношении РС.

В Московской области среди когорты пациентов с верифицированным диагнозом ЗСОНМ в 18,4% случаев первоначально был установлен диагноз РС и назначены препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС). Согласно данным мировой литературы, доля пациентов с ЗСОНМ, которым изначально ставили диагноз РС, может достигать до 40% [14]. В связи с этим вопрос своевременной диагностики ЗСОНМ является крайне актуальным.

Целью нашего исследования была оценка значения выявления СЦВ на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3,0 Т в ходе проведения дифференциальной диагностики между ЗСОНМ и РС в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Проанализированы данные клинических проявлений и нейровизуализации (МРТ 3,0 Т) 19 пациентов в возрасте от 23 до 60 лет (10 мужчин и 9 женщин), из них девять пациентов — с высокоактивным течением РС (ВАРС), четыре пациента — с ЗСОНМ с наличием антител к AQP4 и шесть пациентов — с ДЗ ЦНС, диагноз которых требовал уточнения. 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).

Таблица 1. Клинико-демографические данные пациентов с РС, ЗСОНМ и ДЗ ЦНС

Table 1. Clinical and demographic data of patients with MS, NMOSD, and DD CNS

Показатель	Группа пациентов		
	РС	ЗСОНМ	ДЗ ЦНС
Число пациентов	9	4	6
Пол, мужчины/женщины	7/2	1/3	2/4
Средний возраст, годы, $M \pm \sigma$	30,6 $\pm$ 4,9	52,3 $\pm$ 5,1	34,2 $\pm$ 7,7
Средняя длительность заболевания, годы, $M \pm \sigma$	6,8 $\pm$ 3,4	8,8 $\pm$ 8,3	5,8 $\pm$ 3,1
Оценка по EDSS, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [1,5; 3,3]	3,5 [2,8; 4,5]	2,3 [1,5; 3]

Все пациенты соответствовали *критериям включения*: подписанное информированное согласие; возраст старше 18 лет, соответствие критериям диагностики ЗСОНМ (серопозитивного), критериям диагностики РС или диагноз ДЗ ЦНС, ремиссия заболевания.

Критерии не включения: наличие обострения РС, ЗСОНМ или ДЗ ЦНС, условия, препятствующие проведению МРТ-исследования.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, нарушение протокола исследования.

Для оценки неврологического статуса использовался индекс Расширенной шкалы оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Изображения получены на МР-томографе Philips Ingenia Elition 3.0 T X. В дополнение к рутинному протоколу МРТ-исследования головного мозга были получены изображения 3D T2-FLAIR, 3D EPI SWI; все изображения получены до введения контрастного препарата. Полученные данные были совмещены посредством наложения изображений T2-FLAIR на изображения SWI в приложении MRViewer рабочей станции Philips Intellispace Portal с визуальной проверкой корректности совмещения. Далее проводился качественный анализ изображений с определением визуализации очагов по ходу мелких венозных сосудов (СЦВ). СЦВ оценивали в очагах диаметром не менее 3 мм, расположенных перивентрикулярно или субкортикально. Очаги в зоне артефактов, инфратенториальные и юкстакортикальные очаги не оценивались.

Проведено обследование девяти пациентов с верифицированным диагнозом РС, четырех — с верифицированным диагнозом ЗСОНМ, а также шести пациентов, у которых на момент обследования нозологический диагноз вызывал сомнения. Результаты, полученные для пациентов с диагнозом РС, ЗСОНМ AQP4+ и ДЗ ЦНС, представлены в табл. 1.

По половозрастному составу, длительности заболевания и выраженности неврологического дефицита статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Для *статистической обработки* материала использовали программу Statistica 7.0.

Результаты. В табл. 2 приведены результаты нейровизуализационного исследования СЦВ у пациентов трех групп.

Как видно из табл. 2, наибольшее число очагов с СЦВ было отмечено у пациентов с РС, в то время как у больных с ЗСОНМ число церебральных очагов было минимально и лишь у одного пациента был выявлен единичный очаг с СЦВ. Отмечено значимое ($p < 0,05$) различие между группами РС и ЗСОНМ, а также РС и ДЗ ЦНС по показателям среднего числа очагов на одного пациента и медианы числа очагов на одного пациента, а также по показателям среднего числа очагов с СЦВ между группами РС и ЗСОНМ, РС и ДЗ ЦНС, ЗСОНМ и ДЗ ЦНС.

Основываясь на полученных результатах, можно считать, что специфичным для диагноза РС являлось число очагов с СЦВ не менее 40% от общего числа очагов, расположенных перивентрикулярно или субкортикально, при этом число очагов с СЦВ — не менее трех.

С использованием множественного линейного регрессионного анализа параметров клинической и нейровизуализационной картины у обследованных пациентов с использованием СЦВ было получено решающее правило:

$$K_{\text{диагн.}} = 1,0766 + 0,1626 \times A + 0,0062 \times B - 0,0228 \times C + 0,1429 \times D - 0,0448 \times E + 0,0257 \times F - 0,0062 \times G,$$

где $K_{\text{диагн.}}$ — рассчитываемый диагностический коэффициент; A — пол (м = 1, ж = 2); B — возраст (годы); C — длительность заболевания (годы); D — оценка по шкале EDSS (баллы); E — число очагов с СЦВ; F — общее число очагов; G — доля очагов с СЦВ (%); при этом результат в пределах от 0,5 до 1,31 расценивается как РС, в пределах от 1,59 до 2,1 — как ЗСОНМ, в пределах от 1,32 до 1,58 — результат неопределенный.

Чувствительность решающего правила составила 93,3%, специфичность — 90%.

Далее СЦВ был использован нами в качестве вспомогательного приема при проведении дифференциальной диагностики между РС и ЗСОНМ с отсутствием антител к AQP4. В ходе обследования были рассмотрены шесть клинических случаев, которые вызвали затруднения при окончательной верификации диагноза (табл. 3).

Как видно из данных, приведенных в табл. 3 и 4, причиной сомнений в нозологии были клинические признаки, такие как двусторонний оптический неврит, синдром *area postrema*, данные нейровизуализации, 1-й тип синтеза олигоклональных антител (ОКАТ), противоречивые результаты исследования на AQP4-IgG. Всем пациентам было проведено исследование СЦВ с последующим применением приведенного выше решающего правила.

В результате применения решающего правила дополнительно был уточнен нозологический диагноз РС или ЗСОНМ, что позволило начать патогенетическую терапию у представленных больных. Приводим клинические наблюдения, иллюстрирующие сложность диагностики и включение СЦВ в спектр дифференциальной диагностики.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Т., 37 лет. Дебют заболевания в 2022 г. в виде оптического неврита. В ходе дообследования выявлены очаги в веществе головного мозга и утолщение левого зрительного нерва с накоплением контрастного препарата (более $1/2$ длины с распространением на хиазму). Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (суммарно 5 г) с положительной динамикой. Обследована, выявлен 1-й тип синтеза ОКАТ, отрицательный результат анализа на антитела к AQP4. Второй эпизод обострения проявился чувствительными нарушениями в ногах по проводниковому типу и нарушением функции тазо-

Таблица 2.

Характеристики пациентов с РС, ЗСОНМ и ДЗ ЦНС при оценке СЦВ

Table 2.

Characteristics of patients with MS, NMOSD, and DD CNS in the assessment of CVS

Показатель	Группа пациентов		
	РС	ЗСОНМ	ДЗ ЦНС
Число пациентов с наличием очагов в белом веществе головного мозга	9	2	6
Общее число очагов (очаг более 3 мм перивентрикулярно или субкортикально)	176	8	49
Среднее число очагов на одного пациента в группе, $M \pm \sigma$	19,6 $\pm$ 9,5*	2 $\pm$ 2,5*	8,2 $\pm$ 6,6*
Число очагов на одного пациента в группе, Ме [25-й; 75-й перцентили]	15 [12,5; 29,5]*	1,5 [0; 4]*	5,5 [3; 15]*
Число очагов с СЦВ, n	140	1	39
Доля очагов с СЦВ от общего числа очагов, %	79,5	12,5	79,6
Среднее число очагов с СЦВ на одного пациента, $M \pm \sigma$	15,6 $\pm$ 7,5*	0,25 $\pm$ 0,5*	6,5 $\pm$ 5,3*
Число очагов с СЦВ на одного пациента, Ме [25-й; 75-й перцентили]	13 [10; 24]	n/a	4,5 [2; 11]

Примечание. * — $p < 0,05$; n/a (not applicable) — не применимо.

Таблица 3.

Данные пациентов с ДЗ ЦНС, в отношении которых возникли трудности при установлении нозологического диагноза

Table 3.

Data on patients with DD CNS for whom difficulties arose in establishing a nosological diagnosis

Пациент	Пол	Возраст, годы	Первичный диагноз	Неврологический статус	Клинические и МРТ-критерии
Н.	Ж	23	ДЗ ЦНС	ОН2, АТ, СД	КМД+, КВ—
К.	М	27	ДЗ ЦНС	ОН2, САР	КМД+, КВ—
Щ.	М	36	ДЗ ЦНС	ПД, СД	КМД+, КВ—
М.	Ж	37	ДЗ ЦНС	ОН, ПД, СД	КМД+, КВ+/-
Т.	Ж	37	РС	ОН	КМД—, КВ+
А.	Ж	47	ЗСОНМ	ОН2	КМД+, КВ+/-

Примечание. ОН — оптический неврит; ОН2 — двусторонний оптический неврит; АТ — атаксия; ПД — пирамидный дефицит; САР — синдром *area postrema*; СД — сенсорный дефицит; КМД — соответствие критериям МакДональда (2017); КВ — соответствие критериям D.M. Wingerchuk и соавт. (2015).

Таблица 4. Данные пациентов с ДЗ ЦНС, в отношении которых возникли трудности при установлении нозологического диагноза (исследование СЦВ с применением решающего правила)

Table 4. Data on patients with DD CNS for whom difficulties arose in establishing a nosological diagnosis (CVS study using a decision rule)

Пациент	Тип синтеза ОКАТ	AQP4-IgG	СЦВ, n (%)	К _{диагн.}	Окончательный диагноз
Н.	NA	Отр.	4 (80)	1,26	РС
К.	1-й	Отр.	15 (83,3)	1,148	РС
Щ.	2-й	Отр.	2 (100)	0,91	РС
М.	2-й	Отр.	5 (83,3)	1,16	РС
Т.	1-й	Отр.	2 (66,7)	1,59	ЗСОНМ, серонегативный
А.	2-й	>1:10, <1:10	11 (73,3)	1,07	РС

Примечание. NA – данные отсутствуют.

вых органов. Выявлен очаг в грудном отделе спинного мозга, но протяженностью менее трех смежных сегментов. Учитывая необходимость дифференциальной диагностики РС и серонегативного ЗСОНМ, проведен анализ числа очагов СЦВ – менее трех очагов (рис. 1). Установлен диагноз: ЗСОНМ, серонегативный вариант.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка А., 47 лет, направительный диагноз – ЗСОНМ с наличием антител к AQP4. Дебют заболевания в 2011 г. в виде онемения ног и туловища до уровня пояса, при выполнении нейровизуализации выявлены очаги демиелинизации вещества головного мозга, установлен диагноз РС, назначен ПИТРС – глатирамера ацетат; в течение 11 лет состояние стабильное как клинически, так и по данным нейровизуализации. Обострение в феврале 2022 г. в виде слабости в левой руке и левой ноге, на МРТ головного мозга с контрастным усилением – множественные очаги демиелинизации, пять очагов накопления контрастного вещества. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (суммарно 5 г) с положительным эффектом. Очередное обострение в мае 2022 г. – нарастание слабости в руках и ногах, проведено пять сеансов плазмафереза с неполным восстановлением. При выполнении нейровизуализации в мае 2022 г. по данным описания МРТ выявлен очаг в шейном отделе спинного мозга от C_{II} до C_{VI} протяженностью 79 мм, а также сливные очаги C_{VI}–T_I, T_{IV}–T_{VI}. Учитывая выявленные изменения, пациентка направлена на дообследование: выявлен 2-й тип синтеза ОКАТ, антитела к AQP4 – титр >1:10 (методом клеточной презентации антигена). Учитывая данные описания нейровизуализации и положительный серологический анализ, диагноз ЗСОНМ не вызвал сомнений, несмотря на небольшой титр антител, что было объяснено недавним проведением сеансов плазмафереза. Назначена терапия препаратом ритуксимаб, в течение 2 лет пациентка находится в ремиссии, переносимость препарата удовлетворительная. В ходе динамического наблюдения картина МРТ головного мозга, типичная для РС, поставила под вопрос верность установленного ранее диагноза ЗСОНМ. Учи-

тывая данные о числе выявленных очагов с СЦВ (73,33%), пациентка направлена на повторное исследование антител к AQP4, результат <1:10. После пересмотра данных МРТ спинного мозга (рис. 2) установлен окончательный диагноз – РС.

Обсуждение. Известно, что наиболее часто приходится проводить дифференциальную диагностику ЗСОНМ именно с РС, при этом в ряде случаев диагноз может быть окончательно не верифицирован и пациент продолжает динамическое наблюдение, не получая патогенетическую терапию. К наиболее частым причинам отсутствия окончательного диагноза можно отнести неполное соответствие критериям МакДональда (2017 или 2010 г.), несоответствие критериям D.M. Wingerchuk и соавт. (2015), в том

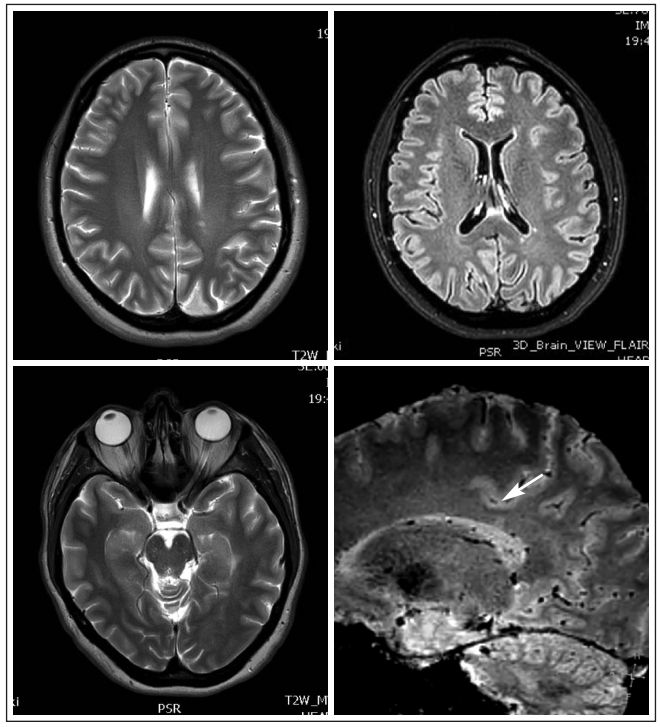


Рис. 1. МРТ пациентки Т. от 11.07.2024. На сериях полученных изображений головного мозга (T1-, T2-, T2-FLAIR-изображения) в белом веществе супратенториально визуализируются три очага диаметром более 3 мм, в двух очагах выявлен СЦВ (обозначен белой стрелкой). Отмечается слабо выраженная асимметрия сигнала от зрительных нервов (сигнал повышен от левого зрительного нерва)

Fig. 1. MRI of patient T. dated 11.07.2024. In a series of images of the brain (T1, T2, T2-FLAIR images), three lesions with a diameter of more than 3 mm are visualised in the white matter supratentorially; in two lesions, CVS is detected (indicated by a white arrow). There is a slight asymmetry in the signal from the optic nerves (the signal is elevated from the left optic nerve)

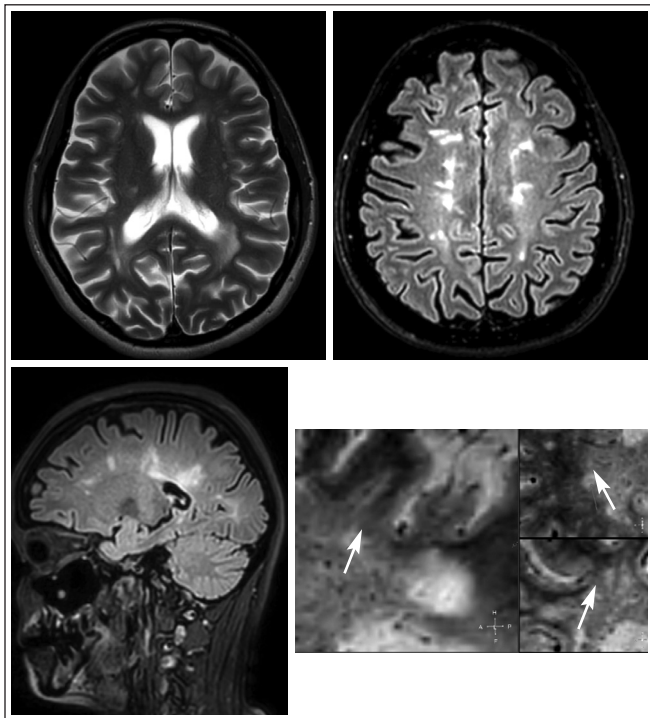


Рис. 2. МРТ пациентки А. от 16.12.2024. На полученных T2-, T2-FLAIR- (толщина среза 1,2 мм), 3D-Epi-SWI-изображениях головного мозга визуализируются 15 очагов супратенториальной локализации диаметром более 3 мм. На полученных взвешенных по магнитной восприимчивости изображениях (с прицельной визуализацией венозных сосудов малого калибра) в центральных отделах 11 очагов по длинной оси определяется венозный сосуд (положительный СЦВ; отмечен белой стрелкой)

Fig. 2. MRI of patient A. dated 16.12.2024. The T2-, T2-FLAIR (slice thickness 1.2 mm), and 3D-Epi-SWI images of the brain show 15 supratentorial lesions with a diameter of more than 3 mm. On the magnetic susceptibility-weighted images (SWI) obtained (with targeted visualisation of small-calibre venous vessels), a venous vessel is identified in the central sections of 11 lesions along the long axis (positive SCV; marked with a white arrow)

числе нередко встречается отсутствие полного соответствия МРТ-критериям серонегативного ЗСОНМ. В таких ситуациях, в ожидании окончательного утверждения обновленных критериев МакДональда (2024), с целью окончательно исключить возможного РС может прийти на помощь использование оценки числа и доли очагов с наличием СЦВ, что было апробировано нами в условиях реальной клинической практики.

Учитывая использование препаратов с различным механизмом действия и профилем безопасности для пациентов с РС и ЗСОНМ, необходимо крайне аккуратно

верифицировать диагноз в пограничных случаях. Отсутствие в сыворотке крови AQP4-IgG или выявление 2-го типа синтеза ОКАТ далеко не всегда позволяет окончательно определить нозологию у конкретного пациента. Симптомы, не характерные для типичного течения РС, всегда представляют собой «красный флаг» и требуют повышенного внимания с точки зрения отнесения данных случаев к орфанной патологии.

Наши результаты показывают, что специфичной для диагноза РС являлась доля очагов с СЦВ не менее 40% от общего числа очагов, расположенных перивентрикулярно или субкортикально, при этом число очагов с СЦВ — не менее трех, что согласуется с результатами других исследователей [15–17], однако требует осторожной интерпретации из-за ограниченного объема выборки. Также в последнее время прослеживается тенденция к увеличению этого критерия, что может стать предметом будущих исследований.

В рассмотренных нами клинических случаях особое внимание уделялось пациентам с двусторонним поражением зрительного нерва или рецидивирующими оптическими невритами, недостаточным восстановлением зрения после проведения пульс-терапии, больным с зафиксированным синдромом *area postrema*, а также пациентам с выраженным поражением спинного мозга по данным МРТ. Использование определения СЦВ весьма полезно в случаях неоднозначных данных нейровизуализации [18], когда наряду с типичным для РС поражением вещества головного мозга описывают протяженные очаги в спинном мозге, которые на самом деле могут представлять собой не один очаг, а несколько очагов, слившихся воедино, что можно заметить только при кропотливом сопоставлении данных МРТ разной давности.

Возможным ограничением нашего исследования является небольшой объем выборки, что связано с трудностями набора пациентов с орфанной патологией. Хотя предварительные результаты позволяют предположить, что отсутствие или малое число очагов с СЦВ может служить вспомогательным дифференциально-диагностическим критерием, малая численность групп не позволяет исключить влияние случайных факторов и требует дальнейшей валидации на более крупной когорте.

Заключение. В ходе диагностического поиска у пациентов с ЗСОНМ отсутствие или малое число очагов с СЦВ может быть вспомогательным дифференциально-диагностическим критерием, позволяющим в максимально быстрые сроки уточнить диагноз, определить тактику ведения и назначить оптимальную патогенетическую терапию. В нашем небольшом исследовании данный метод позволил окончательно верифицировать диагноз РС у пяти пациентов, серонегативного ЗСОНМ — у одного пациента и начать патогенетическую терапию. Полученные данные подтверждают актуальность более широкого применения СЦВ и его количественной оценки для постановки диагноза в условиях реальной клинической практики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.

2. 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.
3. 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.
4. Jacob A, Hutchinson M, Elson L, et al. Does natalizumab therapy worsen neuromyelitis optica? *Neurology*. 2012 Sep 4;79(10):1065-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826845fe. Epub 2012 Aug 22.
5. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol*. 2004 Apr;55(4):458-68. doi: 10.1002/ana.20016
6. Ontaneda D, Sati P, Raza P, et al; North American Imaging in MS Cooperative. Central vein sign: A diagnostic biomarker in multiple sclerosis (CAVS-MS) study protocol for a prospective multicenter trial. *Neuroimage Clin*. 2021;32:102834. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102834. Epub 2021 Sep 23.
7. Cagol A, Cortese R, Barakovic M, et al; MAGNIMS Study Group. Diagnostic Performance of Cortical Lesions and the Central Vein Sign in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2024 Feb 1;81(2):143-53. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.4737
8. Sinnecker T, Dörr J, Pfueller CF, et al. Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology*. 2012 Aug 14;79(7):708-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182648bc8. Epub 2012 Aug 1.
9. Kister I, Herbert J, Zhou Y, Ge Y. Ultrahigh-Field MR (7 T) Imaging of Brain Lesions in Neuromyelitis Optica. *Mult Scler Int*. 2013;2013:398259. doi: 10.1155/2013/398259. Epub 2013 Jan 27.
10. Cortese R, Magnolay L, Tur C, et al. Value of the central vein sign at 3T to differentiate MS from seropositive NMOSD. *Neurology*. 2018 Apr 3;90(14):e1183-e1190. doi: 10.1212/WNL.0000000000005256. Epub 2018 Mar 7.
11. 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 MSh, Voskresenskaya ON. The central vein sign in the diagnosis of multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):14-8. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-14-18 (In Russ.)].
12. Белов СЕ, Бойко АН. Симптом центральной вены в дифференциальной диагностике рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(Прил. 1):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. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1S):29-32. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1S-29-32 (In Russ.)].
13. 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.
14. 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
15. Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, et al; MAGNIMS Study Group. Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019 Dec 1;76(12):1446-56. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2478. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2020 Aug 1;77(8):1040. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1700
16. Maggi P, Fartaria MJ, Jorge J, et al. CVSnet: A machine learning approach for automated central vein sign assessment in multiple sclerosis. *NMR Biomed*. 2020 May;33(5):e4283. doi: 10.1002/nbm.4283. Epub 2020 Mar 3.
17. Tan IL, van Schijndel RA, Pouwels PJ, et al. MR venography of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Jun-Jul;21(6):1039-42.
18. Белов СЕ, Губский ИЛ, Лелюк ВГ, Бойко АН. Использование симптома центральной вены для дифференциальной диагностики демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2021;23(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;23(3):131-6 (In Russ.)].

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

11.06.2025 / 03.08.2025 / 04.08.2025

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.

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

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

Тония Г.Т. <https://orcid.org/0009-0003-3973-5362>

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

Эффективность препарата Лаеннек в комбинированной терапии астенических депрессий в клинической практике

Петелин Д.С.¹, Глазачев О.С.¹, Диброва Е.А.², Дудник Е.Н.¹,

Луцкая Д.А.¹, Оплатчикова М.А.¹, Семин С.А.¹, Сорокина О.Ю.¹, Волеель Б.А.^{1,3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова, Москва; ³ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

¹Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 123022, Москва, Краснопresненская наб., 12; ³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Расстройства депрессивного спектра остаются одной из наиболее значимых проблем современной клинической медицины. Несмотря на обилие доступных методов лечения, существенная часть пациентов не достигают полной ремиссии, что негативно сказывается на их прогнозе.

Цель исследования — оценка антидепрессивных, противоастенических и прокогнитивных эффектов гидролизата плаценты человека (ГПЧ) Лаеннек при его присоединении к базисной психофармакотерапии у пациентов с монополярной депрессией.

Материал и методы. Исследование выполнено на базе Клиники психосоматической медицины Сеченовского Университета. В него включались пациенты с верифицированным диагнозом монополярной депрессии и показаниями для назначения ГПЧ Лаеннек (стеатогепатит, рецидивирующий герпес, атопический дерматит). Выборка составила 60 пациентов. Пациенты рандомизированы в две группы по 30 человек (активная и контрольная группы). В обеих группах назначалась антидепрессивная терапия в соответствии с действующими рекомендациями Минздрава России. Пациенты в активной группе получали также курс инфузий ГПЧ Лаеннек, а в контрольной группе — курс внутривенной имитации данного препарата. Оценка состояния пациентов проводилась до начала терапии, спустя 4 и 12 нед после начала терапии с использованием психометрических шкал MADRS, MFI-20, DSST и ЮСЭФО.

Результаты. В обеих группах была выявлена положительная динамика по всем изучаемым шкалам спустя как 4, так и 12 нед после начала терапии. При этом значимые различия по антидепрессивному эффекту между группами были зарегистрированы лишь через 12 нед терапии ($11,2 \pm 1,6$ против $11,5 \pm 1,9$ через 4 нед и $5,6 \pm 0,9$ против $10,6 \pm 1,0$ через 12 нед; $p < 0,05$). Аналогичные результаты получены и в отношении выраженности симптомов астении ($48,1 \pm 3,67$ против $53,0 \pm 3,54$ на 4-й неделе и $33,5 \pm 2,61$ против $51,7 \pm 3,29$ на 12-й неделе; $p < 0,05$). Индикаторы когнитивного функционирования также претерпевали несколько большее улучшение в активной группе по обоим шкалам — DSST и ЮСЭФО.

Заключение. Добавление к базисной антидепрессивной терапии ГПЧ Лаеннек приводит к развитию отсроченного, но значимого антидепрессивного, антиастенического и прокогнитивного эффекта на фоне значимой позитивной динамики клинико-лабораторной симптоматики заболеваний, являющихся показанием для применения препарата (стеатогепатит, атопический дерматит, рецидивирующий герпес).

Ключевые слова: ГПЧ Лаеннек; депрессия; астения; когнитивные нарушения; нейровоспаление.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Петелин; petelinhomel@yandex.ru

Для цитирования: Петелин ДС, Глазачев ОС, Диброва ЕА, Дудник ЕН, Луцкая ДА, Оплатчикова МА, Семин СА, Сорокина ОЮ, Волеель БА. Эффективность препарата Лаеннек в комбинированной терапии астенических депрессий в клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):69–77. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-69-77>

The efficacy of Laennec in combination therapy of asthenic depressions in clinical practice

Petelin D.S.¹, Glazachev O.S.¹, Dibrova E.A.², Dudnik E.N.¹,

Lutskeya D.A.¹, Oplatchikova M.A.¹, Semin S.A.¹, Sorokina O.Yu.¹, Volel B.A.^{1,3}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ²V. P. Filatov International Foundation for the Development of Biomedical Technologies, Moscow; ³Mental Health Research Center, Moscow

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119048, Russia; ²12, Krasnopresnenskaya Emb., Moscow 123022, Russia; ³34, Kashirskoye Sh., Moscow 115522, Russia

Depressive spectrum disorders remain one of the most significant problems in modern clinical medicine. Despite the abundance of available treatment methods, a significant proportion of patients do not achieve complete remission, which negatively affects their prognosis.

Objective: to evaluate the antidepressant, anti-asthenic and pro-cognitive effects of Laennec human placenta hydrolysate (hPH) when added to basic psychopharmacotherapy in patients with monopolar depression.

Material and methods. The study was conducted at the Clinic of Psychosomatic Medicine at Sechenov University. It included patients with a verified diagnosis of monopolar depression and indications for the prescription of Laennec hPH (steatohepatitis, recurrent herpes, atopic der-

matitis). The sample consisted of 60 patients. Patients were randomised into two groups of 30 people (active and control groups). Both groups received antidepressant therapy in accordance with the current recommendations of the Ministry of Health of Russia. Patients in the active group also received a course of Laennec hPH infusions, while those in the control group received a course of intravenous sham of this drug. The patients' condition was assessed before the start of therapy and 4 and 12 weeks after the start of therapy using the MADRS, MFI-20, DSST and USEFO psychometric scales.

Results. Both groups showed positive dynamics on all scales studied after 4 and 12 weeks of therapy. However, significant differences in antidepressant effect between the groups were recorded only after 12 weeks of therapy (11.2 ± 1.6 vs. 11.5 ± 1.9 after 4 weeks and 5.6 ± 0.9 vs. 10.6 ± 1.0 after 12 weeks; $p < 0.05$). Similar results were obtained with regard to the severity of asthenia symptoms (48.1 ± 3.67 vs. 53.0 ± 3.54 at week 4 and 33.5 ± 2.61 vs. 51.7 ± 3.29 at week 12; $p < 0.05$). Cognitive functioning indicators also showed a slightly greater improvement in the active group on both scales — DSST and USEFO.

Conclusion. The addition of Laennec hPH to basic antidepressant therapy leads to the development of a delayed but significant antidepressant, antiasthenic and pro-cognitive effect against the background of significant positive dynamics in the clinical and laboratory symptoms of diseases that are indications for the use of the drug (steatohepatitis, atopic dermatitis, recurrent herpes).

Keywords: hPH Laennec; depression; asthenia; cognitive impairment; neuroinflammation.

Contact: Dmitry Sergeevich Petelin; petelinhome1@yandex.ru

For citation: Petelin DS, Glazachev OS, Dibrova EA, Dudnik EN, Lutsкая DA, Oplatchikova MA, Semin SA, Sorokina OYu, Volel BA. The efficacy of Laennec in combination therapy of asthenic depressions in clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(4):69–77 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-69-77>

Депрессия является одной из наиболее значимых проблем современной медицины, что связано с ее высокой распространенностью, отрицательным влиянием на трудоспособность, прогноз большинства соматических и неврологических заболеваний, а также с выраженным повышением суицидального риска [1–3]. В эпидемиологических исследованиях показано, что в течение года развернутый депрессивный эпизод переносит от 3,8 до 6% населения земного шара, что соотносится приблизительно с 300–450 млн пациентов [4]. По данным Всемирной организации здравоохранения, депрессия считается второй по тяжести бремени болезни (выраженной в коэффициенте Disability Adjusted Life Years, DALY) нозологией [5]. В широком спектре исследований было также показано, что нелеченная депрессия ассоциирована со значимым ухудшением прогноза большинства хронических инфекционных заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых, а также неврологических [1, 6].

В настоящее время доступно большое количество подходов к терапии депрессивного эпизода, первое место по значимости и частоте применения из которых безусловно занимает психофармакотерапия. Однако даже на фоне адекватно подобранной психофармакотерапии, в том числе комбинированной (использование двух антидепрессантов, комбинирование антидепрессантов с атипичными антипсихотиками или нормотимиками), примерно у 30% пациентов отмечаются явления резистентности [7]. Во многом этот факт связан с тем, что существующая психофармакотерапия действует преимущественно на моноаминовые нейромедиаторные системы и практически не влияет на другие клинически и нейробиологически значимые соединения — цитокины, нейростероиды, нейропептиды и др. [8]. В том числе вне фокуса воздействия конвенциональной психофармакотерапии за редким исключением остается нейрональное микровоспаление.

Исследования последних десятилетий убедительно свидетельствуют в пользу того, что микровоспаление является важнейшим патогенетическим звеном формирования как расстройств депрессивного спектра, так и астенических, а также когнитивных нарушений (КН) [9–11]. В связи

с этим изучение эффективности препаратов с центральным селективным противовоспалительным действием в комбинации с конвенциональными антидепрессантами имеет большое клиническое и фундаментальное значение.

Одним из возможных кандидатов на роль эффективного иммуномодулятора центрального действия является гидролизат плаценты человека (ГПЧ) Лаеннек. Текущая доказательная база и официальные показания для использования данного лекарственного препарата свидетельствуют о его эффективности при курсовом применении как в комплексном лечении и реабилитации, так и в виде монотерапии таких заболеваний, как стеатогепатит (метаболически ассоциированная болезнь печени), атопический дерматит и рецидивирующий герпес [12–15]. Известны отдельные исследования, результаты которых свидетельствуют о позитивном влиянии курса внутривенных инфузий ГПЧ Лаеннек в качестве монотерапии на уровень физической и психомоторной работоспособности, субъективное восприятие качества жизни, уровень тревожности, вегетативный статус у пациентов с выраженной астенией, верифицированным диагнозом «синдром хронической усталости», мультиморбидных пожилых пациентов [16, 17]. Об эффективности ГПЧ Лаеннек в отношении клинически верифицированных психиатрических диагнозов, развивающихся на фоне хронических заболеваний, которые являются основанием/показанием для применения препарата, практически ничего не известно.

Цель исследования — изучение эффективности ГПЧ Лаеннек в отношении депрессивной и астенической симптоматики, КН при применении препарата по показаниям в реальной клинической практике.

Материал и методы. Настоящее исследование выполнено в период с января по декабрь 2024 г. на базе Клиники психосоматической медицины Университетской клинической больницы №3 Клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

В выборку были включены 60 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет, проходящих стационарное лечение в психотерапевтическом отделении УКБ №3 с депрессивными расстройствами в рамках следующих нозологий: единичный

депрессивный эпизод (F32), рекуррентное депрессивное расстройство (F33), дистимия (F34.1), сопровождающиеся наличием клинически значимого астенического синдрома и мягкой когнитивной дисфункции, а также имеющих сопутствующие установленные диагнозы, являющиеся показанием для назначения ГПЧ Лаеннек в соответствии с инструкцией: стеатогепатит (K70, K76), атопический дерматит (L20) или хронический рецидивирующий герпес (B00).

Критерии включения:

1. Добровольное информированное согласие.
2. Возраст от 18 до 75 лет.
3. Клинически установленный диагноз актуального стеатогепатита (алкогольного, метаболического или смешанного генеза; K70; K71; K73; K76.0), обострение хронического рецидивирующего герпеса (B00) или актуальный атопический дерматит среднетяжелого или тяжелого течения (L20.8).
4. Сопутствующий диагноз единичного депрессивного эпизода (F32), депрессивного эпизода в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (F33) или дистимии (F34).
5. Наличие у пациента сопутствующей клинически значимой астении, определяемой как результат по Субъективной шкале оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) более 30 баллов.
6. Наличие у пациента сопутствующих КН (результат по подшкале концентрации или подшкале устойчивости внимания теста ЮСЭФО более 2 баллов).

Критерии исключения:

1. Расстройства биполярного спектра.
2. Резистентная депрессия (два или более адекватных по длительности и дозам курса антидепрессивной терапии данного эпизода без ответа на терапию).
3. Наличие суицидальных мыслей и/или суицидального поведения.
4. Наличие выраженной коморбидной психической или соматической патологии, мешающей включению в исследование.
5. Получение длительной противовоспалительной, иммуносупрессивной или гормональной терапии.
6. Выраженная патология венозного русла, препятствующая проведению длительной инфузионной терапии.
7. Зарегистрированная аллергическая реакция на Лаеннек или гиперчувствительность.
8. Зарегистрированная поливалентная аллергия на лекарственные препараты.
9. Беременность или период лактации.

Перед началом исследования все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, протокол № 15-24.

После оценки соответствия критериям включения пациенты случайным образом рандомизировались в две группы. Все испытуемые, вне зависимости от группы включения и наличия сопутствующей патологии, получали антидепрессивную терапию препаратами первой линии (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, мультимодальные антидепрессанты) в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава России по терапии депрессивного эпизода (Клинические рекомендации «Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство», 2021). Выбор конкретных препаратов и доз осуществлялся лечащим врачом, который не был осведомлен о результатах распределения пациентов по группам.

Испытуемым из активной группы в дополнение к антидепрессивной терапии ежедневно осуществлялось введение 10 мл (560 мг гидролизата плаценты) препарата Лаеннек (5 ампул), который был растворен в 250 мл физиологического раствора и введен через локтевую вену в течение 1,5–2 ч. Для пациентов с коморбидной гепатологической и дерматологической патологией курс лечения ГПЧ Лаеннек составил 2 нед (14 инъекций) и 10 дней (10 инъекций) соответственно.

Испытуемые из контрольной группы в дополнение к антидепрессивной терапии получали внутривенные инфузии раствора, имитирующего ГПЧ Лаеннек (с идентичным цветом раствора, его объемом, временем и местом введения), ежедневно в течение 14 или 10 дней (в зависимости от наличия коморбидного соматического диагноза). После курса стационарного лечения и внутривенных инъекций все пациенты переводились на поддерживающую антидепрессивную терапию в амбулаторном режиме.

Оценка психоэмоционального и когнитивного статуса пациентов осуществлялась до начала терапии (визит 1), через 4 нед от начала курса инфузионной терапии (визит 2) и спустя 12 нед после начала курса инфузионной терапии (визит 3). Использовались следующие психометрические инструменты:

- Шкала депрессии Монтгомери–Асберг (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS);
- Субъективная шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20);
- Тест оценки внимания ЮСЭФО;
- Тест на замещение цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test, DSST).

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере при помощи программы Excel и IBM SPSS Statistics ver. 26. Степень нормальности распределения оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Нормально распределенные примеры оценивались при помощи t-критерия Стьюдента (или точного критерия Фишера), для сравнения ненормально распределенных переменных использовался тест Манна–Уитни. Категориальные переменные сравнивались при помощи критерия χ^2 через таблицы сопряженности.

Для оценки и межгруппового сравнения динамики показателей рассчитывали взвешенную разницу значения показателя на 4-й или 12-й неделе обследования и исходного значения — дельту (Δ) по формуле:

$$\Delta M = \frac{M_2 - M_1}{M_1} \times 100\%,$$

где M_1 — исходное значение показателя, а M_2 — значение в динамике. Данные представлены в процентах по отношению к исходным. Различия между группами считались значимыми при $p < 0,05$.

Итоговую выборку составили 60 пациентов (30 в активной группе и 30 в контрольной группе). Основные социодемографические параметры представлены в табл. 1.

Клиническая характеристика депрессивных состояний в настоящей выборке представлена в табл. 2.

В обеих группах антидепрессивная терапия была представлена сопоставимым набором препаратов из классов селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина и мультимодальных антидепрессантов,

различие распределения между группами не было значимым ($p=0,386$).

Результаты. Отмечено положительное влияние ГПЧ Лаеннек на симптомы депрессии. В табл. 3 представлены данные о выраженности как депрессии в целом по шкале MADRS, так и отдельных вопросов (подшкал) этой шкалы на момент включения в исследование и в процессе терапии в активной и контрольной группах.

Депрессии в активной и контрольной группах были сопоставимы и психопатологически, и по формальному уровню тяжести. В обеих группах суммарный балл превышал пороговое значение для клинически очерченной депрессии (15 баллов). Депрессии в активной группе были чуть более тяжелыми, однако лишь на уровне тенденции ($p=0,055$). В соответствии с критериями включения наиболее выраженными были баллы по подшкалам субъективно и объективно определяемого снижения настроения, КН и утомляемости.

После курса комбинированной терапии ГПЧ Лаеннек и антидепрессантами при оценке спустя 4 нед было выявлено значимое улучшение состояния пациентов и снижение выраженности как депрессии в целом, так и значений большинства подшкал шкалы MADRS. Общее значение шкалы MADRS снизилось с 26,44 до 11,19, что указывает на достижение терапевтического ответа большей частью пациентов в этой группе.

При оценке спустя 12 нед было выявлено, что выраженность депрессии у пациентов в активной группе продолжала уменьшаться. Было достигнуто выраженное снижение тяжести депрессии с достижением минимального балла — $5,60 \pm 0,90$. Особенно выражено в долгосрочной перспективе улучшились такие параметры, как субъективно и объективно выявляемая подавленность, нарушения концентрации внимания, болезненное бесчувствие и пессимистические мысли.

В контрольной группе спустя 4 нед также была достигнута существенная положительная динамика как в целом, так и в отношении отдельных симптомов. Снижение общего балла с $22,6 \pm 1,3$ до $11,5 \pm 1,9$ также свидетельствует о достижении терапевтического ответа. Однако спустя 12 нед была зарегистрирована противоположная активной группе тенденция — улучшение психического состояния оказалось стабильным, однако дальнейшего улучшения не произошло,

Таблица 1. Основные социодемографические параметры в группах сравнения

Table 1. Main sociodemographic parameters in comparison groups

Социодемографический параметр	Контроль (n=30)	Активная группа (n=30)	Значение p
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	41,2 $\pm$ 7,2	39,3 $\pm$ 8,4	0,468
Пол, n (%): мужской женский	10 (36) 20 (64)	9 (34) 21 (66)	0,896
Образование, n (%): среднее и среднее специальное неоконченное высшее оконченное высшее два и более высших или ученая степень	7 (23) 10 (33) 12 (39) 1 (5)	8 (26) 11 (36) 10 (33) 1 (5)	0,117
Трудовой статус, n (%): работает учится не работает на пенсии	17 (55) 2 (8) 10 (33) 1 (4)	16 (53) 1 (4) 11 (35) 2 (8)	0,213
Семейный статус, n (%): в браке (включая гражданский) овдовел(а) в разводе никогда не состоял(а) в браке	18 (60) 0 2 (7) 10 (33)	17 (56) 1 (5) 3 (10) 9 (30)	0,451
Наличие инвалидности, n (%): да нет	0 30 (100)	0 30 (100)	0,987

Таблица 2. Основные клинические характеристики депрессий в группах сравнения

Table 2. Main characteristics of depression in comparison groups

Характеристика	Контроль	Активная группа	p
Диагноз по МКБ-10, n (%): депрессивный эпизод (F32) рекуррентное депрессивное расстройство (F33) дистимия (F34.1)	6 (20) 18 (60) 6 (20)	7 (23,3) 19 (63,3) 4 (13,3)	0,652
Длительность течения заболевания, годы, $M \pm \sigma$	13,4 $\pm$ 4,5	15,2 $\pm$ 3,9	0,365
Среднее число депрессивных эпизодов (для рекуррентных пациентов), Me [25-й; 75-й перцентили]	4 [3; 6]	5 [3; 8]	0,087
Длительность течения настоящего эпизода, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [7; 15]	10 [7; 18]	0,112

Примечание. МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

статистическое отличие было не значимо. Как формальная тяжесть депрессии, так и выраженность отдельных симптомов оставались без значимой динамики.

При сравнении между группами спустя 4 нед после начала терапии не было выявлено сколько-нибудь значимых различий. При сравнении же данных активной и контрольной групп спустя 12 нед выявлено наличие значимого, но отложенного превосходства ГПЧ Лаеннек над плацебо в комплексной терапии депрессий. К моменту завершения исследования средняя тяжесть депрессии в активной группе была меньше в среднем на 5–6 баллов по шкале MADRS, кроме того, была установлена значимо меньшая тяжесть депрессии по таким параметрам, как объективно выявляемая подавленность, чувство внутреннего напряжения, нарушения концентрации внимания и болезненное бесчувствие. При этом наиболее заметным был клинический эффект в отношении нарушений концентрации внимания.

Следующим клинически значимым параметром в рамках нашего исследования выступила астения согласно данным шкалы MFI-20 (табл. 4). В обеих группах общий балл выраженности субъективной оценки астении превышал пороговое значение (30 баллов), которое необходимо для установления астенического синдрома. В активной и контрольной группах на момент включения в исследование астенические проявления были сопоставимы по субшкалам (пониженная активность, снижение мотивации и психической астении), однако по субшкалам (общая астения и физическая астения) значимо различались — тяжесть выраженности этих проявлений в активной группе была несколько выше.

Данное отличие можно не рассматривать в качестве значимого недостатка исследования, так как более выраженная астения регистрировалась в активной группе. Также различался общий балл субъективных астенических проявлений, который в активной группе в среднем был гораздо выше (77,1), чем в контрольной группе (66,8), и, соответственно, выраженность астенических проявлений у пациентов активной группы была несколько выше.

После курса комбинированной терапии ГПЧ Лаеннек и антидепрессантами при оценке через 4 нед было выявлено значимое снижение выраженности общих субъективных астенических проявлений с 77,11 до 48,07. Также стоит отметить, что тяжесть астенического синдрома значимо снизилась по всем субшкалам, что подтверждает эффективность проводимой терапии как клинически, так и субъективно.

При оценке спустя 12 нед было выявлено, что выраженность астенических проявлений у пациентов в активной группе продолжила достоверно уменьшаться. Было достигнуто выраженное снижение общего балла астении с достижением минимального балла — 33,52 (пороговый балл установки астенического синдрома — 30), что соответствует почти полной редукции астенического синдрома. По всем субшкалам также достигнуто значимое снижение выраженности астенической симптоматики.

После курса терапии антидепрессантами в контрольной группе при оценке спустя 4 нед было выявлено значимое снижение выраженности общих субъективных астенических проявлений, в среднем с 66,81 до 53,03. Тяжесть астенического синдрома значимо снизилась по всем субшкалам, что указывает на наличие терапевтического ответа у большей части пациентов в этой группе. Однако спустя 12 нед дальнейшего значимого снижения выраженности астенических проявлений как в общем (с минимальным баллом 51,65), так и по всем субшкалам зарегистрировано не было.

При сравнении групп спустя 4 нед после начала терапии не было выявлено сколько-нибудь значимых различий

Таблица 3.

Динамика значений индикатора депрессии по шкале MADRS в группах сравнения, $M \pm \sigma$

Table 3.

Dynamics of the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS) scores in comparison groups, $M \pm \sigma$

Показатель	Группа	Исходно (1)	Через 4 нед (2)	Через 12 нед (3)	Δ_{1-2}	Δ_{1-3}
Сумма баллов	A	26,4±1,39	11,2±1,60*	5,60±0,90**	-75,9±99,6	-78,1±16,3
	K	22,6±1,3	11,5±1,9*	10,6±1,00	-52,9±30,0	-50,3±34,9* ^Δ
Наблюдаемая печаль	A	3,44±0,18	1,37±0,23*	0,26±0,08**	-63,0±28,1	-90,6±16,6* ^Δ
	K	3,13±0,18	1,16±0,28*	1,00±0,18	-67,5±36,1	-68,1±37,9* ^Δ
Печаль со слов пациента	A	3,74±0,24	1,67±0,26*	0,41±0,15**	-55,3±31,8	-87,4±25,1* ^Δ
	K	3,26±0,24	1,26±0,30*	0,9±0,21	-64,2±39,3	-69,7±47,8
Внутреннее напряжение	A	2,41±0,25	1,04±0,20*	0,89±0,15	-52,4±47,6	-62,2±35,7* ^Δ
	K	2,65±0,18	1,55±0,21*	1,45±0,17	-41,2±46,4	-35,6±72,6
Недостаточный сон	A	2,74±0,26*	1,26±0,20*	0,78±0,15	-49,0±48,6	-64,3±43,3* ^Δ
	K	1,9±0,19*	1,32±0,17*	1,23±0,15	-31,5±53,1	-33,9±64,8* ^Δ
Сниженный аппетит	A	1,48±0,24	0,89±0,19	0,74±0,16	-38,8±62,4	-55,0±51,9* ^Δ
	K	1,74±0,23	0,90±0,19*	0,90±0,16	-53,5±50,1	-58,3±36,9
Трудности с концентрацией	A	3,26±0,16	1,41±0,25*	0,59±0,19**	-56,7±37,7	-83,5±26,5* ^Δ
	K	2,90±0,20	1,65±0,22*	1,90±0,19	-43,1±34,7* ^Δ	-32,0±37,5* ^Δ
Апатия	A	3,74±0,19*	1,19±0,23*	1,04±0,18	-66,7±34,4	-71,5±22,4* ^Δ
	K	2,84±0,22*	1,45±0,30*	1,32±0,17	-57,3±40,8	-48,4±42,9* ^Δ
Утрата способности чувствовать	A	2,81±0,26	1,26±0,25*	0,37±0,10**	-52,2±40,8	-88,3±17,6* ^Δ
	K	2,55±0,25	1,19±0,26*	1,03±0,18	-55,8±43,5	-44,7±88,7* ^Δ
Пессимистические мысли	A	2,41±0,26*	1,00±0,16*	0,44±0,13**	-54,5±46,0	-81,5±24,1* ^Δ
	K	1,35±0,20*	1,06±0,29	0,74±0,17	-38,9±83,2	-66,7±41,8* ^Δ
Суицидальные мысли	A	0,41±0,17	0,11±0,08	0,04±0,03	-67,0±81,6	-83,0±40,8* ^Δ
	K	0,29±0,10	0±0*	0,10±0,07	-100±0,00	-100±0,00

Примечание. Здесь и в табл. 4–6: А — активная группа; К — контрольная группа; * — значимость межгрупповых различий при $p < 0,05$ на одном этапе исследования; ** — значимость различий при $p < 0,05$ в одной группе по отношению к исходным значениям, ** — значимость различий при $p < 0,05$ в одной группе по отношению к значениям на 4-й неделе исследования; *^Δ — значимость межгрупповых различий дельта при $p < 0,05$; *^Δ — значимость различий дельта в границах одной группы при $p < 0,05$.

между активной и контрольной группами по какому-либо из параметров шкалы MFI-20.

При сравнении активной и контрольной групп спустя 12 нед выявляется значимое превосходство активной группы над контрольной. К моменту завершения исследования тяжесть проявления астенической симптоматики в активной группе была в среднем меньше на 18–20 баллов (несмотря на более выраженную астеническую симптоматику на момент включения в исследование по шкале MFI-20), также установлена меньшая тяжесть астенических проявлений по таким параметрам, как пониженная активность, снижение мотивации и психическая астения. Наиболее заметным был клинический эффект в от-

ношении индикаторов физической и общей астении, которые на момент включения в исследование были значительно выше в активной группе.

Наличие различий по шкале MFI-20 в отсутствие динамики по подшкале утомляемости MADRS наводит на еще одно соображение: вероятно, результаты нашего исследования доказывают наличие у ГПЧ Лаеннек определенного противоастенического действия, которое не зависит от антидепрессивного эффекта.

Последним из клинически значимых параметров выступила когнитивная дисфункция, для измерения которой использовалась пара шкал — ЮСЭФО и DSST. Данные по этим шкалам представлены аналогичным образом в табл. 5 и 6 соответственно.

В активной и контрольной группах на момент включения в исследование отмечались КН по обоим показателям шкалы ЮСЭФО — «Низкий уровень концентрации внимания» и «Низкий уровень устойчивости внимания».

После курса комбинированной терапии ГПЧ Лаеннек и антидепрессантами выявлено улучшение уровня концентрации и устойчивости внимания. По окончании исследования (12-я неделя) при повторной оценке дальнейшей позитивной динамики не выявлено.

В контрольной группе после курса терапии антидепрессантами, в отличие от активной группы, не выявлено значимого улучшения уровня концентрации и устойчивости внимания. По окончании исследования, аналогично активной группе, значимых изменений выявлено не было.

При сравнении групп через 4 нед различия были лишь на уровне тенденций, но спустя 12 нед выявлено значимое превосходство активной группы над контрольной по субшкалам «Уровень концентрации внимания» и «Уровень устойчивости внимания». Указанные данные могут свидетельствовать о наличии у ГПЧ Лаеннек отложенного благоприятного воздействия на функцию внимания по сравнению с контрольной группой. Данный факт может опосредованно указывать на наличие у Лаеннека прокогнитивного эффекта, который реализуется в краткосрочной перспективе и затем незначительно нарастает.

Полученные при применении шкалы ЮСЭФО данные относительно позитивной динамики показателей зрительного внимания нашли частичное подтверждение при использовании шкалы DSST (см. табл. 6),

Таблица 4. Динамика значений субъективной оценки астении по шкале MFI-20 в группах сравнения, $M \pm \sigma$

Table 4. Dynamics of subjective assessment values of asthenia according to the MFI-20 scale in comparison groups, $M \pm \sigma$

Показатель	Группа	Исходно (1)	Через 4 нед (2)	Через 12 нед (3)	Δ_{1-2}	Δ_{1-3}
Общий балл	A	77,1 $\pm$ 1,94	48,1 $\pm$ 3,67*	33,5 $\pm$ 2,61**	-38,5 $\pm$ 20,6	-56,9 $\pm$ 14,8** Δ
	K	66,8 $\pm$ 2,98*	53,0 $\pm$ 3,54*	51,7 $\pm$ 3,29	-21,3 $\pm$ 19,6** Δ	-21,4 $\pm$ 22,7** Δ
Общая астения	A	16,3 $\pm$ 0,50	9,59 $\pm$ 0,78*	6,63 $\pm$ 0,54**	-41,6 $\pm$ 20,8	-59,5 $\pm$ 14,4** Δ
	K	13,8 $\pm$ 0,72*	11,2 $\pm$ 0,26*	11,8 $\pm$ 1,07	-17,2 $\pm$ 24,2** Δ	-11,8 $\pm$ 40,8** Δ
Пониженная активность	A	16,6 $\pm$ 0,53	10,2 $\pm$ 0,94*	7,04 $\pm$ 0,68*	-39,6 $\pm$ 25,4	-58,1 $\pm$ 17,4** Δ
	K	14,5 $\pm$ 0,72	11,6 $\pm$ 0,83*	10,8 $\pm$ 0,79	-20,3 $\pm$ 21,0** Δ	-22,8 $\pm$ 29,9** Δ
Снижение мотивации	A	14,6 $\pm$ 0,49	9,93 $\pm$ 0,72*	7,04 $\pm$ 0,54*	-31,9 $\pm$ 23,0	-51,2 $\pm$ 18,7** Δ
	K	13,3 $\pm$ 0,67	10,2 $\pm$ 0,73*	9,68 $\pm$ 0,69	-24,6 $\pm$ 20,7	-25,3 $\pm$ 26,4** Δ
Физическая астения	A	15,6 $\pm$ 0,51	9,59 $\pm$ 0,68*	6,41 $\pm$ 0,49*	-38,9 $\pm$ 19,1	-58,9 $\pm$ 14,8** Δ
	K	13,0 $\pm$ 0,65*	11,1 $\pm$ 0,78*	10,5 $\pm$ 0,81	-13,0 $\pm$ 29,9** Δ	-17,7 $\pm$ 29,9** Δ
Психическая астения	A	13,9 $\pm$ 0,65	8,81 $\pm$ 0,78*	6,41 $\pm$ 0,61*	-35,1 $\pm$ 27,9	-52,7 $\pm$ 21,2** Δ
	K	12,5 $\pm$ 0,57	9,03 $\pm$ 0,75*	8,97 $\pm$ 0,61	-27,9 $\pm$ 24,6	-26,4 $\pm$ 27,8** Δ

Таблица 5. Динамика баллов по шкале ЮСЭФО в группах сравнения, $M \pm \sigma$

Table 5. Dynamics of scores on the USEFO scale in comparison groups, $M \pm \sigma$

Показатель	Группа	Исходно (1)	Через 4 нед (2)	Через 12 нед (3)	Δ_{1-2}	Δ_{1-3}
Уровень KB	A	10,8 $\pm$ 1,92	6,41 $\pm$ 1,16*	4,26 $\pm$ 0,89*	-14,4 $\pm$ 93,3	-48,6 $\pm$ 46,5** Δ
	K	12,4 $\pm$ 2,29	8,48 $\pm$ 1,45	9,68 $\pm$ 1,77*	-15,5 $\pm$ 52,3	-1,14 $\pm$ 5,66** Δ
Уровень UB	A	3,44 $\pm$ 0,65	2,07 $\pm$ 0,46*	1,59 $\pm$ 0,40*	-4,68 $\pm$ 17,3	-41,9 $\pm$ 56,5** Δ
	K	4,84 $\pm$ 1,12	3,09 $\pm$ 0,61	6,34 $\pm$ 2,23*	-14,3 $\pm$ 13,2	83,9 $\pm$ 2,34** Δ

Примечание. KB — концентрация внимания; UB — устойчивость внимания

Таблица 6. Динамика баллов по шкале DSST в группах сравнения, $M \pm \sigma$

Table 6. Dynamics of DSST scores in comparison groups, $M \pm \sigma$

Показатель	Группа	Исходно (1)	Через 4 нед (2)	Через 12 нед (3)	Δ_{1-2}	Δ_{1-3}
DSST	A	47,0 $\pm$ 3,03	47,7 $\pm$ 3,26	53,5 $\pm$ 3,03	4,08 $\pm$ 22,6	16,7 $\pm$ 20,9** Δ
	K	47,1 $\pm$ 3,17	51,3 $\pm$ 2,99	48,0 $\pm$ 3,26	9,41 $\pm$ 17,3	3,35 $\pm$ 21,9** Δ

согласно которой было установлено наличие отсроченного прокогнитивного действия ГПЧ Лаеннек на динамику показателей психической работоспособности и внимания. Так, спустя 4 нед после начала терапии различия между группами были статистически не значимы, значимо более выраженный прирост числа правильно указанных символов в активной группе был зарегистрирован спустя 12 нед от начала исследования.

Динамика ключевых параметров течения заболеваний, являющихся основным показанием для применения ГПЧ Лаеннек (размер печени и уровень трансаминаз для стеатогепатита, размер очагов поражения кожи для атопического дерматита и болевой синдром при рецидивирующем герпесе) также претерпели положительную динамику в активной, но не в контрольной группе. Детальный анализ данных параметров выходит за пределы тематики данной публикации и будет представлен в следующих статьях.

Обсуждение. Получены первые в доступной литературе данные об эффективности присоединения ГПЧ Лаеннек к терапии антидепрессантами у пациентов с клинически установленным диагнозом астенической депрессии. Установлено наличие у ГПЧ Лаеннек отложенного, но значимого антидепрессивного, противоастенического и прокогнитивного эффекта при использовании в комбинации с антидепрессивной терапией. С учетом профиля действия обсуждаемого препарата выявленные клинические эффекты можно связать с центральной иммуномодуляцией и редукцией нейронального микровоспаления.

В пользу данного объяснения могут быть приведены следующие аргументы. Во-первых, убедительно доказано, что повышенная активность маркеров нейровоспаления является значимым предиктором неполного ответа на конвенциональные антидепрессанты [18]. С другой стороны, накапливается убедительный массив данных о том, что иммуномодулирующая терапия может иметь самостоятельный антидепрессивный эффект, который был показан, в частности, у двух моноклональных антител — инфликсимаба и сирумаба [19].

Вместе с тем в объяснении нуждается отсроченный позитивный эффект ГПЧ Лаеннек, реализующийся

в значительно более медленной перспективе, нежели эффект от основных способов лечения депрессии — психотерапии, фармакотерапии, нелекарственных биологических методов терапии [20–26]. Вероятно, отсроченный эффект ГПЧ Лаеннек связан с постепенным улучшением нейротрофики, реализующимся вследствие противовоспалительного действия препарата. В этом аспекте результаты хорошо соотносятся с данными В.А. Максимова и соавт. [27], показавших благотворный эффект ГПЧ Лаеннек на иммунный ответ и общее состояние пациентов с COVID-19.

Кроме того, хотя эта гипотеза и не тестировалась напрямую в настоящем исследовании, ассоциация между воспалением и антидепрессивным эффектом Лаеннека может быть также объяснена посредством кинурениновых механизмов. Согласно имеющимся данным, нейрональное воспаление ассоциировано со смещением метаболизма триптофана из серотонинового пути в кинурениновый путь, следствием чего становится как сокращение доступного серотонина, так и накопление нейротоксичных метаболитов кинуренинового пути [28]. Как показано в работе D.F. Swaab и соавт. [29], накопление нейротоксичных кинуренинов может быть одним из ключевых механизмов прогрессирования аффективных расстройств и развития после нескольких эпизодов резистентности к антидепрессивной терапии и КН.

Ограничения исследования: исследование выполнено на выборке пациентов с депрессиями астенической структуры, преимущественно умеренной тяжести, что не позволяет генерализовать полученные результаты на пациентов с депрессиями в целом.

Заключение. В рамках настоящего исследования на модели астенических депрессий с КН была верифицирована эффективность ГПЧ Лаеннек в аугментации конвенциональной антидепрессивной терапии. Полученные результаты подтверждают вклад дисфункционального иммунного ответа в патогенез аффективных и астенических расстройств, а также обеспечивают перспективы для дальнейшего клинического тестирования и внедрения в психоневрологическую практику иммуномодулирующих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Романов ДВ, Петелин ДС, Волель БА. Депрессии в неврологической практике. *Медицинский Совет*. 2018;(1):38–45. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-38-45 [Romanov DV, Petelin DS, Volel BA. Depression in neurological practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(1):38–45. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-38-45 (In Russ.)].
2. Волель БА, Трошина ДВ. Соматизированная депрессия с когнитивными нарушениями у пациентки с артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(4):60–4. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-60-64 [Volel BA, Troshina DV. Somatic depression with cognitive impairment in a female patient with hypertension. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika*. 2017;9(4):60–4. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-60-64 (In Russ.)].
3. Zhang Y, Jia X, Yang Y, et al. Change in the global burden of depression from 1990–2019 and its prediction for 2030. *J Psychiatr Res*. 2024 Oct;178:16–22. doi: 10.1016/j.jpsychires.2024.07.054. Epub 2024 Aug 2.
4. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*. 2011 Jul 26;9:90. doi: 10.1186/1741-7015-9-90
5. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med*. 2013 Nov;10(11):e1001547. doi: 10.1371/journal.pmed.1001547. Epub 2013 Nov 5.
6. Волель БА, Трошина ДВ, Фомичева АВ и др. Влияние психических расстройств на приверженность терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(6):530–8. doi: 10.17116/kardio202013061530 [Volel BA, Troshina DV, Fomicheva AV, et al. Impact of mental disorders on adherence to therapy in patients with atrial fibrillation. *Kardiologiya i serdечно-sosudistaya khirurgiya = Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020;13(6):530–8. doi: 10.17116/kardio202013061530 (In Russ.)].

7. Zhdanova M, Pilon D, Ghelerter I, et al. The Prevalence and National Burden of Treatment-Resistant Depression and Major Depressive Disorder in the United States. *J Clin Psychiatry*. 2021;82(2):20m13699. doi: 10.4088/JCP.20m13699
8. Bairamova SP, Petelin DS, Akhupkin RV, et al. The endogenic neurosteroid system and its role in the pathogenesis and therapy of mental disorders. *Research Results in Pharmacology*. 2023;9(1):61-9. doi: 10.18413/rppharmacology.9.10015
9. Tang Y, Purkayastha S, Cai D. Hypothalamic microinflammation: a common basis of metabolic syndrome and aging. *Trends Neurosci*. 2015 Jan;38(1):36-44. doi: 10.1016/j.tins.2014.10.002. Epub 2014 Nov 14.
10. Волель БА, Макух ЕА, Лебедева МВ и др. Клинико-лабораторные маркеры астенического синдрома у больных саркоидозом. *Врач*. 2016;27(7):74-6. [Volel BA, Makukh EA, Lebedeva MV, et al. Clinical and laboratory markers of asthenic syndrome in patients with sarcoidosis. *Vrach*. 2016;27(7):74-6 (In Russ.)].
11. Yirmiya R. The inflammatory underpinning of depression: An historical perspective. *Brain Behav Immun*. 2024 Nov;122:433-43. doi: 10.1016/j.bbi.2024.08.048. Epub 2024 Aug 26.
12. Торшин ИЮ, Громова ОА. Мировой опыт использования гидролизатов плаценты человека в терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;1(10):79-89. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89 [Torshin IYu, Gromova OA. Worldwide experience of the therapeutic use of the human placental hydrolytes. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;1(10):79-89. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89 (In Russ.)].
13. Пирогова ИЮ, Неуймина ТВ, Сучкова ОВ и др. Препарат Лаеннек (гидролизат плаценты человека) в монотерапии стеатогепатитов смешанной этиологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(8):37-47. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-37-47 [Pirogova IYu, Neuimina TV, Suchkova OV, et al. Laennec (Human placenta hydrolyzate) in monotherapy of mixed etiology of steatohepatitis. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(8):37-47. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-37-47 (In Russ.)].
14. Тран ВТ, Торшин ИЮ, Громова ОА. Открытое контролируемое исследование эффективности и безопасности применения Лаеннека для улучшения функции печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(8):48-56. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-48-56 [Tran VT, Torshin IYu, Gromova OA. An open-label, controlled trial of the efficacy and safety of Laennec to improve liver function in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(8):48-56. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-48-56 (In Russ.)].
15. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гилельс АВ и др. Препараты плаценты человека: фундаментальные и клинические исследования. *Врач*. 2014;(4):67-72. [Gromova OA, Torshin IYu, Gilels AV, et al. Human placenta preparations: fundamental and clinical studies. *Vrach*. 2014;(4):67-72 (In Russ.)].
16. Lee KK, Choi WS, Yum KS, et al. Efficacy and safety of human placental extract solution on fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:130875. doi: 10.1155/2012/130875. Epub 2011 Sep 28.
17. Glazachev OS, Dudnik EN. Effects of Human Placenta Extract Laennec on Quality of Life and Physical Performance in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Int J Emerg Mental Health Hum Resilience*. 2017;19(3).
18. Drevets WC, Wittenberg GM, Bullmore ET, Manji HK. Immune targets for therapeutic development in depression: towards precision medicine. *Nat Rev Drug Discov*. 2022 Mar;21(3):224-44. doi: 10.1038/s41573-021-00368-1. Epub 2022 Jan 17.
19. Rizk MM, Bolton L, Cathomas F, et al. Immune-Targeted Therapies for Depression: Current Evidence for Antidepressant Effects of Monoclonal Antibodies. *J Clin Psychiatry*. 2024 Jun 24;85(3):23nr15243. doi: 10.4088/JCP.23nr15243
20. Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry*. 2017 Feb 8;17(1):58. doi: 10.1186/s12888-016-1173-2. Erratum in: *BMC Psychiatry*. 2017 May 3;17(1):162. doi: 10.1186/s12888-017-1311-5
21. Lopez-Lopez JA, Davies SR, Caldwell DM, et al. The process and delivery of CBT for depression in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Psychol Med*. 2019 Sep;49(12):1937-47. doi: 10.1017/S003329171900120X. Epub 2019 Jun 10.
22. Рагимова АА, Петелин ДС, Авсейцева ТЮ и др. Психические расстройства при цервикальной дистонии — клиническая гетерогенность, влияние на тяжесть заболевания и качество жизни. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):20-4. [Ragimova AA, Petelin DS, Avseytseva TYu, et al. Mental disorders in cervical dystonia — clinical heterogeneity, impact on disease severity and quality of life. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):20-4. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-20-24 (In Russ.)].
23. Петелин ДС, Волель БА. Современные подходы к диагностике и терапии монополярной депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;123(10):33-41. doi: 10.17116/jnevro202312310133 [Petelin DS, Volel BA. Recent approaches to the diagnosis and therapy of monopolar depression. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(10):33-41. doi: 10.17116/jnevro202312310133 (In Russ.)].
24. Романов ДВ, Волель БА, Петелин ДС. Подходы к терапии депрессии в неврологии (перспективы применения агомелатина). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):101-10. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-101-110 [Romanov DV, Volel BA, Petelin DS. Approaches to therapy for depressions in neurology: prospects for the use of agomelatine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):101-10. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-101-110 (In Russ.)].
25. Головачева ВА, Парфенов ВА. Депрессия в неврологической практике: распространенность, диагностика, стандарты лечения и новые возможности фармакотерапии. *Медицинский Совет*. 2015;(5):55-61. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-55-61 [Golovacheva VA, Parfyonov VA. Depression in neurological practice: prevalence, diagnosis, treatment standards and new options for pharmacotherapy. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(5):55-61. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-55-61 (In Russ.)].
26. Головачева ВА, Парфенов ВА, Захаров ВВ. Лечение хронической ежедневной головной боли с использованием дополнительных и альтернативных методов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(2):35-41. doi: 10.14412/2074-2711-2015-2-35-41 [Golovacheva VA, Parfenov VA, Zakharov VV. Treatment for chronic daily headache by using auxiliary and alternative methods. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(2):35-41. doi: 10.14412/2074-2711-2015-2-35-41 (In Russ.)].
27. Максимов ВА, Торшин ИЮ, Чучалин АГ и др. Опыт применения препарата Лаеннек у пациентов с высоким риском развития «цитокинového шторма» на фоне COVID-19 и гиперферритинемии. *Пульмонология*. 2020;30(5):587-98. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-587-598 [Maksimov VA, Torshin IYu, Chuchalin AG, et al. An experience of using Laennec

in patients at high risk of a cytokine storm with COVID-19 and hyperferritinemia.

Pulmonologiya. 2020;30(5):587-98.

doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-587-598 (In Russ.)].

28. Sarno E, Moeser AJ, Robison AJ. Neuroimmunology of depression.

Adv Pharmacol. 2021;91:259-92.

doi: 10.1016/bs.apha.2021.03.004. Epub 2021 Apr 26.

29. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ.

The stress system in the human brain

in depression and neurodegeneration. *Ageing*

Res Rev. 2005 May;4(2):141-94.

doi: 10.1016/j.arr.2005.03.003

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

19.05.2025 / 24.07.2025 / 25.07.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «РАНА». 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 RHANA. 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.

Петелин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>

Глазачев О.С. <https://orcid.org/0000-0001-9960-6608>

Диброва Е.А. <https://orcid.org/0009-0005-4517-2089>

Дудник Е.Н. <https://orcid.org/0000-0003-4571-1781>

Луцкая Д.А. <https://orcid.org/0009-0005-7471-1192>

Оплатчикова М.А. <https://orcid.org/0000-0002-7641-2330>

Семин С.А. <https://orcid.org/0000-0002-0061-1798>

Сорокина О.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-8863-8241>

Волель Б.А. <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

Эффективность и безопасность использования Димефосфона у больных с хронической ишемией головного мозга



Ульянова О.В.¹, Дутова Т.И.²

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж; ²БУЗ ВО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1», Воронеж
¹Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; ²Россия, 394065, Воронеж, просп. Патриотов, 23

Имеются отдельные данные об эффективности нейропротективного средства Димефосфон при хронической ишемии головного мозга (ХИГМ), однако сравнительных исследований не проводилось.

Цель исследования — сравнительное изучение эффективности и безопасности терапии Димефосфоном, используемым внутривенно капельно курсом 10 дней, у пациентов с ХИГМ.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 52 больных с ХИГМ, находящихся на стационарном лечении в неврологическом отделении Городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1 г. Воронежа. В первую (основную) группу вошли 28 пациентов с ХИГМ, которые получали базовую терапию (антигипертензивная, гиполипидемическая, антиагрегантная или антикоагулянтная терапия, коррекция эмоционального статуса) и Димефосфон внутривенно капельно 1 раз в день в течение 10 дней. Вторую (контрольную) группу составили 24 пациента, получавшие только базисную терапию. Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась с использованием шкалы астении (MFI-20), Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), шкалы Тиннетти.

Результаты. Отмечено значимое ($p < 0,05$) преимущество по анализируемым показателям в основной группе в сравнении с группой контроля. По шкале MFI-20 исходно уровень выраженности астенической симптоматики составил $77,43 \pm 1,69$ балла в основной группе и $77,00 \pm 1,89$ балла в контрольной группе, что расценивается как значительная астения. К концу лечения показатели уменьшились до $47,96 \pm 1,55$ и $61,46 \pm 1,38$ балла соответственно. Двигательная активность по шкале Тиннетти исходно в основной группе составляла $33,21 \pm 2,06$ балла, в контрольной — $32,46 \pm 3,06$ балла. К окончанию курса лечения в основной группе отмечался рост двигательной активности на 38,51% (до $46 \pm 2,71$ балла). У пациентов контрольной группы подобной динамики не отмечалось и показатели двигательной активности составили $33,62 \pm 2,62$ балла. Снижение оценки по подшкалам шкалы HADS в конце лечения по сравнению с исходным уровнем в основной группе составило: по шкале депрессии — 24,5%, по шкале тревоги — 33,12%. В контрольной группе эти же показатели снизились на 11,13 и 11,23% соответственно.

Заключение. Отмечены эффективность и безопасность терапии препаратом Димефосфон у пациентов с ХИГМ.

Ключевые слова: атеросклероз; артериальная гипертензия; венозная недостаточность; Димефосфон; когнитивные нарушения; хроническая ишемия головного мозга.

Контакты: Ольга Владимировна Ульянова; alatau08@mail.ru

Для ссылки: Ульянова ОВ, Дутова ТИ. Эффективность и безопасность использования Димефосфона у больных с хронической ишемией головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):78–83. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-78-83>

The efficacy and safety of Dimephosphone in patients with chronic cerebral ischemia

Ulyanova O.V.¹, Dutova T.I.²

¹Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of Russia, Voronezh; ²City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 1, Voronezh
¹10, Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia; ²23, Patriotov Prosp., Voronezh 394065, Russia

There is some data on the efficacy of the neuroprotective agent Dimephosphone in chronic cerebral ischemia (CCI), but no comparative studies have been conducted.

Objective: the aim of the study was to conduct a comparative study of the efficacy and safety of Dimephosphon therapy, administered intravenously over a 10-day course, in patients with CCI.

Material and methods. The study involved 52 patients with CCI who were undergoing inpatient treatment in the neurology department of the City Clinical Emergency Hospital No. 1 in Voronezh. The first (main) group included 28 patients with CCI who received basic therapy (antihypertensive, hypolipidemic, antiplatelet or anticoagulant therapy, correction of emotional status) and intravenous Dimephosphone once a day for 10 days. The second (control) group consisted of 24 patients who received only basic therapy. The effectiveness of the therapy was assessed using the asthenia scale (MFI-20), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and the Tinetti scale.

Results. A significant ($p < 0.05$) advantage was noted in the main group compared to the control group in terms of the analysed indicators. On the MFI-20 scale, the initial level of asthenic symptoms was 77.43 ± 1.69 points in the main group and 77.00 ± 1.89 points in the control group, which corresponds to significant asthenia. By the end of treatment, the indicators decreased to 47.96 ± 1.55 and 61.46 ± 1.38 points, respectively. Motor activity on the Tinetti scale was initially 33.21 ± 2.06 points in the main group and 32.46 ± 3.06 points in the comparison group. By the

end of the treatment course, the main group showed a 38.51% increase in motor activity (up to 46 ± 2.71 points). No similar dynamics were observed in the control group, and motor activity indicators were 33.62 ± 2.62 points. The decrease in HADS scores at the end of treatment compared to baseline in the main group was 24.5% on the depression scale and 33.12% on the anxiety scale. In the comparison group, these same indicators decreased by 11.13% and 11.23%, respectively.

Conclusion. The results of the study indicate the efficiency and safety of therapy with Dimephosphone in patients with CCI.

Keywords: atherosclerosis; arterial hypertension; venous insufficiency; Dimephosphone; cognitive impairment; chronic cerebral ischemia.

Contact: Olga Vladimirovna Ulyanova; alatau08@mail.ru

For citation: Ulyanova OV, Dutova TI. Effectiveness and safety of Dimefosfon use in patients with chronic cerebral ischaemia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(4):78–83 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-78-83>

Цереброваскулярная недостаточность занимает одно из важнейших мест в группе заболеваний сердечно-сосудистой системы [1–3]. На данный момент сосудистая патология нервной системы является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности среди населения в мире [2]. В развитых странах показатель смертности от данной патологии достигает 60% от общей смертности. Усугубляют ситуацию коморбидная патология (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, гиподинамия, атеросклероз), психоэмоциональные нагрузки и другие факторы индивидуального риска, которые в будущем приводят к значительному росту уровня цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) [3–7].

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) в группе ЦВЗ составляет более 90% и только около 5% — острое нарушение мозгового кровообращения. ХИГМ можно отнести к заболеваниям, наиболее часто приводящим к инвалидизации [2, 3, 5, 8, 9]. В настоящее время принято считать, что ХИГМ развивается в результате хронического нарушения процессов кровоснабжения головного мозга (ГМ). Происходит формирование мелкоочагового поражения тканей ГМ на фоне увеличивающейся функциональной недостаточности. На сегодняшний день сформировано представление о многофакторном механизме развития мозговой недостаточности в результате поражения сосудов. Чаще всего у одного пациента отмечается сочетание сразу нескольких факторов риска, весомый вклад каждого из которых в этиологию заболевания довольно сложно оценить. При этом ни один из факторов риска не может целиком объяснить ни выраженность неврологических нарушений, ни характер течения заболевания, что порождает в свою очередь сложность и поликомпонентность механизмов возникновения и прогрессирования острой и хронической сосудистой мозговой недостаточности. На сегодняшний день ведущими факторами риска по-прежнему считаются атеросклеротическое поражение сосудов, артериальная гипертензия, дислипидемия, васкулопатии различного генеза, расстройства системы гемостаза, сахарный диабет, метаболический синдром, патология сердца, церебральная венозная дисциркуляция, депрессия, злоупотребление алкоголем, курение. Известно, что любая сопутствующая соматическая патология усугубляет течение сосудистой недостаточности ГМ. Важно помнить, что в России, помимо основных распространенных общемировых факторов риска развития ЦВЗ, особое значение имеют психоэмоциональный стресс (приобретающий, как правило, хронический характер), злоупотребление алкоголем и курение [2, 3, 5, 7, 9].

В основе клинической картины заболевания лежат прежде всего когнитивные расстройства. Данный тип нару-

шений выявляется уже в I стадии заболевания и постепенно прогрессирует к III стадии. По ходу развития патологического процесса проявляются нарушения в эмоциональной сфере: эмоциональная неустойчивость, снижение волевого компонента, инертность мышления; полиморфные двигательные расстройства (нарушены контроль и программирование, невозможно или с ограничениями происходит выполнение простых рефлекторных и высших автоматизированных движений) [1, 3, 6, 9, 10]. Появлению жалоб при ХИГМ сопутствует диффузная мелкоочаговая неврологическая симптоматика.

Гипоксия, ведущая к нарушению аэробного энергообразования вследствие патологии энергосинтезирующей функции митохондрий, является главным патоморфологическим и патогенетическим компонентом ХИГМ [2, 3, 5, 7, 9]. Следовательно, происходит увеличение содержания активных форм кислорода, снижение запаса эндогенных антиоксидантов, активизация перекисного окисления липидов в клеточных мембранах, что приводит к гибели нейронов [2, 3, 5, 7, 9]. В зонах ишемии ЦНС поочередно отмечается развитие энергетической недостаточности, прогрессирование процессов анаэробного гликолиза, избыточное накопление ионов кальция в клетках, формирование процессов метаболического ацидоза, развитие оксидантного стресса, что приводит к оксидации протеинов и липидов клеточных мембран. Ишемия тканей ГМ на фоне гипертонической болезни и атеросклероза сосудов ГМ характеризуется активацией фосфолипазы A2. Отмечаются рост деградации фосфатидилхолина, снижение уровней клеточных фосфолипидов, что приводит к нарушению свойств клеточной мембраны и ухудшению проведения нервного импульса [2, 3, 7, 9].

Из нелекарственных методов профилактики и лечения ХИГМ важно особое внимание обратить на следующие компоненты. Средиземноморская диета — это режим питания, который, как было доказано многочисленными исследованиями, снижает риск прогрессирования ХИГМ, особенно при употреблении орехов и оливкового масла, при этом нужно снизить уровень натрия, увеличить употребление продуктов, содержащих в достаточном количестве фолиевую кислоту, витамины С, D, группы В. Физическая активность необходима для поддержания здоровья сердечно-сосудистой системы. Взрослым показано заниматься физической активностью ежедневно: средней интенсивности (например, быстрой ходьбой) — не менее 150 мин, активностью высокой интенсивности (например, бегом трусцой) — не менее 75 мин, или эквивалентной комбинацией. Однако есть результаты исследований, которые свидетельствуют о том, что даже легкая физическая активность может

принести пользу тем, кто не может или не хочет участвовать в спортивных мероприятиях. Также важно поддерживать массу тела в норме, необходимо соблюдать гигиену сна, отказаться от употребления табачных изделий.

Ведущим направлением патогенетической терапии ХИГМ является коррекция артериального давления и сосудистых факторов риска, гиперлипидемии, использование антикоагулянтов или антиагрегантов. Реконструктивные же сосудистые вмешательства могут быть эффективными в случаях наличия стенозирующих процессов в брахиоцефальных артериях.

С учетом основных факторов патогенеза ХИГМ наиболее многообещающим методом нейропротекции является назначение препаратов с антиоксидантными свойствами. Таким препаратом является оригинальный отечественный препарат Димефосфон (диметилхосбутилфосфонилдиметилат), который был синтезирован в 1952 г. А.Н. Пудовиком в Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова. Димефосфон относится к группе препаратов с метаболическими свойствами и представляет собой диметилловый эфир 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты, обладающий антиацидотическим и антиоксидантным действием. Препарат начали производить с 1983 г., в ходе его клинического применения обнаружилась также вазо- и нейротропная активность, что было доказано многочисленными исследованиями и расширило его показания [6, 8–11]. Препарат имеет высокую биодоступность и проникает через гистогематические барьеры; наибольшая его концентрация создается в ГМ, селезенке и эритроцитах. Димефосфон улучшает энергетические процессы в ГМ как напрямую, воздействуя непосредственно на митохондрии, так и косвенно, стимулируя потребление тканями тиреоидных гормонов, в результате чего активируются энергетические и катаболические процессы в митохондриях клеток. Препарат также обладает ГАМКергической, Н-холино- и дофаминергической активностью. В результате использования препарата было доказано уменьшение содержания молочной и пировиноградной кислот в тканях ГМ. В ряде экспериментальных исследований Димефосфон продемонстрировал свое влияние на механизмы регуляции мозгового кровообращения и функции нервной системы: уменьшал явления циркуляторной гипоксии, нормализовал реактивность церебральных сосудов и кровенаполнение ГМ и улучшал венозный отток. Наличие вазоактивного, нейропротективного, антиоксидантного, антигипоксического и нейротропного эффектов Димефосфона обосновывает возможность его применения при различных формах церебральной патологии, в том числе при ХИГМ и при венозной энцефалопатии, что было подтверждено за более чем 30-летний период его использования [6, 8–12].

Цель исследования — сравнительное изучение эффективности и безопасности терапии Димефосфоном (внутривенно капельно 1 раз в день в течение 10 дней) у пациентов с ХИГМ.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 52 пациента с ХИГМ.

Критериями включения пациентов в настоящее исследование являлись:

- возраст больных от 45 до 75 лет;
- диагноз ХИГМ, верифицированный методами нейровизуализации (магнитно-резонансная томография — МРТ);

- стабильное течение заболевания не менее месяца до скрининга;
- отсутствие лекарственной терапии препаратами вазоактивного, ноотропного, нейротрофического, нейрорегенерационного и антиоксидантного действия за 3 мес до включения пациента в исследование.

Для постановки диагноза ХИГМ использовались следующие критерии: нейропсихологические и/или неврологические симптомы, которые выявляются при объективном осмотре; признаки сосудистого поражения ЦНС, включая факторы риска и/или инструментально подтвержденные признаки поражения сосудов ГМ по данным ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов либо поражение вещества ГМ по данным МРТ или компьютерной томографии; наличие прямой связи между сосудистым поражением ГМ и особенностями клинической картины заболевания; исключение другой патологии, способной объяснить клиническую картину.

Критерии ХИГМ по данным МРТ ГМ: лейкоареоз, который проявляется в виде диффузного поражения белого вещества ГМ и определяется наличием перивентрикулярных зон гиперинтенсивности, преимущественно локализуется в области передних рогов боковых желудочков или протягивается вдоль тел желудочков в виде узкой полосы толщиной 3–5 мм.

У всех пациентов по данным нейровизуализации были очаги лейкоареоза и признаки атрофии вещества ГМ.

Все пациенты получали базовую (сопутствующую) терапию, включающую препараты, действие которых направлено на достижение полной коррекции имеющихся у них факторов риска (гипотензивные, кардиологические, антитромботические препараты — по показаниям).

Пациентам, участвующим в исследовании, не назначались следующие группы препаратов: вазоактивные; ноотропные; антиоксидантная терапия; препараты с нейротрофическим и нейрорегенеративным действием.

Первую (основную) группу составили 28 пациентов с ХИГМ (11 мужчин и 17 женщин), которые получали лечение Димефосфоном внутривенно капельно 1 раз в день по 2 ампулы, разведенных в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида, в виде инфузий в течение 10 дней.

Во вторую (контрольную) группу вошли 24 пациента с ХИГМ (10 мужчин и 14 женщин), получающих базисную терапию — коррекцию имеющихся у пациентов факторов риска (антигипертензивная, гиполлипидемическая, антиагрегантная или антикоагулянтная терапия, коррекция эмоционального статуса). Временной период исследования составил 10±5 дней от момента включения в настоящее исследование и динамическое наблюдение.

Оценка состояния пациентов проводилась в первый день исследования и далее — повторно — на 7-й и 15-й дни наблюдения. Критериями оценки эффективности проводимой терапии являлись данные стандартных и общепринятых физикальных объективных методов обследования (артериальное давление, частота сердечных сокращений и др.), динамика субъективных жалоб пациентов и следующие объективные шкалы: Субъективная шкала астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20); Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS); шкала Тиннетти.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением программ Microsoft Excel, Statistica (v 11.0). Различия внутри каждой группы оценивались в динамике по непараметрическому критерию Вилкоксона, сравнение различий двух групп оценивалось по критерию Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Все пациенты, участвующие в программе исследования, смогли завершить полный курс терапии (10 дней). На момент начала исследовательской программы (первое посещение) у больных основной и контрольной групп определялась сопоставимая выраженность неврологической симптоматики. Превалировали жалобы астенического характера — 52 (100%), легкие вестибуло-атактические и координаторные расстройства — 45 (86,5%), психоэмоциональная симптоматика — 44 (84,6%).

Уровень выраженности астенической симптоматики по шкале MFI-20 при первом посещении в основной и контрольной группах составил $77,43 \pm 1,69$ и $77,00 \pm 1,89$ балла

Таблица 1. Динамика астенического синдрома в соответствии со шкалой MFI-20, баллы

Table 1. Dynamics of asthenic syndrome according to the MFI-20 scale, points

Группа	Первый осмотр (1-й день)	Второй осмотр (7-й день)	Третий осмотр (15-й день)
Основная	$77,43 \pm 1,69$	$59,21 \pm 1,20^{**}$	$47,96 \pm 1,55^{**}$
Контрольная	$77,00 \pm 1,89$	$66,08 \pm 0,97^*$	$61,46 \pm 1,38^*$

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * — значимые различия с данными первого осмотра ($p < 0,05$); * — значимые различия между основной и контрольной группами ($p < 0,05$).

Таблица 2. Динамика двигательной активности в соответствии со шкалой Тиннетти, баллы

Table 2. Motor activity dynamics according to the Tinetti scale, points

Группа	Первый осмотр (1-й день)	Второй осмотр (7-й день)	Третий осмотр (15-й день)
Основная	$33,21 \pm 2,06$	$42,57 \pm 2,27^{**}$	$46,00 \pm 2,71^{**}$
Контрольная	$32,46 \pm 3,06$	$33,17 \pm 1,99$	$33,62 \pm 2,62$

Таблица 3. Динамика показателей депрессии и тревоги в баллах по подшкалам шкалы HADS в основной и контрольной группах

Table 3. Dynamics of depression and anxiety scores on the HADS in the main and comparison groups

Оценка по HADS	Первый осмотр (1-й день)		Второй осмотр (7-й день)		Третий осмотр (15-й день)	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Медиана балла по HADS	$26 \pm 3,03$	$26 \pm 2,12$	$20 \pm 1,62^*$	$24 \pm 0,97$	$15 \pm 1,35^{**}$	$23 \pm 2,04$
Подшкала депрессии	$15,61 \pm 1,42$	$15,62 \pm 1,64$	$13,00 \pm 2,23^*$	$15,29 \pm 1,65$	$11,32 \pm 0,77^{**}$	$13,88 \pm 0,99$
Подшкала тревоги	$15,64 \pm 2,09$	$16,29 \pm 2,05$	$13,96 \pm 1,48^*$	$15,12 \pm 1,12$	$10,46 \pm 1,37^{**}$	$14,46 \pm 1,38$

соответственно, что расценивается как значительная астения (табл. 1). По уровню выраженности астенической симптоматики при первом посещении согласно U-критерию Манна–Уитни существенной разницы между основной и контрольной группами выявлено не было ($p = 0,3884$; различие статистически не значимо). Ко второму посещению (7-й день терапии) выраженность астенической симптоматики значительно снизилась, особенно у пациентов, получавших Димефосфон, — $59,21 \pm 1,20$ и $66,08 \pm 0,97$ балла соответственно. Данное снижение является статистически значимым согласно критерию Вилкоксона для обеих групп ($p = 3,762 \cdot 10^{-6}$ для основной группы и $p = 1,815 \cdot 10^{-5}$ для контрольной группы). Разница между группами в степени выраженности астенической симптоматики являлась статистически значимой ($p = 4,722 \cdot 10^{-10}$). К концу терапевтического курса (15-й день) сохранялась положительная динамика — $47,96 \pm 1,55$ и $61,46 \pm 1,38$ балла соответственно (разница между группами статистически значима — $p = 5,618 \cdot 10^{-10}$). В динамике по каждой группе разница результатов для 7-го и 15-го дней также статистически значима ($p = 3,443 \cdot 10^{-6}$ для основной группы и $p = 1,749 \cdot 10^{-5}$ для контрольной группы). У пациентов, получающих Димефосфон, практически нивелировались симптомы астенического синдрома на фоне ХИГМ.

Двигательная активность по шкале Тиннетти в первый день посещения в основной группе составляла $33,21 \pm 2,06$ балла, в контрольной группе — $32,46 \pm 3,06$ (табл. 2). По U-критерию Манна–Уитни существенной разницы между группами выявлено не было ($p = 0,4687$; различие статистически не значимо). К 7-му дню терапии в основной группе отмечался рост двигательной активности на 28,18% от исходного уровня — $42,57 \pm 2,27$ балла, а к третьему осмотру (15-й день) данный показатель увеличился на 38,51% ($46 \pm 2,71$ балла). При этом рост двигательной активности согласно критерию Вилкоксона являлся статистически значимым ($p = 3,759 \cdot 10^{-6}$ — при сравнении показателя в 1-й и 7-й дни; $p = 0,00049$ — при сравнении показателя в 7-й и 15-й дни). У пациентов контрольной группы подобной динамики не отмечалось и показатели двигательной активности составили: $32,46 \pm 3,06$ (первый осмотр); $33,17 \pm 1,99$ (на 7-й день) и $33,62 \pm 2,62$ (на 15-й день; см. табл. 2).

По подшкалам депрессии и тревоги шкалы HADS (табл. 3) в 1-й день осмотра статистически значимых различий в основной и контрольной группах также не отмечалось (значения $p = 0,752$; $p = 0,918$; $p = 0,176$ соответственно для каждого показателя при сравнении групп по U-критерию

Манна–Уитни). Но к 15-му дню значения этих показателей в основной группе статистически значимо улучшились ($p=3,889 \cdot 10^{-6}$ по критерию Вилкоксона для шкалы HADS; $p=3,425 \cdot 10^{-6}$ — для подшкалы депрессии; $p=3,825 \cdot 10^{-6}$ — для подшкалы тревоги). Снижение по шкале HADS на 15-й день по сравнению с 1-м днем осмотра составило 42,3%, по подшкале депрессии — 24,5%, по подшкале тревоги — 33,12%, тогда как в контрольной группе эти же показатели снизились на 11,5; 11,13 и 11,23% соответственно. Различия между показателями HADS в основной и контрольной группах на 7-й и 15-й дни были статистически значимыми по U-критерию Манна–Уитни ($p=5,548 \cdot 10^{-9}$ и $p=5,69 \cdot 10^{-10}$ соответственно для 7-го и 15-го дней). Аналогично наблюдались статистически значимые различия для подшкалы депрессии ($p=0,00028$; $p=2,385 \cdot 10^{-9}$) и тревоги ($p=0,004$; $p=1,184 \cdot 10^{-9}$).

Показатели когнитивной сферы по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) выросли в среднем на 5,30 балла (17,17% от исходного уровня). Максимальный рост выявлен среди следующих показателей: память (32,25%), внимание (25,57%), зрительно-конструктивные навыки (19,46%; $p<0,005$).

Также необходимо отметить, что в процессе наблюдения за пациентами мы заметили, что у 14 (50%) пациентов из основной группы было значимое снижение венозной головной боли, симптомы венозного полнокровия по данным офтальмологического исследования разрешались, что подтверждает способность Димефосфона улучшать венозный отток. Исследования в данном направлении продолжаются.

Обсуждение. Основными этиопатогенетическими факторами, ухудшающими функции ГМ при ХИГМ, являются: атеросклероз сосудов, гипертоническая болезнь, нарушения липидного обмена, сосудистые заболевания различной этиологии, нарушения в системе свертывания крови, сахарный диабет, метаболический синдром, болезни сердца, нарушения венозного кровообращения в ГМ, депрессивные состояния, злоупотребление спиртными напитками и табакокурение. Общеизвестно, что наличие сопутствующих заболеваний ухудшает течение сосудистой недостаточности ГМ. Однако следует учитывать, что кроме общепризнанных в мире факторов риска развития ЦВЗ особое значение имеют хронический психоэмоциональный стресс, пристрастие к алкоголю и курение табака [1, 2, 5, 6]. Именно эти факторы вносят существенный вклад в увеличение заболеваемости и неблагоприятные исходы ЦВЗ. Среди ключевых клинических признаков ХИГМ, приводящих к социальной дезадаптации, выделяют ухудшение мнестических функций, нарушения в эмоциональной сфере и разнообразные двигательные дисфункции. Астения, или синдром повышенной утомляемости, зачастую выступает одним из наиболее заметных симптомов на начальных этапах развития ХИГМ.

Этиопатогенетическое лечение пациентов с ХИГМ, эффективная профилактика и предупреждение осложнений, полноценная комплексная реабилитация больных данной категории — крайне актуальные задачи современной медицины. В первую очередь лечение должно воздействовать на определяющее патогенетическое звено заболевания — коррекцию эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, кислородного голодания клеток организма человека и энергодифицита. Мы обратили свое внимание на отечественный препарат Димефосфон, который широко применяется не только в неврологической практике.

Наличие вазоактивного, нейропротективного, антиоксидантного, антигипоксикантного и нейротропного эффектов Димефосфона обосновывает возможность его применения при различных формах церебральной патологии, в том числе при ХИГМ и при нарушении венозного оттока из полости черепа. Димефосфон широко используется в современной отечественной медицине. Результаты данного исследования сопоставимы с данными других авторов, отмечающих эффективность применения данного лекарственного препарата при когнитивных нарушениях [4, 8, 9, 11]. Проведенные исследования доказывают эффективность Димефосфона в отношении улучшения памяти и внимания, психоэмоционального состояния, снижения выраженности астении [4, 8, 9, 11].

Повышенная тревожность широко распространена среди пациентов с ХИГМ и в значительной степени препятствует проведению оптимальной терапии, а также ухудшает качество жизни пациентов, в связи с чем снижение уровня тревожности пациентов на фоне применения Димефосфона имеет существенное значение в их комплексном лечении.

Согласно результатам представленного исследования, терапия Димефосфоном способствует статистически значимому снижению выраженности когнитивных нарушений, значительному улучшению когнитивных функций, нормализации эмоционального состояния пациентов и повышению качества жизни. Уменьшение выраженности астении является практически значимым аспектом, так как астения — один из первых симптомов, возникающих в дебюте ХИГМ и способствующих снижению качества жизни пациента в обычной жизнедеятельности.

Также важно отметить, что у пациентов, получавших в комплексной терапии Димефосфон, значительно улучшался венозный отток. Мы рекомендуем проводить терапию Димефосфоном два раза в год, с целью наибольшей эффективности — сначала внутривенные инфузии в течение 10 дней, затем прием раствора внутрь курсом до 4 нед.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о безопасности и эффективности применения препарата Димефосфон у пациентов с ХИГМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Авров МВ, Алифиров ВМ, Коваленко АВ. Влияние комплексной терапии на когнитивные нарушения у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии*

им. С.С. Корсакова. 2019;119(2):23-7. doi: 10.17116/jnevro201911902123 [Avrov MV, Alifirova VM, Kovalenko AV. Effect of complex therapy on cognitive impairment in patients with chronic cerebral

ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(2):23-7. doi: 10.17116/jnevro201911902123 (In Russ.)].

2. Гусев ЕИ, Чуканова ЕИ, Чуканова АС. Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение). Москва: АСТ 345; 2018. 187 с.
[Gusev EI, Chukanova EI, Chukanova AS. Chronic cerebrovascular insufficiency (risk factors, pathogenesis, clinical features, treatment). Moscow: AST 345; 2018. 187 p. (In Russ.)].
3. Сатторова ДА. Аспекты мозгового кровообращения при хронической ишемии мозга. В сб.: Образование, наука и технологии: проблемы и перспективы: Сборник научных трудов по материалам международной научно-практической конференции. Москва; 2019. С. 242-5. (In Russ.)].
[Sattorova DA. Aspects of cerebral circulation in chronic cerebral ischemia. In: Education, science and technology: problems and prospects: Collection of scientific papers based on the materials of the international scientific and practical conference. Moscow; 2019. P. 242-5 (In Russ.)].
4. Максимов МЛ, Малыхина АИ, Шикалева АА. Фармакотерапия, проверенная временем: от механизмов к клинической эффективности. *РМЖ*. 2020;(9):71-6. [Maximov ML, Malykhina AI, Shikaleva AA. Time-proved pharmacotherapy: from mechanisms to clinical efficacy. *RMJ*. 2020;(9):71-6 (In Russ.)].
5. Коноплева ОП, Шоломов ИИ, Волженин ВЕ, Щуковский НВ. Нейропротекторная терапия и состояние перфузии мозгового кровотока при хронической ишемии головного мозга, обусловленной артериальной гипертензией. *Terra Medica Nova*. 2007;1(45):10-2. [Konopleva OP, Sholomov II, Volzhenin VE, Shchukovsky NV. Neuroprotective therapy and the state of cerebral blood flow perfusion in chronic cerebral ischemia caused by arterial hypertension. *Terra Medica Nova*. 2007;1(45):10-2 (In Russ.)].
6. Полуэктов МГ, Подымова ИГ, Голубев ВЛ. Возможности применения препарата димефосфон в неврологии и нейрохирургии. *Доктор.Ру*. 2015;106-107(5-6):5-10.
[Poluektov MG, Podymova IG, Golubev VL. Potentials of using Dimephosphone in neurology and neurosurgery. *Doctor.ru*. 2015;106-107(5-6):5-10 (In Russ.)].
7. Танашян ММ, Лагода ОВ, Антонова КВ. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):21-6.
[Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Chronic cerebrovascular diseases on the background of metabolic syndrome: new approaches to treatment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(11):21-6 (In Russ.)].
8. Данилова ТВ, Кнни КС, Марсумова РЛ и др. Эффективность применения антиацидемического средства Димефосфон на первом этапе реабилитации у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(3):44-51.
doi: 10.17116/jnevro202112103144
[Danilova TV, Knni KS, Magsumova RL, et al. The efficacy of the anti-acidemic agent dimephosphone at the first rehabilitation stage in patients in the acute period of carotid-related ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(3):44-51. doi: 10.17116/jnevro202112103144 (In Russ.)].
9. Закирова ДР, Хузина ГР, Мамедов ХИ и др. Нейропротективная терапия при хронической ишемии головного мозга: клинические эффекты препарата Димефосфон. *Современная медицина*. 2018;1(9):55-60.
[Zakirova DR, Khuzina GR, Mamedov HI, et al. Neuroprotective therapy for chronic brain ischemia: clinical effects of the drug Dimephosphon. *Sovremennaya meditsina* = *Modern Medicine*. 2018;1(9):55-60 (In Russ.)].
10. Полуэктов МГ, Подымова ИГ, Голубев ВЛ. Опыт применения препарата димефосфон в лечении немоторных проявлений дисциркуляторной энцефалопатии. *Практическая медицина*. 2015;5(90):164-8.
[Poluektov MG, Podymova IG, Golubev VL. Experience of the drug dimephosphon in the treatment of non-motorized manifestations of dyscirculatory encephalopathy. *Prakticheskaya meditsina* = *Practical Medicine*. 2015;5(90):164-8 (In Russ.)].
11. Данилов ВИ, Студенцова ИА. Димефосфон — препарат выбора при заболеваниях нервной системы. *Неврология, Terra Medica*. 2000;(1):34.
[Danilov VI, Studentsova IA. Dimephosphon drug of choice in diseases of nervous system. *Neurology, Terra Medica*. 2000;(1):34 (In Russ.)].
12. Ульянова ОВ, Поединок ЕЮ. Венозная энцефалопатия. Собственное клиническое наблюдение. В сб.: Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения. Сборник статей и тезисов Всероссийской научно-практической конференции. Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 2017; 104 с.
[Ulyanova OV, Poedinok EYu. Venous encephalopathy. Own clinical observation. In: Emergency conditions in neurology: modern methods of diagnosis and treatment. Collection of articles and abstracts of the All-Russian scientific and practical conference. St. Petersburg: Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 2017. 104 p. (In Russ.)].

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

26.05.2025 / 31.07.2025 / 01.08.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ». 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 JSC "TATCHEMPHARMPREPARATY". The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Ульянова О.В. <https://orcid.org/0000-0003-2754-2670>

Дутова Т.И. <https://orcid.org/0000-0001-8181-3991>

Предикторы эффективности комплексного персонализированного лечения хронической мигрени с использованием когнитивно-поведенческой терапии



Головачева В.А., Головачева А.А.

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

При хронической мигрени (ХМ) перспективно применение комплексного персонализированного лечения, включающего когнитивно-поведенческую терапию (КПТ) и терапию коморбидных нарушений.

Цель исследования — выяснить предикторы эффективности комплексного персонализированного лечения, включающего КПТ, у пациентов с ХМ.

Материал и методы. В исследование включено 100 пациентов с ХМ (30 мужчин, 70 женщин; средний возраст — $34,5 \pm 7,4$ года). Все пациенты получали комплексное персонализированное лечение, включающее КПТ, фармакотерапию мигрени, рекомендации по образу жизни, лечебную гимнастику и рекомендации по физической активности (при наличии скелетно-мышечной боли другой локализации), дезинтоксикационную терапию (при наличии лекарственно-индуцированной головной боли), гигиену сна (при наличии инсомнии). Клинико-психологические показатели оценивались до лечения, а также на 3, 6, 12 и 18-м месяце наблюдения.

Результаты. На 3-м месяце достигнуто статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение: снижение частоты головной боли, частоты и кратности приема обезболивающих препаратов (ОП), зависимости от ОП, влияния мигрени на повседневную активность, катастрофизации боли, тревоги, депрессии, тяжести инсомнии, интенсивности боли другой локализации и повышение приверженности лечению по количественной оценке приверженности лечению (КОП-25). С 6-го по 18-й месяц наблюдения сохранялась тенденция улучшения перечисленных показателей. Клинического эффекта (КЭ) в отношении ХМ достигли 74% пациентов на 3-м месяце, 79% — на 6-м месяце, данный показатель сохранился на 12-м и 18-м месяце наблюдения. Статистически значимая связь по методу бинарной логистической регрессии установлена на 3-м и 6–18-м месяце наблюдения между КЭ в отношении ХМ и продолжительностью ХМ до 24 мес, исходной приверженностью лечению $\geq 56\%$ по КОП-25.

Заключение. Предикторы эффективности комплексного персонализированного лечения, включающего КПТ, — продолжительность ХМ до 24 мес, исходная приверженность лечению $\geq 56\%$ по КОП-25.

Ключевые слова: хроническая мигрень; лекарственно-индуцированная головная боль; коморбидные нарушения; боль в шее; боль в спине; инсомния; тревога; депрессия; лечение; предикторы эффективности; приверженность лечению; персонализированный подход; когнитивно-поведенческая терапия.

Контакты: Вероника Александровна Головачева; xoho.veronica@gmail.com

Для цитирования: Головачева ВА, Головачева АА. Предикторы эффективности комплексного персонализированного лечения хронической мигрени с использованием когнитивно-поведенческой терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):84–91. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-84-91>

Predictors of the effectiveness of comprehensive personalised treatment of chronic migraine using cognitive behavioural therapy

Golovacheva V.A., Golovacheva A.A.

Department of Nervous 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

When dealing with chronic migraine (CM), it's worth trying a comprehensive personalised treatment that includes cognitive behavioural therapy (CBT) and therapy for comorbid disorders.

Objective: to identify predictors of the effectiveness of comprehensive personalised treatment, including CBT, in patients with CM.

Material and methods. The study included 100 patients with CM (30 men, 70 women; mean age 34.5 ± 7.4 years). All patients received comprehensive personalised treatment, including CBT, migraine pharmacotherapy, lifestyle recommendations, therapeutic exercises and recommendations for physical activity (in the presence of musculoskeletal pain of other localisation), detoxification therapy (in the presence of drug-induced headache), and sleep hygiene (in cases of insomnia). Clinical and psychological indicators were assessed before treatment and at 3, 6, 12, and 18 months of follow-up.

Results. At month 3, statistically significant ($p < 0.05$) improvements were achieved: reduction in headache frequency, frequency and number of pain medication (PM) doses, dependence on PM, impact of migraine on daily activities, pain catastrophising, anxiety, depression, severity of insomnia, intensity of pain in other locations, and increased adherence to treatment according to the quantitative assessment of adherence to treatment scale (QAA-25). From the 6th to the 18th month of observation, the trend of improvement in the above indicators continued. Clinical effect (CE) in relation to CM was achieved by 74% of patients at 3 months and 79% at 6 months, and this indicator remained stable at 12 and 18 months of observation. A statistically significant association was established using binary logistic regression at the 3rd and 6th–18th months of observation between CE in relation to CM and the duration of CM up to 24 months, with initial adherence to treatment $\geq 56\%$ according to QAA-25.

Conclusion. Predictors of the effectiveness of comprehensive personalised treatment, including CBT, are a duration of CM up to 24 months and initial adherence to treatment $\geq 56\%$ according to QAA-25.

Keywords: chronic migraine; medication overuse headache; comorbid disorders; neck pain; back pain; insomnia; anxiety; depression; treatment; predictors of effectiveness; treatment adherence; personalised approach; cognitive behavioural therapy.

Contact: Veronika Aleksandrovna Golovacheva; xoxo.veronicka@gmail.com

For citation: Golovacheva VA, Golovacheva AA. Predictors of the effectiveness of comprehensive personalised treatment of chronic migraine using cognitive behavioural therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(4):84–91 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-84-91>

Хроническая мигрень (ХМ) — это самая распространенная причина хронической ежедневной головной боли (ХЕГБ) [1]. ХМ несет большое социально-экономическое бремя, занимает шестое место среди ведущих причин нетрудоспособности взрослого населения и относится к головной боли (ГБ) с самыми высокими финансовыми затратами для системы здравоохранения, включающими прямые и непрямые расходы [1, 2].

ХМ диагностируется при наличии ГБ с частотой 15 дней и более в месяц в течение как минимум 3 мес, при этом не менее 8 дней в месяц ГБ соответствуют приступам мигрени [3]. Распространенность ХМ в России составляет 6,8% общей популяции [4]. Трансформация мигрени из эпизодической в хроническую форму ежегодно происходит у 2,5% пациентов [5]. К факторам риска хронизации мигрени относятся злоупотребление обезболивающими препаратами (ОП), избыточное употребление кофе, дефицит сна, ожирение, стресс, эмоциональные нарушения, особенности черт личности (перфекционизм, повышенная эмоциональная реактивность, нейротизм, сниженная стрессоустойчивость), инсомния, синдром апноэ во сне, скелетно-мышечные боли других локализаций [1, 5–7]. Среди пациентов с ХМ распространены лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) и коморбидные нарушения (инсомния, боль в шее, боль в спине, психоэмоциональные расстройства и др.), которые поддерживают хроническое течение заболевания, влияют на клиническую картину ХМ, затрудняют ее диагностику и снижают эффективность проводимой профилактической фармакотерапии мигрени [7–11]. Принципы и подходы к эффективному лечению пациентов с ХМ в сочетании с ЛИГБ и без нее, с коморбидными нарушениями и без них продолжают обсуждаться [12, 13].

В рекомендациях экспертов отмечается необходимость сочетанного применения лекарственных и нелекарственных методов в лечении ХМ [12, 14]. Среди нелекарственных методов лечения ХМ показана эффективность когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), но проведено малое число исследований по оценке эффективности КПТ в составе комплексного лечения ХМ с учетом коморбидных нарушений, отсутствуют российские исследования в данном

направлении [12–14]. Ранее нами отмечено преимущество комплексного персонализированного лечения, включающего КПТ, фармакотерапию мигрени и учитывающего коморбидные нарушения, над стандартной терапией ХМ [15–18].

Цель исследования — выяснить предикторы эффективности комплексного персонализированного лечения, включающего КПТ, у пациентов с ХМ.

Материал и методы. Протокол проспективного клинического исследования был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета.

Критерии включения пациентов в исследование: 1) пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании; 2) возраст пациента от 18 до 65 лет включительно; 3) мужской или женский пол; 4) диагноз ХМ; 5) пациент проходит амбулаторное или стационарное лечение в Клинике нервных болезней Сеченовского Университета.

Критерии не включения пациентов в исследование: 1) беременность или кормление грудью; 2) наличие вторичной ГБ (кроме ЛИГБ); 3) наличие соматического, эндокринного или другого неврологического заболевания в стадии обострения или декомпенсации, которое превосходит по своей выраженности ХМ; 4) наличие тяжелого инфекционного заболевания; 5) наличие психического расстройства психотического регистра, требующего госпитализации в психиатрический стационар.

Критерии исключения пациентов из исследования: 1) беременность или кормление грудью; 2) обострение или дебют соматического, эндокринного, психического или другого неврологического заболевания, которое превосходит по своей выраженности ХМ; 3) нежелание пациента продолжать участие в исследовании.

Диагностика ХМ и ЛИГБ проводилась на основании диагностических критериев Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) [3]. До начала лечения со всеми пациентами, включенными в исследование, проводились клиническая беседа, тестирование с помощью клинико-психологических методик, неврологический осмотр. В клинической беседе определялись социально-демографические и клинико-психологические характеристики пациентов.

Для оценки интенсивности ГБ применялась числовая рейтинговая шкала (ЧРШ) [19]. Уровни личностной тревоги (ЛТ) и ситуативной тревоги (СТ) оценивались по Шкале личностной и ситуативной тревоги Спилбергера–Ханина (ШЛСТ) [20], симптомы депрессии — по Шкале депрессии центра эпидемиологических исследований (ШДЦЭИ) [21], представления пациентов о боли — по Шкале катастрофизации боли (ШКБ) [22], влияние ХМ на повседневную активность — по Шкале оценки влияния мигрени на повседневную активность (ШОВМА) [23], зависимость от ОП — по Лидскому опроснику зависимости (ЛОЗ) [24], коморбидные нарушения ночного сна — по Индексу тяжести инсомнии (ИТИ) [25], коморбидные скелетно-мышечные боли другой локализации — по ЧРШ [19]. Для оценки приверженности пациентов лечению использовался опросник по количественной оценке приверженности к лечению (КОП-25) [26]. Всем пациентам предлагалось вести дневник ГБ в течение 18 мес.

Все пациенты, включенные в исследование, получали комплексное персонализированное лечение, включающее КПП, профилактическую фармакотерапию мигрени, фармакотерапию для купирования мигрени, рекомендации по образу жизни, а также лечебную гимнастику и рекомендации по физической активности (при наличии скелетно-мышечной боли другой локализации), гигиене сна (при наличии инсомнии), дезинтоксикационную терапию (при наличии ЛИГБ). Исследуемое комплексное персонализированное лечение было разработано на основании клинических рекомендаций по лечению мигрени, ЛИГБ, с учетом наличия коморбидных нарушений — повышенной тревоги, депрессии, инсомнии, скелетно-мышечной боли других локализаций, а также на основании результатов ранее опубликованных зарубежных клинических исследований по КПП и междисциплинарным программам при мигрени, ХМ, собственного клинического опыта [12, 14–18, 27, 28].

КПП проводилась в виде 10 индивидуальных сессий по 90 мин. КПП была направлена на лечение ХМ. При наличии ЛИГБ и коморбидных нарушений (повышенной тревоги, симптомов депрессии, инсомнии, скелетно-мышечной боли другой локализации) в сессии КПП включалось обсуждение с пациентом данных проблем. КПП включала информирование пациента о ХМ, факторах хронизации; рекомендации по образу жизни, сну, активности и питанию; выявление ошибочных негативных представлений о заболевании и их реструктуризацию (методичную замену на альтернативные и более реалистичные представления); поведенческую активизацию — повышение физической, социальной и профессиональной активности; упражнения по релаксации и терапии осознанности (майндфулнесс). Между сессиями КПП пациенты выполняли различные домашние задания, направленные на поддержание реалистичных представлений о заболевании и нормализацию образа жизни.

Лекарственная терапия мигрени назначалась с учетом клинических рекомендаций, предшествующего опыта лечения пациента, сопутствующих заболеваний, возможных побочных эффектов [12]. Профилактическая фармакотерапия мигрени проводилась в течение 12 мес. Дезинтоксикационная терапия ЛИГБ включала следующие методы: 1) отмену ОП, принимаемых ранее пациентом в из-

быточном количестве; 2) терапию для облегчения симптомов отмены ОП (до 7 дней) — противорвотную терапию (метоклопрамид 10 мг 2–3 раза в день), терапию ГБ «отмены» (альтернативный ненаркотический ОП, которым ранее пациент не злоупотреблял). При ЛИГБ, связанной с избыточным приемом рецептурных ОП или с приемом высоких доз ОП, в случаях рецидива ЛИГБ или опыта безуспешного отказа от избыточного приема ОП проводилась терапия дексаметазоном (8 мг на 250 мл физиологического раствора 1 раз в день в течение 5 дней) [27].

При наличии коморбидной скелетно-мышечной боли в шее и/или боли в спине пациенты получали нелекарственную терапию — рекомендации по физической активности и лечебную гимнастику [29–33]. Лечебная гимнастика проводилась в виде пяти индивидуальных занятий со специалистом по 30 мин 1 раз в неделю с рекомендацией заниматься упражнениями самостоятельно на ежедневной основе на протяжении не менее 10 нед. При наличии инсомнии проводилось информирование пациента о правилах по гигиене сна [15].

Оценка эффективности лечения. Эффективность проводимого лечения оценивали на 3, 6, 12 и 18-м месяце наблюдения по следующим параметрам: интенсивность ГБ по ЧРШ, частота ГБ (число дней с ГБ в месяц), влияние мигрени на повседневную активность по ШОВМА, частота приема ОП (число дней в месяц с ОП), кратность приема ОП (количество доз ОП в месяц, где 1 доза составляет 1 терапевтическую дозу ОП), зависимость от ОП по ЛОЗ, депрессия по ШДЦЭИ, личностная и ситуативная тревога по ШЛСТ, катастрофизация боли по ШКБ, тяжесть инсомнии по ИТИ, скелетно-мышечные боли другой локализации по ЧРШ. Динамика показателей приверженности пациентов лечению по КОП-25 оценивалась также на 3, 6, 12 и 18-м месяце наблюдения. Клинический эффект (КЭ) в лечении ХМ считался достигнутым, если частота ГБ уменьшилась на 50% и более.

Таблица 1. Социально-демографические характеристики пациентов с ХМ, включенных в исследование

Table 1. Socio-demographic characteristics of patients with CM included in the study

Параметры	Значение
Средний возраст, годы, M±SD	34,5±7,4
Пол, n (%): мужской женский	30 (30) 70 (70)
Уровень образования, n (%): среднее общее (школа) среднее специальное высшее	3 (3) 13 (13) 81 (81)
Трудовой статус, n (%): работает или учится не работает и не учится	68 (68) 32 (32)
Семейное положение, n (%): в браке холост/не замужем	32 (32) 68 (68)

В исследование включено 100 пациентов с ХМ. Как видно по исходным социально-демографическим характеристикам, представленным в табл. 1, большинство пациентов с ХМ, включенных в исследование, были женщины, средний возраст — $34,5 \pm 7,4$ года, имели высшее образование, работали или учились, не состояли в браке. Исходные клинико-психологические характеристики наблюдаемых пациентов представлены в табл. 2.

Статистический анализ данных. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 12. Нормальность распределения пациентов в выборке по возрасту оценивали по критерию Холмогорова—Смирнова d и по критерию χ^2 . Выборка пациентов, включенных в исследование, по возрасту соответствовала нормальному распределению. Для статистического анализа клинико-психологических параметров использовался t -критерий Стьюдента для связанных выборок. Анализ динамики результатов по опросникам и шкалам проводился с применением критерия Фридмана с учетом поправки Бонферрони. Динамика числа дней с ГБ, частоты и кратности приема ОП оценивалась с использованием дисперсионного анализа для повторных измерений (при нормальном распределении данных) и с помощью критерия Фридмана (при отсутствии нормального распределения данных).

Уровень статистической значимости был определен как $p < 0,05$. Степень различий между показателями оценивалась с помощью вычисления отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Предикторы эффективности лечения на 3, 6, 12 и 18-м месяце наблюдения оценивали с помощью метода множественной бинарной логистической регрессии, вычислялась связь между независимыми переменными (исходными социально-демографическими и клинико-психологическими характеристиками пациентов) и бинарной зависимой переменной (КЭ по ХМ).

Результаты. Как видно из данных, представленных в табл. 2, на фоне проводимого лечения на 3-м месяце достигнуто статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение: снижение частоты ГБ, частоты и кратности приема ОП, зависимости от ОП, влияния мигрени на повседневную активность, катастрофизации боли, тревоги, депрессии, тяжести инсомнии, интенсивности боли другой локализации и повышение приверженности лечению. С 6-го по 18-й месяц наблюдения сохранялась тенденция к улучшению перечисленных показателей.

Как показано на рисунке, КЭ по ХМ достигли 74 пациента (74%) на 3-м месяце, 79 (79%) — на 6-м меся-

це. Достигнутые результаты сохранились к 12-му и 18-му месяцу наблюдения.

Статистически значимая связь по методу бинарной логистической регрессии установлена на 3-м и 6–18-м месяце наблюдения между КЭ по ХМ и продолжительностью ХМ до 24 мес, исходной приверженностью лечению от 56% по КОП-25 (табл. 3 и 4).

Обсуждение. В проведенном нами исследовании продемонстрирована эффективность комплексного персонализированного лечения, включающего КПТ, у пациентов с ХМ. Клиническая эффективность в лечении ХМ была достигнута у большинства (74%) пациентов к 3-му месяцу наблюдения. Длительное наблюдение в течение 18 мес показало не просто стойкое сохранение эффекта у этих пациентов, но и увеличение числа пациентов, достигших КЭ, до 79%. В клинических рекомендациях по лечению мигрени сообщается о недостаточности применения только фармакотерапии при ХМ и необходимости сочетания лекарственных и нелекарственных методов, но эффективные комбинации

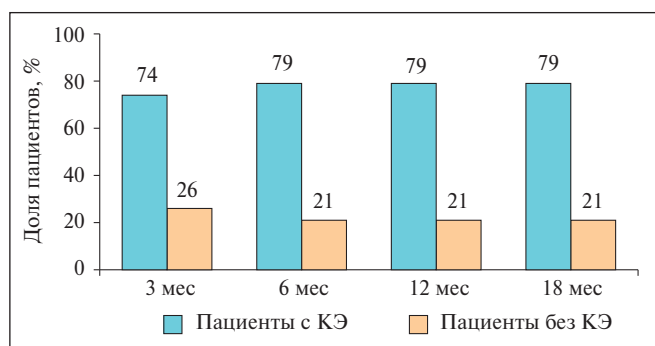
Таблица 2. Динамика клинико-психологических показателей пациентов с ХМ на фоне лечения, $M \pm SD$
Table 2. Dynamics of clinical and psychological indicators of patients with CM during treatment, $M \pm SD$

Показатели	До лечения	Месяцы наблюдения после начала лечения			
		3-й	6-й	12-й	18-й
Частота ГБ	23,5 $\pm$ 6,7	10,6 $\pm$ 4,7*	8,2 $\pm$ 4,3*	6,2 $\pm$ 3,4**	5,1 $\pm$ 2,6**
Интенсивность ГБ по ЧРШ	8,4 $\pm$ 1,2	8,1 $\pm$ 1,3	7,9 $\pm$ 0,9	8,1 $\pm$ 1,2	8,2 $\pm$ 1,0
Частота приема ОП	19,6 $\pm$ 6,8	7,3 $\pm$ 4,2*	6,2 $\pm$ 5,1*	5,3 $\pm$ 4,5**	5,4 $\pm$ 4,2**
Кратность приема ОП	71,2 $\pm$ 8,3	15,2 $\pm$ 5,4*	11,5 $\pm$ 4,7*	9,3 $\pm$ 4,2**	8,6 $\pm$ 3,4**
Зависимость от ОП по ЛОЗ	12,1 $\pm$ 3,5	6,4 $\pm$ 3,8*	5,2 $\pm$ 3,6*	5,3 $\pm$ 3,1*	4,1 $\pm$ 3,2**
Влияние мигрени на повседневную активность по ШОВМА	56,2 $\pm$ 19,5	13,2 $\pm$ 5,8*	9,2 $\pm$ 5,1*	6,5 $\pm$ 5,2**	6,2 $\pm$ 4,9**
Катастрофизация боли по ШКБ	25,1 $\pm$ 9,5	9,4 $\pm$ 4,2*	7,2 $\pm$ 4,1*	4,6 $\pm$ 2,8**	4,2 $\pm$ 2,6**
Депрессия по ШДЦЭИ	25,4 $\pm$ 9,5	6,6 $\pm$ 3,8*	6,1 $\pm$ 3,4*	5,3 $\pm$ 2,7*	5,1 $\pm$ 2,4*
Ситуативная тревога по ШЛСТ	52,8 $\pm$ 10,5	32,1 $\pm$ 8,2*	23,1 $\pm$ 6,5*	21,4 $\pm$ 6,8**	20,5 $\pm$ 6,5**
Личностная тревога по ШЛСТ	50,2 $\pm$ 14,4	36,1 $\pm$ 9,3*	27,1 $\pm$ 6,8*	28,4 $\pm$ 7,1*	23,5 $\pm$ 6,5**
Инсомния по ИТИ	16,5 $\pm$ 5,1	6,5 $\pm$ 3,9*	5,8 $\pm$ 3,5*	4,7 $\pm$ 3,1*	4,5 $\pm$ 3,1*
Интенсивность боли в шее по ЧРШ	7,4 $\pm$ 1,5	1,5 $\pm$ 1,1*	1,3 $\pm$ 1,0*	1,2 $\pm$ 1,0*	1,1 $\pm$ 1,0*
Интенсивность боли в грудном отделе спины по ЧРШ	5,1 $\pm$ 1,3	2,5 $\pm$ 1,3*	2,6 $\pm$ 0,9*	1,9 $\pm$ 1,3*	1,8 $\pm$ 1,2*
Интенсивность боли в пояснично-крестцовом отделе спины по ЧРШ	5,1 $\pm$ 1,2	2,7 $\pm$ 1,4*	2,5 $\pm$ 1,1*	1,6 $\pm$ 1,1*	1,5 $\pm$ 1,2*
Приверженность лечению по КОП-25	56,3 $\pm$ 6,5	70,4 $\pm$ 7,1	72,1 $\pm$ 6,8	70,2 $\pm$ 8,1	70,3 $\pm$ 6,5

Примечания. $M \pm SD$ — среднее значение и стандартное отклонение. * — статистически значимое отличие показателя от исходного ($p < 0,05$); * — статистически значимое отличие показателя от показателя на 3-м месяце наблюдения ($p < 0,05$).

этих методов неясны [12]. В проведенном нами исследовании удалось показать эффективную комбинацию КПТ с фармакотерапией, с учетом ЛИГБ, коморбидных нарушений и с персонализированным подходом.

КПТ — это психологический метод, который широко применяется в зарубежных университетских центрах и клиниках боли и имеет доказанную высокую эффективность в лечении инсомнии, хронических болевых синдромов, депрессии, тревожных расстройств, зависимостей, расстройств личности [34]. Но в нашей стране КПТ практически не используется в неврологической практике, необходимо обучение соответствующих специалистов, широкое информирование врачей и пациентов о возможностях и эффективности КПТ, создание государственных университетских клиник для лечения боли с применением КПТ.



Доля пациентов, достигших КЭ по ХМ на фоне комплексного персонализированного лечения, включающего КПТ, %

Percentage of patients who achieved CE according to CM against the background of complex personalised treatment, including CBT, %

Таблица 3. Предикторы эффективности комплексного персонализированного лечения, включающего КПТ, при ХМ на 3-м месяце наблюдения

Table 3. Predictors of the effectiveness of comprehensive personalised treatment, including CBT, for CM at 3 months of follow-up

Предиктор КЭ	ОШ (95% ДИ)	p
Исходная продолжительность ХМ до 24 мес	3,756 (1,129–11,742)	0,021
Исходная приверженность лечению от 56% по КОП-25	1,289 (1,041–1,902)	0,016

Таблица 4. Предикторы эффективности комплексного персонализированного лечения, включающего КПТ, при ХМ на 6–18-м месяце наблюдения

Table 4. Predictors of the effectiveness of comprehensive personalised treatment, including CBT, for CM at 6–18 months of follow-up

Предиктор КЭ	ОШ (95% ДИ)	p
Исходная продолжительность ХМ до 24 мес	4,520 (1,178–12,528)	0,015
Исходная приверженность лечению от 56% по КОП-25	1,518 (1,104–2,389)	0,025

Нами были выявлены предикторы эффективности изучаемого комплексного персонализированного лечения, включающего КПТ: продолжительность ХМ до 24 мес, исходная приверженность лечению 56% и более по КОП-25. Определение предикторов эффективности различных методов лечения при ХМ имеет практическую значимость.

Принципы и алгоритмы лечения пациентов с ХМ продолжают обсуждаться [12, 14]. Знание предикторов эффективности поможет в дальнейшем составить научно обоснованные принципы и алгоритмы ведения пациентов с ХМ. Ранее не публиковались данные других исследований о предикторах эффективности КПТ при ХМ. Авторы ранее проведенных исследований сообщают, что более длительное течение ХМ может затруднять лечение пациентов, так как факторы, лежащие в основе хронизации мигрени, с течением времени усиливаются по своим патофизиологическим и клиническим проявлениям [35]. Значимость приверженности лечению у пациентов с мигренью обсуждалась ранее и другими авторами, они пришли к выводу, что среди пациентов с мигренью распространена недостаточная приверженность лечению [36]. Приверженность лечению — это степень выполнения пациентом рекомендаций врача, касающихся лекарственной терапии, нелекарственной терапии, повседневной активности, диеты и других мер по изменению образа жизни [26]. В настоящем исследовании для оценки приверженности лечению использовался опросник КОП-25, который разработан российскими врачами, универсален и может применяться у пациентов с различными заболеваниями [26]. КОП-25 обладает преимуществами перед опросниками по приверженности, разработанными ранее, — шкалой Мориски–Грина-4 (4-item Morisky Medication Adherence Scale) и шкалой Мориски–Грина-8 (8-item Morisky Medication Adherence Scale) [37]. Во-первых, с помощью КОП-25 приверженность измеряется не только качественно, но и количественно. Если пациент получил

результат менее 50% по КОП-25, то приверженность лечению считается низкой, т. е. медицинские рекомендации пациент выполнять не будет или скорее не будет. При результате по КОП-25 от 51 до 75% приверженность лечению оценивается как средняя, т. е. медицинские рекомендации пациент выполнять скорее будет, чем не будет. А при результатах по КОП-25 76% и более приверженность лечению считается высокой, т. е. медицинские рекомендации пациент выполнять будет или скорее будет. Во-вторых, данный опросник позволяет оценить приверженность не только лекарственной терапии, но и рекомендациям по образу жизни, активности, питанию, посещению медицинских консультаций. В связи с тем что изучаемое нами комплексное персонализированное лечение включало не только фармакотерапию мигрени, но и КПТ с регулярными очными сессиями, различные рекомендации по образу жизни, опросник КОП-25 позволил

наиболее полно отразить приверженность пациентов с ХМ исследуемому лечению. Полученный в настоящем исследовании предиктор эффективности — приверженность лечению 56% и более по КОП-25 — свидетельствует о том, что комплексное персонализированное лечение, включающее КПП, будет эффективно для пациентов с исходной средней или высокой приверженностью лечению. Важно отметить, что комплексное персонализированное лечение, включающее КПП, повышало приверженность лечению и эффективно воздействовало на факторы хронизации мигрени (тревогу, депрессию, избыточный прием ОП, катастрофизацию боли, боль других локализаций, инсомнию). Вероятно, благодаря такому многокомпонентному воздействию продемонстрированы высокая эффективность и устойчивость достигнутых терапевтических эффектов при длительном наблюдении.

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями по лечению мигрени, КПП рекомендуется пациентам с мигренью и сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами [12, 14]. Данная рекомендация имеет уровень убедительности 1А, но уровень убедительности для рекомендации КПП при самой ХМ, в сочетании с ЛИГБ, коморбидными нарушениями или без них, пока не установлен. Ранее проведенные зарубежные клинические

исследования показали эффективность КПП при ХМ в отношении уменьшения частоты ГБ и улучшения эмоционального состояния [28, 38, 39]. В отличие от ранее проведенных зарубежных исследований, в настоящем исследовании КПП была направлена на ХМ и имеющиеся коморбидные нарушения. В сравнении с большинством других ранее проведенных исследований по КПП при ХМ в настоящем исследовании было больше сессий по КПП (10 встреч), сессии были дольше (90 мин), дольше поддерживался контакт с пациентами (в течение 18 мес). Вероятно, с этим связан более высокий уровень клинического улучшения у пациентов с ХМ в сравнении с исследованиями других авторов.

В нашей стране клиническое изучение эффективности КПП при ХМ ограничено, имеются российские публикации только собственных клинических исследований и наблюдений [15–18]. Представленное исследование — это первое отечественное исследование по оценке эффективности комплексного персонализированного лечения, включающего КПП, у пациентов с ХМ.

Заключение. В качестве предикторов эффективности комплексного персонализированного лечения, включающего КПП, установлены продолжительность ХМ до 24 мес и исходная приверженность лечению 56% и более по КОП-25.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kung D, Rodriguez G, Evans R. Chronic Migraine: Diagnosis and Management. *Neurol Clin*. 2023 Feb;41(1):141-59. doi: 10.1016/j.ncl.2022.05.005
- Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen RH, et al. Headache disorders are third cause of disability worldwide. *J Headache Pain*. 2015;16:58. doi: 10.1186/s10194-015-0544-2
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al; Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012;32(5):373-81. doi: 10.1177/0333102412438977
- Torres-Ferrus M, Ursitti F, Alpuente A, et al; School of Advanced Studies of European Headache Federation (EHF-SAS). From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. *J Headache Pain*. 2020;21(1):42. doi: 10.1186/s10194-020-01111-8
- Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine Progression: A Systematic Review. *Headache*. 2019;59(3):306-38. doi: 10.1111/head.13459
- Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):631-49. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001
- Giri S, Tronvik E, Linde M, et al. Randomized controlled studies evaluating Topiramate, Botulinum toxin type A, and mABs targeting CGRP in patients with chronic migraine and medication overuse headache: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2023;43(4):3331024231156922. doi: 10.1177/03331024231156922
- Князева ЯА, Гилёв ДВ, Осипова ВВ, Лебедева ЕР. Демографические и коморбидные факторы, ассоциированные с развитием лекарственно-индуцированной головной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1S):12-8. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1S-12-18 [Kniazeva IA, Gilev DV, Osipova VV, Lebedeva ER. Demographic and comorbid factors associated with the development of medication overuse headache. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2024;16(1S):12-8. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1S-12-18 (In Russ.)].
- Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР, Осипова ВВ. Диагностика хронической мигрени и коморбидных неврологических расстройств в реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1S):23-30. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1S-23-30 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Tarshilova AR, Osipova VV. Diagnosis of chronic migraine and comorbid neurological disorders in real-life clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2024;16(1S):23-30. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1S-23-30 (In Russ.)].
- Головачева ВА, Головачева АА, Романов ДВ, Володарская ЕА. Психические расстройства, социальные и демографические характеристики пациентов с хронической и эпизодической мигренью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(1):94-101. doi: 10.17116/jnevro202412401194 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Romanov DV, Volodarskaya EA. Mental disorders, social and demographic characteristics of patients with chronic and episodic migraine. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(1):94-101. doi: 10.17116/jnevro202412401194 (In Russ.)].
- Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 [Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 (In Russ.)].
- Головачева ВА, Головачева АА, Таршилова АР, Осипова ВВ. Типичная практика лечения пациентов с хронической мигренью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1S):31-7. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1S-31-37

- [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Tarshilova AR, Osipova VV. Typical clinical practice of treating patients with chronic migraine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1S):31-7. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1S-31-37 (In Russ.)].
14. Табеева ГР, Филатова ЕГ, Амелин АВ и др. Альтернативные и комплементарные методы лечения мигрени. *Неврология, нейropsychиатрия, психосоматика*. 2024;16(1):4-15. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-4-15 [Tabeeva GR, Filatova EG, Amelin AV, et al. Alternative and complementary treatments for migraine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):4-15. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-4-15 (In Russ.)].
15. Головачева ВА, Головачева АА, Фатеева ТГ, Парфенов ВА. Когнитивно-поведенческая терапия при хронической мигрени и сочетанной хронической инсомнии: проспективное рандомизированное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(5-2):110-7. doi: 10.17116/jnevro2024124052110 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Fateeva TG, Parfenov VA. Cognitive behavioral therapy in the treatment of patients with chronic migraine and concomitant chronic insomnia: a prospective, randomized trial. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(5-2):110-7. doi: 10.17116/jnevro2024124052110 (In Russ.)].
16. Головачева ВА. Междисциплинарное лечение, включающее когнитивно-поведенческую терапию и майндфулнесс, при хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли. *Медицинский Совет*. 2023;(10):80-8. doi: 10.21518/ms2023-216 [Golovacheva VA. Interdisciplinary treatment including cognitive behavioral therapy and mindfulness for chronic migraine and drug-induced headache. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2023;(10):80-8. doi: 10.21518/ms2023-216 (In Russ.)].
17. Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА. Оптимизация ведения пациентов с хронической мигренью и цервикалгией с использованием когнитивно-поведенческой терапии: проспективное двухлетнее рандомизированное исследование. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(6):35-43. doi: 10.30629/2658-7947-2024-29-6-35-43 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Optimizing the management of patients with chronic migraine and neck pain: a prospective randomized trial with long-term follow-up. *Russian Neurological Journal*. 2024;29(6):35-43. doi: 10.30629/2658-7947-2024-29-6-35-43 (In Russ.)].
18. Головачева ВА, Головачева АА. Эффективность когнитивно-поведенческой терапии при хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли: проспективное рандомизированное исследование. *Неврология, нейropsychиатрия, психосоматика*. 2024;16(6):21-7. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-21-27 [Golovacheva VA, Golovacheva AA. Efficacy of cognitive behavioral therapy in chronic migraine and medication overuse headache: a prospective randomized trial. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):21-7. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-21-27 (In Russ.)].
19. Modaresi S, Lukacs MJ, Ghodrati M, et al; CATWAD Consortium Group. A Systematic Review and Synthesis of Psychometric Properties of the Numeric Pain Rating Scale and the Visual Analog Scale for Use in People With Neck Pain. *Clin J Pain*. 2021 Oct 26;38(2):132-48. doi: 10.1097/AJP.0000000000000999
20. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11(0 11):S467-S472. doi: 10.1002/acr.20561
21. Henry SK, Grant MM, Cropsey KL. Determining the optimal clinical cutoff on the CES-D for depression in a community corrections sample. *J Affect Disord*. 2018 Jul;234:270-5. doi: 10.1016/j.jad.2018.02.071
22. Ikemoto T, Hayashi K, Shiro Y, et al. A systematic review of cross-cultural validation of the pain catastrophizing scale. *Eur J Pain*. 2020;24(7):1228-41. doi: 10.1002/ejp.1587
23. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001;56(6 Suppl 1):S20-S28. doi: 10.1212/wnl.56.suppl_1.s20
24. Wang YF, Tzeng YS, Yu CC, et al. Clinical Utility of Leeds Dependence Questionnaire in Medication-Overuse Headache. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(3):472. doi: 10.3390/diagnostics13030472
25. Morin CM, Belleville G, Belanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011 May 1;34(5):601-8. doi: 10.1093/sleep/34.5.601
26. Николаев НА, Скирденко ЮП. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(1):74-8. Доступно по ссылке: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-1/rossijskij-universalnyj-oprosnik-kolichestvennoj-otsenki-priverzhennosti-k-lecheniyu-kop-25/> [Nikolaev NA, Skirdenko YuP. Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018;27(1):74-8. Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-1/rossijskij-universalnyj-oprosnik-kolichestvennoj-otsenki-priverzhennosti-k-lecheniyu-kop-25/> (In Russ.)].
27. Табеева ГР, Осипова ВВ, Филатова ЕГ и др. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейropsychиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 [Tabeeva GR, Osipova VV, Filatova EG, et al. Evaluation and treatment of medication-overuse headache: Russian experts' guidelines. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 (In Russ.)].
28. Bae JY, Sung HK, Kwon NY, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Migraine Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Dec 28;58(1):44. doi: 10.3390/medicina58010044
29. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейropsychиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
30. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Неспецифическая боль в шее (цервикалгия). Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейropsychиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):4-12. doi: 10.14412/2074-27112023-5-4-12 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Non-specific neck pain (cervicalgia). Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):4-12. doi: 10.14412/2074-27112023-5-4-12 (In Russ.)].
31. Парфенов ВА, Головачева ВА, Исайкин АИ и др. Лечение хронической неспецифической (скелетно-мышечной) боли в спине. *Неврология, нейropsychиатрия, психосоматика*. 2024;16(3S):1-16. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3S-1-16 [Parfenov VA, Golovacheva VA, Isaikin AI, et al. Treatment of chronic non-specific (musculoskeletal) back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3S):1-16. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3S-1-16 (In Russ.)].

32. Головачева ВА, Табеева ГР, Головачева АА. Неспецифическая боль в нижней части спины: принципы и алгоритмы успешного ведения пациентов в реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):85-94. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-85-94 [Golovacheva VA, Tabeeva GR, Golovacheva AA. Non-specific low back pain: principles and algorithms for successful management of patients in real clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):85-94. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-85-94 (In Russ.)].
33. Головачева АА, Головачева ВА. Комплексное лечение пациентов с хронической неспецифической болью в спине и коморбидными нарушениями: проспективное клиническое исследование. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(6):45-52. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-45-52 [Golovacheva AA, Golovacheva VA. Complex treatment of patients with chronic non-specific back pain and comorbid disorders: a prospective clinical study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):45-52. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-45-52 (In Russ.)].
34. Beck AT. A 60-Year Evolution of Cognitive Theory and Therapy. *Perspect Psychol Sci*. 2019;14(1):16-20. doi: 10.1177/1745691618804187
35. Ornello R, Baldini F, Onofri A, et al. Impact of duration of chronic migraine on long-term effectiveness of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene-related peptide pathway – A real-world study. *Headache*. 2025 Jan;65(1):61-7. doi: 10.1111/head.14788
36. Ковальчук НА, Кирьянова ЕА, Табеева ГР. Приверженность терапии пациентов с мигренью (по данным интернет-опроса). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):81-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-81-87 [Kovalchuk NA, Kiryanova EA, Tabeeva GR. Medication adherence in migraine patients (data of an online survey). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):81-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-81-87 (In Russ.)].
37. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67-74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007
38. Onur OS, Ertem DH, Karsidag C, et al. An open/pilot trial of cognitive behavioral therapy in Turkish patients with refractory chronic migraine. *Cogn Neurodyn*. 2019;13(2):183-9. doi: 10.1007/s11571-019-09519-y
39. Treadwell JR, Tsou AY, Rouse B, et al. Behavioral interventions for migraine prevention: A systematic review and meta-analysis. *Headache*. 2025 Apr;65(4):668-94. doi: 10.1111/head.14914

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
09.04.2025 / 13.07.2025 / 14.07.2025

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.

Головачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>
Головачева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>

Сравнительная характеристика ассоциированных с мигренью эпизодических синдромов у детей разных возрастных групп



Жмылёва П.В.^{1,2}, Табеева Г.Р.¹

¹Кафедра 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; ²ГБУЗ «Тамбовская областная детская клиническая больница», Тамбов
¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 392000, Тамбов, ул. Рылеева, 80

Согласно клинко-эпидемиологическим данным, мигрень является одной из наиболее частых причин головных болей у детей и подростков. Фенотипическое разнообразие мигрени у детей включает самые разные эпизодические синдромы, которые рассматриваются как раннюю манифестацию мигрени. Их верификация и ранняя диагностика позволяют существенно оптимизировать стратегии ведения пациентов детского возраста.

Цель исследования — выявление клинко-диагностических особенностей и прогноза течения эпизодических синдромов детства, ассоциированных с мигренью (ЭСАМ).

Материал и методы. Исследование проводилось на базе Тамбовской областной детской клинической больницы с ноября 2019 г. по ноябрь 2021 г. Объектом исследования являлись 500 пациентов. Все дети прошли комплексное клиническое и клинко-лабораторное обследование, стандартный неврологический и соматический осмотр, психодиагностическое обследование. Диагноз формы ЭСАМ проводился с использованием критериев МКГБ-3.

Результаты. В ходе исследования были проанализированы клинко-демографические особенности течения ЭСАМ у детей разных возрастных групп. Некоторые формы ЭСАМ, такие как абдоминальная мигрень и синдром доброкачественного головокружения, значительно чаще встречаются в возрастной группе от 6 до 10 лет. Эти состояния имеют высокую корреляцию с дальнейшим развитием мигрени у детей старших возрастов, что предопределяет их прогностическое значение. У детей, страдающих какими-либо формами ЭСАМ, нарастает вероятность развития истинной мигрени в более позднем возрасте. Такие формы ЭСАМ, как головокружение и циклическая рвота, могут являться маркерами последующего развития мигрени. Эффективное управление ЭСАМ у детей может служить профилактической стратегией для предотвращения перехода к более тяжелым формам мигрени.

Заключение. Наблюдается низкий уровень диагностики мигрени среди стационарных больных, особенно общесоматического профиля. В повседневной практике у педиатрических пациентов ЭСАМ практически не верифицируется, что не позволяет осуществлять адекватную терапию и прогнозировать течение заболевания.

Ключевые слова: мигрень; головная боль; диагностика; лечение; прогнозирование; детские эквиваленты мигрени; синдром циклических рвот; младенческая колика; абдоминальная мигрень; эпизодические синдромы детства, ассоциированные с мигренью; доброкачественное пароксизмальное головокружение; доброкачественный пароксизмальный тортиколлис; альтернирующая гемиплегия детства.

Контакты: Полина Владимировна Жмылёва; polunapro@yandex.ru

Для цитирования: Жмылёва П.В., Табеева Г.Р. Сравнительная характеристика ассоциированных с мигренью эпизодических синдромов у детей разных возрастных групп. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):92–99. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-92-99>

Comparative characteristics of episodic syndromes associated with migraine among children of different age groups

Zhmyleva P.V.^{1,2}, Tabeeva G.R.¹

¹Department of Nervous 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; ²Tamбов Regional Children's Clinical Hospital, Tamбов
¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²80, Ryleeva St., Tamбов 392000, Russia

According to clinical and epidemiological data, migraine is one of the most common causes of headaches among children and adolescents. The phenotypic diversity of migraine in children includes a wide variety of episodic syndromes, which are considered to be early manifestations of migraine. Their verification and early diagnosis allow for significant optimisation of management strategies for paediatric patients.

Objective: to identify the clinical and diagnostic characteristics and prognosis of episodic syndromes of childhood associated with migraine (ESAM).

Material and methods. The study was conducted at the Tamбов Regional Children's Clinical Hospital from November 2019 to November 2021. The study included 500 patients. All children underwent a comprehensive clinical and clinical-laboratory examination, a standard neurological and somatic examination, and a psychodiagnostic examination. The diagnosis of the form of ESAM was made using the ICGB-3 criteria.

Results. During the study, the clinical and demographic characteristics of the course of ESAM in children of different age groups were analysed. Some forms of ESAM, such as abdominal migraine and benign vertigo syndrome, are significantly more common in the 6–10 age group. These conditions are highly correlated with the further development of migraine in older children, which determines their prognostic significance. Children suffering from any form of ESAM have an increased likelihood of developing true migraine at a later age. Forms of ESAM such as vertigo and cyclic vomiting may be markers for the subsequent development of migraine. Effective management of ESAM in children can serve as a preventive strategy to prevent the transition to more severe forms of migraine.

Conclusion. There is a low level of migraine diagnosis among hospitalised patients, especially those with general somatic profiles. In everyday practice, ESAM is rarely verified in paediatric patients, which prevents adequate treatment and prognosis of the disease.

Keywords: migraine; headache; diagnosis; treatment; prognosis; childhood equivalents of migraine; cyclic vomiting syndrome; infantile colic; abdominal migraine; episodic syndromes of childhood associated with migraine; benign paroxysmal vertigo; benign paroxysmal torticollis; alternating hemiplegia of childhood.

Contact: Polina Vladimirovna Zhmyleva; polunapro@yandex.ru

For reference: Zhmyleva PV, Tabeeva GR. Comparative characteristics of episodic syndromes associated with migraine in children of different age groups. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(4):92–99 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-92-99>

Мигрень — частая форма первичной головной боли, которая имеет множество клинических проявлений, особенно в детской популяции [1]. Ее распространенность широко варьирует среди детей разных возрастных групп. Так у детей до 7-летнего возраста она диагностируется в 2,5% случаев, у детей 10 лет ее распространенность достигает 5%, а целом представленность мигрени среди детей и подростков составляет от 7,7 до 17,8% [1, 2]. Проблема головной боли у детей часто недооценивается как родителями, педагогами, так и специалистами. Известно, что около 36% родителей не знают о наличии повторяющихся головных болей у своих детей [3]. Около половины неврологов и педиатров (52%) не используют в практической деятельности Международную классификацию головных болей 3-го пересмотра (2018) (МКГБ-3) [4, 5]. В то же время большинство специалистов (96%) указывают на чрезвычайную актуальность в России проблемы неправильной диагностики и лечения детей и подростков с головной болью [6].

Эпизодические синдромы, ассоциированные с мигренью (ЭСАМ), также известные как детские эквиваленты мигрени, представляют собой группу периодических или пароксизмальных состояний, которые могут рассматриваться как прогностические факторы последующего развития мигрени [7]. На тесную ассоциацию ЭСАМ с мигренью указывает целый ряд фактов. Так, у детей с эпизодическими синдромами семейный анамнез мигрени выявляется в 65–100% случаев, и при их манифестации классическая мигрень развивается у 25–70% пациентов [8, 9].

Существует несколько фактов, подтверждающих гипотезу о том, что мигрень и ЭСАМ имеют общие механизмы развития. Клинические оба расстройства имеют периодическое и пароксизмальное течение [10, 11]. Сопутствующие симптомы, такие как фонофобия, фотофобия, рвота, тошнота и другие вегетативные проявления, могут присутствовать как при ЭСАМ, так и в приступах мигрени [10–12]. Кроме того, для них характерны общие триггеры [12–14], а также типичные нейрофизиологические изменения [15, 16]. Наконец, традиционное профилактическое лечение мигрени может быть эффективным и при детских эквивалентах мигрени [13, 17].

Эпизодические синдромы, упомянутые в третьем издании МКГБ, включают рецидивирующие желудочно-кишечные расстройства, синдром циклической рвоты (ССР),

абдоминальную мигрень (АМ), младенческую колику (МК), доброкачественную пароксизмальную кривошею (ДПК) и доброкачественное пароксизмальное головокружение (ДПГ) [4]. Другие состояния, вероятно, связанные с мигренью, — это укачивание, периодические связанные со сном состояния (такие как снохождение, сноговорение, ночные страхи и бруксизм) и боль в ногах, однако их ассоциация с мигренью требует дальнейшего изучения [18].

Систематических исследований, посвященных эпидемиологии, клиническим особенностям и возможной прогностической роли ЭСАМ в развитии мигрени, крайне мало [19, 20]. Также не разработаны терапевтические подходы для этой категории пациентов [21].

Цель исследования — выявление клинко-диагностических особенностей и формирование прогноза течения эпизодических синдромов детства, ассоциированных с мигренью (ЭСАМ).

Материал и методы. Исследование проводилось на базе Тамбовской областной детской клинической больницы с ноября 2019 г. по ноябрь 2021 г. Проведено проспективное и ретроспективное когортное исследование. Объектом исследования являлись 500 пациентов, которые были разделены на две группы.

I (основную) группу составили 250 детей ($n=120$ (48%) девочек и $n=130$ (52%) мальчиков) в возрасте от 5 до 18 лет (средний возраст — $13 \pm 2,9$ года, медианный возраст — 13 (11–15) лет), которые получали лечение в психоневрологическом отделении с жалобами на головную боль, отвечавшую критериям мигрени (G43.0, 43.1, 43.3, 43.8 по МКБ-10 в качестве основного или сопутствующего диагноза). Среди других патологий у участников этой группы отмечались невротопатия лицевого нерва, головные боли напряжения, вегетативная дисфункция пубертатного периода и др.

II (контрольную) группу составили 250 детей ($n=119$ (47,6%) девочек и $n=131$ (52,4%) мальчик) в возрасте от 5 до 18 лет (средний возраст — $10,7 \pm 3,6$ года, медианный возраст — 10 (8–14) лет), которые проходили лечение в педиатрическом отделении в связи с различными соматическими и неврологическими заболеваниями (сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, тахикардией, анемией, желудочковой экстрасистолой и др.), не имеющие актуальных жалоб на головные боли.

Все пациенты были разделены на три подгруппы:

- 1) дошкольный возраст (5–6 лет) и младший школьный возраст (7–10 лет) – 52 (20,8%) пациентов I группы и 127 (50,8%) детей из II группы;
- 2) средний школьный возраст (11–14 лет) – 112 (44,8%) пациентов I группы и 74 (29,6%) детей из II группы;
- 3) старший школьный возраст (15–18 лет) – 86 (34,4%) пациентов I группы и 49 (19,6%) детей из II группы.

Перед анкетированием родители или сами испытуемые, если они были старше 15 лет, подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании. На вопросы анкеты отвечали родители, при анкетировании участников старше 15 лет – совместно подростки (в части описания головной боли) и родители. В рамках анкетирования в том числе осуществлялся анализ жалоб и данных анамнеза заболевания и жизни, семейного анамнеза, данных об особенностях течения раннего периода жизни ребенка.

Все дети прошли комплексное клиническое и клинико-лабораторное обследование, стандартный неврологический и соматический осмотр. Во всех случаях были проведены ЭКГ, ЭЭГ, УЗИ органов брюшной полости, клинический и биохимический анализ крови (выбор показателей определялся индивидуально, в минимальный перечень входили уровни АСТ, АЛТ и глюкозы), общие анализы мочи и кала. По показаниям дополнительно проводились МРТ головного мозга, осмотр окулистом, консультация психолога.

В дальнейшем в рамках анкетирования участники исследования, получавшие лечение по поводу головной боли, под контролем клинического психолога прошли психодиагностическое обследование, при котором использовались следующие методики:

- цифровая рейтинговая шкала боли (Numerical Rating Scale, NRS) для оценки интенсивности боли, которая состоит из последовательного ряда чисел от 0 до 10;
- визуальная аналоговая шкала (Visual analogue scale, VAS) – традиционная и со смайликами для оценки интенсивности боли (у каждого ребенка применялись оба варианта шкалы);
- вербальная рейтинговая шкала боли (Verbal Rating Scale, VRS) – категориальная (т. е. качественная, а не количественная) шкала;
- шкалы лиц (Faces Pain Scale, FPS), оценивающие колебания боли;
- шкала оценки влияния мигрени на повседневную активность (Migraine Disability Assessment Scale, MIDAS) в адаптированном варианте для детского тестирования;
- шкала Т.И. Балашовой для дифференциальной диагностики депрессивных состояний и других эмоциональных нарушений, а также оценки степени их выраженности (тестировались дети старше 11 лет);
- шкала ситуативной и личностной тревожности по тесту Спилберга;
- шкала рук (Hand scale) – показывает колебания боли при помощи одной руки.

Диагностика формы ЭСАМ проводилась с использованием критериев МКГБ-3 [4].

Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины и правилами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о проведении научных исследований с участием человека, включая правки от 2013 г. Кроме того, работа отвечает требованиям утвержденного приказа Минздрава России от 19.06.2003 №266 «Правила клинической практики в Российской Федерации».

В работе были применены стандартные методы математико-статистической обработки данных, включая:

- описательную статистику (средние значения, стандартные отклонения, медианы, перцентили) для первичного анализа распределения данных;
- проверку гипотез с использованием параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических критериев (Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса) в зависимости от типа распределения данных;
- корреляционный анализ (Пирсона, Спирмена) для оценки взаимосвязей между переменными;
- оценку значимости результатов через расчет доверительных интервалов и р-значений.

Все расчеты проводились с использованием специализированного программного обеспечения (SPSS). При необходимости применялись поправки на множественные сравнения и проверка соответствия данных требованиям методов (нормальность и др.).

Результаты. В ходе исследования проводилось сравнение клинико-анамнестических характеристик пациентов разных возрастных категорий группы с мигренью с группой пациентов без актуальных жалоб на головные боли (см. таблицу).

Исходя из данных таблицы, можно сделать вывод о том, что наличие колик в животе является сходным между двумя группами: 31,2% в I группе и 30,8% во II. Однако в подгруппе детей в возрасте 5–10 лет наблюдается тенденция к более высокой представленности колик во II группе (25,2%), однако значение $p=0,1715$ указывает на то, что эта разница не является значимой.

Отмечены различия представленности нарушений сна в исследуемых группах: в I группе зафиксировано 24,8% случаев, в то время как во II группе этот показатель составлял 18%. В отношении цервикальной дистонии результаты показывают равномерное распределение этого расстройства между группами, составив 8,4% в каждой из них.

Клинико-анамнестические характеристики пациентов разных возрастных групп

Clinical and anamnestic characteristics of patients of different age groups

Характеристика	I группа	II группа	p
Колики в животе	78 (31,2)	77 (30,8)	>0,9999
возрастная группа:			
5–10 лет	8 (15,4)	32 (25,2)	0,1715
11–14 лет	40 (35,7)	26 (35,1)	>0,9999
15–18 лет	30 (34,9)	19 (38,8)	0,7111

Продолжение таблицы
Continuing of table

Характеристика	I группа	II группа	p
Нарушения сна	62 (24,8)	45 (18)	0,0807
долго не может заснуть	13 (5,2)	26 (10,4)	0,0003*
просыпается ночью	29 (11,6)	11 (4,4)	
просыпается с плачем	20 (8)	8 (3,2)	
возраст начала, мес	60 (5–93)	60 (8,2–93)	0,7809
возрастная группа:			
5–10 лет	14 (26,9)	21 (16,5)	0,1454
11–14 лет	21 (18,8)	16 (21,6)	0,7083
15–18 лет	27 (31,4)	8 (16,3)	0,0669
Цервикальная дистония	21 (8,4)	21 (8,4)	>0,9999
возрастная группа:			
5–10 лет	2 (3,8)	11 (8,7)	0,3518
11–14 лет	10 (8,9)	5 (6,8)	0,7846
15–18 лет	9 (10,5)	5 (10,2)	>0,9999
Лечение цервикальной дистонии			>0,9999
массаж	17 (81)	17 (81)	
электрофорез	1 (4,8)	1 (4,8)	
остеопатия	3 (14,3)	3 (14,3)	
Периодические боли в животе	67 (26,8)	67 (26,8)	>0,9999
возраст начала, мес	9 (7–12)	9 (7–12)	0,9373
возрастная группа:			
5–10 лет	14 (26,9)	30 (23,6)	0,7031
11–14 лет	33 (29,5)	15 (20,3)	0,1749
15–18 лет	20 (23,3)	22 (44,9)	0,012*
Рвота без соматической инфекции	27 (10,8)	24 (9,6)	0,7679
возраст начала, мес	9 (7–10,5)	9 (7–10,5)	0,8566
возрастная группа:			
5–10 лет	6 (11,5)	14 (11)	>0,9999
11–14 лет	14 (12,5)	6 (8,1)	0,4695
15–18 лет	7 (8,1)	4 (8,2)	>0,9999
Головная боль и рвота	66 (26,4)	9 (3,6)	<0,0001*
возраст начала, мес	8,5 (7–11)	10 (8–13)	0,2376
возрастная группа:			
5–10 лет	22 (42,3)	4 (3,1)	<0,0001*
11–14 лет	29 (25,9)	3 (4,1)	<0,0001*
15–18 лет	15 (17,4)	2 (4,1)	0,0299*
Головная боль и боли в животе	47 (18,8)	13 (5,2)	<0,0001*
возраст начала, мес	10 (8–12,5)	12 (10–15)	0,114
возрастная группа:			
5–10 лет	11 (21,2)	2 (1,6)	<0,0001*
11–14 лет	19 (17)	4 (5,4)	0,0223*
15–18 лет	17 (19,8)	7 (14,3)	0,4892
Головокружение	25 (10)	25 (10)	>0,9999
возраст начала, мес	10 (7–12)	10 (7–12)	>0,9999
возрастная группа:			
5–10 лет	8 (15,4)	9 (7,1)	0,0973
11–14 лет	7 (6,2)	6 (8,1)	0,7703
15–18 лет	10 (11,6)	10 (20,4)	0,2092
Укачивание	55 (22)	47 (18,8)	0,4373
возрастная группа:			
5–10 лет	12 (23,1)	24 (18,9)	0,5421
11–14 лет	29 (25,9)	12 (16,2)	0,1488
15–18 лет	14 (16,3)	11 (22,4)	0,4899

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и их процентного соотношения, за исключением возраста начала заболевания, где данные представлены в виде медианы (50-й перцентиль) и значения (min–max). * — статистически значимые различия при $p \leq 0,05$.

В целом, анализ представленных данных демонстрирует значительные различия в некоторых клинических проявлениях, таких как сочетание симптомов головной боли с другими расстройствами, а также выявляет возможные тенденции, требующие дополнительного изучения.

Анализ клинических характеристик пациентов с мигренью позволил выявить некоторые особенности, характеризующие пациентов разных возрастных групп:

1. В возрасте 15–18 лет отмечается более высокая частота нарушений сна ($p=0,0807$). Такие характеристики нарушений сна, как неспособность заснуть, ночные пробуждения и пробуждение с плачем, могут рассматриваться как важный клинический маркер мигрени детского возраста.

2. У детей 5–10 и 11–14 лет с мигренью выявлена статистически значимо более высокая частота боли в животе и рвоты, что позволяет рассматривать их как сопровождающие мигрень симптомы.

3. Анализ сопутствующих симптомов также выявил особенности их представленности у пациентов с мигренью, особенно в некоторых возрастных подгруппах. Головная боль и рвота статистически значимо чаще выявлялись в I группе ($p < 0,0001$) и чаще имели семейный анамнез. Более высокая частота болей в животе во II группе в возрастных подгруппах 15–18 лет ($p=0,012$) и 5–10 лет ($p < 0,0001$) может служить важным показателем риска мигренозной головной боли.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую частоту выявления ЭСМ. Детские эквиваленты мигрени наблюдались в целом у 31,2% пациентов в раннем детском возрасте. Позже они трансформировались в истинную мигрень (в 3–15% случаев). По сути, наличие у ребенка раннего возраста одного или нескольких ЭСМ указывает на высокий риск развития мигрени в более старшем, подростковом возрасте. Было установлено, что наиболее высокая корреляционная зависимость наблюдается между такими факторами, как МК, тортиколиз, СЦР, головокружение. Механизм этой взаимосвязи можно объяснить с позиций незрелости центральной нервной системы и особенностей сосудистой регуляции в раннем онтогенезе. У детей с ЭСМ, такими как МК, ДПК, СЦР или пароксизмальное головокружение, отмечается повышенная возбудимость вегетативной нервной системы, которая играет ключевую роль в патогенезе мигрени. В раннем возрасте, когда корковые и подкорковые структуры еще не полностью сформированы, дисфункция этой системы может проявляться в виде вегетативных и моторных пароксизмов, не всегда сопровождающихся типичной головной болью.

С возрастом, по мере созревания нервной системы и усиления коркового контроля, характер приступов меняется. Пароксизмальные состояния, характерные для раннего детства, постепенно трансформируются в более типичные мигренозные атаки, включающие цефалгический компонент. Наибольшая корреляция между ЭСМ и последующим развитием мигрени наблюдается при сочетании нескольких эквивалентов, что свидетельствует о более выраженной наследственной предрасположенности и дисфункции нейрональных механизмов, регулирующих болевую и вегетативную чувствительность.

Была проанализирована частота выявления ЭСАМ в основной группе — среди пациентов неврологического стационара (250 человек) (рис. 1).

Как видно из представленных данных, СЦР чаще встречается в возрастной категории 5–10 лет (4,3%, или 11 человек). В возрастной категории 11–14 лет распространенность СЦР несколько снижается (наблюдается у 6 человек, 2,5%). В возрастной категории 15–18 лет снова отмечается незначительный рост распространенности СЦР (встречается у 3,5%, или 9 человек).

АМ значимо чаще диагностируется в возрасте 11–14 лет (4,4%, или 11 пациентов), в возрасте 5–10 лет АМ встречается в 2,4% случаев (6 пациентов), в возрасте 15–18 лет АМ — у 1,8% пациентов (5 пациентов).

ДПГ значимо чаще встречается в возрасте 15–18 лет (3%, или 8 человек), в возрастных категориях 5–10 лет и 11–14 лет ДПГ встречается с одинаковой частотой (5 человек, или 2%).

ДПК довольно часто встречается в возрастных категориях 5–10 и 15–18 лет (5%, или 13 человек). Несколько реже ДПК наблюдается у пациентов в возрасте 11–14 лет (3%, или 8 пациентов).

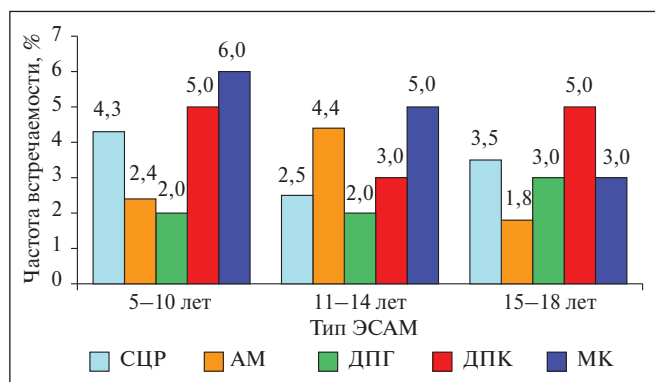


Рис. 1. Частота выявления различных форм ЭСАМ среди пациентов неврологического профиля, %

Fig. 1. Frequency of detection of various forms of ESAM among neurological patients, %

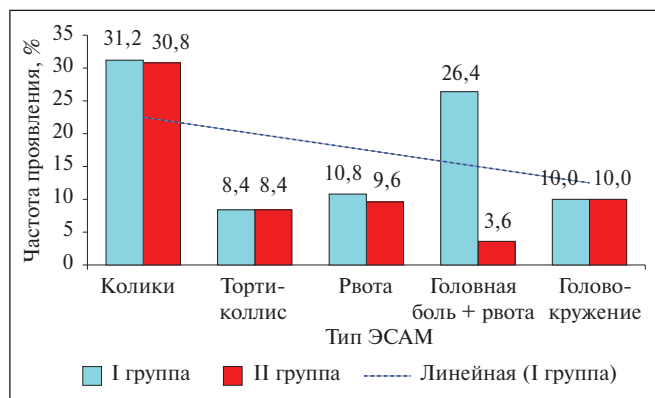


Рис. 2. Частота проявления эквивалентов мигрени (основная и контрольная группы), %

Fig. 2. Frequency of manifestation of migraine equivalents (main and control groups), %

МК имеют наибольшую выраженность в раннем возрасте — в возрастной категории 5–10 лет (6%, или 15 пациентов). С возрастом наблюдается тенденция к снижению выраженности МК. Так, в возрастной категории 11–14 лет частота МК составляет 5% (13 пациентов), в возрастной категории 15–18 лет — 3% (8 пациентов).

Нами была проанализирована частота встречаемости ЭСАМ в двух группах пациентов (рис. 2).

Сопоставление частоты различных форм ЭСАМ в двух группах выявил в целом сходный характер их распределения: одинаково часто выявлялись лица с наличием МК, эпизодических форм тортиколлиса, головокружений. При этом частота эпизодических рвот была выше в I группе (10,8%) по сравнению со II группой (9,6%), особенно при сочетании ее с головной болью (26,4 и 3,6% соответственно).

В группе пациентов с мигренью в анамнезе наблюдается четкая тенденция к снижению частоты СЦР с увеличением возраста. СЦР значимо чаще встречается в возрастной категории 5–10 лет (4,3%, или 11 человек). В возрастной категории 11–14 лет распространенность СЦР несколько снижается (наблюдается у 6 человек, 2,5%). В возрастной категории 15–18 лет снова отмечается незначительный рост распространенности СЦР (встречается у 3,5%, или 9 человек). В контрольной группе без мигрени в анамнезе наблюдается аналогичная тенденция — частота СЦР снижается с возрастом. Так, если в возрастной категории 5–10 лет она составляла 18%, то в группе 11–14 лет снизилась до 15,5%, а в старшей возрастной группе 15–18 лет достигла минимальных показателей — 12%. Полученные результаты наглядно демонстрируют, что наличие мигрени в анамнезе является значимым фактором риска развития и прогрессирования СЦР, особенно в подростковом возрасте. Это может быть обусловлено общностью патофизиологических механизмов, лежащих в основе данных состояний, в частности вовлечением в патологический процесс нейровегетативных и нейрогуморальных механизмов регуляции.

В группе с мигренью в анамнезе отмечается четкая возрастная динамика: частота абдоминальной мигрени (АМ) снижается с увеличением возраста. Так, в младшей возрастной категории 5–10 лет частота АМ составляла 48,9%, в группе 11–14 лет она снизилась до 44,5%, а у старших подростков 15–18 лет — до 38,9%. Данная тенденция может быть обусловлена трансформацией клинической картины мигрени с возрастом: на ранних этапах преобладают абдоминальные проявления, впоследствии они сменяются типичными головными болями. В контрольной группе без мигрени в анамнезе частота АМ остается относительно стабильной во всех возрастных категориях, колеблясь в диапазоне 32,3–33,4%. Отсутствие значимой возрастной динамики в данной группе, вероятно, связано с независимым характером абдоминальной мигрени, не ассоциированной с трансформацией мигренозной симптоматики. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие мигрени в анамнезе является определяющим фактором, влияющим на частоту и особенности течения АМ у детей и подростков. Это может быть обусловлено общностью патогенетических механизмов, лежащих в основе мигрени и абдоминальной мигрени, в частности вовлечением в патологический процесс ней-

ровегетативных систем, регулирующих висцеральные функции.

В группе с мигренью в анамнезе наблюдается тенденция к снижению частоты доброкачественного пароксизмального головокружения (ДПГ) с возрастом. Так, в младшей возрастной категории 5–10 лет частота ДПГ составляла 18,5%, в группе 11–14 лет она снизилась до 16,4%, а у старших подростков 15–18 лет – до 15,4%. Данная динамика может быть связана с трансформацией клинической картины мигрени, при которой с возрастом происходит постепенный регресс вестибулярных проявлений. В контрольной группе без мигрени в анамнезе также наблюдается снижение частоты ДПГ с увеличением возраста, однако оно менее выражено. Так, в группе 5–10 лет частота ДПГ составляла 17,8%, в 11–14 лет – 15,4%, а в 15–18 лет – 13,3%. Тем не менее значимых различий в группах выявлено не было.

Отсутствие столь четкой возрастной динамики в данной группе может быть связано с тем, что в ее основе лежат преимущественно самостоятельные механизмы, не ассоциированные с трансформацией мигренозной симптоматики. Следует отметить, что в целом частота ДПГ была несколько выше в группе с мигренью в анамнезе по сравнению с контрольной группой во всех возрастных категориях. Это может указывать на общность патогенетических механизмов, лежащих в основе мигрени и ДПГ, в частности, вовлечение нейровегетативных и нейрогуморальных систем, ответственных за регуляцию вестибулярных функций.

В группе с мигренью в анамнезе наблюдается возрастная динамика снижения частоты ДПК. Если в младшей возрастной категории 5–10 лет частота ДПК составляла 34,5%, то в группе 11–14 лет она снизилась до 30,1%, а у старших подростков 15–18 лет – до 28,5%. Данная тенденция может быть связана с трансформацией клинической картины мигрени, при которой с возрастом происходит постепенное уменьшение вестибулярно-тонических нарушений. В контрольной группе без мигрени в анамнезе также отмечается снижение частоты ДПК с увеличением возраста, но менее выраженное. Так, в группе 5–10 лет частота ДПК составляла 32,1%, в 11–14 лет – 28,9%, а в 15–18 лет – 25,5%.

Более сглаженная возрастная динамика в данной группе может указывать на то, что механизмы развития ДПК в этом случае в меньшей степени зависят от трансформации мигренозной симптоматики. Важно отметить, что в целом частота ДПК была несколько выше в группе с мигренью в анамнезе по сравнению с контрольной группой во всех возрастных категориях. Это может свидетельствовать об общих патогенетических механизмах, лежащих в основе мигрени и ДПК, связанных с вовлечением нейровегетативных и нейрогуморальных систем, регулирующих тонус мышц и вестибулярные функции.

В группе пациентов с мигренью в анамнезе наблюдается тенденция к снижению частоты МК с увеличением возраста. Так, в младшей возрастной категории 5–10 лет частота МК составляла 24%, в группе 11–14 лет она снизилась до 23,4%, а у старших подростков 15–18 лет – до 18,7%. Данная динамика может быть связана с трансформацией клинической картины мигрени, при которой с взрослением пациента происходит постепенное умень-

шение вегетативных и висцеральных проявлений. В контрольной группе без мигрени в анамнезе частота МК остается относительно стабильной во всех возрастных категориях, находясь в диапазоне 15,4–24,1%. Отсутствие четкой возрастной динамики в данной группе может быть обусловлено тем, что механизмы развития МК в данном случае в меньшей степени связаны с трансформацией мигренозной симптоматики. Примечательно, что в целом частота МК была несколько выше в группе с мигренью в анамнезе по сравнению с контрольной группой во всех возрастных категориях, за исключением самой младшей (5–10 лет), где показатели были сопоставимы. Это может свидетельствовать об общих патогенетических механизмах, объединяющих мигрень и МК, в частности, вовлечении нейровегетативных и нейрогуморальных механизмов, регулирующих висцеральные функции.

Нами были изучены основные клинико-психологические особенности течения мигрени и ее эквивалентов в детском возрасте. При помощи анализа статистических данных нами были выделены следующие прямые корреляционные зависимости у пациентов:

- возраст и высокие показатели по шкале Hand scale (0,857 при $p \leq 0,01$);
- возраст и высокие показатели по шкале VRS (0,759 при $p \leq 0,01$);
- возраст и высокие показатели по шкале MIDAS (0,737 при $p \leq 0,01$);
- высокие показатели по шкалам Hand scale и MIDAS (0,775 при $p \leq 0,01$);
- высокие показатели по шкалам Hand scale и NRS (0,808 при $p \leq 0,01$);
- высокие показатели по шкалам Hand scale и FPS (0,705 при $p \leq 0,01$);
- высокие показатели по шкалам Hand scale и VAS (0,759 при $p \leq 0,01$);
- высокие показатели по шкале Hand scale и шкале Балашовой (0,766 при $p \leq 0,01$);
- высокие показатели по шкале Hand scale и шкале ситуативной тревожности (0,802 при $p \leq 0,01$);
- высокие показатели по шкалам MIDAS и NRS (0,650 при $p \leq 0,01$);
- высокие показатели по шкалам MIDAS и VAS (0,636 при $p \leq 0,01$);
- высокие показатели по шкале MIDAS и шкале ситуативной тревожности (0,6 при $p \leq 0,01$);
- высокие показатели по шкалам NRS и VAS (0,626 при $p \leq 0,01$);
- высокие показатели по шкале NRS и шкале Балашовой (0,667 при $p \leq 0,01$);
- высокие показатели по шкале NRS и шкале ситуативной тревожности (0,652 при $p \leq 0,01$);
- высокие показатели по шкале FPS и шкале ситуативной тревожности (0,624 при $p \leq 0,01$);
- высокие показатели по шкалам VAS и VRS (0,919 при $p \leq 0,01$);
- высокие показатели по шкале VAS и шкале ситуативной тревожности (0,622 при $p \leq 0,01$);
- высокие показатели по шкале Балашовой и шкале ситуативной тревожности (0,669 при $p \leq 0,01$);
- высокие показатели по шкале ситуативной и личностной тревожности (0,737 при $p \leq 0,01$).

Выявлен ряд значимых корреляционных зависимостей между различными психологическими шкалами и возрастом пациентов. Данные зависимости показывают, что с увеличением возраста пациентов наблюдается рост высоких показателей по различным шкалам, отражающим как интенсивность боли, так и уровень тревожности.

Статистический анализ демонстрирует наличие значимой корреляционной связи между возрастными характеристиками пациентов и показателями шкалы Hand scale, отражающей физическую и функциональную активность. Данная зависимость указывает на то, что у старших детей наблюдаются более выраженная манифестация мигрени и более сложные паттерны реагирования на заболевание. Аналогичные тенденции прослеживаются при анализе корреляций между возрастом и показателями шкал VRS и MIDAS, оценивающих как субъективную интенсивность болевого синдрома, так и его влияние на качество жизни пациентов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что с возрастом происходит не только увеличение частоты и интенсивности головных болей, но и формирование более глубокого осознания их последствий, что отражается на общем состоянии здоровья и психоэмоциональном статусе детей и подростков.

Высокие показатели корреляционной зависимости между шкалами Hand scale, MIDAS и различными инструментами оценки уровня болевого синдрома и тревожности (NRS, VAS, FPS) подтверждают наличие глубоких взаимосвязей между психоэмоциональным состоянием пациентов и их физическим дискомфортом. Это указывает на то, что мигрень в детском возрасте характеризуется не только физическими проявлениями, но и тесной ассоциацией с эмоциональными расстройствами, в частности с тревожными состояниями.

Наличие корреляционных связей между шкалами ситуативной и личностной тревожности свидетельствует о формировании у детей с более выраженными проявлениями мигрени повышенного уровня тревожности в различных жизненных ситуациях, что создает патологический замкнутый круг, усугубляющий общее состояние пациентов. Данный факт подчеркивает необходимость адекватной психосоциальной поддержки для пациентов с мигренью, особенно в детском возрасте, где эмоциональные факторы и восприятие боли играют критическую роль в патогенезе заболевания.

Обсуждение. Концепция эпизодических синдромов, связанных с мигренью у взрослых, появилась относительно недавно и в настоящее время признана МКГБ-3 [4]. Ранее называвшиеся детскими периодическими синдромами, они считаются ранними проявлениями мигрени. Обычно они возникают в детском или подростковом возрасте, и у некоторых из этих пациентов мигрень развивается позже, реже некоторые из этих расстройств, в частности СЦР и АМ, могут персистировать или даже возникать во взрослом возрасте [22]. Они могут возникать у лиц как с мигренью, так и без текущих жалоб на головные боли, т. е. протекать в самостоятельной форме [23]. Учитывая эти особенности, анализ возраста дебюта и возрастной динамики ЭСАМ является крайне важным для клинической практики, как для оптимальной помощи пациентам, так и с точки зрения прогноза манифестации мигрени в последующем.

В проведенном исследовании сравнение представленности ЭСАМ у пациентов с мигренью и пациентов без актуальных жалоб на головные боли выявило сопоставимые данные в отношении МК, ДПГ, ДПК, при этом наличие эпизодических рвот существенно чаще выявлялось у детей с наличием мигрени в анамнезе. Высокая частота выявления ЭСАМ у детей, не имеющих актуальных жалоб на головные боли, демонстрирует актуальность поиска ранних маркеров их верификации. Исходя из данных проведенного исследования, в качестве таких признаков могут рассматриваться периодический характер, пароксизмальное течение и спонтанный регресс жалоб на головокружение, рвоту, боли в животе.

Клиническое значение ЭСАМ может различаться в зависимости от возраста ребенка. В данном исследовании были выявлены особенности возрастной динамики ЭСАМ в исследуемых группах. В целом наблюдается очевидная тенденция к снижению представленности ЭСАМ по мере взросления. Между тем это касается не всех форм ЭСАМ. Так, если у лиц без наличия мигрени в анамнезе с возрастом происходит закономерный регресс СЦР, то у детей с мигренью, при снижении его представленности в возрасте 11–14 лет, к возрасту 15–18 лет наблюдается некоторый рост числа случаев рецидивирующих рвот. В отношении АМ, ДПГ, ДПК и МК возрастная динамика в исследуемых группах носила сходный характер, однако темпы их возрастного регресса в группе детей с мигренью были более выраженными. У лиц без актуальных жалоб на головные боли по мере взросления частота этих форм ЭСАМ оставалась достаточно высокой.

Заключение. Проведенное исследование показало, что у пациентов с диагностированной мигренью в анамнезе, так же как у детей без актуальных жалоб на головные боли, часто выявляются детские эквиваленты мигрени, которые впоследствии трансформируются в классическую форму заболевания. Наличие одного или нескольких ЭСАМ в раннем детском возрасте является прогностически значимым фактором высокого риска развития мигрени в подростковом периоде. Примечательно, что ЭСАМ демонстрируют кластерное течение, что подтверждается высокой корреляционной зависимостью между такими симптомами, как МК, тортиколлис, рвота без соматических проявлений, сочетание головной боли и рвоты, а также головокружение. Статистический анализ выявил выраженную прямую корреляционную связь между рядом симптомов и манифестацией мигрени в более старшем возрасте. Наиболее тесная взаимосвязь (при $p \leq 0,01$) была установлена между коликами в анамнезе и мигренью (коэффициент 0,978), тортиколлисом и мигренью (0,997), рвотой без соматической патологии и мигренью (0,897), сочетанием головной боли и рвоты с мигренью (0,899), а также между головокружением и мигренью (0,878). Менее выраженная, но все же статистически значимая корреляция (при $p \leq 0,01$) была обнаружена между периодическими болями в животе и мигренью (0,677), сочетанием головной и абдоминальной боли с мигренью (0,654), а также между укачиванием и выраженностью мигрени в старшем возрасте (0,532). Исходя из этих данных, вышеперечисленные проявления у детей как с наличием, так и без жалоб на головные боли могут рассматриваться как надежные прогностические факторы развития мигрени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abu-Arafeh I, Morozova M. Migraine in children and adolescents: Assessment and diagnosis. *Handb Clin Neurol*. 2024;199:475-85. doi: 10.1016/B978-0-12-823357-3.00029-X
2. Wober-Bingol C Epidemiology of migraine and headache in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(6):341. doi: 10.1007/s11916-013-0341-z
3. Игнатенкова ТВ, Грибова НП. Влияние головной боли на успеваемость детей старшего школьного возраста. *Смоленский медицинский альманах*. 2019;(3):59-65. [Ignatenkova TV, Gribova NP. The influence of headache on the academic performance of senior school-age children. *Smolenskij medicinskij al'manah*. 2019;(3):59-65 (In Russ)].
4. Международная классификация головной боли (3-е издание, 2018). Адаптированная русскоязычная версия подготовлена по инициативе Российского общества по изучению головной боли (РОИГБ). Доступно по ссылке: <https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2022/09/ICHD-3-Russian.pdf> [International Classification of Headache (3rd edition, 2018) Adapted Russian version prepared on the initiative of the Russian Society for the Study of Headache (ROIGB). Available at: <https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2022/09/ICHD-3-Russian.pdf> (In Russ.)].
5. Dao JM, Qubty W. Headache diagnosis in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(3):17. doi: 10.1007/s11916-018-0675-7
6. Нестеровский ЮЕ, Заваденко НН, Шипилова ЕМ. Первичные головные боли у детей: диагностика и принципы лечения. *Consilium Medicum*. 2019;21(9):52-8. [Nesterovskij YuE, Zavadenko NN, Shipilova EM. Primary headaches in children: diagnosis and treatment principles. *Consilium Medicum*. 2019;21(9):52-8 (In Russ)].
7. Lagman-Bartolome AM, Lay C. Pediatric Migraine Variants: A Review of Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Outcome. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15:34.
8. Teixeira KCS, Montenegro MA, Guerreiro MM. Migraine Equivalents in Childhood. *J Child Neurol*. 2013;29:1366-9.
9. Rosman NP, Douglass LM, Sharif UM, Paolini J. The Neurology of Benign Paroxysmal Torticollis of Infancy: Report of 10 New Cases and Review of the Literature. *J Child Neurol*. 2009;24:155-60.
10. Winner P. Migraine-Related Symptoms in Childhood. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17:339.
11. Al-Twaijri WA, Shevell MI. Pediatric migraine equivalents. *Pediatr Neurol*. 2002;26:365-8.
12. Gelfand AA. Migraine and childhood periodic syndromes in children and adolescents. *Curr Opin Neurol*. 2013;26:262-8.
13. Cuvellier J-C, Lepine A. Childhood Periodic Syndromes. *Pediatr Neurol*. 2010;42:1-11.
14. Li BU, Lefevre F, Chelmsky GG, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Cyclic Vomiting Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:379-93.
15. Jernigan SA, Ware LM. Reversible Quantitative EEG Changes in a Case of Cyclic Vomiting: Evidence for Migraine Equivalent. *Dev Med Child Neurol*. 2008;33:80-5.
16. Mortimer MJ, Good PA. The VER as a Diagnostic Marker for Childhood Abdominal Migraine. *Headache J Head Face Pain*. 1990;30:642-5.
17. Tarantino S, Capuano A, Torriero R, et al. Migraine Equivalents as Part of Migraine Syndrome in Childhood. *Pediatr Neurol*. 2014;51:645-9.
18. Frattale I, Ruscitto C, Papetti L, et al. Migraine and Its Equivalents: What Do They Share? A Narrative Review on Common Pathophysiological Patterns. *Life (Basel)*. 2021 Dec 12;11(12):1392. doi: 10.3390/life11121392
19. Ермакова ПА, Котов АС. Головные боли у детей: клиническая лекция. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2020;1(3):177-87. [Ermakova PA, Kotov AS. Headaches in children: clinical lecture. *Nevrologicheskij zhurnal imeni L.O. Badalyana*. 2020;1(3):177-87 (In Russ.)].
20. Жмылёва ПВ, Табеева ГР, Сергеев АВ. Детские эквиваленты мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(6):10-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-10-17 [Zhmyleva PV, Tabeeva GR. Migraine and its childhood equivalents. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika*. 2023;15(6):10-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-10-17 (In Russ.)].
21. Gelfand AA, Irwin SL. Lifestyle advice for pediatric migraine: blaming the patient, or evidence based? *Semin Neurol*. 2020;40(3):277-85. doi: 10.1055/s-0040-1708868
22. Spiri D, Rinaldi VE, Titomanlio L. Pediatric migraine and episodic syndromes that may be associated with migraine. *Ital J Pediatr*. 2014 Nov 19;40:92. doi: 10.1186/s13052-014-0092-4
23. Redon S. Episodic syndromes that may be associated with migraine: What adult neurologists need to know. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Sep;177(7):773-8. doi: 10.1016/j.neurol.2021.07.002

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

18.05.2025 / 26.07.2025 / 27.07.2025

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.

Жмылёва П.В. <https://orcid.org/0000-0001-8519-3822>

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>

Беременность на фоне терапии терифлуномидом. Клинический случай ускоренной элиминации терифлуномида



Якушин Д.М., Котов С.В., Якушина Т.И.

Центр рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 10

Несмотря на предупреждения о необходимости соблюдения эффективных мер контрацепции при терапии терифлуномидом, ряд пациенток все же планируют беременность или сообщают врачу об уже состоявшейся беременности на фоне приема препарата. Согласно инструкции к препарату, в этих случаях следует немедленно прекратить терапию и провести процедуру ускоренного выведения терифлуномида до безопасной концентрации в плазме крови — не более 0,02 мкг/мл. Рекомендованный с этой целью препарат коlestирамин в России не зарегистрирован. Предложенное альтернативное использование активированного угля по 50 г каждые 12 ч в течение 11 дней (400 таблеток в сутки) чревато нежелательными побочными эффектами в виде запоров, диареи, нарушения всасывания кальция, витаминов и других питательных веществ, что недопустимо для беременных женщин и может оказать негативное влияние на плод. Возникает вопрос: что делать в таких случаях? Нами продемонстрирован клинический случай ускоренной элиминации терифлуномида у беременной пациентки с помощью препарата Полисорб МП. Использование данной тактики позволило в течение 1 мес снизить концентрацию препарата в крови в 50 раз: с 1,39 до 0,028 мкг/мл. В результате родился здоровый доношенный ребенок без врожденных пороков и аномалий развития.

Ключевые слова: рассеянный склероз; беременность; терифлуномид; процедура ускоренного выведения терифлуномида.

Контакты: Сергей Викторович Котов; kotovsv@yandex.ru

Для цитирования: Якушин ДМ, Котов СВ, Якушина ТИ. Беременность на фоне терапии терифлуномидом. Клинический случай ускоренной элиминации терифлуномида. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):100–103. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-100-103>

Pregnancy during therapy with teriflunomide. A clinical case of accelerated elimination of teriflunomide

Yakushin D.M., Kotov S.V., Yakushina T.I.

Center for Multiple Sclerosis and Other Neuroimmunological Diseases,
M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow
61/2, Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Despite warnings about the need to use effective contraception during therapy with teriflunomide, a number of patients still plan to become pregnant or inform their doctor that they are already pregnant while taking the drug. According to the drug's instructions, in these cases, therapy should be stopped right away and a procedure should be done to quickly get the teriflunomide down to a safe level in the blood plasma — no more than 0.02 µg/ml. The drug colestyramine, recommended for this purpose, is not registered in Russia. The proposed alternative use of activated charcoal at 50 g every 12 hours for 11 days (400 tablets per day) is fraught with undesirable side effects in the form of constipation, diarrhoea, and impaired absorption of calcium, vitamins and other nutrients, which is unacceptable for pregnant women and may have a negative effect on the fetus. The question arises: what to do in such cases? We have demonstrated a clinical case of accelerated elimination of teriflunomide in a pregnant patient using the drug Polysorb MP. The use of this tactic made it possible to reduce the concentration of the drug in the blood by 50 times within 1 month: from 1.39 to 0.028 µg/ml. As a result, a healthy full-term baby was born without congenital defects or developmental abnormalities.

Keywords: multiple sclerosis; pregnancy; teriflunomide; accelerated teriflunomide elimination procedure.

Contact: Sergey Viktorovich Kotov; kotovsv@yandex.ru

For citation: Yakushin DM, Kotov SV, Yakushina TI. Pregnancy during therapy with teriflunomide. A clinical case of accelerated elimination of teriflunomide. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(4):100–103 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-100-103>

Терифлуномид является одним из препаратов первого выбора при умеренном течении рассеянного склероза (РС)¹ [1]. Препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), назна-

чаются пациентам для стабилизации состояния, что очень важно при планировании беременности, поскольку отсутствие клинической и радиологической активности в течение как минимум года до момента зачатия способствует снижению риска обострений как во время беременности, так и в раннем послеродовом периоде [2–4]. Согласно ин-

¹Клинические рекомендации. Рассеянный склероз. 2022. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend

струкциям к большинству ПИТРС первой линии, соблюдения отмывочного периода при планировании беременности не требуется, терапия может продолжаться непосредственно до момента зачатия. Некоторые препараты, в частности интерфероны, допустимы к использованию в течение всей беременности, после оценки соотношений риска для плода и пользы для беременной пациентки^{2,3,4}. Единственным препаратом, для которого требуется соблюдение сроков отмывки, является терифлуномид. Согласно данным Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA), этот препарат по шкале возможных рисков для плода из-за применения лекарств беременными женщинами относится к категории X (риск для плода от данного лекарства превышает возможную пользу для беременной женщины) [5]. Адекватных и строго контролируемых исследований по применению терифлуномида у беременных женщин не проводилось. На основании данных, полученных на животных, минимальный тератогенный риск ожидается при концентрации терифлуномида в плазме крови человека менее 0,02 мкг/мл. Согласно инструкции к препарату, применение терифлуномида во время беременности противопоказано. Женщинам детородного возраста необходимо использовать эффективные способы контрацепции на протяжении всего периода лечения, а также после прекращения терапии до достижения концентрации препарата в плазме не более 0,02 мкг/мл. Обычно этот период составляет 8 мес, но в связи с индивидуальными особенностями в процессе выведения терифлуномида может потребоваться контроль концентрации препарата в плазме в течение 2 лет после прекращения терапии^{5,6}.

В случае задержки менструации на фоне приема терифлуномида необходимо выполнить тест на беременность. При планировании деторождения, а также при положительном результате теста и желании женщины сохранить беременность необходимо обсудить с пациенткой все риски, связанные с применением препарата во время беременности, прекратить прием терифлуномида и определить концентрацию препарата в крови. Если концентрация превышает 0,02 мг/л, рекомендуется провести процедуру ускоренного выведения препарата. В мировой практике с этой целью используется колестирамин в дозе 8 г 3 раза в сутки в течение 11 дней, однако в России данный препарат не зарегистрирован^{5,6} [1]. Зарегистрированный в России препарат с аналогичным названием — колестирамин (Colestyraminum; сополимер стирола и дивинилбензола, содержащий четвертичные аммониевые группы) — является гипохолестеринемическим средством и не влияет на выведение терифлуномида из организма человека. Согласно инструкции к терифлуномиду, в качестве альтернативного ва-

рианта можно использовать активированный уголь по 50 г каждые 12 ч на протяжении 11 дней. Одна таблетка угля активированного содержит 250 мг препарата. Таким образом, женщина должна принимать по 400 таблеток в сутки на протяжении 11 дней. Возможные побочные эффекты от такого количества препарата: запор, диарея, нарушение всасывания кальция, витаминов и других питательных веществ — недопустимы для беременных женщин^{5,6,7}. Однако случаи незапланированных, спонтанных беременностей на фоне терапии терифлуномидом, которые женщина желает сохранить, нередки, и каждый раз врачи сталкиваются с проблемой: что делать, чтобы снизить тератогенный риск влияния препарата?

В качестве примера приводим клинический случай беременности, наступившей на фоне приема терифлуномида у пациентки, наблюдающейся в Центре рассеянного склероза в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте (МОНИКИ) им. М.Ф. Владимирского.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ф., 1989 г. р. Диагноз: РС, ремиттирующее течение с умеренной активностью заболевания.

Дебют заболевания в 2014 г., получала терапию глатирамером ацетатом в течение 4 лет. Активности заболевания на фоне проводимого лечения не наблюдалось, но отмечались выраженные местные реакции в виде липодистрофии, в связи с чем было принято решение о переводе пациентки на таблетированные формы терапии.

С августа 2018 г. принимала терифлуномид. Нежелательные явления: в течение первых 6 мес — усиленное выпадение волос, затем указанные жалобы регрессировали.

Неврологический осмотр по функциональным системам Куртки от 17.08.2018 (до начала терапии терифлуномидом): жалоб нет.

Черепные нервы интактны. Нистагма и глазодвигательных нарушений нет. Лицо симметрично. Язык по средней линии. Дизартрии, дисфагии нет. Фонация и слух не нарушены (0 баллов).

Пирамидная система: сухожильные рефлексы равномерно оживлены, без четкой разницы сторон. Мышечная сила — 5 баллов во всех конечностях. Мышечный тонус физиологический. Пробы на скрытые парезы — отрицательные. Брюшные рефлексы отсутствуют (1 балл).

Мозжечковая система: атаксии нет. В позе Ромберга устойчива, в том числе при закрывании глаз. Координаторные пробы выполняет с двух сторон удовлетворительно. Фланговая ходьба не нарушена (0 баллов).

Чувствительная сфера: нарушений температурной, болевой, тактильной, мышечно-суставной чувствительности не выявлено. Снижение вибрационной чувствительности с нижних конечностей до 7 по градуированному камертону, с верхних конечностей — снижения нет (1 балл).

Тазовые функции — полностью контролирует (0 баллов).

Высшая нервная деятельность — без патологии (0 баллов)

Самостоятельная ходьба — без ограничений.

Общая оценка по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) — 1,5 балла.

⁷Инструкция по медицинскому применению препарата Уголь активированный (РУ № Р N002061/01), дата последнего изменения — 12.08.2021.

²Инструкция по медицинскому применению препарата Инфивета®. Изм. №1 ЛП-000869-170322. Доступно на сайте: <http://grls.rosminzdrav.ru>

³Инструкция по медицинскому применению препарата Ребиф®. Изм. №4 к П N014563/01-210521. Доступно на сайте: <http://grls.rosminzdrav.ru>

⁴Инструкция по медицинскому применению препарата Плегриди (ЛП-003859) от 09.06.2021.

⁵Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Терифлуномид БИОКАД ЛП-005229 от 28.09.2019. Доступно на сайте: <http://grls.rosminzdrav.ru>

⁶Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Терифлуномид Химфар ЛП-006019 от 22.03.2021. Доступно на сайте: <http://grls.rosminzdrav.ru>

Пациентка регулярно обследовалась в Центре рассеянного склероза МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Клинических обострений и прогрессирования РС не наблюдалось. Уровень инвалидизации за все время наблюдения соответствовал 1,5 балла. Клинически значимых отклонений в анализах крови не отмечалось на протяжении всего периода терапии.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастным усилением от 04.04.2019 (через 8 мес от начала терапии терифлуномидом) выявлялись супра- и инфратенториальные очаги демиелинизации. Появление одного нового активного очага в правой гемисфере головного мозга по сравнению с данными от 2018 г. (бессимптомное обострение).

На МРТ головного мозга с контрастным усилением от 17.11.2020, 12.12.2021, 12.11.2022 и 26.11.2023 — очаги демиелинизации без признаков активности, без отрицательной динамики.

С конца ноября 2023 г. прием терифлуномида прекращен в связи с перебоками поставки препарата. Перерыв в лечении — 3,5 мес. Обострений не отмечалось. В апреле 2024 г. пациентка сообщила о беременности (срок наступления беременности, установленный акушером-гинекологом, — 1 марта 2024 г.). Таким образом, «вынужденный» период отмывки составил 3,5 мес.

Пациентке было рекомендовано исследование концентрации терифлуномида в плазме крови. Результат от 07.05.2024 — 1,39 мкг/мл, т. е. полученный показатель значительно превышал допустимые значения. В течение 1 мес пациентка принимала кишечный адсорбент: препарат Полисорб МП (действующее вещество — кремния диоксид коллоидный, *Silicium dioxide colloidal*) по 2 столовые ложки препарата, разведенного в 100 мл воды, 2 раза в день (разовая доза — 6 г, суммарная суточная доза — 12 г адсорбента). Нежелательных побочных эффектов на фоне терапии не наблюдалось.

Результат повторного исследования концентрации терифлуномида в плазме крови от 24.06.2024 — 0,028 мкг/мл. Таким образом, на фоне приема препарата Полисорб МП произошло существенное снижение концентрации терифлуномида в крови, практически был достигнут допустимый безопасный для развития плода уровень значений.

Акушерский анамнез: указанная беременность — третья по счету. Первые роды — 2009 г., до постановки диагноза РС, родился здоровый мальчик, масса тела 3350 г. Вторые роды — 2017 г. Беременность наступила на фоне терапии глатирамера ацетатом. Отмена препарата после факта констатации беременности (6 нед). Обострений после прекращения лечения не было. Беременность протекала без осложнений. Родился здоровый мальчик, масса тела 3570 г. Третьи роды — 21.11.2024, срочные, самопроизвольные, в 37,5 нед. Согласно выписке из истории родов: «Осложнения: гестационный сахарный диабет. Плоский плодный пузырь. Умеренная преэклампсия. Осложненный акушерско-гинекологический анамнез: рефлюкс-отрицательная кровь без сенсибилизации. Пособия, операции: амниотомия. Эпидуральная анестезия».

Родился здоровый мальчик, масса тела — 3700 г, рост — 51 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Врожденных аномалий и другой патологии у новорожденного не выявлено.

За время беременности обострений РС и нарастания инвалидизации не наблюдалось. Пациентка продолжает наблюдаться в Центре РС МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по настоящее время. Последний визит в Центр от 28.01.2025. Оценка по EDSS — 1,5 балла. МРТ головного мозга с контра-

стным усилением от 29.12.2024 — очаги демиелинизации без признаков активности процесса, без отрицательной динамики по сравнению с 26.11.2023.

В настоящее время (на 13.03.2025) ребенку 3,5 мес. Рост, развитие, проведение вакцинации — в соответствии с возрастом. В возрасте 3 мес ребенок проходил осмотр специалистов, исследовались показатели крови. Отклонений от нормы не выявлено.

Обсуждение

РС — аутоиммунное заболевание, поражающее лиц молодого, дееспособного возраста, поэтому вопросы планирования семьи и деторождения являются актуальными практически у всех пациентов. Вынужденный отказ от материнства значительно снижает качество жизни пациентов, приводит к развитию депрессии, что в конечном итоге отрицательно влияет на долгосрочные прогнозы заболевания, снижает эффективность и приверженность терапии [2, 4].

Большинство ПИТРС первой линии терапии могут быть использованы во время всего гравидарного периода после оценки соотношения пользы для матери и риска для плода и не требуют отмывочного периода при планировании беременности, за исключением препарата терифлуномида. Фундаментальных работ, направленных на изучение влияния терапии данным лекарственным средством на развитие плода у женщин, не проводилось. Однако, по данным исследований, проведенных на животных, терифлуномид, в случае его применения во время беременности, может повышать риск гибели плода и оказывать тератогенное действие. Результаты пятилетнего постмаркетингового исследования 437 случаев беременности у пациенток, принимавших терифлуномид, опубликованные в 2019 г., продемонстрировали, что из 222 беременностей с известными исходами было 107 случаев (48,2%) живорожденных младенцев, 63 случая (28,4%) вынужденного прерывания беременности, у 47 женщин (21,2%) произошли спонтанные аборт, у трех (1,4%) — эктопическая беременность [6]. У одной пациентки родился мертворожденный младенец, одна беременность закончилась смертью матери, повлекшей гибель плода. В четырех случаях у новорожденных были выявлены врожденные пороки развития (уретеропиелозктазия; врожденная гидроцефалия; дефект межжелудочковой перегородки; вальгусная деформация справа). Риск больших пороков развития составил 3,6%. Таким образом, полученные данные продемонстрировали высокий риск тератогенного влияния препарата [6].

Учитывая имеющиеся на сегодняшний день данные, врачи, занимающиеся ведением пациентов с РС, предпочитают не назначать препарат женщинам, планиующим беременность. Всем пациенткам, получающим данный препарат, рекомендуется соблюдение эффективных методов контрацепции. Вопрос о безопасности деторождения остается открытым и для мужчин, принимающих терифлуномид, поскольку препарат был обнаружен в семенной жидкости пациентов. J.B. Guagnassia и соавт. в 2021 г. представили материалы исследования концентрации препарата в крови у женщин, чьи половые партнеры — мужчины принимали терифлуномид [7]. У четырех из десяти женщин, включенных в исследование, была обнаружена высокая концентрация терифлуномида — в среднем 0,046 мкг/мл (диапазон 0,22–0,077 мкг/мл, стандартное отклонение

0,025), превышающая допустимые значения. Не было выявлено значимых корреляций между возрастом женщин, концентрацией терифлуномида у мужчин или количеством половых актов в месяц. Продemonстрирована обратно пропорциональная связь между возрастом мужчин и повышенным уровнем терифлуномида у женщин ($r=0,67$; $R^2=0,45$; $p=0,034$). Несмотря на ограниченное количество наблюдений, в некоторых странах, в частности в США, в России (Терифлуномид-Химрар), в инструкции по применению терифлуномида сказано, что не только женщины, но и мужчины, а также их половые партнерши должны использовать надежные средства контрацепции. Мужчинам, желающим стать отцами, следует прекратить прием терифлуномида и пройти ускоренную процедуру выведения препарата, чтобы снизить его концентрацию в плазме крови до менее чем 0,02 мкг/мл⁶ [7]. Однако единого мнения на этот счет нет. Так, в официальной инструкции по применению оригинального французского препарата Абаджио, в инструкции по применению российского терифлуномида («БИОКАД») сказано, что риск эмбрио-фетальной токсичности, связанной с лечением терифлуномидом мужчины, считается низким^{5,8}.

⁸Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Абаджио® ЛП-002520 от 19.02.2019.

Заключение

Несмотря на все меры предосторожности, количество спонтанных, незапланированных беременностей на фоне терапии терифлуномидом увеличивается. Препарат колестирамин, используемый в мировой практике для процедуры ускоренной элиминации, в России не зарегистрирован. Применение альтернативного метода быстрого выведения препарата большими дозами активированного угля чревато нежелательными явлениями в виде нарушения всасывания кальция, витаминов и других питательных веществ, что также может оказать негативное влияние на развитие плода и ставит в тупик как неврологов, занимающихся данной проблемой, так и самих пациентов: что делать, как быстро вывести препарат из организма и снизить тератогенное влияние на плод?

Представленный нами клинический случай использования в качестве адсорбента препарата Полисорб МП в дозе 12 г/сут (по 2 столовые ложки 2 раза в день) позволил в течение 1 мес снизить концентрацию терифлуномида в крови с 1,39 до 0,028 мкг/мл (практически в 50 раз) и приблизиться к максимально допустимому уровню препарата в плазме крови. В результате родился здоровый доношенный ребенок без пороков и аномалий развития с хорошими центильными показателями и оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев ЕИ, Бойко АН. Рассеянный склероз. Научно-практическое руководство в двух томах. Москва: РООИ «Здоровье человека»; 2020. Т. 2. С. 98-106. [Gusev EI, Boyko AN. Multiple sclerosis. Scientific and practical guide in two volumes. Moscow: Human Health; 2020. Vol. 2. P. 98-106 (In Russ.).]
2. Попова ЕВ, Кукель ТМ, Муравин АИ и др. Ретроспективный анализ течения беременности и родов у женщин с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2013;113(10-2):52-6. [Popova EV, Kukel' TM, Muravin AI, et al. Pregnancy and delivery in women with multiple sclerosis: a retrospective analysis. *Zhurnal*
3. *nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2013;113(10-2):52-6 (In Russ.).]
3. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med*. 1998 Jul 30;339(5):285-91. doi: 10.1056/NEJM199807303390501
4. Vartyte G, Zakareviciene J, Ramasauskaite D, et al. Pregnancy and Multiple Sclerosis: An Update on the Disease Modifying Treatment Strategy and a Review of Pregnancy's Impact on Disease Activity. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Jan 21;56(2):49. doi: 10.3390/medicina56020049
5. FDA pregnancy categories. Available at: <http://safefetus.com/search.php/index/fda> and at: <http://www.drugs.com/pregnancy-categories.html> (both accessed 08.05.2013).
6. Vukusic S, Coyle PK, Jurgensen S, et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. *Mult Scler*. 2020 Jun;26(7):829-36. doi: 10.1177/1352458519843055. Epub 2019 Apr 10.
7. Guarnaccia JB, Cabot A, Garten LL, et al. Teriflunomide levels in women whose male sexual partner is on teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jan;57:103347. doi: 10.1016/j.msard.2021.103347. Epub 2021 Oct 28.

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

19.04.2025 / 18.07.2025 / 19.07.2025

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.

Якушин Д.М. <https://orcid.org/0000-0001-9540-1859>

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

Якушина Т.И. <https://orcid.org/0000-0002-2245-039X>

Опыт применения агомелатина (Вальдоксана) при лечении генерализованного тревожного расстройства



Фролова В.И.

Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета
непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) представляет собой одно из наиболее распространенных во всем мире тревожных расстройств. При отсутствии терапии ГТР характеризуется хроническим течением, выражено нарушает социальное и профессиональное функционирование. Основным методом лечения ГТР в клинической практике является психофармакотерапия. Несмотря на наличие в арсенале психиатров достаточно большого количества психотропных препаратов, применяемых согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям для лечения ГТР, целый ряд терапевтических аспектов до недавнего времени оставались нерешенными.

В обновленных клинических рекомендациях в число препаратов первой линии для лечения ГТР был внесен агомелатин — антидепрессант, воздействующий на мелатонинергические (MT₁, MT₂) и серотонинергические (5-HT_{2C}) рецепторы. Эффективность агомелатина в отношении симптомов ГТР была продемонстрирована в ряде рандомизированных клинических исследований. В статье представлены собственные наблюдения, позволяющие проиллюстрировать некоторые аспекты применения агомелатина в реальной клинической практике.

Ключевые слова: генерализованное тревожное расстройство; агомелатин; наблюдение; диагноз; психическое состояние; лечение.

Контакты: Вероника Игоревна Фролова; Frolova_vi@pfur.ru

Для цитирования: Фролова В.И. Опыт применения агомелатина (Вальдоксана) при лечении генерализованного тревожного расстройства. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):104–109. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-104-109>

The experience of using agomelatine (Valdoxan) in the treatment of generalised anxiety disorder

Frolova V.I.

Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, Faculty of Continuing Medical Education,
Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Generalised anxiety disorder (GAD) is one of the most common anxiety disorders worldwide. Without treatment, GAD is characterised by a chronic course and significantly impairs social and occupational functioning. The main method of treating GAD in clinical practice is psychopharmacotherapy. Despite the fact that psychiatrists have a fairly large number of psychotropic drugs at their disposal, which are used in accordance with international and domestic clinical guidelines for the treatment of GAD, a number of therapeutic aspects remained unresolved until recently.

In the updated clinical guidelines, agomelatine, an antidepressant that acts on melatonergic (MT₁, MT₂) and serotonergic (5-HT_{2C}) receptors, was included among the first-line drugs for the treatment of GAD. The efficacy of agomelatine in treating GAD symptoms has been demonstrated in a number of randomised clinical trials. This article presents our own observations, illustrating some aspects of the use of agomelatine in real clinical practice.

Keywords: generalised anxiety disorder; agomelatine; observation; diagnosis; mental state; treatment.

Contact: Veronika Igorevna Frolova; Frolova_vi@pfur.ru

For citation: Frolova VI. The experience of using agomelatine (Valdoxan) in the treatment of generalised anxiety disorder. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(4):104–109 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-104-109>

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) представляет собой одно из наиболее распространенных во всем мире тревожных расстройств [1, 2]. Специфика клинической картины заболевания состоит в сочетании длительной (более 6 мес) диффузной, «свободно плавающей»

тревоги, внутреннего напряжения, негативных предчувствий со значительным числом симптомов вегетативной гиперактивации [3]. Указанные особенности ГТР приводят к тому, что значительная часть пациентов долгое время находится в поле зрения врачей общей практики, терапевтов,

неврологов, кардиологов, проходят многочисленные обследования, безуспешно принимают соматотропные препараты и не получают квалифицированной психиатрической помощи [4, 5]. Дополнительной проблемой является высокая частота коморбидности ГТР с другими тревожными, аффективными расстройствами, злоупотреблением алкоголем и другими психоактивными веществами, которые в свою очередь дополнительно ухудшают исход заболевания и способствуют снижению ответа на лечение, а при тяжелом течении — повышают риск суицида [3, 6]. При отсутствии терапии ГТР характеризуется хроническим течением, выраженно нарушает социальное и профессиональное функционирование.

Основным методом лечения ГТР в клинической практике является психофармакотерапия [3, 6, 7]. Несмотря на наличие в арсенале психиатров достаточно большого количества психотропных препаратов, применяемых согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям для лечения ГТР, целый ряд терапевтических аспектов до недавнего времени оставались нерешенными.

Так, рекомендованные в качестве препаратов первой линии представители селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (сертралин, пароксетин, эсциталорам) и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин, дулоксетин) обладают отсроченным действием, в некоторых случаях в начале терапии усиливают проявления тревоги, а также обладают целым рядом нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, что затрудняет их длительное применение и часто является причиной отказа от лечения. В качестве второй линии терапии рекомендуются бензодиазепиновые анксиолитики и транквилизаторы других групп [3, 8]. Препараты этих групп обладают определенными ограничениями, касающимися поведенческой токсичности, развития привыкания и синдрома отмены.

Сравнительно недавно в список препаратов первой линии для лечения ГТР был внесен агомелатин — антидепрессант, воздействующий на мелатонинергические (MT₁, MT₂) и серотонинергические (5-HT_{2C}) рецепторы. Эффективность агомелатина в отношении симптомов ГТР была продемонстрирована в ряде рандомизированных клинических исследований [9–11]. Наряду с высокой эффективностью препарат показал хорошую переносимость, что делает его применение удобным в том числе для лечения пациентов, впервые получающих терапию антидепрессантами и являющихся в значительной степени чувствительными к побочным эффектам, что отрицательно влияет на приверженность лечению и формирует к нему негативное отношение, делая затруднительным длительное поддерживающее лечение, необходимое для эффективной терапии ГТР [9–11].

Представляем собственные наблюдения, позволяющие проиллюстрировать некоторые аспекты применения агомелатина в реальной клинической практике.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Д., 34 лет. Ранее к психиатрам не обращалась.

Наследственность психопатологически неотягощена. Мать — 55 лет, по образованию инженер. Веселая, общительная. Ответственно относится к работе, всегда выполняет

порученные задачи в срок. Отец — 57 лет. По характеру тревожный, мнительный в отношении своего здоровья. Даже при незначительных недомоганиях всегда брал больничный лист, не выходил на работу до полного выздоровления.

Пациентка родилась в срок от нормально протекавших беременности и родов. Росла и развивалась в соответствии с нормой. Посещала детский сад. Режим учреждения соблюдала, но некоторое время не могла адаптироваться, плакала, беспокоилась, что ее не заберут домой. Затем сдружилась с другими детьми, была активной, принимала участие в разных играх и проказах.

В 7 лет пошла в общеобразовательную школу. Училась на «отлично», ответственно подходила к выполнению домашних заданий, с первого класса выполняла их самостоятельно без контроля со стороны взрослых. Больше нравились гуманитарные науки: литература, русский и иностранные языки. С одноклассниками отношения складывались ровные: старалась избегать конфликтов, нашла одну подругу, с которой общалась большую часть времени.

В свободное от учебы время любила читать, по инициативе родителей занималась с преподавателем игрой на фортепиано. Играть на инструменте не нравилось, однако продолжала занятия, «так как родители настаивали, что это нужно». Посещала секцию волейбола. Играть нравилось, к тренировкам относилась ответственно. Была бессменным капитаном команды. Перед ответственными соревнованиями волновалась, чувствовала ответственность момента, считала, что, будучи капитаном, должна показывать пример остальным игрокам. В такие моменты периодически возникало сердцебиение, ладони становились влажными. При этом сон не менялся, во время соревнований игровые характеристики не ухудшались.

Симпатии к противоположному полу с подросткового возраста. Замечала, что понравившиеся мальчики обращали внимание не на нее, а на других девочек в классе, на этом фоне возникали мысли о собственной непривлекательности, казалось, что не может быть интересным собеседником. Анализировала стиль общения других девочек, пыталась научиться вести себя так же. Впоследствии никогда не была инициатором отношений, если не была уверена в симпатии со стороны понравившегося молодого человека.

Менструации с 14 лет, болезненные в первые дни. Настроение и активность в эти дни не менялись.

После окончания 11 классов в возрасте 18 лет поступила в институт иностранных языков. Во время подготовки к экзаменам испытывала тревогу, опасалась не справиться с поставленной задачей. При этом работоспособность, концентрация внимания не снижались.

В институте много времени посвящала учебе. Перед экзаменами испытывала тревогу, внутреннее напряжение, иногда нарушался сон, однако во время ответа без труда концентрировалась, большинство экзаменов сдала на «отлично». После окончания вуза вышла замуж по любви за бывшего одноклассника, от брака имеет дочь. На фоне беременности часто испытывала тревогу за будущего ребенка, тяготилась собственной беспомощностью в случае возможных проблем с его здоровьем. Настроение во время беременности и в послеродовой период не менялось. Была в меру тревожной матерью. Так, во время болезни ребенка тревожилась до того момента, пока не становилось понятно, что самочувствие ребенка улучшается, после чего успокаивалась.

В возрасте 27 лет была назначена на руководящую должность. Ответственно относилась к выполнению своих обязанностей, могла задерживаться на работе сверхурочно. В течение последнего года постепенно стала замечать внутреннее напряжение, напряжение в мышцах, не могла расслабиться даже дома. Сначала не могла понять, что с ней происходит, чувствовала «непонятный дискомфорт», приписывала свое состояние усталости. Появилась раздражительность, повышала голос на домочадцев, чего раньше никогда не было. На работе стало сложнее сосредоточиться, привычные занятия занимали значительно больше времени, чем обычно. Периодически возникало ощущение сердцебиения, перебоев, «замирания» сердца. Обратилась к терапевту, затем к кардиологу, была обследована (в том числе сдавала анализы на гормоны щитовидной железы), патологии не выявлено, рекомендована консультация невролога. Неврологом выставлен диагноз G90.8 «Другие расстройства вегетативной нервной системы. Астено-тревожный синдром». Назначен адаптол, рекомендована консультация психиатра. Не сразу решилась обратиться к психиатру, однако согласилась на уговоры родных.

Соматическое состояние: жалоб не высказывает. Наличие заболеваний щитовидной железы, сердечной аритмии, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, гепатитов, злокачественных новообразований, ВИЧ отрицает. Аллергоанамнез неотягощен. Нормостенического телосложения. Кожные покровы чистые. Склеры не гиперемированы. Подчелюстные, подмышечные, паховые лимфатические узлы не пальпируются. Стенки зева розовые, чистые. Костно-мышечная система без видимых отклонений. Суставы не увеличены, кожа над ними обычной окраски и температуры. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Пульс — 69 в минуту. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Границы печени — по краю реберной дуги. Симптом поколачивания (Пастернацкого) отрицательный с обеих сторон. Стул, диурез в норме. Рост — 180 см, масса тела — 70,0 кг, индекс массы тела — 21,6 кг/м², артериальное давление в положении сидя — 120/75 мм рт. ст.

Клинический и биохимический анализ крови — в пределах нормы. Анализы на RW, антитела к HBs, HBsAg, ВИЧ — отрицательные. Клинический анализ мочи в пределах нормы. Электрокардиография — без патологии.

Заключение терапевта: практически здорова.

Неврологическое состояние: жалобы на постоянную тревожность, невозможность расслабиться, раздражительность. Наличие в течение жизни значимых неврологических заболеваний, черепно-мозговых травм, судорожных припадков, локальных судорог отрицает. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Зрачковые, сухожильные рефлексы сохранены, D=S. В позе Ромберга устойчива. Пальценосовую пробу выполняет без интенции. Менингеальные симптомы отсутствуют. Данных, свидетельствующих о наличии очаговой неврологической симптоматики, нет.

Заключение невропатолога: другие расстройства вегетативной нервной системы.

Психическое состояние: в месте, времени, собственной личности ориентирована верно. Высокого роста, астенического телосложения. Выглядит несколько моложе своего возраста. В беседе вступает охотно, сразу интересуется, насколько врач уверен, что причиной ее плохого самочувствия являются именно «проблемы с психикой».

На вопросы отвечает в плане заданного, мимика живая.

Жалуется на постоянную тревогу, опасения возможных неприятностей, внутреннее напряжение. Испытывает его в течение всего дня. Подчеркивает, что реальных оснований для таких опасений нет. Внутреннее напряжение сопровождается напряжением в мышцах. Рассказывает о безуспешных попытках расслабиться с использованием упражнений для релаксации, прослушивания успокаивающей музыки, звуков моря, природы.

Также беспокоит раздражительность, обращает внимание даже на незначительные мелочи, которые раньше не вызывали отрицательных эмоций. Не может сдерживать себя, периодически повышает голос на работе и дома, после этого ругает себя за несдержанность.

Сетует на снижение концентрации внимания. С трудом может сосредоточиться на работе, затруднения вызывают даже привычные дела. Приходится тратить на них больше времени.

Испытывает частые сердцебиения, описывает перебои, «замирания» сердца. Подчеркивает, что никакой патологии со стороны сердечно-сосудистой системы не было выявлено.

Настроение характеризует как нормальное, обычное для себя.

С настороженностью встречает слова врача о необходимости психофармакотерапевтического лечения. Подробно расспрашивает о препаратах, нежелательных явлениях, сроках наступления эффекта, возможности формирования зависимости. Просит назначить ей «самый хорошо переносимый препарат».

Диагноз: генерализованное тревожное расстройство.

Диагноз ГТР поставлен на основании наличия в течение года диффузной, нефиксированной тревоги с тревожными опасениями, сопровождающейся проявлениями вегетативной активации: сердцебиением, симптомами напряжения (неспособность расслабиться, мышечное напряжение), а также неспецифическими симптомами (раздражительность, нарушение концентрации внимания) при отсутствии признаков коморбидных психических и соматических заболеваний.

Лечение: агомелатин (Вальдоксан) в дозе 25 мг/сут на ночь. Препарат назначен с учетом его хорошей переносимости, что совпадает с пожеланиями пациентки о назначении препарата с минимально выраженными нежелательными явлениями.

На фоне терапии в течение 2 нед уменьшилось мышечное напряжение, незначительно снизилась частота возникновения сердцебиений, «перебоев» в области сердца. Жалоб на плохую переносимость не предъявляла, сообщила, что довольна отсутствием нежелательных явлений. Показатели трансаминаз в норме. Через 6 нед лечения показатели трансаминаз в норме. К окончанию 12 нед терапии полностью нивелировалось внутреннее напряжение, нормализовалась концентрация внимания, исчезла раздражительность.

Продолжила прием агомелатина в дозе 25 мг/сут. В течение 9 мес катamnестического наблюдения состояние оставалось стабильным. Тревога, мышечное напряжение, вегетативные симптомы не возникали. Справлялась с работой и ведением домашнего хозяйства. Настроение оставалось ровным. Жалоб на нежелательные явления не предъявляла. Прием препарата продолжает.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка А., 29 лет. Ранее к психиатрам не обращалась.

Наследственность манифестными психозами неотяжена. Мать больной — 51 год, бухгалтер. Малообщительная, легко ранимая, впечатлительная. Работает в научно-исследовательском институте. На службе исполнительная, добросовестная, пунктуальная. Отец — 55 лет, инженер-физик. Деятельный, активный. Большую часть времени проводит на работе. Увлечен исследованиями в лаборатории.

Пациентка родилась от нормально протекавшей беременности, в срок. Раннее развитие своевременное. С детства отличалась робостью и стеснительностью, усилившимися в подростковом возрасте. Уже воспитатели детского сада отмечали неуверенность, склонность избегать шумных игр. Не умела постоять за себя, дать отпор обидчику, в слезах отходила в сторону, легко уступала собственные игрушки. Боялась темноты, в полумраке комнаты опасалась появления устрашающих персонажей из знакомых сказок. До подросткового возраста засыпала при свете.

В школу пошла в 7 лет. Успевала хорошо. Училась прилежно, была усидчивой. Не допускала и мысли о том, что может прийти на занятие неподготовленной. Во время ответов у доски испытывала сильное волнение, чувство внутреннего напряжения, оказывалась в некотором оцепенении, растерянности. Иногда возникали сердцебиение, потливость ладоней. Накануне зачетов и контрольных работ чувство беспокойства начинало нарастать уже накануне — не могла отвлечься от учебников для отдыха, могла засиживаться допоздна, сложно было заснуть. Утром испытывала чувство тошноты, дискомфорт и напряжение в эпигастрии. Отказывалась от завтрака, становилась раздражительной, эпизодически на высоте тревоги возникали позывы на дефекацию.

С окружающими поддерживала формальные отношения, робела, боялась подойти с вопросом или просьбой. Комфортно чувствовала себя только в компании двух близких друзей, с которыми поддерживала доверительные отношения. Завидовала их раскованности, уверенности в себе, умению свободно чувствовать себя в любой компании. Предпочитала занимать позицию ведомого. Не решаясь сделать это самостоятельно, вместе с подругами охотно посещала вечеринки или дискотеки.

При первых же признаках внимания со стороны молодых людей терялась, комкала разговор, даже если собеседник вызывал симпатию и желание продолжить общение.

Любила порядок в делах, все заранее планировала, упрямо, не считаясь с затратами сил и времени, добивалась выполнения заранее намеченного. Так, после первой неудачной попытки поступления на экономический факультет МГУ (не набрала достаточно баллов на ЕГЭ) выделила весь следующий год на подготовку. Составила распорядок дня для планового распределения нагрузки, в мыслях отрабатывала стереотипы поведения во время экзаменов. Проявив упорство и целеустремленность, успешно поступила в выбранный вуз. По окончании вуза устроилась работать по специальности, где и работает по настоящее время.

В возрасте 27 лет вышла замуж за сына маминной подруги. Хотя не испытывала к нему сильной любви, согласилась на его предложение, так как знала его с детства («не пришлось общаться с незнакомым»).

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):104–109

В возрасте 28 лет узнала о предстоящей на работе проверке. Несмотря на то что имела возможность заранее подготовиться и «все было в идеальном порядке», волноваться начала за несколько дней до события. Постоянно думала о том, как все пройдет, представляла себе различные негативные сценарии. Нарушился сон, пропал аппетит, с трудом заставляла себя поесть.

После благополучно закончившейся проверки (получила оценку одного из лучших работников отдела) стала замечать, что проявления тревоги не проходили. Испытывала постоянное беспокойство, нервозность. Казалось, что произойдет что-то плохое. На этом фоне ощущала сухость во рту, появилась потливость. Часто испытывала тошноту, неприятные ощущения в животе. Нарушился сон: стало трудно заснуть, часто просыпалась посреди ночи с тревожными мыслями. Понимала, что беспокоиться не о чем, обсуждала свое состояние с супругом, матерью, но облегчения не наступало. Взяла очередной отпуск, уехала с мужем за город, однако облегчения состояния не почувствовала. Такое состояние продолжалось на протяжении полугода.

Постепенно на этом фоне стала замечать снижение активности, продуктивности. Чувствовала себя постоянно уставшей. Стало сложно справляться с привычной нагрузкой. Перестала получать удовольствие от приятных ранее дел. Иногда не могла себя заставить выполнять привычную работу по дому, на работе сократила активность до минимально возможной. Будущее виделось в темных тонах. Не могла понять, что ждет ее впереди, «куда двигаться». Снижился аппетит, ела, «потому что знала, что надо».

Такое состояние продолжалось в течение 2 мес, после чего решила, что пришло время обследоваться «по полной программе». Самостоятельно определила набор необходимых анализов. Обнаружив, что все показатели находятся в пределах возрастных норм, амбулаторно обратилась к терапевту. Был поставлен диагноз «вегетососудистая дистония, тревожно-депрессивный синдром», назначен эсциталопрам. На фоне приема препарата возникли расстройства стула: дефекация происходила по 2–3 раза в день, стул был неоформленным. Возникла тревога, что терапевт мог неправильно назначить препарат, так как антидепрессанты «не его направление». Решила обратиться к психиатру.

Соматическое состояние: жалобы на тошноту, неприятные ощущения в животе. Наличие заболеваний щитовидной железы, сердечной аритмии, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, гепатитов, злокачественных новообразований, ВИЧ отрицает. Аллергоанамнез без особенностей. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы физиологической окраски. Склеры не гиперемированы. Подчелюстные, подмышечные, паховые лимфатические узлы не пальпируются. Стенки зева розовые. Суставы не изменены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца нормальной звучности, ритм правильный. Пульс — 76 в минуту. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Границы печени — по краю реберной дуги. Симптом поколачивания (Пастернацкого) отрицательный с обеих сторон. Стул, диурез в норме. Рост — 169 см, масса тела — 65,5 кг, индекс массы тела — 22,9 кг/м², артериальное давление в положении сидя — 110/70 мм рт. ст.

Клинический и биохимический анализ крови в пределах нормы. Анализы на RW, антитела к HBs, HBsAg, ВИЧ отрицательные. Клинический анализ мочи в пределах нормы. Электрокардиография — без патологии.

Заключение терапевта: практически здорова.

Неврологическое состояние: жалобы на постоянную тревожность, отсутствие сил, апатию. Наличие в течение жизни черепно-мозговых травм, судорожных припадков, судорог отрицает. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Зрачковые, сухожильные рефлексы сохранены, D=S. В позе Ромберга устойчива. Пальценосовую пробу выполняет правильно. Менингеальные симптомы отсутствуют. Данных, свидетельствующих о наличии очаговой неврологической симптоматики, нет.

Заключение невропатолога: другие расстройства вегетативной нервной системы.

Психический статус: в месте, времени и собственной личности ориентирована верно. Выглядит соответственно возрасту. Выражение лица тревожное. Во время беседы часто вздыхает, отмечается тремор рук. В беседу вступает охотно. Голос тихий, периодически дрожит. На вопросы отвечает в плане заданного, подробно описывая свое состояние.

Рассказывает о постоянной тревоге, испытывает ее в течение всего дня, интенсивность может меняться. Не может отвлечься от плохих предчувствий, кажется, что может что-то плохое случиться с мужем, с родителями. Если мать не отвечает на телефонный звонок, сразу начинает беспокоиться о ее здоровье, воображение рисует картины аварий в общественном транспорте, инфаркта или инсульта. Жалуются на сухость во рту, приходится носить с собой бутылочку с водой. Во время беседы несколько раз пьет. Сетует на повышенную потливость, иногда ночью приходится менять футболку.

Сон нарушен: подолгу не может заснуть, не получается «перестать думать», содержание мыслей тревожное. В течение ночи по несколько раз просыпается, смотрит на часы. Иногда заснуть удастся не сразу, думает о предстоящем дне, удастся ли справиться с запланированными делами.

Часто ощущает тошноту, боль в животе спазматического, «скручивающего» характера. Жалуются на нарушение стула на фоне приема антидепрессанта, просит помочь решить эту проблему.

Настроение характеризует как сниженное, сетует на появление апатии. Тяжело заставить себя выполнять привычный объем работы, приходится прилагать внутренние усилия. Иногда откладывает домашние дела, «нет сил на их выполнение». Чувствует себя уставшей, приходится лежать. Нет сил и желания на хобби, не чувствует удовольствия от них, перестала выделять на них время.

Стало сложно принимать решения, касающиеся даже незначительных событий в жизни. Не представляет, как будет жить в дальнейшем, живет сегодняшним днем, «будущего как будто нет, оно серое». Аппетит снижен, ест, потому что понимает, что это необходимо для нормального функционирования организма. Суицидальные мысли отрицает. Галлюцинаторно-бредовая симптоматика не выявляется.

Критика к своему состоянию присутствует. Согласна принимать лекарства, просит подобрать препарат, не оказывающий негативного влияния на стул.

Диагноз: генерализованное тревожное расстройство. Депрессивный эпизод средней степени тяжести.

Психическое состояние пациентки определяется сочетанием симптомов ГТР по Международной классификации

болезней 10-го пересмотра (диффузная тревога с плохими предчувствиями о здоровье близких, сопровождающаяся тремором, сухостью во рту, потливостью, нарушением сна, тошнотой и болями в животе), а также впервые развившейся через 6 мес депрессией (сниженное настроение, ангедония, повышенная утомляемость, апатия, сочетающиеся с уменьшением уверенности в себе и в своих силах, пессимистическим видением будущего, снижением аппетита).

Учитывая побочные явления, возникшие на фоне приема сертралина, пациентке был назначен агомелатин (Вальдоксан) в дозе 25 мг/сут на ночь.

На фоне приема препарата стул нормализовался, через 2 нед нежелательных явлений не регистрировалось, однако состояние пациентки оставалось без положительной динамики. Показатели трансаминаз в норме. Доза агомелатина была увеличена до 50 мг/сут.

Через 2 нед после повышения дозы агомелатина пациентка отметила некоторое улучшение самочувствия. Интенсивность тревоги несколько снизилась, бывают моменты, когда чувствует себя «почти расслабленной». Иногда появляется желание заняться делами, доставлявшими удовольствие. Так, вернулась к любимой ранее вышивке, «вспомнила, что это может быть приятно».

Через 6 нед после начала лечения (4 нед после повышения дозы агомелатина до 50 мг/сут) чувствует, что проявления тревоги стали заметно менее выраженными. Мысли о возможных предстоящих несчастьях возникают нечасто, может от них отвлечься. Чувство нервозности, напряжения беспокоит меньше. Стало легче засыпать, в течение ночи спит крепче, пробуждений значительно меньше, иногда спит до самого утра. Настроение улучшилось. Стало легче выполнять необходимую работу, заниматься домашними делами. Появилась уверенность в себе, легче планировать предстоящую активность. Уровни трансаминаз в норме.

Через 8 нед после начала лечения настроение характеризует как хорошее, обычное для себя. Вернулся прежний уровень активности, без труда справляется с работой и домашними делами. Находит время для хобби, планирует совместную поездку с мужем на море. Уровень тревоги снизился, не чувствует постоянной нервозности. Перестала испытывать тошноту и неприятные ощущения в животе. Сухость во рту ощущает лишь изредка. Практически не беспокоит потливость.

Пациентка предупреждена о необходимости длительного (не менее года) приема поддерживающей терапии.

Через 6 мес после начала терапии пациентка чувствует себя стабильно, настроение хорошее, не испытывает повышенной тревожности, нервозности. Сон и аппетит в норме. Продолжает прием агомелатина в дозе 50 мг/сут.

Обсуждение

В представленных наблюдениях агомелатин позволил купировать проявления генерализованной тревоги, не осложненной коморбидной симптоматикой (наблюдение 1), а также в сочетании с аффективным (депрессивным) эпизодом (наблюдение 2). В первом случае препарат был назначен пациентке, ранее не получавшей терапию психотропными препаратами. Во втором случае замена исходно назначенного антидепрессанта на агомелатин была вызвана нежелательными явлениями. Хорошая пе-

реносимость и отсутствие нежелательных явлений в обоих наблюдениях сформировали у пациентов положительное отношение к длительному приему антидепрессанта, необходимому при терапии генерализованной тревоги и ассоциирующемуся с лучшими клиническими и функциональными результатами с точки зрения как самих пациентов, так и психиатров.

Заключение

Представленные случаи иллюстрируют эффективность агомелатина (Вальдоксана) в реальной клинической практике в качестве альтернативы селективным ингибиторам обратного захвата серотонина и селективным ингибиторам обратного захвата серотонина и норадреналина для лечения пациентов с ГТР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Remes O, Brayne C, van der Linde R, Lafortune L. A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult populations. *Brain Behav.* 2016. Jun 5;6(7):e00497. doi: 10.1002/brb3.497
2. Weisberg RB. Overview of generalized anxiety disorder: epidemiology, presentation, and course. *J Clin Psychiatry.* 2009;70 Suppl 2:4-9.
3. Генерализованное тревожное расстройство. Клинические рекомендации. 2024–2026 (19.09.2024). Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/457_3 (дата обращения 24.12.2024). [Generalized anxiety disorder. Clinical guidelines. 2024–2026 (19.09.2024). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/457_3 (accessed 24.12.2024) (In Russ.)].
4. Незнанов НГ, Мартынихин ИА, Мосолов СН. Диагностика и терапия тревожных расстройств в Российской Федерации: результаты опроса врачей-психиатров. *Современная терапия психических расстройств.* 2017;(2):2-153. doi: 10.21265/PSYPH.2017.41.6437 [Neznanov NG, Martynikhin IA, Mosolov SN. Diagnosis and treatment of Anxiety Disorders in Russia: The Results of a Web-based Survey of Psychiatrists. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders.* 2017;(2):2-13. doi: 10.21265/PSYPH.2017.41.6437 (In Russ.)].
5. Костюкова ЕГ. Генерализованное тревожное расстройство: основы диагностики, терапии и специфические для России проблемы. *Современная терапия психических расстройств.* 2024;(2):23-31. doi: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.003 [Kostyukova EG. Generalized Anxiety Disorder: Basics of Diagnosis, Therapy and Problems Specific to Russia. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders.* 2024;(2):23-31. doi: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.003 (In Russ.)].
6. Медведев ВЭ. Агомелатин в терапии генерализованного тревожного расстройства. *Современная терапия психических расстройств.* 2024;(4):55-65. doi: 10.21265/PSYPH.2024.47.73.006 [Medvedev VE. Agomelatine for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders.* 2024;(4):55-65. doi: 10.21265/PSYPH.2024.47.73.006 (In Russ.)].
7. Мосолов СН, Алфимов ПВ. Алгоритм биологической терапии генерализованного тревожного расстройства. *Современная терапия психических расстройств.* 2015;(2):24-8. [Mosolov SN, Alfimov PV. Algorithm for biological treatment of Generalized Anxiety Disorder. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders.* 2015;(2):24-8 (In Russ.)].
8. Медведев ВЭ, Котова ОВ, Акарачкова ЕС и др. Генерализованное тревожное расстройство: анатомические и функциональные особенности головного мозга. Авиандр — новые возможности терапии. *Современная терапия в психиатрии и неврологии.* 2024;(2):14-20. [Medvedev VE, Kotova OV, Akarachkova ES, et al. Generalized anxiety disorder: anatomical and functional features of the brain. *Aviandr — new possibilities of therapy. Sovremennaya terapiya v psikhiiatrii i nevrologii = Modern Therapy in Psychiatry and Neurology.* 2024;(2):14-20 (In Russ.)].
9. Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Oct;28(5):561-6. doi: 10.1097/JCP.0b013e318184ff5b
10. Stein DJ, Ahokas A, Marquez MS, et al. Agomelatine in Generalized Anxiety Disorder: An Active Comparator and Placebo- Controlled Study. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(4):362-8. doi: 10.4088/JCP.13m08433
11. Stein DJ, Ahokas A, Albarran C, et al. Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *J Clin Psychiatry.* 2012 Jul;73(7):1002-8. doi: 10.4088/JCP.11m07493

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

11.05.2025 / 30.07.2025 / 31.07.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Сервье». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The article is sponsored by Servier. The conflict of interests did not affect the results of the study. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Фролова В.И. <https://orcid.org/0000-0003-2261-3812>

Инфузионная анти-В-клеточная терапия при рассеянном склерозе: сравнительный анализ препаратов одного класса



Бойко А.Н.^{1,2}, Кукушкина А.Д.^{1,2,3}, Роговский С.В.^{1,2}

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

Учитывая последние тенденции и сведения о преимуществах анти-В-клеточной терапии, достаточно актуально раннее использование данной терапевтической опции при рассеянном склерозе (РС) с целью контроля активности заболевания и снижения риска прогрессирования инвалидизации. При этом ландшафт терапевтических опций для пациентов с РС активно расширяется, и в 2023 г. в России появилась новая анти-CD20-молекула — дивозилимаб, продемонстрировавшая свою эффективность у пациентов с РС. При этом, выбирая стратегию ведения пациента с РС, следует принимать решение, основываясь на доказательной базе отдельно проведенных клинических исследований и исходя из накопленного опыта, особенно для пациентов с прогрессирующими формами РС.

На сегодняшний день среди инфузионных препаратов этой группы преимуществом обладает окрелизумаб благодаря обширному опыту его применения в клинической практике.

Ключевые слова: рассеянный склероз; первично-прогрессирующий рассеянный склероз; вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; анти-В-клеточная терапия; окрелизумаб; дивозилимаб.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для цитирования: Бойко АН, Кукушкина АД, Роговский СВ. Инфузионная анти-В-клеточная терапия при рассеянном склерозе: сравнительный анализ препаратов одного класса. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):110–116. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-110-116>

Infusion anti-B-cell therapy in multiple sclerosis: a comparative analysis of agents within the same class

Boyko A.N.^{1,2}, Kukushkina A.D.^{1,2,3}, Rogovsky S.V.^{1,2}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;
²Department of Neuroimmunology, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow;
³M.E. Zhadkevich City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow
¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia;
³14, Mozhayskoe Sh., Moscow 121374, Russia

Given the recent trends and accumulating evidence supporting the advantages of anti-B-cell therapy, early initiation of this treatment modality in multiple sclerosis (MS) has become increasingly relevant for controlling disease activity and reducing the risk of disability progression. The therapeutic landscape for MS continues to expand, with the introduction of a new anti-CD20 molecule — divozilumab — approved in Russia in 2023, which has shown efficacy in patients with MS. When selecting a treatment strategy for MS patients, clinical decisions should be based on the evidence from individual clinical trials and real-world experience, especially for patients with progressive forms of the disease.

Among intravenous anti-CD20 therapies, ocrelizumab currently holds a clinical advantage due to the breadth of real-world experience supporting its use.

Keywords: multiple sclerosis; primary progressive multiple sclerosis; secondary progressive multiple sclerosis; anti-B-cell therapy; ocrelizumab; divozilumab.

Contact: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For citation: Boyko AN, Kukushkina AD, Rogovsky SV. Infusion anti-B-cell therapy in multiple sclerosis: a comparative analysis of agents within the same class. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(4):110–116 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-110-116>

На сегодняшний день для патогенетического лечения рассеянного склероза (РС) существует множество вариантов препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС) [1]. Столь широкое разнообразие терапии обусловлено соци-

альной значимостью данной аутоиммунной патологии центральной нервной системы (ЦНС) [2], а также необходимостью поддерживать качество жизни пациентов с РС на оптимальном уровне, индивидуально подбирая метод тера-

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):110–116

пии. Поэтому основной целью лечения пациентов с РС является не только достижение стабильности их состояния по данным клинического обследования и магнитно-резонансной томографии (МРТ), но и сохранение их функциональных возможностей путем оптимального замедления прогрессирования заболевания [1].

В последние годы все больше внимания уделяется анти-В-клеточной терапии, поскольку именно В-клеточное звено является одним из ключевых игроков в патогенезе РС. В-лимфоциты способны напрямую повреждать ЦНС с помощью различных секретируемых цитокинов, среди которых интерлейкин 6, интерферон γ (ИФН γ), фактор некроза опухоли α , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и лимфотоксин α . Также, превращаясь в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулины, В-клетки реактивируют Т-лимфоциты, приводя в дальнейшем к миграции последних в паренхиму и формированию «мембраноатакующего комплекса» на миелине [3]. Стоит также отметить, что при прогрессирующих формах РС хронический воспалительный процесс в ЦНС поддерживают так называемые эктопические В-лимфоидные фолликулы в лептоменингеальных оболочках (при вторично-прогрессирующем РС – ВПРС) или диффузные скопления В-клеток без признаков формирования эктопических фолликулов (при первично-прогрессирующем РС – ППРС) [4].

Начало заболевания с тяжелых обострений, вовлекающих в патологический процесс двигательные и мозжечковые пути, а также спинной мозг, связано с более агрессивным течением болезни [5]. При этом продемонстрировано, что у таких пациентов отмечается более высокий уровень В-лимфоцитов в паренхиме головного мозга по сравнению с пациентами, дебют заболевания которых случился с оптического неврита или чувствительных нарушений [6]. Кроме того, отмечено, что В-лимфоциты значимо повышают риск более быстрого прогрессирования РС [6].

Основываясь на вышеизложенных данных, можно резюмировать, что применение анти-В-клеточной терапии при РС представляет собой основополагающий элемент высокоэффективного лечения, способного изменить ход заболевания. На сегодняшний день на территории Российской Федерации для лечения РС зарегистрировано три анти-CD20-препарата: окрелизумаб [7], дивозиумаб [8] и офатумаб [9], первые два из которых являются препаратами для инфузионного введения, а последний — для подкожного применения.

Целью этого обзора является уточнение схожести и различий инфузионных анти-В-клеточных препаратов, а также профилей пациентов, которые могут стать кандидатами для терапии каждым из указанных препаратов.

Окрелизумаб (исследования OPERA I/II, ORATORIO, CONSONANCE)

Окрелизумаб — гуманизированное моноклональное антитело (МАТ) против рецептора CD20, расположенного на В-лимфоцитах, доказавшее свою эффективность у пациентов с ремиттирующими (РРС) и прогрессирующими формами РС [10–15]. С 2017 г. данный препарат вошел в рутинную клиническую практику специалистов по демиелинизирующим заболеваниям на территории Российской Федерации [16]. На сегодняшний день, согласно результатам кли-

нических, пострегистрационных исследований и данным реальной клинической практики, имеются сведения о влиянии окрелизумаба на клинические и МРТ-показатели примерно у 350 тыс. пациентов с РС более чем за 10-летний период наблюдения [15].

Регистрационные исследования OPERA I/II с использованием препарата сравнения (ИФН β -1a 44 мкг) включали 1656 пациентов с РС с обострениями (РСО). Окрелизумаб получали 827 пациентов, из них 652 с РРС и 175 (21,1%) — с ВПРС с обострениями (аВПРС) [11, 17]. Результаты исследований продемонстрировали существенное снижение среднегодовой частоты обострений (СЧО) в группе пациентов, получавших окрелизумаб, по сравнению с получавшими ИФН ($p < 0,001$), а также выраженное снижение воспалительной активности по данным МРТ (уменьшение среднего количества контраст-позитивных очагов в T1-режиме; $p < 0,001$). Дальнейшее наблюдение показало, что непрерывный 10-летний прием препарата окрелизумаб был высокоэффективным в отношении снижения СЧО у пациентов с РРС и отсутствия нарастания инвалидизации [12]. Дополнительный анализ данных исследований OPERA I/II [17] продемонстрировал, что больший вклад в общее подтвержденное накопление инвалидизации у пациентов с РС вносит прогрессирование, не связанное с обострениями (progression independent of relapse activity, PIRA), в отличие от прогрессирования, связанного с обострениями (relapse-associated worsening, RAW). При этом окрелизумаб был эффективен в отношении обеих составляющих, влияющих на инвалидизацию.

Особое преимущество окрелизумаба связано с его возможностью влиять на прогрессирование заболевания у пациентов с ППРС. Ранее предпринятые попытки изучения влияния некоторых из видов патогенетической терапии (интерфероны, глатирамера ацетат, финголимод, ритуксимаб, натализумаб) не показали позитивных результатов у данной когорты больных [18–22], поэтому положительные результаты международного рандомизированного двойного слепого клинического исследования ORATORIO ($n=732$) способствовали появлению первой (и на сегодняшний день единственной) терапевтической стратегии у пациентов с ППРС [23].

Более того, дальнейшее 11-летнее наблюдение [12] продемонстрировало, что у пациентов с РРС и ППРС, начавших раннюю терапию окрелизумабом (группа ОКР-ОКР), отмечалось снижение риска подтвержденного прогрессирования инвалидизации (ППИ) на 24% [0,76 (95% ДИ 0,61–0,95); $p=0,0139$] и 25% [0,75 (95% ДИ 0,61–0,92); $p=0,0047$] соответственно по сравнению с пациентами, перешедшими на окрелизумаб только спустя 2 года (в случае РРС; группа ИФН-ОКР) или через 3 года (в случае ППРС; группа ПЛ-ОКР). Так, 76,6% пациентов с РРС в группе ОКР-ОКР не имели признаков прогрессирования заболевания по Расширенной шкале статуса инвалидизации пациента (Expanded Disability Status Scale, EDSS; рис. 1) и 91,9% не нуждались в помощи при ходьбе (рис. 2), что в конечном итоге привело к снижению риска необходимости в использовании дополнительной опоры в группе ОКР-ОКР по сравнению с группой ИФН-ОКР на 41% [0,59 (95% ДИ 0,41–0,85); $p=0,0037$]. У трети (36,4%) пациентов с ППРС в группе ОКР-ОКР также не наблюдалось признаков прогрессирования заболевания по EDSS на протяжении 11 лет

(см. рис. 1). Около 80% пациентов не использовали инвалидное кресло (см. рис. 2), а риск необходимости в его использовании по сравнению с группой пациентов, начавших позже терапию окрелизумабом, был ниже на 31% [0,69 (0,47–1,00); $p=0,0496$]. Дополнительно отмечено, что окрелизумаб значительно уменьшил атрофию мозга у пациентов с ППРС. Полученные данные подтверждают эффективность окрелизумаба в качестве препарата, способного влиять на прогрессирование, не зависящее от обострений (PIRA) [12, 17].

Особого внимания также заслуживает исследование CONSONANCE [10], в котором проводилась оценка влияния терапии окрелизумабом у пациентов с прогрессирующими формами РС: ППРС ($n=304$) и ВПРС ($n=325$). Полученные результаты были сходными в двух когортах – к завершению 2-го года наблюдения доли пациентов с сохране-

нием статусов NEP (no evidence of progression – нет данных, свидетельствующих о прогрессировании заболевания) и NEPAD (no evidence of progression or active disease – нет данных, свидетельствующих о прогрессировании или активности заболевания) составили 55,8 и 49,8% соответственно для пациентов с ВПРС и 50,2 и 46,7% соответственно для пациентов с ППРС. При этом отсутствие 6-месячного ППИ в группе с ВПРС составило 81,4%, а в группе с ППРС – 78,9%. Стоит отметить, что в 30,9% случаев наблюдалось подтвержденное уменьшение инвалидизации по любой из составляющих (балл EDSS, тест ходьбы «25 шагов», тест «9 колышков»).

Для безопасного лечения пациентов с РС, получающих окрелизумаб, крайне важно понять, какие факторы могут влиять на риск развития тяжелых инфекций (ТИ), поскольку ожидается, что большинство пациентов будут полу-

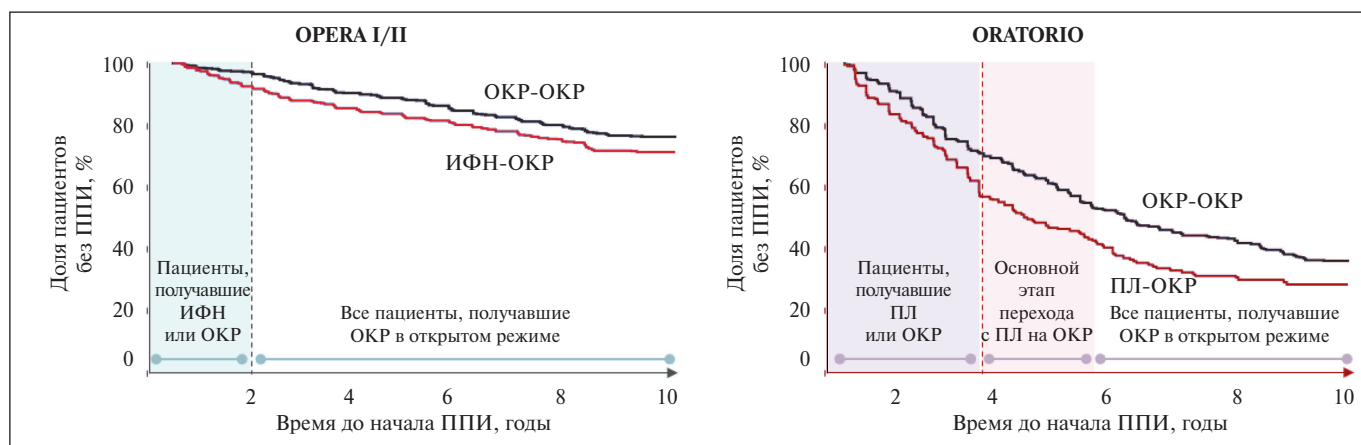


Рис. 1. Влияние окрелизумаба на ППИ по EDSS¹.

Здесь и на рис. 2: группы ОКР-ОКР и ИФН-ОКР – пациенты с РРС, начавшие исследование с раннего и отсроченного старта терапии окрелизумабом соответственно; группы ОКР-ОКР и ПЛ-ОКР – пациенты с ППРС, начавшие исследование с раннего и отсроченного старта терапии окрелизумабом соответственно. ИФН – интерферон β -1a; ОКР – окрелизумаб; ПЛ – плацебо

Fig. 1. Effect of ocrelizumab on the confirmed progression of disability according to EDSS

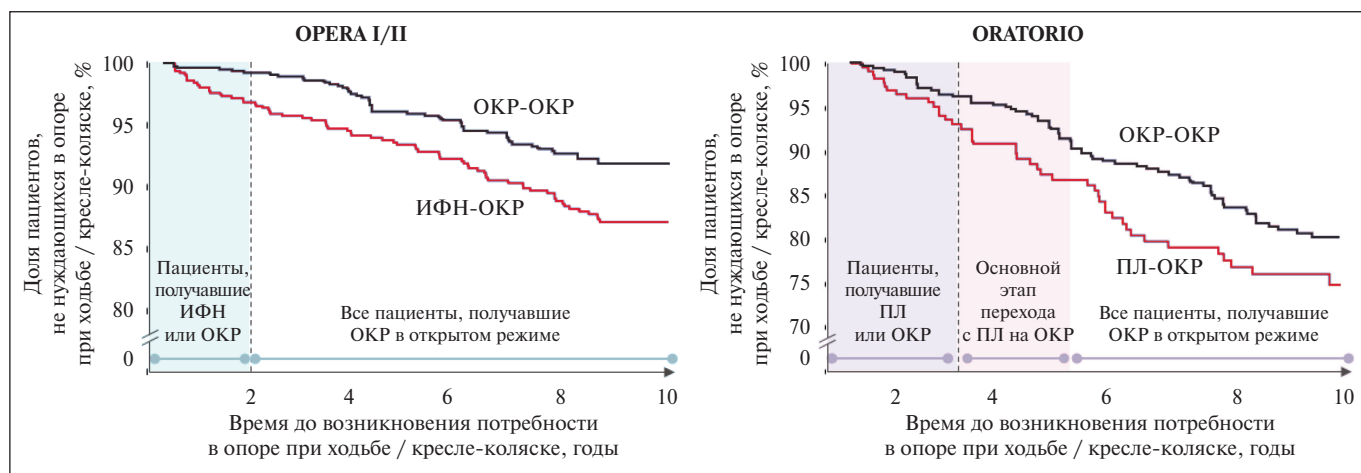


Рис. 2. Время до возникновения потребности в опоре при ходьбе (в случае РРС) и в кресле-коляске (в случае ППРС)
Fig. 2. Time to walking aid dependency (in relapsing MS, RMS) and wheelchair use (in primary progressive MS, PPMS)

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

чать препарат на протяжении многих лет. Существует предположение, что длительное непрерывное применение окрелизумаба может повышать риск развития инфекций, которое отчасти подтверждается отчетливой связью между частотой случаев нежелательных явлений (НЯ) и пониженным уровнем IgG (гипоглобулинемией). В ходе долгосрочных дополнительных этапов 13 интервенционных клинических исследований (суммарно $n=6155$) были получены данные, дающие уникальную возможность изучить вероятные факторы риска [24]. Так, на протяжении 11 лет частота случаев инфекций в целом оставалась стабильной — у пациентов с РРС наблюдалась тенденция к снижению частоты инфекций со временем, в то время как у пациентов с ППРС отме-

чались некоторые колебания (рис. 3). Среди инфекций наиболее часто встречались инфекции верхних дыхательных путей и мочевыводящих путей, а также инфекции желудочно-кишечного тракта. При этом после более чем 11 лет непрерывного лечения уровень IgG оставался в пределах нормы примерно у 85% пациентов, а у пациентов с уровнем IgG ниже нижней границы нормы (НГН) примерно в 50% случаев эпизоды гипогаммаглобулинемии были преходящими и после трех инфузионных циклов этот показатель возвращался к норме (рис. 4).

Отмена лечения по причине низкого уровня иммуноглобулинов и необходимость в заместительной терапии иммуноглобулинами встречались менее чем в 1% случаев.

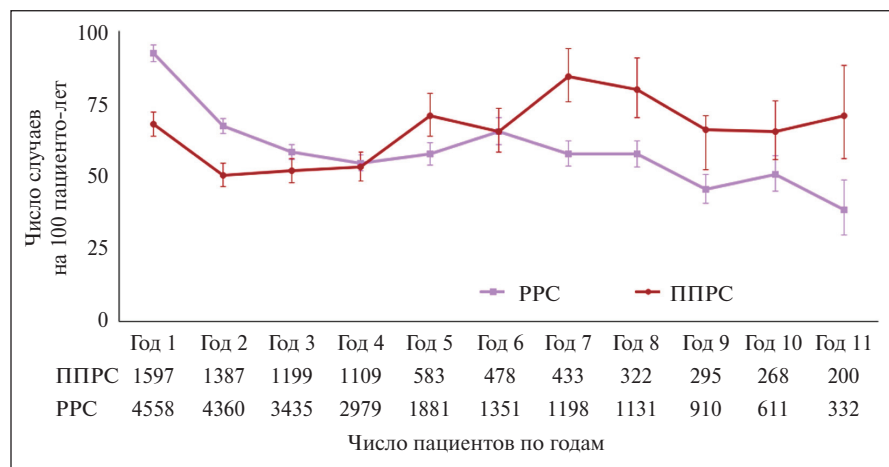


Рис. 3. Частота случаев инфекций у пациентов с РС и ППРС за 11 лет наблюдения, на 100 пациенто-лет, среднее (95% ДИ)

Fig. 3. The incidence of infections among MS and PPMS patients over 11 years of follow-up, per 100 patient-years, mean (95% CI)

Частота ТИ оставалась стабильной на протяжении примерно 11 лет независимо от уровня IgG (ТИ на фоне уровня IgG ниже НГН возникли примерно у 1,5% пациентов). Что касается развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), по состоянию на июнь 2024 г. по всему миру было зарегистрировано 16 подтвержденных случаев ПМЛ среди более чем 350 тыс. пациентов, принимавших окрелизумаб [24, 25]. При этом большинство из них были связаны с применением предшествующего высокоэффективного препарата (главным образом, натализумаба). Также стоит отметить, что за 11 лет наблюдения лечение окрелизумабом не привело к увеличению ежегодного показателя заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО).

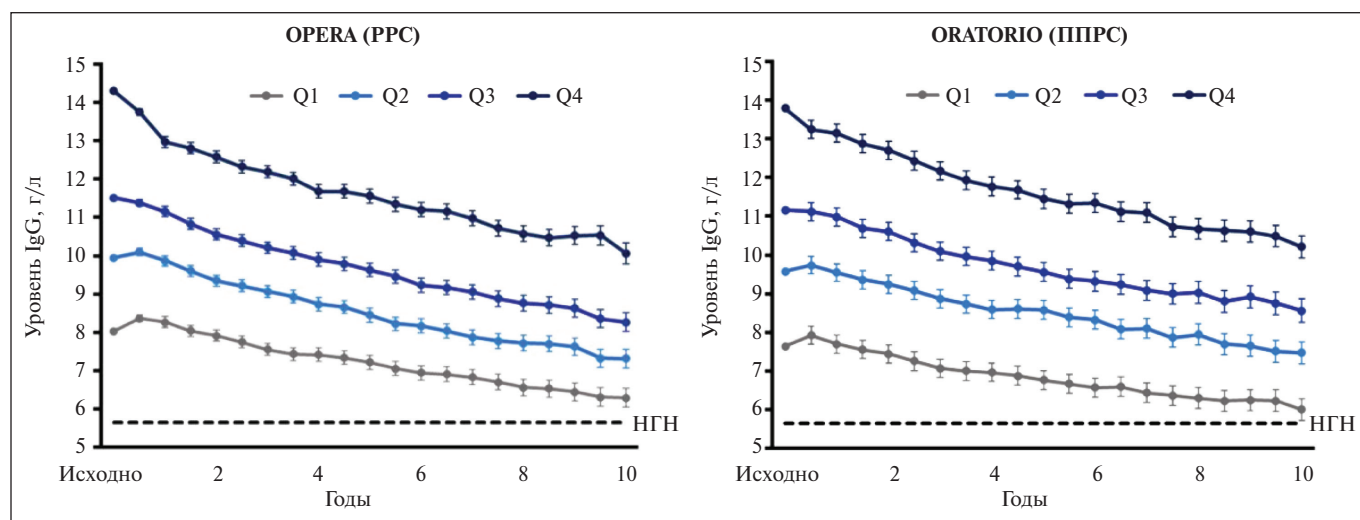


Рис. 4. Уровни IgG (г/л) у пациентов с РС и ППРС за 11 лет наблюдения, среднее (95% ДИ). Все участники были разделены на 4 группы в зависимости от уровня IgG, где Q1 — пациенты с самым низким исходным уровнем IgG, а Q4 — пациенты с самым высоким исходным уровнем IgG

Fig. 4. IgG levels (g/L) in MS and PPMS patients over 11 years of follow-up, mean (95% CI).

All participants were divided into four groups based on baseline IgG levels: Q1 — patients with the lowest baseline IgG levels, Q4 — patients with the highest baseline IgG levels

Дивозилимаб (исследование MIRANTIBUS)

Относительно недавно для пациентов с РС, проживающих на территории Российской Федерации, появилась еще одна опция из класса высокоэффективной терапии. Дивозилимаб представляет собой афукозилированное гуманизированное МАТ против рецептора CD20, расположенного на поверхности В-клеток. Эффективность и безопасность оригинального российского препарата изучались у пациентов с РС с обострениями в многоцент-

ровом рандомизированном двойном слепом исследовании MIRANTIBUS (n=338) [26]. В группе пациентов, получавших терапию дивозилимабом (n=169), 160 респондентов страдали РРС, тогда как только у 9 пациентов был аВПРС, что составило лишь 5,3%.

На сегодняшний день получены результаты двухлетнего исследования (n=308) терапии дивозилимабом в сравнении с терифлуномидом, продемонстрировавшие существенное снижение СЧО — до 0,057 (95% ДИ 0,036–0,090; p=0,0001) и доли пациентов с обострениями (11,2% против 23,1%; p=0,0039) на фоне терапии дивозилимабом. В небольшой группе пациентов с аВПРС за 2 года наблюдения не было выявлено ни одного случая обострения [27].

Также продемонстрировано значимое подавление воспаления по данным МРТ: среднее число Gd+ очагов в T1-режиме по данным МРТ составило 0,0±0,08 и 1,0±4,46 в группах дивозилимаба и терифлуномида соответственно (p<0,0001).

Кроме того, проводилась оценка влияния дивозилимаба на прогрессирование РС. Так, только в 1,8% случаев в группе дивозилимаба за время исследования было зарегистрировано ППИ, при этом стоит отметить, что в когорте пациентов с аВПРС не отмечено нарастания балла по EDSS.

При оценке безопасности за 2 года терапии дивозилимабом был выявлен один случай серьезного НЯ (венозной эмболии), не связанного с приемом препарата, с благоприятным клиническим исходом. Наиболее частыми побочными явлениями были инфекции (10,1%), изменения показателей общего анализа крови (32,5%) и инфузионные реакции (9,5%). Случаев ПМЛ, ЗНО или случаев с летальным исходом зарегистрировано не было.

**Профили пациентов,
инструкции к препаратам
и место в клинических
рекомендациях**

В таблице суммированы основные положения в отношении каждого из МАТ к CD20 на основе инструкций к препаратам и данных проведенных клинических исследований. Также отображено место каждого из препаратов в клинических рекомендациях по РС.

Согласно инструкциям к препаратам [7, 8], каждая из обсуждаемых анти-В-клеточных стратегий может быть рассмотрена у пациентов с РРС,

*Сопоставление окрелизумаба и дивозилимаба
Comparison of ocrelizumab and divozilumab*

Характеристика	Окрелизумаб	Дивозилимаб
Тип МАТ	Гуманизированное МАТ против рецептора CD20	Афукозилированное гуманизированное МАТ против рецептора CD20
Страна-изготовитель	Швейцария	Россия
Старт первого КИ	2011 г.	2022 г.
Период наблюдения в КИ	Более 10 лет	2 года
Число пациентов, получивших препарат в рамках КИ	6155	169
Дата регистрации в России	2017 г.	2023 г.
Показания согласно инструкции к препарату [7, 8]	Формы РС с обострениями и активным заболеванием (включая РРС и ВПРС с обострениями) ППРС	РРС ВПРС с обострениями Системная склеродермия (с 16 лет)
Возраст пациентов согласно инструкции к препарату	18–55 лет	18–65 лет
Максимально возможный балл по EDSS	6,5	6,5
Исследования при других нозологиях	Ревматоидный артрит	Системная склеродермия
Профиль пациентов согласно клиническим рекомендациям (текущая версия от 13.07.2022) [28]	БПРС ВАРС ВПРС с обострениями ППРС При оптимальном ответе на другой ПИТРС и риске развития тяжелой инвалидизации При оптимальном ответе на другой ПИТРС и выявлении НЯ, угрожающих жизни пациента	Отсутствует в варианте 2022 г.
Данные о влиянии на уровень сывороточных иммуноглобулинов	Да	Нет, но возможно, учитывая механизм действия препарата
Данные о частоте ТИ, а также случаях ЗНО	Да	Нет, но возможно, учитывая механизм действия препарата
Случаи развития ПМЛ	Без предшествующего назначения натализумаба — только один случай у пациента 78 лет	Нет

Примечание. БПРС — быстропрогрессирующий РС; ВАРС — высокоактивный РС; КИ — клиническое исследование.

в том числе с высокоактивным (ВАРС) и быстропрогрессирующим (БПРС) типом течения, а также с аВПРС, при этом при выборе терапии у пациентов с аВПРС необходимо опираться на доказательную базу лекарственных препаратов в отношении влияния на прогрессирование заболевания. Кроме того, критическим отличием в профиле пациентов является невозможность рассматривать назначение дивозилимаба пациентам с ППРС ввиду отсутствия клинических исследований препарата у данной когорты больных, а соответственно и отсутствия данного показания в инструкции к препарату. Поэтому на сегодняшний день единственным одобренным препаратом для лечения пациентов с ППРС является окрелизумаб.

Сбор данных о НЯ и долгосрочных последствиях лечения анти-В-клеточными препаратами остается приоритетом. На сегодняшний день накоплено достаточно данных за более чем 10-летний период наблюдения о частоте возникновения различных НЯ, в том числе серьезных, за время лечения окрелизумабом [24]. Кроме того, полученные данные о частоте ЗНО, а также случаев развития ПМЛ позволяют рассматривать лечение окрелизумабом как относительно безопасную терапевтическую стратегию у пациентов с РС. Результаты двухлетнего наблюдения лечения дивозилимабом [27] также свидетельствуют об относительной безопасности препарата у пациентов с РС, однако полученные результаты несколько ограничены ввиду небольшого периода наблюдения.

Также выбор препарата должен основываться на коморбидности пациента, в частности наличии другого аутоиммунного заболевания. Так, дивозилимаб продемонстри-

ровал свою эффективность у пациентов с системной склеродермией [8], а окрелизумаб может стать препаратом выбора для пациентов с РС при наличии такой сопутствующей патологии, как ревматоидный артрит [29]. В то же время следует быть осторожными при назначении анти-CD20-терапии пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника [29].

Заключение

Анти-В-клеточная терапия является популярным подходом в лечении РС и рекомендуется для пациентов с его ремиттирующими формами с признаками активности заболевания с целью подавления клинических обострений и воспаления по данным нейровизуализации, что имеет под собой соответствующую доказательную базу. Особого внимания заслуживают прогрессирующие формы РС, для которых проводятся отдельные клинические исследования.

Учитывая данные доказательной медицины и реальной клинической практики более чем за 10 лет, окрелизумаб демонстрирует преимущество перед другими препаратами этого класса, в том числе в отношении его влияния на прогрессирование РС.

Таким образом, тенденция к назначению анти-CD20-терапии пациентам с РС демонстрирует значительный прогресс в области лечения данной аутоиммунной патологии. Увеличение числа клинических исследований и фокус на индивидуализацию терапии открывают новые возможности для улучшения качества жизни пациентов и достижения лучших клинических результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cree BAC, Hartung HP, Barnett M. New drugs for multiple sclerosis: new treatment algorithms. *Curr Opin Neurol*. 2022 Jun 1;35(3):262-70. doi: 10.1097/WCO.0000000000001063
2. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020 Dec;26(14):1816-21. doi: 10.1177/1352458520970841. Epub 2020 Nov 11.
3. Jain RW, Yong VW. B cells in central nervous system disease: diversity, locations and pathophysiology. *Nat Rev Immunol*. 2022 Aug;22(8):513-24. doi: 10.1038/s41577-021-00652-6. Epub 2021 Dec 13.
4. Kee R, Naughton M, McDonnell GV, et al. A Review of Compartmentalised Inflammation and Tertiary Lymphoid Structures in the Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Biomedicines*. 2022 Oct 17;10(10):2604. doi: 10.3390/biomedicines10102604
5. Moccia M, Ruggieri S, Ianniello A, et al. Advances in spinal cord imaging in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Apr 22;12:1756286419840593. doi: 10.1177/1756286419840593
6. Moccia M, Haider L, Eshaghi A, et al. B Cells in the CNS at Postmortem Are Associated With Worse Outcome and Cell Types in Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Nov 10;9(1):e1108. doi: 10.1212/NXI.0000000000001108
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Окрелизумаб. ЛП-№(003473)-(РГ-RU)-201023. [Instructions for medical use of the medicinal product Ocrelizumab. LP-No. (003473)-(RG-RU)-201023 (In Russ.)].
8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дивозилимаб. ЛП-№(002035)-(РГ-RU)-100325. [Instructions for medical use of the medicinal product Divosilimab. LP-No. (002035)-(RG-RU)-100325 (In Russ.)].
9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Офатумумаб. ЛП-№(001332)-(РГ-RU)-060923. [Instructions for medical use of the medicinal product Ofatumumab. LP-No. (001332)-(RG-RU)-060923 (In Russ.)].
10. Comi G, Bermel R, Bar-OR A, et al. A multicentre, open label, single-arm, phase 3b study (CONSONANCE) to assess the effectiveness and safety of ocrelizumab in patients with primary and secondary progressive multiple sclerosis: year-1 interim analysis (P1-1.Virtual) *Neurology. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*. 2022;98(18 Suppl).
11. 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.
12. Hauser S, Kappos L, Filippi M, et al. 10 Years of Ocrelizumab Treatment in Multiple Sclerosis: Long-term Efficacy and Safety Clinical Trial Data (S31.005) *Neurology. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*. 2024;102(17 Suppl 1).
13. Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B, et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 Dec;19(12):998-1009. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30342-2. Epub 2020 Oct 29. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2021 Jan;20(1):e1. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30437-3
14. Juanatey A, Blanco-Garcia L, Tellez N. Ocrelizumab: its efficacy and safety in multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2018 Jun 16;66(12):423-33.
15. Kappos L, Traboulsee A, Li DKB, et al. Ocrelizumab exposure in relapsing-remitting

- multiple sclerosis: 10-year analysis of the phase 2 randomized clinical trial and its extension. *J Neurol*. 2024 Feb;271(2):642-57. doi: 10.1007/s00415-023-11943-4. Epub 2023 Oct 31.
16. Бойко АН, Давыдовская МВ, Хачанова НВ и др. Клинические рекомендации по применению препарата окрелизумаб у пациентов с рассеянным склерозом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):16-25. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-16-25 [Boyko AN, Davydovskaya MV, Khachanova NV, et al. Clinical recommendations for the use of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):16-25. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-16-25 (In Russ.)].
17. 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
18. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al; PROMiSe Trial Study Group. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007 Jan;61(1):14-24. doi: 10.1002/ana.21079
19. Montalban X, Sastre-Garriga J, Tintore M, et al. A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon beta-1b on primary progressive and transitional multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009 Oct;15(10):1195-205. doi: 10.1177/1352458509106937. Epub 2009 Sep 29.
20. Tur C, Montalban X, Tintore M, et al. Interferon β -1b for the treatment of primary progressive multiple sclerosis: five-year clinical trial follow-up. *Arch Neurol*. 2011 Nov;68(11):1421-7. doi: 10.1001/archneurol.2011.241
21. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al; OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009 Oct;66(4):460-71. doi: 10.1002/ana.21867
22. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al; INFORMS study investigators. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1075-84. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01314-8. Epub 2016 Jan 28. Erratum in: *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):254. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30042-9
23. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209-20. doi: 10.1056/NEJMoa1606468. Epub 2016 Dec 21.
24. Derfuss T, Bermel R, Lin CJ, et al. Long-term analysis of infections and associated risk factors in patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab: pooled analysis of 13 interventional clinical trials. *Ther Adv Neurol Disord*. 2024 Oct 8;17:17562864241277736. doi: 10.1177/17562864241277736
25. Данные компании Roche. Progressive multifocal leukoencephalopathy. Available at: <https://www.ocrelizumabinfo.global/en/home-page/safety-topics/progressive-multifocal.html#narratives> (accessed 08.04.2025).
26. Бойко АН, Алифирова ВМ, Лукашевич ИГ и др. Эффективность и безопасность 48-недельного применения моноклонального антитела против CD20 дивозилимаба у пациентов с рассеянным склерозом: результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(7-2):43-52. doi: 10.17116/jnevro202312307243 [Boyko AN, Alifirova VM, Lukashevich IG, et al. Efficacy and safety of antiCD20 monoclonal antibody divozilimab during 48-week treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebocontrolled clinical trial BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(7-2):43-52. doi: 10.17116/jnevro202312307243 (In Russ.)].
27. Бойко АН, Алифирова ВМ, Лукашевич ИГ и др. Эффективность и безопасность двухлетней терапии дивозилимабом у пациентов с рассеянным склерозом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-4/ MIRANTIBUS. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(4):86-96. doi: 10.17116/jnevro202412404186 [Boyko AN, Alifirova VM, Lukashevich IG, et al. Long-term efficacy and safety of divozilimab during 2-year treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4):86-96. doi: 10.17116/jnevro202412404186 (In Russ.)].
28. Клинические рекомендации по рассеянному склерозу, утвержденные Минздравом России, версия 13.07.2022. [Clinical guidelines for multiple sclerosis, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, version 13.07.2022 (In Russ.)].
29. Konen FF, Möhn N, Witte T, et al. Treatment of autoimmunity: The impact of disease-modifying therapies in multiple sclerosis and comorbid autoimmune disorders. *Autoimmun Rev*. 2023 May;22(5):103312. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103312. Epub 2023 Mar 15.

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

23.03.2025 / 18.06.2025 / 19.06.2025

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>

Кукушкина А.Д. <https://orcid.org/0000-0001-9964-8103>

Роговский С.В. <https://orcid.org/0000-0002-3682-6571>

Применение тиаколхикозида при острой неспецифической (скелетно-мышечной) боли в нижней части спины



Парфенов В.А.

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

Лечение острой неспецифической (скелетно-мышечной) боли в нижней части спины (БНЧС) представляет актуальную проблему современной медицины, потому что БНЧС — одна из наиболее частых причин временной нетрудоспособности населения. При острой неспецифической БНЧС следует в простой форме рассказать пациенту о хорошем прогнозе, отсутствии необходимости в проведении инструментальных методов обследования, если нет симптомов опасности (красных флагов). Важно информировать пациента о доброкачественном характере заболевания, высокой вероятности быстрого выздоровления, целесообразности сохранения активного образа жизни. Для уменьшения боли эффективно применение коротким курсом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов. Обсуждаются данные о применении при острой БНЧС миорелаксанта тиаколхикозида (Типлито). Тиаколхикозид в течение длительного времени применяется для лечения БНЧС, боли в шее и других скелетно-мышечных болей. Анализируются результаты плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость короткого курса тиаколхикозида при острой БНЧС. Представлены данные недавнего систематического обзора и метаанализа, включившего восемь РКИ (более 1000 пациентов) по применению тиаколхикозида при скелетно-мышечной боли. Тиаколхикозид (Типлито) рекомендуется в качестве адъювантной терапии болезненных мышечных спазмов при острой патологии позвоночника в виде внутримышечных инъекций (4–8 мг/сут) в течение 5 дней. Комбинация тиаколхикозида с НПВП усиливает обезболивающее действие последних, улучшает функциональное состояние пациентов, позволяет уменьшить длительность применения НПВП. Обсуждаются вопросы оптимизации ведения пациентов с острой неспецифической БНЧС.

Ключевые слова: острая неспецифическая боль в спине; скелетно-мышечная боль; нестероидные противовоспалительные препараты; миорелаксанты; тиаколхикозид.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для цитирования: Парфенов В.А. Применение тиаколхикозида при острой неспецифической (скелетно-мышечной) боли в нижней части спины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):117–122. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-117-122>

Use of thiocolchicoside for acute non-specific (musculoskeletal) low back pain

Parfenov V.A.

Department of Nervous 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

The treatment of acute non-specific (musculoskeletal) lower back pain (LBP) is a pressing issue in modern medicine, as LBP is one of the most common causes of temporary disability among the population. In cases of acute non-specific LBP, the patient should be informed in simple terms about the good prognosis and the absence of the need for instrumental examination methods if there are no dangerous symptoms (red flags). It is important to inform the patient about the benign nature of the disease, the high probability of a quick recovery, and the advisability of maintaining an active lifestyle. To reduce pain, the use of short-course non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and muscle relaxants is effective. Data on the use of the muscle relaxant thiocolchicoside (Tiplito) in acute LBP are discussed. Thiocolchicoside has been used for a long time to treat LBP, neck pain, and other musculoskeletal pain. The results of placebo-controlled randomised clinical trials (RCTs) demonstrating the efficacy and good tolerability of a short course of thiocolchicoside in acute LBP are analysed. Data from a recent systematic review and meta-analysis of eight RCTs (more than 1,000 patients) on the use of thiocolchicoside for musculoskeletal pain are presented. Thiocolchicoside (Tiplito) is recommended as an adjuvant therapy for painful muscle spasms in acute spine pathology in the form of intramuscular injections (4–8 mg per day) for 5 days. The combination of thiocolchicoside with NSAIDs enhances the analgesic effect of the latter, improves the functional status of patients, and reduces the duration of NSAID use. Issues related to the optimisation of management of patients with acute non-specific LBP are discussed.

Keywords: acute non-specific back pain; musculoskeletal pain; non-steroidal anti-inflammatory drugs; muscle relaxants; thiocolchicoside.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):117–122

For citation: Parfenov VA. Use of thiocolchicoside for acute non-specific (musculoskeletal) low back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(4):117–122 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-117-122>

Лечение острой боли в нижней части спины (БНЧС), или поясничной (пояснично-крестцовой) боли в спине, представляет собой одну из актуальных проблем современной медицины, потому что БНЧС занимают первое место среди неинфекционных заболеваний по показателю, который отражает число лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья, и они оказывают существенное негативное социально-экономическое влияние на пациентов [1–3]. БНЧС наиболее часто локализуется в поясничной (пояснично-крестцовой) области (люмбалгия), поясничной области и ноге (люмбоишиалгия), она в большинстве случаев (90%) имеет неспецифическое происхождение и может быть вызвана поражением фасеточных суставов, крестцово-подвздошного сочленения, мышц (миофасциальным синдромом), грыжей межпозвоночного диска с компрессией спинномозгового корешка и без таковой, а также сочетанием этих причин [4]. Выявление конкретной причины БНЧС не всегда возможно, оно не имеет существенного практического значения при острой боли; обследование пациента с БНЧС направлено на исключение специфических причин (переломы, онкологические процессы, воспалительные и другие заболевания), которые встречаются у относительно небольшой части пациентов (1–10%) [4].

Терапия острой поясничной боли

Лечение острой неспецифической БНЧС включает информирование пациента о доброкачественном характере и высокой вероятности быстрого разрешения заболевания, целесообразности сохранения двигательной, социальной и профессиональной активности и избегания длительного (более 1–2 дней) постельного режима [5–10].

Согласно последнему Кокрейновскому анализу по лекарственной терапии БНЧС, доказательства эффективности имеются только для нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов [11]. Нет убедительных доказательств эффективности парацетамола, опиоидных анальгетиков, антидепрессантов для лечения острой БНЧС [11].

В качестве лекарственных средств при БНЧС наиболее изучены и чаще всего назначаются НПВП, которые позволяют относительно быстро уменьшить боль и улучшить функциональное состояние пациента [12, 13]. Различные НПВП близки по эффективности при БНЧС, поэтому выбор препарата из этой группы во многом основывается на индивидуальной переносимости, наличии сочетанных заболеваний, особенно желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при которых повышен риск осложнений, связанных с применением НПВП [12, 13].

По данным нескольких систематических обзоров и метаанализов [11, 14–16], миорелаксанты эффективны при БНЧС в отношении уменьшения интенсивности боли и улучшения функционального состояния пациентов. Отмечена эффективность применения миорелаксантов при их комбинации с НПВП в отношении уменьшения боли и мы-

шечного напряжения у пациентов как с острой, так и с хронической неспецифической БНЧС. Обычно миорелаксанты хорошо переносятся, не вызывают серьезных нежелательных явлений (НЯ), однако требуется осторожность при их назначении с учетом возможной сонливости и головокружения [11, 14–16]. Часто используемое добавление миорелаксанта к НПВП позволяет усилить обезболивающий эффект, уменьшить необходимость длительного применения НПВП и вследствие этого снизить риск связанных с приемом НПВП осложнений.

Применение тиаколхикозида

Тиаколхикозид — широко известный миорелаксант, который воздействует на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты, обладает обезболивающим и противовоспалительным действием и имеет хорошую переносимость [17, 18]. Тиаколхикозид в течение длительного времени применяется для лечения БНЧС, боли в шее и других скелетно-мышечных болей [17, 18]. В настоящее время это лекарственное средство широко назначается в разных странах; например, в Италии в 2022 г. препарат занимал 18-е место по продажам среди лекарственных препаратов класса С [19].

Были опубликованы результаты плацебоконтролируемого рандомизированного клинического исследования (РКИ), в котором изучалась эффективность тиаколхикозида у 98 пациентов с острой БНЧС [20]. Тиаколхикозид использовался у амбулаторных пациентов, оценивались интенсивность боли, функциональное состояние пациентов и их мнение о лечении. Отмечено значимое преимущество тиаколхикозида над плацебо по изучаемым показателям начиная со 2-го дня лечения и в период всех 5 дней наблюдения.

В другом плацебоконтролируемом РКИ, проведенном в период с июля 1998 г. по март 2000 г. в пяти центрах, оценивалась эффективность тиаколхикозида, вводимого внутримышечно в дозе 4 мг, у 149 стационарных пациентов с острой БНЧС [21]. Отмечены хорошая переносимость лечения, отсутствие НЯ. На 3-й день лечения отмечено значимое ($p < 0,001$) преимущество тиаколхикозида над плацебо в отношении снижения интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). На 5-й день лечения в группе тиаколхикозида отмечено значимое ($p < 0,0005$) в сравнении с группой плацебо снижение мышечного напряжения, оцениваемого врачами пальпаторно, и подвижности в поясничном отделе позвоночника, определяемой врачом по расстоянию между полом и пальцами пациента при его попытке коснуться пола (finger-to-floor distance test). Значимо чаще ($p < 0,0005$) пациенты в группе тиаколхикозида (76,8%) оценивали результаты лечения как отличные или хорошие в сравнении с группой плацебо. Отмечены хорошая переносимость лечения, отсутствие НЯ.

В проведенном в Турции многоцентровом РКИ 155 пациентов с острой БНЧС были рандомизированы в группу

стандартной терапии НПВП, 174 пациента — в группу комбинации НПВП и тиакокохикозид (8 мг внутрь в два приема) в течение 5–7 дней [22]. Через 7 дней лечения отмечено значимое преимущество присоединения тиакокохикозид к НПВП в виде снижения интенсивности боли ($p < 0,003$) и улучшения функциональной активности пациентов ($p = 0,0005$). Положительный эффект в группе комбинированной терапии сохранялся и через 31 день от начала лечения (соответственно $p < 0,005$ и $p = 0,0005$). Авторы отмечают отсутствие НЯ в группе комбинации НПВП и тиакокохикозид.

В другом исследовании у 200 стационарных пациентов с острой БНЧС оценивалась эффективность НПВП ацеклофенака (100 пациентов, 100 мг 2 раза внутрь) и комбинации ацеклофенака и тиакокохикозид (100 пациентов, соответственно 100 мг и 4 мг 2 раза внутрь) [23]. Авторы отметили, что присоединение тиакокохикозид к ацеклофенаку приводит к более существенному снижению боли, оцениваемому по ВАШ, при завершении терапии.

Эффективность присоединения к НПВП ацеклофенаку тиакокохикозид оценивалась еще в одном исследовании [24]. В течение 7 дней 144 пациента с острой или подострой БНЧС получали ацеклофенак внутрь по 75 мг 2 раза в день, другие 144 пациента — ацеклофенак внутрь по 75 мг 2 раза в день и тиакокохикозид по 4 мг 2 раза в день. Через 7 дней лечения отмечено значимое преимущество в группе комбинации ацеклофенака и тиакокохикозид в виде уменьшения боли по ВАШ и улучшения подвижности в поясничном отделе позвоночника.

Эффективность комбинации 75 мг диклофенака и тиакокохикозид, назначаемого однократно внутримышечно в дозе 4 мг (4 мл), изучалась в недавно опубликованном исследовании у 134 пациентов с острой БНЧС, которые были рандомизированы на использование комбинации или применение только 75 мг (3 мл) диклофенака [25]. Сравнительная оценка эффективности проводилась через 1 и 3 ч по ВАШ боли и по выраженности мышечного напряжения мышц спины в виде подвижности в поясничном отделе позвоночника, оцениваемой врачом по расстоянию между полом и пальцами пациента при его попытке коснуться пола (finger-to-floor distance test). Отмечено значимое преимущество добавления тиакокохикозид к диклофенаку как по снижению боли по ВАШ, так и по снижению мышечного напряжения через 1 ч ($p < 0,01$ и $p = 0,023$ соответственно) и через 3 ч после инъекции ($p < 0,01$). Интенсивность боли по 100-балльной ВАШ составила исходно и через 1 и 3 ч в группе комбинации диклофенака и тиакокохикозид $72,03 \pm 11,72$; $45,37 \pm 16,28$ и $31,56 \pm 15,08$ балла соответственно, в группе контроля — $65,20 \pm 12,16$; $48,98 \pm 18,76$ и $44,52 \pm 17,33$ балла соответственно. Авторы отметили хорошую переносимость комбинированной терапии. В группе комбинации диклофенака и тиакокохикозид не наблюдалось НЯ, в группе лечения диклофенаком два пациента отметили головокружение.

В 2024 г. опубликован систематический обзор с мета-анализом, посвященный оценке эффективности и безопасности применения тиакокохикозид при скелетно-мышечных болевых синдромах [18]. Авторы включили в анализ восемь РКИ, которые были проведены в период с 1980 по 2023 г. Большинство (семь из восьми) этих исследований

были посвящены оценке эффективности тиакокохикозид при острой БНЧС, препарат назначали внутримышечно или внутрь в виде капсул или таблеток. В этих исследованиях, включивших более 1000 пациентов с острой БНЧС, назначение тиакокохикозид в группе терапии в сравнении с группой контроля (плацебо или отсутствие применения тиакокохикозид) приводило к значимому снижению интенсивности боли в спине почти на 1 балл по ВАШ. Отмечено только одно серьезное НЯ (госпитализация в связи с острой болью в грудной клетке без осложнений), все остальные НЯ были легкими, они регистрировались без существенных различий в группах лечения тиакокохикозидом и контроля.

В 2025 г. опубликован систематический обзор, посвященный анализу применения комбинации тиакокохикозид и НПВП диклофенака при БНЧС и других скелетно-мышечных болях [26]. Авторы провели анализ девяти РКИ, включивших более 1000 пациентов. В большинстве (семь из девяти) анализируемых исследований отмечена эффективность комбинации тиакокохикозид и диклофенака в отношении снижения боли и улучшения функциональной активности пациентов в сравнении с группой контроля (плацебо или отсутствие применения тиакокохикозид). Из НЯ отмечены желудочно-кишечные расстройства и сонливость, при этом не наблюдалось существенных НЯ.

Европейское медицинское агентство рекомендует длительность приема тиакокохикозид до 5 дней при внутримышечном применении и до 7 дней при приеме внутрь, чтобы избежать возможных нежелательных эффектов (гепатотоксических, стимуляция эпилептической активности), а также не рекомендует прием препарата беременным с учетом возможного тератогенного действия [27].

В нашей стране тиакокохикозид (Типлито) разрешен для применения в виде раствора для внутримышечных инъекций (4 мг / 2 мл) в дозе 4–8 мг/сут. Препарат Типлито показан пациентам в возрасте старше 16 лет для терапии болезненных мышечных спазмов при острой патологии позвоночника в течение не более 5 дней. Тиакокохикозид не рекомендуется беременным и кормящим женщинам, детям и подросткам в возрасте до 16 лет, при наличии аллергической реакции на препарат [28].

Эффективность тиакокохикозид наиболее изучена при острой БНЧС, однако можно предположить, что и при других типах скелетно-мышечной боли применение тиакокохикозид, преимущественно в комбинации с НПВП, позволит добиться дополнительного снижения боли и улучшения функционального состояния пациента. К наиболее частым причинам скелетно-мышечной боли, помимо БНЧС, относят неспецифические боли в шейной области, а также боли вследствие остеоартрита и ревматоидного артрита [29]. При наиболее часто встречающихся неспецифических шейных болях миорелаксанты относятся к наиболее часто назначаемым лекарственным средствам [30].

Вопросы оптимизации ведения пациентов с острой БНЧС

Очень важно информировать пациента о благоприятном прогнозе неспецифической (скелетно-мышечной) БНЧС [4, 9]. Интенсивность БНЧС существенно умень-

шается в течение 1–3 нед, она полностью регрессирует у большинства (90%) пациентов за 1–6 нед [31]. Информирование пациента о причинах острой неспецифической БНЧС, благоприятном прогнозе, ожидаемом регрессе боли и полном возвращении к прежней повседневной активности — первый важный этап лечения, который предупреждает катастрофизацию боли и способствует скорейшему выздоровлению. Сохранение активного образа жизни и при возможности продолжение всех форм ежедневной активности — следующий ключевой этап эффективного лечения острой неспецифической БНЧС. Важно отметить, что длительное снижение профессиональной, социальной и бытовой активности ухудшает прогноз течения БНЧС [32].

В случаях неспецифической БНЧС важно рассказать пациенту об отсутствии опасного для жизни заболевания и необходимости обследования при отсутствии красных флагов (симптомов опасности). При острой неспецифической БНЧС не рекомендуются проведение рентгенографии, рентгеновской компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) в первые 4 нед заболевания [5–10]. Проведение даже наиболее информативной МРТ у пациентов с неспецифической БНЧС не улучшает прогноз заболевания, не влияет на развитие осложнений и хронизацию процесса, при этом неоправданно увеличиваются стоимость обследования, беспокойство пациента и частота хирургических вмешательств [33]. Пациенты, которым были выполнены рентгенография, КТ или МРТ и при этом получена информация о наличии изменений, например грыж межпозвоночных дисков, имеют худший прогноз восстановления, чем те пациенты, которым не проводили инструментальных обследований. Значительная часть пациентов с неспецифической БНЧС имеют неверные представления о природе и прогнозе заболевания, они связывают боль с грыжами межпозвоночных дисков, опасаются физической активности из-за возможного (по их представлениям) увеличения размеров грыжи [4].

Постельный режим не рекомендуется при острой неспецифической БНЧС, так как может увеличить длительность сохранения боли и время до возвращения к прежней физической активности [5–10]. Если пациент вследствие интенсивной боли вынужден лежать, продолжительность постельного режима не должна превышать 1–2 дней, более длительный постельный режим ухудшает течение заболевания. Целесообразно разъяснить пациенту, что он может соблюдать недлительный постельный режим при интенсив-

ной боли, но это лишь способ уменьшить боль, а не метод лечения.

Пациент с острой неспецифической БНЧС должен быть информирован о том, что для облегчения боли можно использовать коротким курсом (7–14 дней) НПВП, а также миорелаксанты, которые усиливают действие НПВП и реже, чем НПВП, вызывают нарушения со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, позволяют уменьшить длительность приема НПВП.

Нет оснований рекомендовать пациентам с БНЧС спать на жесткой поверхности: жестком матрасе, полу, шите и т. п. Вытяжение, различные методы физиотерапевтического лечения, ношение специальных поясов и корсетов не имеют убедительных доказательств эффективности при острой неспецифической БНЧС [5–10].

Если используются все эффективные средства, то у большинства пациентов удается быстро достигнуть положительного результата.

Важно информировать пациента, что профилактика повторов БНЧС основана на избегании чрезмерных нагрузок, длительного пребывания в статических и неудобных позах (основы эргономики), регулярных занятиях лечебными упражнениями, пешими прогулками.

Заключение

При острой неспецифической (скелетно-мышечной) БНЧС следует в простой форме рассказать пациенту о хорошем прогнозе, отсутствии необходимости в проведении рентгенографии, КТ или МРТ позвоночника, если нет симптомов опасности (красных флагов). Важно информировать пациента о доброкачественном характере заболевания, высокой вероятности быстрого выздоровления, целесообразности сохранения активного образа жизни, социальной, профессиональной и бытовой деятельности. Для уменьшения боли эффективно применение НПВП и миорелаксантов. В России зарегистрирован новый миорелаксант — тилоколхикозид (Типлито), который, по данным РКИ и систематического обзора и мета-анализа, показал эффективность и хорошую переносимость при острой БНЧС. Типлито рекомендуется в качестве адъювантной терапии болезненных мышечных спазмов при острой патологии позвоночника в виде внутримышечных инъекций (4–8 мг/сут) в течение 5 дней [28]. Комбинация Типлито с НПВП усиливает обезболивающее действие последних, улучшает функциональное состояние пациентов, позволяет уменьшить длительность применения НПВП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hoy D, March L, Brooks P, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):968–74. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204428
- Froud R, Patterson S, Eldridge S, et al. A systematic review and meta-synthesis of the impact of low back pain on people's lives. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15(1):50. doi: 10.1186/1471-2474-15-50
- Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
- Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боли в поясничной области. Москва; 2018. 200 с. Доступно по ссылке: https://static-eu.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn_oblasti.pdf
- Parfenov VA, Isaikin AI. Pain in the lumbar region. Moscow; 2018. 200 p. Available at: https://static-eu.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn_oblasti.pdf (In Russ.).
- Van Tulder M, Becker A, Bekkering T, et al. Chapter 3 European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006 Mar;15 Suppl 2:S169–91. doi: 10.1007/s00586-006-1071-2

6. Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. Clinical Guidelines. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng5>
7. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Apr 4;166(7):514-30. doi: 10.7326/M16-2367
8. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J.* 2018 Nov;27(11):2791-803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2
9. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль: Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
10. Zaina F, Cote P, Cancelliere C, et al. Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Persons With Non-specific Low Back Pain With and Without Radiculopathy: Identification of Best Evidence for Rehabilitation to Develop the WHO's Package of Interventions for Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2023 Nov;104(11):1913-27. doi: 10.1016/j.apmr.2023.02.022
11. Cashin AG, Wand BM, O'Connell NE, et al. Pharmacological Treatments for Low Back Pain in Adults: An Overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2023;2023:CD013815. doi: 10.1002/14651858.CD013815.pub2
12. Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res.* 2012;5:579-90. doi: 10.2147/JPR.S6775
13. Van der Gaag WH, Roelofs PD, Enthoven WT, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 16;4(4):CD013581. doi: 10.1002/14651858.CD013581
14. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2003(2):Cd004252. doi: 10.1002/14651858.CD004252
15. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain.* 2017;21(2):228-37. doi: 10.1002/ejp.907
16. Cashin AG, Folly T, Bagg MK, et al. Efficacy, acceptability, and safety of muscle relaxants for adults with non-specific low back pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2021;374:n1446-n. doi: 10.1136/bmj.n1446
17. Druet-Cabanac A, Sophie JL, Afshari R, et al. A drug utilization study of thiocolchicoside-containing medicinal products for systemic use in France and Italy: A cross-sectional electronic medical records database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023;32:1093-102. doi: 10.1002/pds.5611
18. Bianconi A, Fiore M, Rosso A, et al. Efficacy of Thiocolchicoside for Musculoskeletal Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med.* 2024;13:6133. doi: 10.3390/jcm13206133
19. The Medicines Utilisation Monitoring Centre. National Report on Medicines Use in Italy. Year 2022. Available at: <https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1967301/Rapporto-OsMed-2022.pdf> (accessed 30.07.2024).
20. Marcel C, Rezvani Y, Revel M. Evaluation of thiocolchicoside as monotherapy in low back pain. Results of a randomized study versus placebo. *Presse Med.* 1990;19:1133-6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2141931>
21. Tuzun F, Unalan H, Oner N, et al. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of thiocolchicoside in acute low back pain. *J Bone Spine.* 2003;70:356-61. doi: 10.1016/s1297-319x(03)00075-7
22. Aksoy C, Karan A, Diracoglu D. Low back pain: results of an open clinical trial comparing the standard treatment alone to the combination of standard treatment and thiocolchicoside. *J Orthop Traumatol.* 2002;3(2):103-8. doi: 10.1007/s101950200036
23. Aparna P, Geetha P, Shanmugasundaram P. Comparison of aceclofenac and combination (Aceclofenac + thiocolchicoside) therapy in acute low back pain patients. *CRes J Pharm Technol.* 2016;9:1927-9. doi: 10.5958/0974-360X.2016.00394.2
24. Akhter N, Zahid Siddiq M. Comparative efficacy of diclofenac sodium alone and in combination with thiocolchicoside in patients with low back pain. *Med Forum Mon.* 2017;28:93-6. Available at: <https://medicallforummonthly.com/index.php/mfm/article/view/4294>
25. Iliopoulos K, Koufaki P, Tsilikas S, et al. A randomized controlled trial evaluating the short-term efficacy of a single-administration intramuscular injection with the fixed combination of thiocolchicoside diclofenac versus diclofenac monotherapy in patients with acute moderate-to-severe low back pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023;24:476. doi: 10.1186/s12891-023-06599
26. Oikonomou I, Akinosoglou K. Efficacy and Safety of the Combination of Diclofenac and Thiocolchicoside in the Treatment of Low Back Pain and Other Conditions: Systematic Review of the Literature. *Healthcare.* 2025;13:677. doi: 10.3390/healthcare13060677
27. European Medicines Agency. Thiocolchicoside-containing medicines-Referral. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/thiocolchicoside-containing-medicines#key-facts> (accessed 19.07.2024).
28. Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) в отношении лекарственного препарата Типлито, ЛП-№(010898)-(РГ-РУ) от 10.07.2025. Доступно по ссылке: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC [General characteristics of the medicinal product (GCMF) for the medicinal product Tiplito, LP-No. (010898)-(RG-RU) dated 10.07.2025. Available at: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC (In Russ.)].
29. El-Tallawy SN, Nalamasu R, Salem GI, et al. Management of Musculoskeletal Pain: An Update with Emphasis on Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain Ther.* 2021;10:181-209. doi: 10.1007/s40122-021-00235-2
30. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Неспецифическая боль в шее (цервикалгия). Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(5):4-12. doi: 10.14412/2074-27112023-5-4-12 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Non-specific neck pain (cervicalgia). Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(5):4-12. doi: 10.14412/2074-27112023-5-4-12 (In Russ.)].
31. Da C Menezes Costa L, Maher CG, Hancock MJ, et al. The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. *CMAJ.* 2012;184:E613-24. doi: 10.1503/cmaj.111271
32. Oleske DM, Lavender SA, Andersson GB, Kwasny MM. Are back supports plus education more effective than education alone in promoting recovery from low back pain?: Results from a randomized clinical trial. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007 Sep 1;32(19):2050-7. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181453fcc
33. Jenkins HJ, Hancock MJ, Maher CG, et al. Understanding patient beliefs regarding the use of imaging in the management of low back pain. *Eur J Pain.* 2016 Apr;20(4):573-80. doi: 10.1002/ejp.764

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
18.07.2025 / 10.08.2025 / 12.08.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Др. Редди'с Лабораторис». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в сборе данных, разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена автором.

The article is sponsored by Dr. Reddy's Laboratories Ltd. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Систематический анализ фармакологии экстрактов шафрана в контексте комплексной фармакотерапии депрессии



Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.¹

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва;

²ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново

¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2;

²Россия, 153012, Иваново, Шереметевский просп., 8

Фармакотерапия депрессии остро нуждается в эффективных и более безопасных лекарственных средствах. Перспективным направлением исследований в данной области является использование фармацевтически стандартизированных экстрактов шафрана, содержащих такие биоактивные вещества, как сафранал, кроцин, биофлавоноиды и их производные. В работе представлены результаты систематического компьютерного анализа 3157 публикаций по фармакологии экстрактов шафрана с акцентом на результаты изучения антидепрессантных свойств экстрактов. В отличие от большинства синтетических антидепрессантов, узко таргетирующих ту или иную систему нейротрансмиссии, молекулярные компоненты экстрактов шафрана оказывают гораздо более сложное модулирующее воздействие на нейротрансмиссию. Кроме того, стандартизированные экстракты шафрана проявляют выраженные антиоксидантные, противовоспалительные (ингибирование NF-κB) и нейротрофические эффекты (прежде всего через повышение уровней нейротрофического фактора мозга — BDNF), что также важно для патогенетической терапии депрессивных состояний. Рандомизированные клинические исследования и их метаанализы показывают, что препараты на основе стандартизированных экстрактов шафрана как в составе комплексной терапии, так и в монотерапии проявляют терапевтические эффекты, сопоставимые с эффектами известных антидепрессантов (имипрамин, флуоксетин и др.). Имеющиеся данные фундаментальных и доказательных исследований позволяют заключить, что экстракты шафрана могут применяться пациентами, принимающими антидепрессанты различных классов, без нежелательных явлений. Более того, применение экстрактов шафрана может повышать безопасность антидепрессантной терапии. Перспективны дальнейшие исследования комбинации стандартизированного по сафраналу экстракта шафрана в сочетании с «психобиотическим» бифидобактериальным штаммом *Bifidobacterium longum* 1714 и с витамином B₆.

Ключевые слова: депрессия; патогенетическая терапия; воспаление; нейротрофические факторы; сафранал.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для цитирования: Громова ОА, Торшин ИЮ. Систематический анализ фармакологии экстрактов шафрана в контексте комплексной фармакотерапии депрессии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):123–133. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-123-133>

Systematic analysis of the pharmacology of saffron extracts in the context of complex pharmacotherapy for depression

Gromova O.A.^{1,2}, Torshin I. Yu.¹

¹Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences, Moscow;

²Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ivanovo

¹44, Vavilova St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²8, Sheremetyevskiy Prosp., Ivanovo 153012, Russia

Pharmacotherapy for depression is in urgent need of effective and safer drugs. A promising area of research in this field is the use of pharmaceutically standardized saffron extracts containing bioactive substances such as safranal, crocin, bioflavonoids and their derivatives. This paper presents the results of a systematic computer analysis of 3,157 publications on the pharmacology of saffron extracts, with an emphasis on the results of studies of the antidepressant properties of the extracts. Unlike most synthetic antidepressants, which narrowly target a particular neurotransmission system, the molecular components of saffron extracts have a much more complex modulating effect on neurotransmission. In addition, standardised saffron extracts exhibit pronounced antioxidant, anti-inflammatory (NF-κB inhibition) and neurotrophic effects (primarily through increased levels of the brain-derived neurotrophic factor — BDNF), which is also important for the pathogenetic treatment of depressive states. Randomised clinical trials and their meta-analyses show that preparations based on standardised saffron extracts, both as part of complex therapy and as monotherapy, have therapeutic effects comparable to those of known antidepressants (imipramine, fluoxetine, etc.). The available data from fundamental and evidence-based studies suggest that saffron extracts can be used by patients taking various classes of antidepressants without adverse effects. Moreover, the use of saffron extracts may increase the safety of antidepressant therapy. Further research into the combination of saffron extract standardised for safranal with the ‘psychobiotic’ bifidobacterial strain *Bifidobacterium longum* 1714 and vitamin B₆ is promising.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):123–133

Keywords: depression; pathogenetic therapy; inflammation; neurotrophic factors; saffranal.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For citation: Gromova OA, Torshin IYu. Systematic analysis of the pharmacology of saffron extracts in the context of complex pharmacotherapy for depression. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(4):123–133 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-123-133>

Депрессия является одной из распространенных психиатрических проблем, вызванных длительными стрессовыми событиями. Патогенез депрессии основан, в частности, на дефиците серотонина, связанном с формированием депрессивных ощущений. Истощение триптофана играет решающую роль в возникновении депрессивных симптомов. Длительное снижение концентрации 5-НТ приводит к снижению уровня нейротрофического фактора мозга (BDNF), что нарушает нейрогенез.

Подходы к лечению с помощью одобренных для этого фармакотерапевтических средств характеризуются как некоторыми достоинствами (целевое действие определенных нейротрансмиттеров, быстрая реализация симптоматических эффектов препаратов), так и определенными недостатками (многочисленные побочные эффекты, слишком узкий механизм действия, отсутствие нейропротекторных и противовоспалительных свойств). Поэтому возрастает интерес к использованию стандартизированных фитоэкстрактов как к важному направлению в лечении депрессивных состояний [1].

Среди лекарственных растений, проанализированных в клинических исследованиях, посвященных лечению депрессии, особенно интересны шафран (*Crocus* L.), куркума (*Curcuma* L.), гинкго билоба (*Ginkgo* L.), зверобой (*Hypericum* L.), страстоцвет (*Passiflora* L.) [2]. Обзор 292 исследований сравнительной эффективности и безопасности 44 нутрицевтиков при депрессивном расстройстве показал, что эффективность терапии антидепрессантами повышается при адъювантном использовании ряда нутрицевтиков: эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК), докозагексаеновой кислоты (ДГК), S-аденозилметионина (SAM), куркумина, солей цинка, триптофана, экстрактов шафрана и фолатов. Монотерапия только четырьмя видами нутрицевтиков: ЭПК + ДГК, SAM, экстрактами куркумы и шафрана — продемонстрировала эффективность, сопоставимую с эффективностью терапии антидепрессантами или даже превосходящую ее [3].

Одним из перспективных направлений поиска антидепрессивных фитоэкстрактов является изучение молекулярного состава и клинических свойств экстрактов шафрана. Шафран [от персидского слова *zarparān* (زرپرآن) «золотая нить»] — пряность, получаемая из ярких золотистых тычинок цветка *Crocus sativus*. Знаменитый вкус шафрана и йодоформоподобный аромат обусловлены фитохимическими веществами: пикрокроцином, 4-кетозофороном и сафраналом. Зеаксантин, ликопин, различные α - и β -каротины, такие как каротиноидные пигменты кроцетин и кроцин, придают шафрану насыщенный золотисто-желтый оттенок [4]. Шафран выращивается уже более 3500 лет и вошел во многие системы народной медицины [5].

Например, в «Каноне врачебной науки» Авиценны (Ибн Сины) описаны различные способы использования

шафрана, в том числе в качестве антидепрессивного, снотворного, противовоспалительного, гепатопротекторного, бронходилатирующего средства, стимулятора родов, регулятора менструального цикла. Эти эффекты были подтверждены результатами современных фармакологических и клинических исследований [6].

Следует подчеркнуть, что биоактивные нутрицевтики (например, куркумин, ресвератрол, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, молекулярные компоненты экстрактов шафрана) влияют на патофизиологию депрессивных состояний посредством различных молекулярных механизмов: 1) снижение активации нейровоспаления и окислительного стресса, 2) усиление противовоспалительных и антиоксидантных свойств, 3) снижение продукции моноаминоксидазы-A; 4) повышение уровня нейротрофического фактора мозга (BDNF) и нейрогенеза [7]. При этом воздействие нутрицевтиков на нейротрансмиссию носит достаточно сложный характер, не влияя напрямую на конкретные формы нейротрансмиссии (ГАМКергическая, дофаминергическая и др.).

Современный систематический обзор применения фитотерапии в лечении клинической депрессии, включавший 23 рандомизированных исследования, подтвердил, что экстракты шафрана статистически значимо улучшали результаты комплексной терапии легкой, средней и даже тяжелой формы депрессии, не стимулируя развитие побочных эффектов. В частности, экстракты шафрана могут быть столь же эффективными, как и известные антидепрессанты имипрамин и флуоксетин [8].

При химическом анализе водных и спиртовых экстрактов шафрана выявлено более 150 молекул, основными из которых являются сафранал, кроцин и пикрокроцин [9]. Сафранал — монотерпеновый альдегид, выделенный из шафрана, продукт биотрансформаций каротиноида зеаксантина через пикрокроцин. Сафранал — противосудорожное средство, эффективность которого была продемонстрирована на животных моделях с агонизмом на рецепторах гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [10], — проявляет антиоксидантные [11], противоопухолевые [12], анксиолитические и антидепрессантные [13], противовоспалительные, антиастматические, антигипертензивные, противосудорожные свойства [14].

Целью настоящего исследования является систематизация имеющихся научных данных из публикаций по фармакологии шафрана с акцентом на результаты изучения антидепрессантных свойств. В PubMed зарегистрировано более 3000 публикаций по фармакологии экстрактов шафрана. Эти подборки публикаций представляют собой достаточный массив данных для проведения систематического компьютерного анализа методами топологического анализа данных и комбинаторной теории разрешимости научной школы Ю.И. Журавлёва и К.В. Рудакова.

киназа), нейродегенерации (GO:0042985 Ингибирование биосинтеза белка — предшественника амилоида) и энергетического обмена нейронов (GO:2001273 Импорт глюкозы при стимулировании инсулином; GO:0015937 Биосинтез кофермента А; GO:0052871 Омега-гидроксилаза альфа-токоферола).

Поэтому воздействие экстрактов шафрана может быть полезно не только для регуляции нейропсихологических состояний (общие термины «стресс», «депрессия» и конкретные патологии — F42 Обсессивно-компульсивное расстройство и др.), но и при других патологиях нервной системы, включая *нейродегенеративные* (G10 Болезнь Гентингтона; G12.2 Болезнь двигательного нейрона; G30 Болезнь Альцгеймера; G31.9 Дегенеративная болезнь нервной системы неуточненная; G35 Рассеянный склероз; G71.0 Мышечная дистрофия), патологию глаз (H35.3 макулярная дегенерация; H30.9 Хориоретинальное воспаление неуточненное; H26 Другие катаракты; H40.9 Глаукома неуточненная) и другие патологии (I42 Кардиомиопатия; J96.0 Острая респираторная недостаточность).

Для стандартизированных экстрактов шафрана и его молекулярных компонентов показаны антидепрессантные, нейротрофические, нейропротекторные, ноотропные, противосудорожные, противовоспалительные, антиоксидантные, гепатопротекторные, ренопротекторные, противодиабетические, антибактериальные, антиноцицептивные, противокашлевые, иммуномодулирующие, противоопухолевые, антигипертензивные свойства. Оценка токсичности у животных, охватывающая острую, подострую, субхроническую токсичность и токсичность развития, показала благоприятный профиль безопасности экстрактов шафрана и его компонентов [18].

Кластер 2 «Модуляция обмена нейротрансмиттеров» включает термины, более подробно описывающие воздействие экстрактов шафрана на нейротрансмиссию: *дофаминергическую* (GO:0001588 Рецептор дофамина; GO:0005330 Симпортер дофамина; натрия; GO:0045964 Метаболизм дофамина; GO:0060159 Сигнальный путь рецептора дофамина), *серотонинергическую* (GO:0051610 Обратный захват серотонина), *ГАМКергическую* (GO:0097112 Кластеризация ГАМК-рецепторов; GO:0050811 Связывание рецептора ГАМК; GO:1902710 Рецептор ГАМК), *глицинергическую* (GO:0060012 Синаптическая передача, глицинергическая).

Воздействие на нейротрансмиссию осуществляется также через молекулы — сигналы соответствующих сигнальных путей (GO:0018352 Связывание пиридоксаль-5-фосфата; GO:0052658 Инозитол-1,4,5-трифосфат-5-фосфатаза; GO:0071939 Импорт витамина А). В результате нейротрансмиттерных эффектов экстракты шафрана могут быть полезны при де-

прессии (F33.9 Рекуррентное депрессивное расстройство неуточненное; F53 Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с послеродовым периодом, не классифицированные в других рубриках) и другими заболеваниями (G93.4 Энцефалопатия неуточненная; H44 Болезни глазного яблока; I25 Хроническая ишемическая болезнь сердца и др.).

Внекластерные термины указывают на дополнительные механизмы действия экстрактов шафрана: *нейротрофический* (GO:0016499 Рецептор орексина; GO:0005170 TRK-рецептор нейротрофинов; GO:0021990 Формирование нервной пластинки), *противовоспалительный* (GO:0034130 Сигнальный путь толл-рецептора 1; GO:0042760 Катаболизм омега-3 полиненасыщенных жирных кислот; GO:2001306 Биосинтез липоксина B4), *метаболический* (GO:0000309 НАД-аденилилтрансфераза). Экспертный анализ терминов, представленных на рис. 1, позволил выделить наиболее интересные, на наш взгляд, направления клинических исследований:

- воздействие экстрактов шафрана на процессы нейротрансмиссии;
- нейротрофические и нейропротекторные эффекты;
- противовоспалительные эффекты экстрактов шафрана;
- экспериментальные, клинические, доказательные исследования антидепрессантных эффектов шафрана;
- сочетанное применение экстрактов шафрана и антидепрессантов;
- нутрицевтики — синергисты экстрактов шафрана.

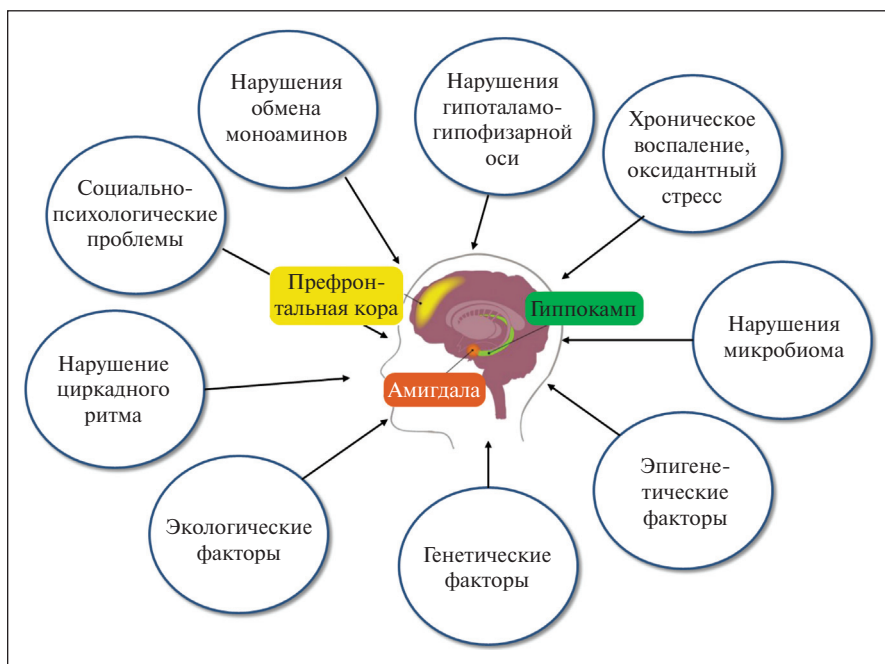


Рис. 2. Основные патофизиологические процессы при депрессии. Структурами мозга, связанными с патогенезом депрессии в наибольшей степени, являются префронтальная кора и лимбическая система (включая гиппокамп и миндалевидное тело). Адаптировано из [19]

Fig. 2. The main pathophysiological processes in depression. The brain structures most closely associated with the pathogenesis of depression are the prefrontal cortex and the limbic system (including the hippocampus and amygdala). Adapted from [19]

О воздействии экстрактов шафрана на процессы нейротрансмиссии

Согласно комплексной психо-нейро-иммуно-эндокринологической теории формирования депрессии, это заболевание является результатом действия множественных экзогенных и эндогенных факторов, среди которых уровни нейротрансмиттеров являются только одним из факторов (рис. 2). Например, противовоспалительное действие также важно для антидепрессивной активности упомянутых выше растений в свете гипотезы о том, что иммунологические нарушения ЦНС являются значимым патогенетическим фактором депрессии [19].

Водные и спиртовые экстракты шафрана содержат различные химические соединения (алкалоиды, антоцианы, каротиноиды, флавоноиды, фенолы, сапонины и терпеноиды). Антидепрессивное действие объясняется не только ингибированием обратного захвата моноаминов, антагонизмом рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), агонистическим действием ГАМК, но и нейропротекторной, противовоспалительной и антиоксидантной активностью (причем через механизмы, в значительной степени независимые от нейротрансмиссии) [20]. Например, антиде-

прессантные свойства производных кроцина связаны с частичным ингибированием моноаминоксидазы типа А и В, обратным захватом моноаминов, антагонизмом к рецепторам NMDA и повышением уровней нейротрофического фактора BDNF [21].

Антидепрессивный эффект стандартизированных экстрактов шафрана является, очевидно, результатом действия этих многочисленных биологически активных соединений. Фармакодинамика экстрактов шафрана включает ингибирование обратного захвата моноаминов и активности моноаминоксидазы, а также комплексное, агонистическое или антагонистическое воздействие на множественные рецепторы центральной нервной системы (ЦНС). Однако, в отличие от синтетических антидепрессантов, важным аспектом реализации антидепрессивного эффекта экстрактов шафрана является противовоспалительное и нейротрофическое действие [21].

Нейротрофические и нейропротекторные эффекты экстрактов шафрана

Благодаря своим антиоксидантным, противовоспалительным, митохондриально-протекторным и антидепрессантным свойствам активные компоненты шафрана (включая сафранал, кроцетин и крокусовый альдегид) могут использоваться при лечении нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз [22]. Бета-амилоид и тау-белок тесно связаны с окислительным стрессом, который стимулирует формирование патологических форм этих белков. Соединения шафрана снижают окислительный стресс, тем самым ингибируя агрегацию бета-амилоида, нарушение фосфорилирования тау-белка и оказывая терапевтический эффект (рис. 3).

Через воздействие на нормализацию обмена тау-белка и бета-амилоида экстракты шафрана могут проявлять ноотропные эффекты, ослабляя хронические когнитивные нарушения, вызванные скопаламином (рис. 4). Зарегистрированные ноотропные эффекты сопровождаются снижением накопления абnormallyного бета-амилоида и нейрофибриллярных клубков у крыс [23].

В эксперименте на крысах с моделью большого депрессивного расстройства (БДР) и тревожности показаны антидепрессивные и анксиолитические эффекты комбинации экстрактов шафрана и ромашки. БДР было вторично по отношению к сахарному диабету 2-го типа, вызванному стрептозотоцином. Активность в тестах принудительного плавания, поднятого крестообразного лабиринта

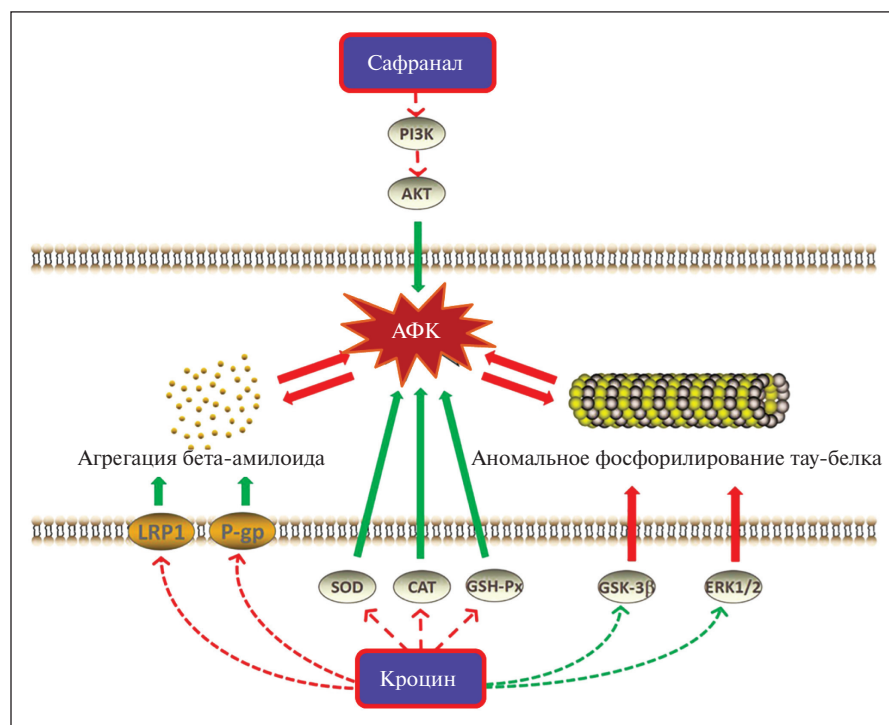


Рис. 3. Потенциальные механизмы антиоксидантного действия экстрактов шафрана при лечении болезни Альцгеймера.

Красные стрелки указывают на повышение, а зеленые — на понижение регуляции указанного пути или фактора. Адаптировано из [22].

PI3K — фосфатидилинозитол 3-киназа; AKT — протеинкиназа B; LRP1 — рекомбинантный белок 1, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности; P-gp — P-гликопротеин; SOD — супероксиддисмутаза; CAT — каталаза; GSH-Px — глутатионпероксидаза; GSK3β — гликогенсинтазная киназа 3β; ERK — внеклеточно регулируемая протеинкиназа

Fig. 3. Potential mechanisms of antioxidant action of saffron extracts in the treatment of Alzheimer's disease. Red arrows indicate upregulation, while green arrows indicate downregulation of the specified pathway or factor. Adapted from [22]

коррелировала с биохимическими маркерами (глюкоза, триптофан, С-реактивный белок, концентрации BDNF в крови). Именно в группе, получающей комбинированную терапию, были отмечены наиболее выраженные антидепрессантные эффекты, сопровождающиеся повышением уровней BDNF в результате терапии [24].

Молекулярные компоненты экстрактов шафрана улучшают прохождение сигналов по пути BDNF–TrkB, что связано с нормализацией высвобождения дофамина.

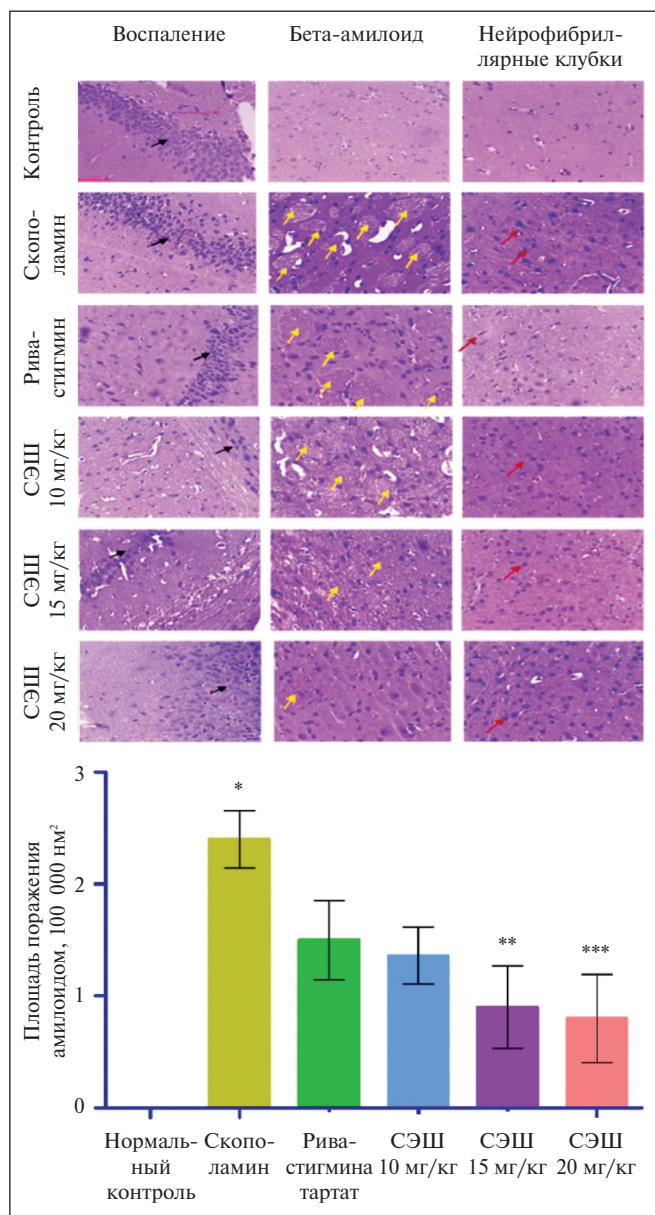


Рис. 4. Ослабляющий эффект стандартизированного экстракта шафрана (СЭШ) на накопление бляшек бета-амилоида, вызванное скополамином, и на формирование нейрофибриллярных клубков. Адаптировано из [23].

* – 0,0001; ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,01$

Fig. 4. The attenuating effect of standardised saffron extract (SSE) on Aβ plaque accumulation induced by scopolamine and on the formation of neurofibrillary tangles. Adapted from [23].

* – 0,0001; ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,01$

Как известно, нарушения дофаминовой нейротрансмиссии связаны с ангедонией, так что экстракты шафрана демонстрируют антидепрессантные эффекты в экспериментальных моделях с поведением, подобным ангедонии у людей, через сигнальный каскад нейротрофического фактора BDNF [25].

Воздействие компонентов экстрактов шафрана на нейротрофический фактор BDNF способствует *торможению нейродегенеративных процессов*. В эксперименте на модели рассеянного склероза, вызванного купризонам, у самцов мышей C57BL/6 установлен антинейродегенеративный эффект кроцина (100 мг/кг, 3 раза в неделю, 5 нед). Купризон оказывал отрицательное влияние на угол стопы задних конечностей, подвешивание задних и передних конечностей, поверхностное выпрямление, силу хвата и отрицательный геотаксис, в то время как кроцин улучшал эти показатели. Кроцин противодействовал негативному воздействию купризона на рефлекторное двигательное поведение, нормализуя время неподвижности и количество перекрестных движений в тесте «открытое поле» и увеличивая время нахождения на вращающемся стержне. Одновременно кроцин показал антиоксидантные эффекты (снижение продукции малонового диальдегида, повышение активности глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и общего антиоксидантного статуса крови) [26].

О противовоспалительных эффектах экстрактов шафрана

Активные компоненты шафрана могут ингибировать секрецию провоспалительных факторов и повышать уровень противовоспалительных факторов в сыворотке крови (в основном через путь NF-κB), что также важно для терапии нейродегенеративной патологии (рис. 5).

Соединения экстрактов шафрана взаимодействуют с сигнальными путями Nrf2 и NF-κB. Сигнальный путь Nrf2, связанный с ядерным фактором эритроида 2, защищает от окислительного стресса, канцерогенеза и воспаления. Внутрядерный фактор NF-κB опосредует активацию многих провоспалительных цитокинов [27].

Экспериментальные исследования антидепрессантных эффектов экстрактов шафрана

Метаболомное исследование мышей с моделью депрессии, вызванной хроническим стрессом ограничения, показало, что улучшение поведенческих показателей симптоматики депрессии (количество входов в центральную область, количество фекалий, латентность неподвижности и продолжительность неподвижности, как в тесте подвешивания за хвост и др.) на фоне приема экстракта шафрана сопровождалось согласованными изменениями уровней девяти метаболомных биомаркеров в печени, селезенке и почках. В частности, экстракт шафрана модулировал уровни таких соединений, как диметилглицин, глицерин, аденозин, альфа-глюкоза, бета-глюкоза, уридин, манноза, саркозин и аспарат. Эти биомаркеры участвуют в гликолизе, метаболизме глицина/серина/треонина и в энергетическом обмене, которые важны для поддержания нормального функционирования нейронов [28].

Сигнальный путь PI3K/АКТ участвует в реализации быстрого антидепрессивного эффекта кроцетина (20, 40 и 80 мг/кг внутривенно) у мышей с депрессивно-подобными фенотипами, снижая уровни фосфо-MAPK-1 и толл-рецептора TLR4, повышая экспрессию ERK1/2; белка, связывающего цАМФ (CREB); киназ PI3K и фосфо-PKB. Антидепрессивное действие сохраняется в течение 2 сут после однократного применения кроцетина [29].

В экспериментах *in vitro* установлена антиоксидантная, антиэластазная, антиколлагеназная, антигиалуронидазная активность сафранала и проведено определение его солнцезащитного фактора (SPF) при фотостарении кожи. Когда УФ-лучи проникают в слои дермы, происходит повышенная выработка эластазы, коллагеназы и гиалуронидазы, что приводит к деградации коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты соответственно. Антиоксидантная активность *in vitro* была исследована методом дифенилпикрилгидразила (DPPH), и ее значение IC₅₀ составило 22,7 мкг/мл. Значения IC₅₀ ингибирования фермента сафраналом для антиэластазной активности составили 43,6 мкг/мл, для антигиалуронидазной активности – 70 мкг/мл и для антиколлагеназной активности – 9,4 мкг/мл. Фотозащитная активность сафранала была определена методом поглощения УФ-излучения, а SPF был рассчитан по уравнению Мансура и составил 6,6. Значительная ингибирующая активность сафранала в отношении матриксных металлопротеиназ, ответственных за старение, и более высокий SPF показали, что эта биоорганическая молекула является сильным фотозащитным средством и ценным компонентом для включения в фармакологические и косметические средства, препятствующие старению кожи [30].

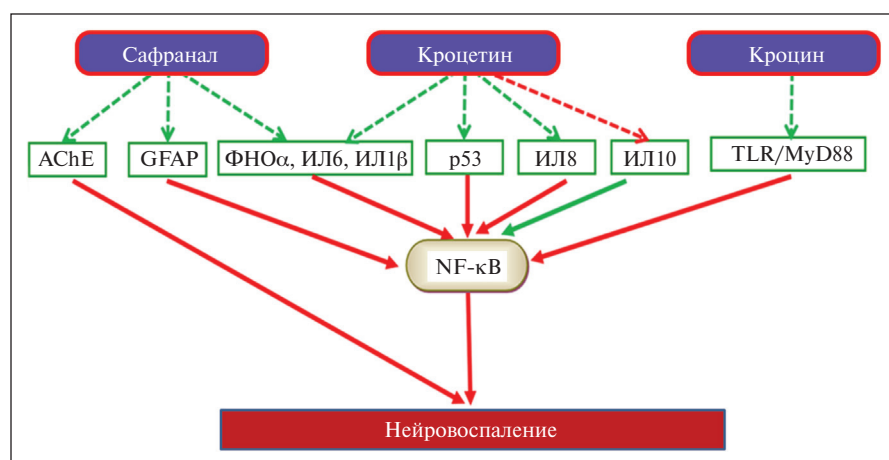


Рис. 5. Потенциальные механизмы действия молекулярных компонентов экстрактов шафрана в лечении нейровоспаления. Красные стрелки указывают на повышение, зеленые — на понижение указанного пути или фактора. Адаптировано из [27].

AChE — ацетилхолинэстераза; GFAP — глиальный фибриллярный кислый белок; ФНОα — фактор некроза опухоли α; TLR4 — толл-подобный рецептор 4; ИЛ — интерлейкин; MyD88 — фактор миелиной дифференцировки 88

Fig. 5. Potential mechanisms of action of molecular components of saffron extracts in the treatment of neuroinflammation. Red arrows indicate an increase, green arrows indicate a decrease in the specified pathway or factor. Adapted from [27]

Клинические и доказательные исследования антидепрессантных эффектов шафрана

Ряд клинических исследований показал, что шафран и его активные компоненты обладают антидепрессантными свойствами, аналогичными свойствам современных антидепрессантов, таких как флуоксетин, имипрамин и циталопрам, но с меньшим количеством зарегистрированных побочных эффектов [31].

В рандомизированном исследовании показано, что экстракт шафрана (28 мг/сут, 12 нед) улучшает настроение и самочувствие у взрослых (n=202; 18–70 лет). По сравнению с плацебо шафран был связан с более выраженными улучшениями по Шкале депрессии, тревожности и стресса (Depression Anxiety and Stress Scale-21, DASS-21): -2,92 балла (95% ДИ от -5,13 до -0,71). При этом 72% участников в группе принимавших экстракт шафрана достигли клинически значимых изменений по сравнению с 54% участников в группе плацебо (p=0,01). В подгруппе участников с выраженной инсомнией выявлено значимое снижение оценки нарушений сна (-2,72 балла; 95% ДИ от -4,99 до -0,46). Не было зарегистрировано никаких серьезных побочных реакций, относящихся к приему экстракта шафрана [32].

Рандомизированное клиническое исследование фиточая, приготовленного из экстрактов ромашки (40 мг/сут) и шафрана (2 мг/сут, 1 мес), показало положительный ответ у пациентов с легкой и умеренной депрессией (n=120). Прием чая, содержащего шафран, значительно улучшал показатели пациентов по шкале Опросника здоровья пациента – 9 (Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9) и способствовал повышению содержания нейротрофического фактора BDNF, одновременно снижая уровни С-реактивного белка острой фазы воспаления [1].

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование доказало эффективность экстракта шафрана (14 мг/сут, 8 нед) в качестве дополнения к антидепрессантам для лечения стойких депрессивных симптомов у взрослых (n=139). На основании клинической Шкалы оценки депрессии Монгмери–Асберг (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) симптомы депрессии значимо уменьшились в большей степени у участников, принимавших экстракт шафрана (41%) по сравнению с плацебо (21%; p=0,001). Шафран хорошо переносился пациентами без существенных различий в количестве побочных эффектов с группой плацебо. Ни один участник не вышел из исследования из-за побочных эффектов. Согласно чек-листу побочных эффектов антидепрессантов (ASEC), общие побочные эффекты в группе, принимавшей шафран, со временем уменьшились. Прием экстракта шафрана совместно с фармакотерапией депрессии показал значимо бо-

лее выраженное снижение побочных эффектов антидепрессантов ($p=0,019$) [33].

Пациенты с БДР, сопровождающимся тревожным дистрессом ($n=66$), были случайным образом распределены для приема экстракта шафрана (30 мг/сут) или циталопрама (40 мг/сут) в течение 6 нед. Шафран и циталопрам показали значительное улучшение в баллах по шкале Гамильтона для депрессии ($p<0,001$ в обеих группах) и шкале Гамильтона для тревожности ($p<0,001$) [34]. В исследуемой выборке пациентов не наблюдалось симптомов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что было подтверждено медицинским осмотром и записью электрокардиограммы в норме. Серьезных нежелательных явлений или летальных исходов не наблюдалось.

Семь метаанализов подтвердили, что экстракты шафрана, используемые в качестве дополнительной (адаювантной) терапии, способствуют облегчению симптомов депрессии (рис. 6). В целом, во всех доказательных исследованиях потребление шафрана привело к значительному снижению показателей по шкале депрессии Гамильтона ($-3,87$; 95% ДИ от $-5,27$ до $-2,46$), без каких-либо нежелательных побочных эффектов дополнения терапии экстрактами шафрана [35].

О сочетанном применении экстрактов шафрана и антидепрессантов

Сравнительная оценка антидепрессивного и анксиолитического действия эсциталопрама (ингибитора обратного захвата серотонина), кроцина и их комбинации у крыс с моделью депрессии показала значимое улучшение результатов тестов «принудительное плавание» и «открытое поле» по сравнению с контролем и с монотерапией [36].

Взаимодействие кроцина (50 мг/кг парентерально) с селективным ингибитором обратного захвата серотонина циталопрамом (30 или 50 мг/кг) на поведение крыс в тестах «открытое поле» (локомоторная активность и тревожно-подобное поведение) и «челночный ящик» (пассивная память избегания) указало на связь с уровнями BDNF и синаптофизина в гиппокампе. Циталопрам нарушал экспрессию BDNF и синаптофизина в гиппокампе, тогда как кроцин восстанавливал экспрессию BDNF и синаптофизина [37].

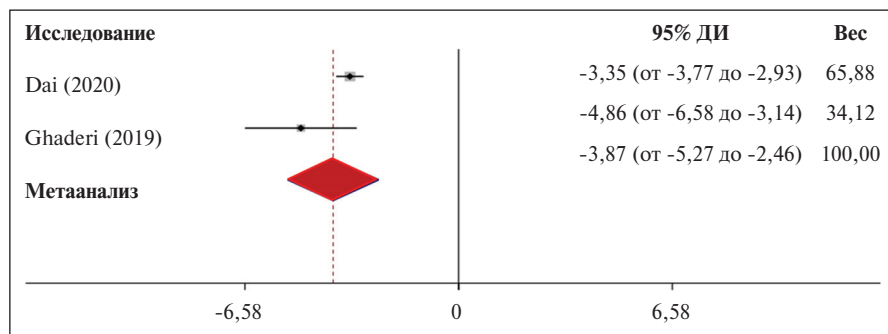


Рис. 6. «Зонтичный» метаанализ результатов метаанализов эффектов добавления стандартизированного экстракта шафрана к фармакотерапии депрессии; оценки по шкале депрессии Бека (BDI). Адаптировано из [35]

Fig. 6. “Umbrella” meta-analysis of meta-analyses of the effects of adding standardised saffron extract to pharmacotherapy for depression; assessments using the Beck's Depression Inventory (BDI). Adapted from [35]

Метаанализ рандомизированных клинических исследований показал, что добавление шафрана к терапии антидепрессантами может облегчить симптомы депрессии у взрослых с БДР [38].

Нутрицевтики – синергисты экстрактов шафрана

Экстракты шафрана целесообразно сочетать с другими нутрицевтиками, в том числе макро- и микронутриентами. Например, показана эффективность приема экстракта шафрана (12 нед) в сочетании с триптофаном, витамином В₆ для улучшения состояния женщин с легкой и умеренной тревожностью, спровоцированной так называемой «изоляцией» во поводу COVID-19 ($n=46$): установлено статистически значимое улучшение по шкале оценки тревожности Гамильтона со снижением на 7,5 единицы по сравнению с исходным уровнем ($p<0,0001$) [39].

Нацеливание на микробиом кишечника как эффективная терапевтическая стратегия при психологических расстройствах показало многообещающие результаты. Доклинические и клинические исследования продемонстрировали существование оси «мозг — кишечник — микробиом», в которой бактериальные сигналы могут модулировать аффективное поведение, мозговую активность и центральные профили экспрессии генов.

В клинических исследованиях также были продемонстрированы взаимосвязи между состоянием микробиома желудочно-кишечного тракта и формированием нервно-психических расстройств. Например, представлены результаты сравнительного анализа профилей показателей микробиома пациентов 36 ± 12 лет с психическими и поведенческими расстройствами ($n=30$) и здоровых добровольцев ($n=10$). Профили показателей, характеризующие состояние микробиома, измерялись на основании анализа крови методом масс-хроматоспектрометрии. Были найдены многочисленные значимые различия в паттернах микробиома между пациентами и контролем. На основании установленных различий предложены и верифицированы две балльные шкалы, которые можно рассматривать как своего рода индексы «психопатогенности микробиома». Данные шкалы позволяют не только отличать

пациентов от лиц контрольной группы, но и ранжировать обследуемых по степени «психопатогенности» профиля микробиома [40].

Изменение состава микробиоты и восстановление стабильного микробиома с использованием специальных бактерий-пробиотиков («психобиотиков»), включая бифидобактерии, показали многообещающие результаты в доклинических и клинических исследованиях [41]. В частности, показано, что бифидобактерии, включая штамм *Bifidobacterium longum* 1714, смягчают последствия острого стресса у людей [42]. *Bifidobacterium longum* 1714 улучшает качество сна по Питтсбургскому индексу качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI),

улучшает социальное функционирование и повышает энергию/жизненную силу в соответствии с предыдущей работой, в которой была показана модулированная напряжением нейронная активность, коррелирующая с повышенной жизненной силой и снижением умственной усталости [43].

Пиридоксин (витамин B_6) демонстрирует различные механизмы антистрессового и антидепрессивного действия [44]. Показано влияние пиридоксина на антидепрессивное действие имипрамина у мышей. Было проведено два эксперимента: в первом изучался острый эффект пиридоксина на продолжительность неподвижности, а во втором — субхронические эффекты пиридоксина отдельно и в сочетании с имипрамином. Субхроническое введение показало, что пиридоксин (250 мг/кг) сокращает время неподвижности (замирания). Имипрамин в дозе 10 мг/кг значительно сокращает время неподвижности. Таким образом, пиридоксин сам по себе может оказывать антидепрессивное действие, а в сочетании с имипрамином не изменяет действие последнего [45].

Пиридоксин играет важную роль в серотониновом метаболизме, увеличивая выработку 5-гидрокситриптофана (5-НТР). Пиридоксин, независимо от уровня серотонина, увеличивает выработку 5-НТР в мозге крыс. Уровни TBARS и 5-НТР значительно повысились ($p < 0,05$) во всех группах, получавших витамин B_6 , а уровень 5-НТР частично повысился ($p < 0,05$) только в группах B_6 по сравнению с контролем [46]. Антидепрессивное действие пиридоксина у мышей происходит через сигнальный путь $NO-sGC-cGMP$. Лечение пиридоксином (50 мг/кг внутривнутрибрюшинно) повышало уровень серотонина [47].

Заключение

Экстракты шафрана используются многие тысячи лет в различных системах народной медицины. За последние 50 лет выполнены многочисленные исследования фармакологии экстрактов шафрана и их молекулярных компонентов (сафранала, кроцина, кроцетина и др.). В настоящей работе представлены результаты систематизации данных 3157 научных публикаций по фармакологии шафрана, проведенной методами топологического анализа данных и комбинаторной теории разрешимости научной школы Ю.И. Журавлёва и К.В. Рудакова. В результате проведения кластеризации были выделены два кластера («сгущений») наиболее информативных биомедицинских терминов, описывающих фармакологию экстрактов шафрана с точки зрения нейротрофических свойств и нейродегенеративной патологии и в терминах модуляции обмена нейротрансмиттеров. Экспертный анализ наиболее информативных терминов указал на направления и результаты исследований экстрактов шафрана, важных для реализации антидепрессивного действия (воздействие на нейротрансмиссию, нейротрофические, нейропротекторные, противовоспалительные эффекты, сочетанное применение экстрактов шафрана и антидепрессантов, сочетанное применение с другими нутрицевтиками). Антидепрессивное действие экстрактов шафрана объясняется не только ингибированием обратного захвата моноаминов, но и антагонизмом глутаматных NMDA-рецепторов, агонистическим действием на ГАМК-рецепторы, нейропротекторной, противовоспалительной и антиоксидантной активностью через механизмы, в значительной степени независимые от нейротрансмиссии. Экспериментальные и клинические доказательства исследования антидепрессантных эффектов шафрана показали, что препараты на основе стандартизированных экстрактов шафрана как в составе комплексной терапии, так и в монотерапии проявляют терапевтические эффекты, сопоставимые с эффектами известных антидепрессантов (имипрамин, флуоксетин и др.). Из полученных данных очевидна безопасность совместного применения экстракта шафрана и антидепрессантов. Перспективны дальнейшие исследования комбинации стандартизированного по сафраналу экстракта шафрана в сочетании с «психобиотическим» бифидобактериальным штаммом *Bifidobacterium longum* 1714 и с витамином B_6 (пиридоксин), дефицит которого отрицательно сказывается на серотонинергической нейротрансмиссии и способствует усугублению депрессивных состояний. Такая комбинация экстракта шафрана и витамина B_6 может быть применена у пациентов, принимающих антидепрессанты различных классов, без нежелательных явлений (рис. 7).

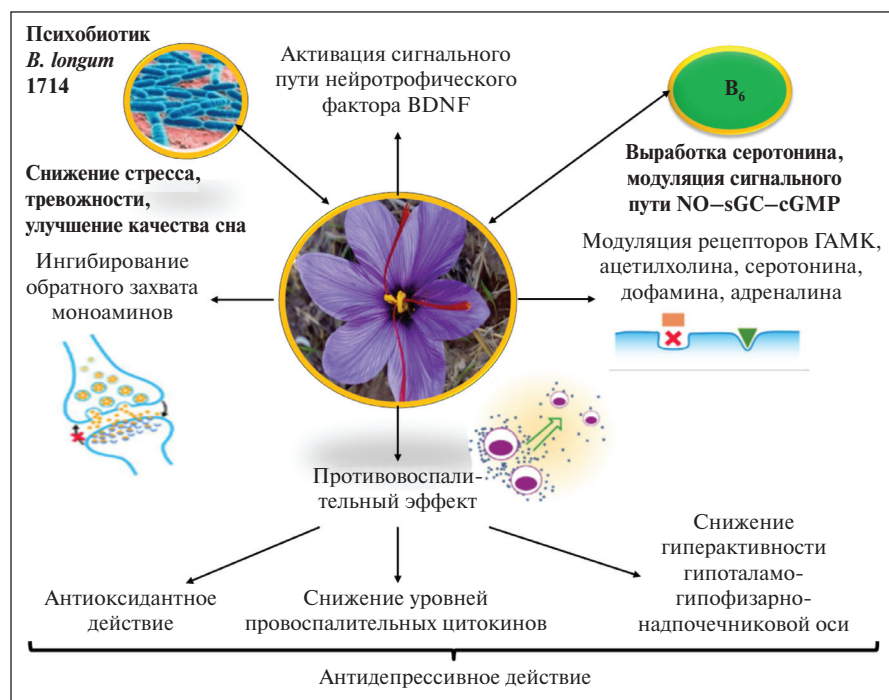


Рис. 7. Молекулярные механизмы действия экстрактов шафрана и синергистов с антидепрессивной активностью

Fig. 7. Molecular mechanisms of action of saffron extracts and synergists with antidepressant activity.

1. Ahmad S, Azhar A, Tikmani P, et al. A randomized clinical trial to test efficacy of chamomile and saffron for neuroprotective and anti-inflammatory responses in depressive patients. *Heliyon*. 2022 Sep 30;8(10):e10774. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10774
2. Nurzynska-Wierdak R. Plants with Potential Importance in Supporting the Treatment of Depression: Current Trends, and Research. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Nov 6;17(11):1489. doi: 10.3390/ph17111489
3. Cheng YC, Huang WL, Chen WY, et al. Comparative efficacy and tolerability of nutraceuticals for depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Psychol Med*. 2025 May 2;55:e134. doi: 10.1017/S0033291725000996
4. Yan JH, Tang KW, Zhong M, Deng NH. Determination of chemical components of volatile oil from *Cuminum cyminum* L. by gas chromatography-mass spectrometry. *Se Pu*. 2002 Nov;20(6):569-72.
5. Negbi M. Saffron: *Crocus sativus* L. CRC Press; 1999. ISBN 978-90-5702-394-1
6. Hosseinzadeh H, Nassiri-Asl M. Avicenna's (Ibn Sina) the Canon of Medicine and saffron (*Crocus sativus*): a review. *Phytother Res*. 2013 Apr;27(4):475-83. doi: 10.1002/ptr.4784
7. Shen CL, Hassan T, Presto P, et al. Novel Insights into Dietary Bioactive Compounds and Major Depressive Disorders: Evidence from Animal Studies and Future Perspectives. *J Nutr*. 2025 Apr 22;S0022-3166(25)00190-7. doi: 10.1016/j.tjnut.2025.04.006
8. Fazilat S, Tahmasbi F, Mirzaei MR, et al. A systematic review on the use of phytotherapy in managing clinical depression. *Bioimpacts*. 2024 Aug 11;15:30532. doi: 10.34172/bi.30532
9. Siddiqui MJ, Saleh MSM, Basharuddin SNBB, et al. Saffron (*Crocus sativus* L.): As an Antidepressant. *J Pharm Bioallied Sci*. 2018 Oct-Dec;10(4):173-80. doi: 10.4103/JPBS.JPBS_83_18
10. Hosseinzadeh H, Talebzadeh F. Anticonvulsant evaluation of safranal and crocin from *Crocus sativus* in mice. *Fitoterapia*. 2005 Dec;76(7-8):722-4. doi: 10.1016/j.fitote.2005.07.008
11. Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR. Safranal, a constituent of *Crocus sativus* (saffron), attenuated cerebral ischemia induced oxidative damage in rat hippocampus. *J Pharm Pharm Sci*. 2005 Aug 22;8(3):394-9.
12. Escribano J, Alonso GL, Coca-Prados M, Fernandez JA. Crocin, safranal and picrocrocin from saffron (*Crocus sativus* L.) inhibit the growth of human cancer cells *in vitro*. *Cancer Lett*. 1996 Feb 27;100(1-2):23-30. doi: 10.1016/0304-3835(95)04067-6
13. Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham K, et al. Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816]. *BMC Complement Altern Med*. 2004 Sep 2;4:12. doi: 10.1186/1472-6882-4-12
14. Nanda S, Madan K. The role of Safranal and saffron stigma extracts in oxidative stress, diseases and photoaging: A systematic review. *Heliyon*. 2021 Feb 10;7(2):e06117. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06117
15. Torshin IY. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognit Image Anal*. 2010;20:386-95. doi: 10.1134/S1054661810030156
16. Громова ОА, Торшин ИЮ, Кобалава ЖД и др. Дефицит магния и гиперкоагуляционные состояния: метрический анализ данных выборки пациентов 18–50 лет лечебно-профилактических учреждений России. *Кардиология*. 2018;58(4):22-35. doi: 10.18087/cardio.2018.4.1010 [Gromova OA, Torshin IYu, Kobalava ZhD, et al. Deficit of Magnesium and States of Hypercoagulation: Intellectual Analysis of Data Obtained From a Sample of Patients Aged 18-50 years From Medical and Preventive Facilities in Russia. *Kardiologiya*. 2018;58(4):22-35. doi: 10.18087/cardio.2018.4.1010 (In Russ.)].
17. Торшин ИЮ, Громова ОА, Стаховская ЛВ и др. Анализ 19,9 млн публикаций базы данных PubMed/MEDLINE методами искусственного интеллекта: подходы к обобщению накопленных данных и феномен "fake news". *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):146-63. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.021 [Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, et al. Analysis of 19.9 million publications from the PubMed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to the generalizations of accumulated data and the phenomenon of "fake news". *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):146-63. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.021 (In Russ.)].
18. Sen D, Rathee S, Pandey V, Jain SK. Exploring Saffron's Therapeutic Potential: Insights on Phytochemistry, Bioactivity, and Clinical Implications. *Curr Pharm Des*. 2024 Oct 16. doi: 10.2174/0113816128337941240928181943
19. Dobrek L, Glowacka K. Depression and Its Phytopharmacotherapy – A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 1;24(5):4772. doi: 10.3390/ijms24054772
20. Matraszek-Gawron R, Chwil M, Terlecki K, Skoczylas MM. Current Knowledge of the Antidepressant Activity of Chemical Compounds from *Crocus sativus* L. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Dec 30;16(1):58. doi: 10.3390/ph16010058
21. Siddiqui SA, Ali Redha A, Snoeck ER, et al. Anti-Depressant Properties of Crocin Molecules in Saffron. *Molecules*. 2022 Mar 23;27(7):2076. doi: 10.3390/molecules27072076
22. Yang W, Qiu X, Wu Q, et al. Active constituents of saffron (*Crocus sativus* L.) and their prospects in treating neurodegenerative diseases (Review). *Exp Ther Med*. 2023 Apr 3;25(5):235. doi: 10.3892/etm.2023.11934
23. Patel KS, Dharamsi A, Priya M, et al. Saffron (*Crocus sativus* L.) extract attenuates chronic scopolamine-induced cognitive impairment, amyloid beta, and neurofibrillary tangles accumulation in rats. *J Ethnopharmacol*. 2024 May 23;326:117898. doi: 10.1016/j.jep.2024.117898
24. Amin F, Ahmad S, Wasim M, et al. Antidepressive and anxiolytic effects of a combination of Saffron and Chamomile in rats and their relationship with serotonin using methods. *J Tradit Chin Med*. 2025 Feb;45(1):49-56. doi: 10.19852/j.cnki.jtcm.2025.01.005
25. Corridori E, Salvati S, Demontis MG, et al. Therapeutic Potential of Saffron Extract in Mild Depression: A Study of Its Role on Anhedonia in Rats and Humans. *Phytother Res*. 2025 Mar;39(3):1277-91. doi: 10.1002/ptr.8424
26. Tashakori A, Hassanpour S, Vazir B. Protective effect of crocin on cuprizone-induced model of multiple sclerosis in mice. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2023 Aug;396(8):1713-25. doi: 10.1007/s00210-023-02424-6
27. Ghasemzadeh Rahbardo M, Hosseinzadeh H. A review of how the saffron (*Crocus sativus*) petal and its main constituents interact with the Nrf2 and NF- κ B signaling pathways. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2023 Sep;396(9):1879-909. doi: 10.1007/s00210-023-02487-5
28. Zhou Y, Chen Z, Su F, et al. NMR-based metabolomics approach to study the effect and related molecular mechanisms of Saffron essential oil against depression. *J Pharm Biomed Anal*. 2024 Sep 1;247:116244. doi: 10.1016/j.jpba.2024.116244
29. Lin S, Chen Z, Wu Z, et al. Involvement of PI3K/AKT Pathway in the Rapid Antidepressant Effects of Crocetin in Mice with Depression-Like Phenotypes. *Neurochem Res*. 2024 Feb;49(2):477-91. doi: 10.1007/s11064-023-04051-2
30. Madan K, Nanda S. In-vitro evaluation of antioxidant, anti-elastase, anti-collagenase, anti-hyaluronidase activities of safranal and determination of its sun protection factor in skin photoaging. *Bioorg Chem*. 2018 Apr;77:159-67. doi: 10.1016/j.bioorg.2017.12.030
31. Shafiee M, Arekhi S, Omranzadeh A, Sahebkar A. Saffron in the treatment of depression, anxiety and other mental disorders: Current evidence and potential mechanisms of action. *J Affect Disord*. 2018 Feb;227:330-7. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.020

32. Lopresti AL, Smith SJ, Marx W, et al. An examination into the effects of a saffron extract (Affron) on mood and general wellbeing in adults experiencing low mood: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Nutr.* 2025 May 23;S0022-3166(25)00306-2. doi: 10.1016/j.tjnut.2025.05.024
33. Lopresti AL, Smith SJ, Hood SD, Drummond PD. Efficacy of a standardised saffron extract (Affron®) as an add-on to antidepressant medication for the treatment of persistent depressive symptoms in adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol.* 2019 Nov;33(11):1415-27. doi: 10.1177/0269881119867703
34. Ghajar A, Neishabouri SM, Velayati N, et al. Crocus sativus L. versus Citalopram in the Treatment of Major Depressive Disorder with Anxious Distress: A Double-Blind, Controlled Clinical Trial. *Pharmacopsychiatry.* 2017 Jul;50(4):152-60. doi: 10.1055/s-0042-116159
35. Musazadeh V, Zarezadeh M, Faghfour AH, et al. Saffron, as an adjunct therapy, contributes to relieve depression symptoms: An umbrella meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2022 Jan;175:105963. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105963
36. Joodaki M, Radahmadi M, Alaei H. Comparative Evaluation of Antidepressant and Anxiolytic Effects of Escitalopram, Crocin, and their Combination in Rats. *Adv Biomed Res.* 2024 Oct 28;13:99. doi: 10.4103/abr.abr_259_23
37. Nasser S, Hajrasouliha S, Vaseghi S, Ghorbani Yekta B. Interaction effect of crocin and citalopram on memory and locomotor activity in rats: an insight into BDNF and synaptophysin levels in the hippocampus. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2024 Sep;397(9):6879-88. doi: 10.1007/s00210-024-03069-9
38. Hausenblas HA, Saha D, Dubyak PJ, Anton SD. Saffron (Crocus sativus L.) and major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Integr Med.* 2013 Nov;11(6):377-83. doi: 10.3736/jintegrmed2013056
39. Pages-Garcia C, De Almagro MC, Ruiz-Moreno J, De Castellar R. Effectiveness of a Saffron and Withania Supplement on Mood in Women With Mild-to-Moderate Anxiety During the COVID-19 Lockdown. *Depress Anxiety.* 2024 Nov 11;2024:3661412. doi: 10.1155/2024/3661412
40. Торшин ИЮ, Громова ОА, Ванчакова НП, Семёнов ВА. Сравнительный анализ показателей микробиома пациентов с психическими расстройствами и здоровых добровольцев. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;204(8):92-105. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-92-105 [Torshin IYu, Gromova OA, Vanchakova NP, Semyonov VA. Comparative analysis of microbiome indicators in patients with mental disorders and in healthy volunteers. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;204(8):92-105 (In Russ.)].
41. Jacobs JP, Mayer EA. Psychobiotics: Shaping the Mind With Gut Bacteria. *Am J Gastroenterol.* 2019 Jul;114(7):1034-5. doi: 10.14309/ajg.0000000000000281
42. Moloney GM, Long-Smith CM, Murphy A, et al. Improvements in sleep indices during exam stress due to consumption of a Bifidobacterium longum. *Brain Behav Immun Health.* 2020 Nov 13;10:100174. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100174
43. Patterson E, Tan HTT, Groeger D, et al. Bifidobacterium longum 1714 improves sleep quality and aspects of well-being in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Sci Rep.* 2024 Feb 14;14(1):3725. doi: 10.1038/s41598-024-53810-w
44. Торшин ИЮ, Громова ОА, Гусев ЕИ. Механизмы антистрессового и антидепрессивного действия магния и пиридоксина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;109(11):107-11. [Torshin IYu, Gromova OA, Gusev EI. Mechanisms of antistress and antidepressive effects of magnesium and pyridoxine. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2009;109(11):107-11 (In Russ.)].
45. Amara RO, Aburawi SM. Pyridoxine effect on the antidepressant action of imipramine in albino mice. *Saudi Med J.* 2008 Nov;29(11):1554-7.
46. Calderon-Guzman D, Hernandez-Islas JL, Espitia-Vazquez I, et al. Pyridoxine, regardless of serotonin levels, increases production of 5-hydroxytryptophan in rat brain. *Arch Med Res.* 2004 Jul-Aug;35(4):271-4. doi: 10.1016/j.arcmed.2004.03.003
47. Maratha S, Sharma V, Walia V. Possible involvement of NO-sGC-cGMP signaling in the antidepressant like effect of pyridoxine in mice. *Metab Brain Dis.* 2022 Jan;37(1):173-83. doi: 10.1007/s11011-021-00858-6

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

21.04.2025 / 17.07.2025 / 18.07.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Биокодекс». 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 Biocodex. 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.

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Диагностика и лечение острого головокружения в неотложной неврологической практике



Лепков А.С., Антоненко Л.М.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Диагностика и лечение острого головокружения в условиях неотложной неврологической практики относятся к числу наиболее актуальных проблем современной неврологии. Диагностика заболеваний вестибулярной системы пока остается на низком уровне. У многих пациентов с поражением периферического отдела вестибулярной системы и вестибулярной мигренью ошибочно диагностируются инсульты и транзиторные ишемические атаки, хроническая вертебробазилярная недостаточность, шейный остеохондроз. Острое вестибулярное головокружение в большинстве случаев связано с патологией периферического отдела вестибулярной системы и вестибулярной мигренью, значительно реже причиной служит острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в вертебробазилярной артериальной системе. Для постановки диагноза особенно важно проведение клинического нейровестибулярного обследования, включающего позиционные пробы на наличие доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения, пробу Хальмаги, оценку кривой девиации, выраженность туловищной атаксии и нарушений слуха, а также использование современных методов нейровизуализации. Для каждой из нозологических форм разработаны современные схемы лечения. Высокую эффективность в лечении головокружения показал низкодозовый комбинированный препарат циннаризин 20 мг + дименгидрилат 40 мг в сочетании с вестибулярной реабилитацией.

Ключевые слова: головокружение; острый вестибулярный синдром; вестибулярный нейронит; острое нарушение мозгового кровообращения; болезнь Меньера; вестибулярная мигрень; доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение.

Контакты: Людмила Михайловна Антоненко; luda6917@yandex.ru

Для цитирования: Лепков АС, Антоненко ЛМ. Диагностика и лечение острого головокружения в неотложной неврологической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):134–140. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-134-140>

Diagnosis and treatment of acute vertigo in emergency neurological practice

Lepkov A.S., Antonenko L.M.

Department of Nervous 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

The diagnosis and treatment of acute vertigo in emergency neurological practice are among the most pressing issues in modern neurology. The diagnosis of vestibular system disorders remains at a low level. Many patients with peripheral vestibular system damage and vestibular migraine are misdiagnosed with stroke and transient ischaemic attacks, chronic vertebrobasilar insufficiency, and cervical osteochondrosis. Acute vestibular vertigo is in most cases associated with pathology of the peripheral vestibular system and vestibular migraine, and much less often with stroke or transient ischaemic attacks in the vertebrobasilar arterial system. To make a diagnosis, it is especially important to conduct a clinical neurovestibular examination, including positional tests for benign paroxysmal positional vertigo, the Halmagyi (head impulse) test, assessment of oblique deviation, severity of trunk ataxia and hearing impairment, as well as the use of modern neuroimaging methods. Modern treatment regimens have been developed for each of the nosological forms. A low-dose combination drug of cinnarizine 20 mg + dimenhydrinate 40 mg in combination with vestibular rehabilitation has shown high efficacy in the treatment of vertigo.

Keywords: vertigo; acute vestibular syndrome; vestibular neuronitis; stroke; Meniere's disease; vestibular migraine; benign paroxysmal positional vertigo.

Contact: Lyudmila Mikhailovna Antonenko; luda6917@yandex.ru

For citation: Lepkov AS, Antonenko LM. Diagnosis and treatment of acute vertigo in emergency neurological practice. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(4):134–140 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-134-140>

Диагностика и лечение острого головокружения в неотложной неврологической практике остаются важной проблемой современной медицины и служат предметом активных научных дискуссий и клинических исследований. Синдром острого головокружения — это своеобразный «диагностический вызов» для врача экстренной медицинской помощи, требующий всесторонней клинической подготовки и глубоких специальных знаний, поскольку за кажущейся простотой этого широко распространенного расстройства может скрываться как доброкачественное по прогнозу поражение периферической нервной системы, так и угрожающее жизни состояние, требующее немедленной медицинской помощи [1]. Примерно у 25% пациентов с острым головокружением имеется потенциально опасный для жизни диагноз, в том числе у 4–15% — ишемический инсульт [2]. При этом диагностические ошибки достигают 30–40% случаев [3]. Такая ситуация может быть обусловлена сходством клинических проявлений при различных по этиологии заболеваниях вестибулярной системы, недостаточной осведомленностью врачей о современных диагностических алгоритмах при обследовании пациентов с острым головокружением, ограниченными возможностями методов нейровизуализации на ранних стадиях инсульта в вертебробазиллярном бассейне (ВББ). Особое внимание уделяется необходимости специализированного обучения врачей, работающих в неотложной неврологии, проведению и интерпретации результатов клинических протоколов HINTS и HINTS+, поскольку отсутствие этой подготовки служит одной из важных причин ошибок в диагностике инсультов в ВББ [3]. Проведенные исследования показали, что магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, включая режим диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ), при подозрении на инсульт в ВББ в течение первых 48 ч дает ложноотрицательные результаты в 12–50% случаев [3, 4]. Особую актуальность проблема приобретает в свете того, что своевременное выявление центрального генеза головокружения позволяет не только улучшить прогноз, но и существенно (на 23%) снизить летальность при инсультах в ВББ [5]. Эти данные красноречиво свидетельствуют о том, что вопросы диагностики и лечения острого головокружения выходят за рамки чисто академического интереса, приобретая непосредственное значение для практического здравоохранения.

Дифференциально-диагностические аспекты различных причин острого головокружения

При детальном рассмотрении структуры причин острого головокружения становится очевидным преобладание периферических вестибулярных расстройств. Они составляют, по данным разных исследований, от 70 до 75% всех случаев [6]. В этой обширной группе наиболее часто встречаются три основные нозологические формы, каждая из которых имеет свои уникальные клинические особенности и требует специфического подхода к диагностике и лечению. Формально доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) и болезнь Меньера (БМ) — это заболевания с рецидивирующими эпизодами головокружения, но в условиях неотложной неврологии этот аспект сложно учитывать, по-

скольку часто приходится сталкиваться с впервые возникшим эпизодом головокружения, а принимать решение о тактике ведения пациента необходимо за короткий промежуток времени. Поэтому очень важно знать особенности симптомокомплекса, характерного для конкретной нозологической формы, такие как длительность головокружения, провоцирующие факторы, сопутствующие симптомы, и владеть приемами клинического нейровестибулярного обследования.

Лидирующую позицию по частоте обращения пациентов с жалобами на острое головокружение занимает ДППГ (42,3% случаев) [7–10]. Ключевой особенностью ДППГ является строгая зависимость симптоматики от изменения положения головы, что создает характерную клиническую картину. Пациенты обычно описывают кратковременные (от одной до нескольких минут) эпизоды интенсивного вращательного головокружения, возникающие при определенных движениях — повороте в постели, запрокидывании головы назад или наклоне вперед. Глубокое понимание патофизиологических механизмов позволило разработать чрезвычайно эффективные клинические методы диагностики ДППГ с использованием позиционных проб. Международные критерии диагностики ДППГ включают наличие повторяющихся кратковременных приступов вестибулярного головокружения, вызванных изменениями положения головы и тела и сопровождающихся характерным периферическим позиционным нистагмом при проведении позиционных проб Дикса–Холлпайка, Семонта, МакКлюра–Пагинни [10]. Важно проводить дифференциальную диагностику между центральным и периферическим позиционным нистагмом, что имеет принципиальное значение для определения топик поражения вестибулярной системы [11]. Пациентам с центральным позиционным нистагмом необходимо проведение нейровизуализации головного мозга.

Пациенты с БМ поступают в отделение неотложной неврологии несколько реже — около 9,7% случаев периферического головокружения [12]. БМ представляет собой особую диагностическую и терапевтическую проблему. Это заболевание характеризуется классической триадой симптомов: эпизодическим головокружением, флуктуирующей тугоухостью (обычно на низких частотах) и шумом в ухе. Особенностью течения является прогрессирующее ухудшение слуха при повторных приступах, что делает особенно важными раннюю диагностику и начало профилактического лечения [12, 13]. Патогенетической основой считается эндолимфатический гидропс — увеличение объема эндолимфы во внутреннем ухе, который возникает в результате многофакторного нарушения гомеостаза [11–13]. Диагностика БМ основывается на данных анамнеза и подтверждается результатами тональной пороговой аудиометрии. Согласно диагностическим критериям выделяют достоверную и возможную БМ [12]. При впервые возникшем приступе БМ определенные сложности представляет проведение дифференциальной диагностики с инфарктом лабиринта в результате острого нарушения кровообращения в бассейне артерии лабиринта и серозным лабиринтитом, поскольку все эти нарушения сопряжены с развитием острого кохлеовестибулярного синдрома. Подтвердить диагноз инфаркта лаби-

ринта с помощью дополнительных методов обследования крайне сложно, поскольку таких методов практически не существует, а верификация диагноза возможна только патоморфологически [14]. В настоящее время описана методика МРТ головного мозга и структур внутреннего уха с использованием импульсной последовательности 3D-FLAIR и T1-взвешенных изображений с отсроченным контрастированием, которая позволяет оценить нарушение проницаемости гематолабиринтного барьера [15, 16]. В отношении проблемы инфаркта лабиринта методика МРТ с отсроченным контрастированием имеет дополнительное преимущество, обусловленное особенностями кровоснабжения различных структур внутреннего уха передней вестибулярной и кохлеовестибулярной артериями, поэтому окклюзия артерий в бассейне артерии лабиринта имеет уникальный МРТ-паттерн [15, 16]. Однако в остром периоде ишемии информативность данной методики также ограничена, поэтому клинические особенности развития острого вестибулокохлеарного синдрома в сочетании с дополнительными методами обследования вестибулокохлеарной системы (видеонистагмография, видеоимпульсный тест, калорическая проба, вестибулярные вызванные миогенные потенциалы, тональная пороговая аудиометрия) имеют приоритетное значение для проведения дифференциальной диагностики [16]. У пациентов пожилого возраста при наличии сосудистых факторов риска развитие острого вестибулокохлеарного синдрома в первую очередь требует исключения острой сосудистой патологии головного мозга [16, 17]. Если развитие симптоматики постепенное, отсутствуют сосудистые факторы риска, а в анамнезе есть указание на перенесенную вирусную инфекцию, то в данной ситуации следует в первую очередь думать о серозном лабиринтите [16].

Наибольшие трудности в неотложной неврологии вызывает проведение дифференциальной диагностики вестибулярного нейронита (ВН) и инсульта в ВББ [4, 18–21]. ВН характеризуется внезапным началом интенсивного вращательного головокружения продолжительностью от нескольких часов до нескольких дней, сопровождающегося тошнотой, рвотой и нарушением равновесия. Заболеваемость в течение года составляет 3,5–15,5 человек на 100 тыс. населения [20]. Патогенез ВН до конца не ясен, однако большинство исследователей склоняются к вирусной теории его происхождения [18–21]. Предполагают, что развитию заболевания способствует реактивация латентного вируса простого герпеса 1-го типа в узле вестибулярного ганглия. Диагностика ВН основывается на следующих критериях: возникновение острого вестибулярного головокружения, которое длится не менее 24 ч [22], сопровождается осциллопсией, неустойчивостью с тенденцией к падению в пораженную сторону, тошнотой, рвотой. Также отмечается горизонтально-торсионный спонтанный нистагм с быстрой фазой, направленной в сторону интактного лабиринта. Проба Хальмаги в остром периоде ВН выявляет снижение или выпадение вестибулоокулярного рефлекса на стороне поражения и возникновение компенсаторной саккады [18–20, 22]. Из дополнительных методов обследования золотым стандартом для диагностики ВН служит калорическая проба, однако при редкой форме ВН с поражением только ниж-

ней ветви вестибулярного нерва возможности этого метода ограничены [18].

Сложности проведения дифференциальной диагностики ВН и инфаркта в ВББ обусловлены тем, что характерный для ВН острый вестибулярный синдром может наблюдаться при поражении структур нижних отделов ствола мозга и мозжечка, которые относятся к бассейну кровоснабжения задней нижней мозжечковой артерии, в редких случаях имитируя чисто периферический вестибулярный синдром [21, 23, 24]. Методы нейровизуализации в данной ситуации не всегда информативны. Компьютерная томография головного мозга обладает низкой чувствительностью для диагностики инфаркта в ВББ [21, 25]. Самый чувствительный к острой ишемии протокол МРТ – МРТ-ДВИ – в первые 24–48 ч также может не выявлять острую ишемию в ВББ [26]. Для проведения дифференциальной диагностики между центральным и периферическим острым вестибулярным синдромом были предложены клинические протоколы HINTS (Head Impulse, Nystagmus Type, Skew deviation – импульсный тест поворота головы, тип нистагма, косая девиация) и HINTS+, включающий в себя дополнительно скрининговую оценку слуха [21, 27, 28]. По мнению исследователей, внедрение в клиническую практику протокола HINTS позволяет исключить ишемический инсульт в ВББ надежнее, чем МРТ-ДВИ в первые 72 ч [26]. Положительный протокол HINTS повышает вероятность выявления инфаркта в ВББ в 15 раз [29]. Также высокую чувствительность и специфичность показал клинический протокол STANDING – это аббревиатура от четырехэтапного клинического алгоритма, включающего в себя дифференцировку спонтанного и позиционного нистагма (проведение позиционных тестов Дикса–Холлпайка и МакКлюра–Пагини), оценку направления нистагма, импульсный тест и оценку устойчивости [21].

Наряду с острыми сосудистыми нарушениями к центральным причинам острого головокружения в неотложной неврологии относится вестибулярная мигрень – распространенное расстройство, характеризующееся рецидивирующими эпизодами головокружения или неустойчивости, которые сопровождаются тошнотой, рвотой и/или головной болью [29]. Мигрень является одной из самых частых причин обращения за медицинской помощью в неврологической практике, в нашей стране частота встречаемости мигрени среди взрослого населения достигает 20,3% [30–33]. Диагноз вестибулярной мигрени устанавливается клинически согласно диагностическим критериям (приложение МКГБ-3 бета, 2013 г.) [29]. В неотложной неврологии наиболее сложно дифференцировать острый приступ вестибулярной мигрени с транзиторными ишемическими атаками (ТИА) и инфарктом в ВББ [11, 34]. По данным проведенных исследований, отмечается сравнительно низкая вероятность инсульта или ТИА (3,2% случаев) среди больных с головокружением, госпитализированных по экстренным показаниям [34]. Однако имеются описания отдельных случаев повторяющихся эпизодов изолированного вестибулярного головокружения, которые предшествовали развитию инсульта и представляли собой ТИА в ВББ [34]. Поэтому во всех случаях вестибулярного головокружения, когда нельзя исключить нарушение мозгового кровообращения

у пациентов с сосудистыми факторами риска, необходимо динамическое наблюдение и выполнение МРТ головного мозга.

Среди центральных причин развития острого головокружения в неотложной неврологии рассеянный склероз составляет 18% [35]. Головокружение при этом заболевании может как быть дебютным симптомом, так и появляться в ходе прогрессирования болезни. Патогенетической основой служит демиелинизация вестибулярных путей в стволе мозга или мозжечке. Особенности являются относительно молодой возраст пациентов и наличие других неврологических симптомов, хотя в некоторых случаях головокружение может быть изолированным проявлением. В настоящее время разрабатываются высокоспецифичные и чувствительные методы диагностики рассеянного склероза. Проведенные исследования свидетельствуют о значимой диагностической роли симптома центральной вены при рассеянном склерозе; также высокую специфичность для этой патологии показало повышение концентрации свободных каппа-цепей иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости [36, 37].

Персонализированные терапевтические стратегии

Современные подходы к терапии вестибулярных расстройств основываются на принципах доказательной медицины и требуют четкого понимания патофизиологических механизмов каждого конкретного заболевания. В настоящее время разработаны эффективные подходы к терапии ДППГ. Репозиционные маневры (Эпли, Семонта, Лемперта) остаются золотым стандартом лечения с уровнем доказательности А [1, 13–15]. Эффективность этих патогенетически обоснованных процедур достигает 90% уже после первого сеанса, что делает их исключительно ценными в клинической практике [1, 13–15]. Методы медикаментозной терапии ДППГ используются для уменьшения выраженности головокружения и ускорения процесса восстановления вестибулярной функции. В клинической практике показали свою эффективность препараты беттагистина гидрохлорид, дименгидринат натрия и низкодозовый комбинированный препарат циннаризин 20 мг + дименгидринат 40 мг (Арлеверт) [1, 8, 38]. Проведенное исследование показало, что Арлеверт более эффективно уменьшает выраженность головокружения и сопутствующих тошноты и рвоты, чем монотерапия дименгидринатом натрия [38]. Для профилактики рецидивов ДППГ у пациентов с низким уровнем гидроксивитамина D целесообразно проводить его медикаментозную коррекцию, поскольку дефицит холекальциферола является независимым предиктором рецидивирования данного заболевания [1, 39].

Для лечения БМ применяется комплексный подход, включающий препараты для купирования острого приступа головокружения и профилактическое лечение для предупреждения рецидивов головокружения и прогрессирования нейросенсорной тугоухости. Купирование острого приступа головокружения проводят с помощью вестибулярных супрессантов, противорвотных средств. В настоящее время не разработана единая стратегия профилактического лечения БМ, считается целесообразным назначение бессолевой диеты (ограничение соли до 1–1,5 г в сутки),

курсовой прием диуретиков и беттагистина гидрохлорида [1, 11, 13, 40]. Сравнение эффективности лечения беттагистином и низкодозовым комбинированным препаратом циннаризин 20 мг + дименгидринат 40 мг (Арлеверт) показало высокую эффективность обоих препаратов для лечения БМ [41, 42].

Для лечения ВН в остром периоде целесообразно назначение глюкокортикоидов, которые при начале терапии в первые три дня заболевания способствуют ускорению восстановления вестибулярной функции [1, 11, 18, 21, 22]. Для симптоматической терапии используются вестибулярные супрессанты и противорвотные средства. Назначение беттагистина гидрохлорида в суточной дозе 48 мг способствует уменьшению выраженности головокружения и ускорению вестибулярной компенсации [1, 11, 18, 40]. Проведенное рандомизированное двойное слепое исследование сравнения терапевтической эффективности низкодозового комбинированного препарата циннаризина и дименгидрината (Арлеверта) с беттагистином при ВН продемонстрировали высокую эффективность Арлеверта в лечении данного заболевания. Эффективность препаратов оценивали через 1 и 4 нед лечения. Эффективность Арлеверта превышала эффективность беттагистина: головокружение уменьшалось раньше и более значительно. При этом не было отмечено замедления вестибулярной компенсации по данным калорической и вращательной проб [38]. Эффективность вестибулярной реабилитации в лечении ВН имеет уровень доказательности А, ее необходимо начинать уже через 3–4 дня после начала заболевания [1, 11, 18]. Проведенный совет экспертов рекомендует широкое персонализированное использование вестибулярной реабилитации в комплексной терапии различных заболеваний, проявляющихся головокружением [43].

При центральных формах головокружения, особенно при острых нарушениях мозгового кровообращения, временной фактор приобретает критическое значение. Как правило, своевременное начало терапии при ишемических инсультах в ВББ позволяет значительно улучшить прогноз [44]. Основные направления лечения — это экстренная госпитализация в специализированный сосудистый центр с возможностью проведения тромболитической терапии. Важно отметить, что терапевтическое окно для системного тромболитизиса составляет те же 4,5 ч, как и при каротидных инсультах [44]. Проведение вторичной профилактики инсульта зависит от его патогенетического варианта.

Лечение вестибулярной мигрени складывается из купирования острого приступа вестибулярного головокружения и профилактической терапии. Для купирования острого приступа вестибулярной мигрени используются триптановые [1, 11, 31–33]. Для профилактической терапии могут быть рекомендованы бета-блокаторы, топирамат, ламотриджин, флунаризин, венлафаксин, препараты вальпроовой кислоты [1, 11, 31–33].

Заключение

Таким образом, современные подходы к диагностике и лечению острого головокружения в неотложной неврологической практике представляют собой синтез клинического искусства, современных технологий и принципов

доказательной медицины. Как показывает проведенный анализ, ключевыми аспектами успешного ведения таких пациентов служат использование клинических диагностических протоколов, своевременное проведение нейровизуализации с применением современных информатив-

ных методов и обследования вестибулярной системы для верификации диагноза, персонализированный подход к терапии, учитывающий не только нозологическую форму, но и индивидуальные особенности пациента, раннее начало вестибулярной реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Антоненко ЛМ. Острое вестибулярное головокружение: современные методы диагностики и лечения. *Медицинский Совет*. 2023;(10):73-9. doi: 10.21518/ms2023-214 [Antonenko LM. Acute vestibular vertigo: modern methods for diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(10):73-9. doi: 10.21518/ms2023-214 (In Russ.)].
2. Zwergal A, Dieterich M. Vertigo and dizziness in the emergency room. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(1):117-25. doi: 10.1097/WCO.0000000000000769
3. Tarnutzer AA, Koohi N, Lee SU, Kaski D. Diagnostic Errors in the Acutely Dizzy Patient—Lessons Learned. *Brain Sci*. 2025 Jan 9;15(1):55. doi: 10.3390/brain-sci15010055
4. Жизневский ДВ, Замерград МВ, Грачев СП. Современные представления о сосудистом головокружении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2023-4-4-11 [Zhiznevskiy DV, Zamergrad MV, Grachev SP. Modern concepts of vascular vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2023-4-4-11 (In Russ.)].
5. Toplu ACO, Aslan IK, Akoglu EU, Ozturk TC. The role of the HINTS exam, TriAge+ score, and ABCD2 score in predicting stroke in acute vertigo patients in the ED. *Am J Emerg Med*. 2025;91:110-7. doi: 10.1016/j.ajem.2025.02.027
6. Edlow JA, Carpenter C, Akhter M, et al. Guidelines for reasonable and appropriate care in the emergency department 3 (GRACE-3): Acute dizziness and vertigo in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2023;30(5):442-86. doi: 10.1111/acem.14728
7. Парфенов ВА, Антоненко ЛМ, Силина ЕВ. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2S):1-10. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2S-1-10 [Parfenov VA, Antonenko LM, Silina EV. Benign paroxysmal positional vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2S):1-10. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2S-1-10 (In Russ.)].
8. Застенская ЕН, Антоненко ЛМ. Коморбидные расстройства и терапия при персистирующем постуральном перцептивном головокружении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):66-73. doi: 10.14412/2074-2711-2023-466-73 [Zastenskaya EN, Antonenko LM. Comorbid disorders and therapy of persistent postural perceptual dizziness. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):66-73. doi: 10.14412/2074-2711-2023-466-73 (In Russ.)].
9. Парфенов ВА, Замерград МВ, Зайцева ОВ и др. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: диагностика, лечение, реабилитация. Современные представления о роли бетагистина в комплексном лечении пациентов с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(5):120-30. doi: 10.14412/2074-2711-2024-5-120-130 [Parfenov VA, Zamergrad MV, Zaitseva OV, et al. Benign paroxysmal positional vertigo: diagnosis, treatment, rehabilitation. Current concepts on the role of betahistine in the complex treatment of patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(5):120-30. doi: 10.14412/2074-2711-2024-5-120-130 (In Russ.)].
10. Von Brevern M, Bertholon P, Brandt T, et al. Benign paroxysmal positional vertigo: diagnostic criteria. *J Vestib Res*. 2015;25(3-4):105-17. doi: 10.3233/VES-150553
11. Парфенов ВА, Замерград МВ, Мельников ОА. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. Москва; 2019. 208 с. [Parfenov VA, Zamergrad MV, Melnikov OA. Vertigo: diagnosis and treatment, common diagnostic mistakes. Moscow; 2019. 208 p. (In Russ.)].
12. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, et al. Diagnostic criteria for Meniere's disease. *J Vestib Res*. 2015 Jan 1;25(1):1-7. doi: 10.3233/VES-150549
13. Косивцова ОВ, Старчина ЮА. Болезнь Меньера в практике невролога. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):103-9. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-103-109 [Kosivtsova OV, Starchina YuA. Meniere's disease in the practice of a neurologist. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):103-9. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-103-109 (In Russ.)].
14. Liqun Z, Park KH, Kim HJ, et al. Acute Unilateral Audio vestibulopathy due to Embolic Labyrinthine Infarction. *Front Neurol*. 2018 May 2;9:311. doi: 10.3389/fneur.2018.00311
15. Kim TY, Park DW, Lee YJ, et al. Comparison of Inner Ear Contrast Enhancement among Patients with Unilateral Inner Ear Symptoms in MR Images Obtained 10 Minutes and 4 Hours after Gadolinium Injection. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Dec;36(12):2367-72. doi: 10.3174/ajnr.A4439
16. Монак АА, Калиева НА, Кулеш АА и др. Инфаркт лабиринта как причина острого кохлеовестибулярного синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):71-6. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-71-76 [Monak AA, Kaileva NA, Kulesh AA, et al. Labyrinthine infarction as a cause of acute cochleovestibular syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):71-6. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-71-76 (In Russ.)].
17. Косивцова ОВ, Старчина ЮА, Уртенев КА, Белкина ВВ. Головокружение у пожилых пациентов: обсуждение на примере клинического наблюдения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(4):85-9. doi: 10.14412/2074-2711-2024-4-85-89 [Kosivtsova OV, Starchina YuA, Urtenov KA, Belkina VV. Dizziness in elderly patients: discussion based on a clinical observation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(4):85-9. doi: 10.14412/2074-2711-2024-4-85-89 (In Russ.)].
18. Пальчун ВТ, Макоева АА, Гусева АЛ. Головокружение при вестибулярном нейроните: подходы к диагностике и лечению. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(3):4-10. doi: 10.17116/otorino20188334 [Pal'chun VT, Makoeva AA, Guseva AL. Dizziness and vertigo associated with vestibular neuronitis: the approaches to the diagnostics and treatment. *Vestnik otorinolaringologii = Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2018;83(3):4-10. doi: 10.17116/otorino20188334 (In Russ.)].
19. Calic Z, Nham B, Bradshaw AP, et al. Separating posterior-circulation stroke

- from vestibular neuritis with quantitative vestibular testing. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(8):2047-55. doi: 10.1016/j.clinph.2020.04.173
20. Adamec I, Krbot SM, Handzic J, Habek M. Incidence, seasonality and comorbidity in vestibular neuritis. *Neurol Sci.* 2015;36:91-5. doi: 10.1007/s10072-014-1912-4
21. Viola P, Gioacchini FM, Astorina A, et al. The pharmacological treatment of acute vestibular syndrome. *Front Neurol.* 2022 Sep 9;13:999112. doi: 10.3389/fneur.2022.999112
22. Strupp M, Magnusson M. Acute unilateral vestibulopathy. *Neurol Clin.* 2015;33:669-85. doi: 10.1016/j.ncl.2015.04.012
23. Lee SH, Park SH, Kim JS, et al. Isolated unilateral infarction of the cerebellar tonsil: ocular motor findings. *Ann Neurol.* 2014 Mar;75(3):429-34. doi: 10.1002/ana.24094
24. Yacovino DA, Ally MP, Luis L, Zee DS. The Floccular Syndrome: Dynamic Changes in Eye Movements and Vestibulo-ocular Reflex in Isolated Infarction of the Cerebellar Flocculus. *Cerebellum.* 2018 Apr;17(2):122-31. doi: 10.1007/s12311-017-0878-1
25. Saber Tehrani AS, Kattah JC, Kerber KA, et al. Diagnosing stroke in acute dizziness and vertigo: pitfalls and pearls. *Stroke.* 2018;49:788-95. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016979
26. Shah VP, Oliveira J E Silva L, Farah W, et al. Diagnostic accuracy of the physical examination in emergency department patients with acute vertigo or dizziness: A systematic review and meta-analysis for GRACE-3. *Acad Emerg Med.* 2023;30(5):552-78. doi: 10.1111/acem.14630
27. Tarnutzer AA, Edlow JA. Bedside Testing in Acute Vestibular Syndrome-Evaluating HINTS Plus and Beyond – A Critical Review. *Audiol Res.* 2023 Sep 1;13(5):670-85. doi: 10.3390/audiolres13050059
28. Krishnan K, Bassilious K, Eriksen E, et al. Posterior circulation stroke diagnosis using HINTS in patients presenting with acute vestibular syndrome: A systematic review. *Eur Stroke J.* 2019;4(3):233-9. doi: 10.1177/239698731984370
29. Lempert T, von Brevern M. Vestibular Migraine. *Neurol Clin.* 2019;37(4):695-706. doi: 10.1016/j.NCL.2019.06.003
30. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia.* 2012;32(5):373-81. doi: 10.1177/0333102412438977
31. Климентова ДА, Табеева ГР. Мигрень у женщин в перименопаузальном периоде. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(5):102-8. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-102-108
- [Klimentova DA, Tabeeva GR. Migraine in perimenopausal women. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(5):102-8. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-102-108 (In Russ.)].
32. Табеева ГР, Косивцова ОВ, Ковальчук НА, Орлюк ТА. Рефрактерная мигрень. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(2):76-86. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-76-86
- [Tabeeva GR, Kosivtsova OV, Kovalchuk NA, Orlyuk TA. Refractory migraine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(2):76-86. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-76-86 (In Russ.)].
33. Застенская ЕН, Антоненко ЛМ. Хроническое головокружение: современные методы лечения с учетом коморбидности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(6):71-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-71-77
- [Zastenskaia EN, Antonenko LM. Chronic dizziness: modern treatment methods taking into account comorbidity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(6):71-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-71-77 (In Russ.)].
34. Kerber KA, Brown DL, Lisabeth LD, et al. Stroke among patients with dizziness, vertigo, and imbalance in the emergency department: a population-based study. *Stroke.* 2006; 37: 2484-7. doi: 10.1161/01.str.0000240329.48263.0d
35. Garcia-Munoz C, Cortes-Vega MD, Heredia-Rizo AM, et al. Effectiveness of Vestibular Training for Balance and Dizziness Rehabilitation in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020 Feb 21;9(2):590. doi: 10.3390/jcm9020590
36. 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 SR, Dzhuksaeva SA, Asvedov MS, Voskresenskaya ON. The central vein sign in the diagnosis of multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(2):14-8. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-14-18 (In Russ.)].
37. Набиев ШР, Джуккаева СА, Асведов МШ и др. Концентрация свободных легких цепей иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости в диагностике рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(3):26-30. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-26-30
- [Nabiev SR, Dzhuksaeva SA, Asvedov MS, et al. Concentration of immunoglobulin free light chains in cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(3):26-30. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-26-30 (In Russ.)].
38. Scholtz AW, Hahn A, Stefflova B, et al. Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Cinnarizine 20 mg and Dimenhydrinate 40 mg vs Betahistine Dihydrochloride 16 mg in Patients with Peripheral Vestibular Vertigo: A Prospective, Multinational, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Non-inferiority Clinical Trial. *Clin Drug Investig.* 2019;39:1045-56. doi: 10.1007/s40261-019-00858-6
39. Беденко АС, Антоненко ЛМ. Витамин D и гомоцистеин при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении. *Медицинский Совет.* 2022;(2):63-9. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-2-63-69
- [Bedenko AS, Antonenko LM. Vitamin D and homocysteine in benign paroxysmal positional vertigo. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2022;(2):63-9. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-2-63-69 (In Russ.)].
40. Parfenov V, Golyk V, Matsnev E, et al. Effectiveness of betahistine (48 mg/day) in patients with vestibular vertigo during routine practice: The VIRTUOSO study. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174114. doi: 10.1371/journal.pone.0174114
41. Novotny M, Kostica R. Fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine dimesylate in the treatment of Meniere's disease: a randomized, double-blind, parallel-group clinical study. *Int Tinnitus J.* 2002;8:115-23.
42. Novotny M, Bognar-Steinberg I, Baumann W. Fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine dimesylate in the treatment of Meniere's disease: post hoc non-inferiority analysis of a prospective, randomized, double-blind study. *Arch Sensol Neurotol ASN.* 2011;6. Available at: <https://neurotology.org/archives/649>
43. Иванова ГЕ, Кунельская НЛ, Парфенов ВА и др. Вестибулярная реабилитация в комплексной терапии вестибулярного головокружения (согласованное мнение экспертов). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2024;16(1):114-21. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-114-121
- [Ivanova GE, Kunelskaya NL, Parfenov VA, et al. Vestibular rehabilitation in complex therapy of vestibular vertigo (consensus of experts). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(1):114-21. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-114-121 (In Russ.)].
44. Vasquez-Codina AY, Leguizamo-Isaza JM, Aborashed-Amador NF, et al. Acute basilar artery occlusion (BAO): a pictorial review of multimodal imaging findings. *Emerg Radiol.* 2021;28(6):1205-12. doi: 10.1007/s10140-021-01965-8

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
25.05.2025 / 24.07.2025 / 27.07.2025

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.

Антоненко Л.М. <https://orcid.org/0000-0002-4400-8632>