

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Заместители главного редактора

д.м.н., проф. Н.А. Тювина

Deputy Editors-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. А.А. Белкин (Екатеринбург)
д.м.н., проф. Г.Н. Бельская (Челябинск)
д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)
д.м.н., проф. А.Н. Бойко (Москва)
к.м.н., доцент А.М. Бурно (Москва)
д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)
д.м.н., проф. Т.Г. Вознесенская (Москва)
д.м.н. Б.А. Волель (Москва)
д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)
д.м.н., проф. С.И. Гаврилова (Москва)
д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)
д.м.н. В.В. Захаров (Москва)
д.м.н., проф. Л.Л. Корсунская (Евпатория)
д.м.н., проф. В.Б. Ласков (Курск)
к.м.н. В.Э. Медведев (Москва)
к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)
д.м.н., проф. Е.Г. Менделевич (Казань)
д.п.н., проф. Ю.В. Миладзе (Москва)
д.м.н., проф. О.Д. Остроумова (Москва)
д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)
д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)
д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)
д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)
д.м.н., проф. А.В. Фонакин (Москва)

EDITORIAL BOARD

Prof. A.A. Belkin, MD (Ekaterinburg)
Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)
Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)
Prof. A.N. Boyko, MD (Moscow)
A.M. Burno, PhD (Moscow)
D.S. Danilov, MD (Moscow)
Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)
Prof. S.I. Gavrilova, MD (Moscow)
Prof. L.L. Korsunskaya, MD (Evpatoriya)
Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)
V.E. Medvedev, PhD (Moscow)
A.G. Merkin, PhD (Moscow)
Prof. E.G. Mendelevich, MD (Kazan)
Prof. Y.V. Mikadze, MD (Moscow)
Prof. O.D. Ostroumova, MD (Moscow)
Prof. E.V. Oshchepkova, MD (Moscow)
I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)
A.P. Rachin, MD (Smolensk)
Prof. L.V. Romasenko, MD (Moscow)
Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)
B.A. Volei, MD (Moscow)
L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)
Prof. T.G. Voznesenskaya, MD (Moscow)
V.V. Zakharov, MD (Moscow)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Джес Олесен, профессор неврологии, директор Центра экспериментальных исследований головной боли, Датский центр головной боли, Глоструп, Дания
Д-р Эвжен 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

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

Предпечатная подготовка:
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.
2020;12(Прил. 1):1–48.

Подписано в печать 30.05.2020

Отпечатано в типографии «Принт Хаус».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

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

Журнал издается
при научной поддержке
ФГАУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)»
Минздрава России, включен
в реферативную базу Scopus

Спецвыпуск №1, 2020:
РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Редактор выпуска –
д.м.н., проф. А.Н. Бойко

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Киселев И.С., Козин М.С., Баулина Н.М., Павлова Г.В., Бойко А.Н., Кулакова О.Г., Фаворова О.О.

Полиморфные варианты локуса <i>PVT1</i> влияют на тяжесть течения рассеянного склероза	4
--	---

Богданова М.Д., Батышева Т.Т., Микадзе Ю.В., Бембеева Р.Ц., Волкова Э.Ю.

Возраст манифестации рассеянного склероза как возможный предиктор когнитивных нарушений у детей и подростков	9
--	---

Козин М.С., Киселев И.С., Бойко А.Н., Кулакова О.Г., Фаворова О.О.

Сочетанное влияние ядерного и митохондриального геномов на риск развития рассеянного склероза	15
---	----

Бойко Е.А., Иванчук Е.В., Латий К.Р., Малыгин В.Л., Быкова О.В., Батышева Т.Т.

Особенности детско-родительских отношений и семейной системы в семьях подростков, больных рассеянным склерозом	20
--	----

Петров С.В., Бойко О.В., Бойко А.Н.

Опыт применения препарата кладрибин в таблетках при высокоактивном рассеянном склерозе в условиях повседневной клинической практики	25
---	----

ОБЗОРЫ

Белов С.Е., Бойко А.Н.

Симптом центральной вены в дифференциальной диагностике рассеянного склероза	29
--	----

Кабаева А.Р., Бойко А.Н.

Информативность нейропсихологических тестов при рассеянном склерозе	33
---	----

Рябов С.А., Бойко А.Н.

Реабилитация пациентов с рассеянным склерозом с точки зрения доказательной медицины: методы оцифровки результатов	38
---	----

Бойко А.Н., Сиверцева С.А., Спиринов Н.Н.

Поражение нервной системы при инфекции COVID-19 с акцентом на ведение пациентов с рассеянным склерозом	44
--	----

C O N T E N T S

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Kiselev I.S., Kozin M.S., Baulina N.M., Pavlova G.V., Boyko A.N., Kulakova O.G., Favorova O.O.

Polymorphic variants in the <i>PVTI</i> locus affect multiple sclerosis severity	4
--	---

Bogdanova M.D., Batysheva T.T., Mikadze Yu.V., Bembeeva R.Ts., Volkova E.Yu.

Age at onset in multiple sclerosis as a possible predictor for cognitive impairment in children and adolescents	9
---	---

Kozin M.S., Kiselev I.S., Boyko A.N., Kulakova O.G., Favorova O.O.

The combined effect of nuclear and mitochondrial genomes on the risk of developing multiple sclerosis	15
---	----

Boyko E.A., Ivanchuk E.V., Latii K.R., Malygin V.L., Bykova O.V., Batysheva T.T.

Parent-child relationship and family system characteristics in families of adolescents with multiple sclerosis	20
--	----

Petrov S.V., Boyko O.V., Boyko A.N.

Experience with cladribine tablets for highly active multiple sclerosis in everyday clinical practice	25
---	----

REVIEWS

Belov S.E., Boyko A.N.

The central vein sign in the differential diagnosis of multiple sclerosis	29
---	----

Kabaeva A.R., Boyko A.N.

Informative value of neuropsychological tests for multiple sclerosis	33
--	----

Ryabov S.A., Boyko A.N.

Rehabilitation of patients with multiple sclerosis in terms of evidence-based medicine: techniques for digitizing the results	38
---	----

Boyko A.N., Sivertseva S.A., Spirin N.N.

Nervous system damage in COVID-19 with an emphasis on the management of patients with multiple sclerosis	44
--	----

Полиморфные варианты локуса *PVT1* влияют на тяжесть течения рассеянного склероза

Киселев И.С.^{1,2}, Козин М.С.^{1,2}, Баулина Н.М.^{1,2}, Павлова Г.В.^{1,2}, Бойко А.Н.^{1,3}, Кулакова О.Г.¹, Фаворова О.О.¹

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²Научно-технологический университет «Сириус», Сочи; ³отдел нейробиологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 354340, Сочи, Олимпийский проспект, 1;

³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание аутоиммунной природы, в патогенезе которого играет роль сочетание демиелинизации аксонов в ЦНС и нейродегенерации и которое сопровождается прогрессирующей неврологической дисфункцией. Для определения тяжести течения РС по существующим шкалам требуется длительное наблюдение за больными, поэтому поиск генетических маркеров, позволяющих предсказать скорость прогрессирования заболевания на ранних стадиях, весьма актуален. Влияние полиморфных вариантов локуса *PVT1* на тяжесть течения РС ранее не изучалось.

Цель исследования — анализ ассоциации полиморфных вариантов генов *MYC* (rs4645948) и *PVT1* (rs2114358, rs4410871) с тяжестью течения РС по Multiple Sclerosis Severity Scale (MSSS) по отдельности и в составе биаλληльных сочетаний; анализ возможного неравновесного сцепления исследованных однонуклеотидных полиморфизмов для установления независимости наблюдаемых ассоциаций.

Пациенты и методы. В исследование включено 468 русских пациентов с РС, не принимавших иммуномодулирующие препараты до момента анализа крови. Пациенты были разделены на две группы: с относительно легким (MSSS ≤3,5) и с относительно тяжелым (MSSS >3,5) течением РС. Генотипирование полиморфных вариантов локуса *PVT1* проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты и обсуждение. В исследованной группе больных РС носительство аллеля *PVT1* (rs2114358)*G оказалось ассоциировано с тяжелым течением заболевания (p=0,042, отношение шансов, ОШ=1,41). Значимость ассоциации повышается в случае одновременного носительства этого аллеля с другим вариантом того же гена — *PVT1* (rs4410871)*T (p=0,024, ОШ=1,58). Неравновесное сцепление между компонентами биаλληльного сочетания отсутствует.

Заключение. Полиморфные варианты локуса *PVT1* ассоциируются с тяжестью течения РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; шкала тяжести рассеянного склероза; генетический полиморфизм; анализ ассоциации; мультилокусный анализ.

Контакты: Иван Сергеевич Киселев; kiselev.ivan.1991@gmail.com

Для ссылки: Киселев ИС, Козин МС, Баулина НМ и др. Полиморфные варианты локуса *PVT1* влияют на тяжесть течения рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(Прил. 1): 4–8. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-4-8

Polymorphic variants in the *PVT1* locus affect multiple sclerosis severity

Kiselev I.S.^{1,2}, Kozin M.S.^{1,2}, Baulina N.M.^{1,2}, Pavlova G.V.^{1,2}, Boyko A.N.^{1,3}, Kulakova O.G.¹, Favorova O.O.¹

¹Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Sirius University of Science and Technology, Sochi; ³Department of Neuroimmunology, Federal Center for the Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanov St, Moscow 117997, Russia; ²1, Olympic Prosp., Sochi 354340, Russia;

³1, Ostrovityanov St, Build. 10, Moscow 117997, Russia

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease, in the pathogenesis of which the concurrence of demyelination of central nervous system (CNS) axons and neurodegeneration plays a role and which is accompanied by progressive neurological dysfunction. Long-term monitoring of patients with MS is needed to rate its severity according to existing scales; it is therefore very relevant to search for genomic markers that can predict the rate of disease progression at early stages. The impact of polymorphic variants in the *PVT1* locus on MS severity has not been previously studied.

Objective: to analyze the association of the polymorphic variants rs4645948 in the *MYC* gene and rs2114358 and rs4410871 in the *PVT1* genes with MS severity according to the Multiple Sclerosis Severity Scale (MSSS) separately and as part of biallelic combinations, as well as the possible linkage disequilibrium of the studied single nucleotide polymorphisms for establishing the independence of the observed associations.

Patients and methods. The investigation enrolled 468 Russian MS patients who did not take immunomodulating drugs before blood testing. The patients were divided into two groups: 1) relatively mild MS (MSSS ≤3.5) and 2) relatively severe MS (MSSS >3.5). The polymorphic variants in the *PVT1* locus were genotyped by a real-time polymerase chain reaction assay.

Results and discussion. In the MS study group, the carriage of the allele of *PVT1* (rs2114358)*G turned out to be associated with the severe course of the disease (p=0.042; odds ratio (OR)=1.41). The significance of the association increases in the simultaneous carriage of this allele with another variant of the same gene — *PVT1* (rs4410871)*T (p=0.024; OR=1.58). There was no linkage disequilibrium between the components of the biallelic combination.

Conclusion. The polymorphic variants in the *PVT1* locus are associated with the severity of MS.

Keywords: multiple sclerosis; Multiple Sclerosis Severity Scale; genetic polymorphism; association analysis; multilocus analysis.

Contact: Ivan Sergeevich Kiselev; kiselev.ivan.1991@gmail.com

For reference: Kiselev IS, Kozin MS, Baulina NM, et al. Polymorphic variants in the *PVT1* locus affect multiple sclerosis severity. *Nevrologiya, neiro-psikhhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(Suppl. 1): 4–8. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-4-8

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание аутоиммунной природы, в патогенезе которого играет роль сочетание демиелинизации аксонов в ЦНС и нейродегенерации и которое сопровождается прогрессирующей неврологической дисфункцией [1]. Неуклонное нарастание неврологического дефицита приводит к необратимой инвалидации пациентов в молодом возрасте, что обуславливает важное социальное и экономическое значение заболевания. РС встречается практически по всему земному шару, но распространенность его в разных популяциях сильно различается. В Российской Федерации она варьируется от 30 до 70 случаев на 100 тыс. населения [2].

Течение РС отличается выраженной клинической гетерогенностью. Основные типы течения РС: ремиттирующее (РРС), характеризующееся чередованием периодов обострения и ремиссии; вторично-прогрессирующее, развивающееся у больных РРС в случае отсутствия эффективной терапии и сопровождающееся неуклонным ухудшением неврологической симптоматики; первично-прогрессирующее, при котором нарастание неврологических нарушений наблюдается с самого начала болезни. При этом даже у пациентов с самым распространенным типом течения РС — РРС — значительно разнятся возраст и симптомы дебюта, частота и выраженность обострений, длительность ремиссий и др., что серьезно затрудняет прогнозирование темпов развития заболевания [3].

Наиболее распространенным инструментом для определения скорости прогрессирования РС у конкретного пациента является шкала тяжести РС (Multiple Sclerosis Severity Scale, MSSS), которая основывается на оценке возрастания степени инвалидации больного с течением времени, определенной в баллах по расширенной шкале инвалидации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) [4]. Одним из серьезных недостатков MSSS является необходимость длительного наблюдения за больными, по меньшей мере в течение года, поэтому поиск маркеров тяжести РС, которые позволили бы предсказывать скорость его прогрессирования на ранних стадиях, весьма актуален.

РС — комплексное полигенное заболевание; и риск его развития, и клинические характеристики могут в значительной степени определяться генетическими особенностями конкретного пациента [5]. Наиболее информативным методом изучения генетической архитектуры полигенных заболеваний является широкогеномный поиск ассоциации (genome wide association study, GWAS), однако для достижения полногеномного уровня значимости в такие исследования необходимо включать обширные исследуемые группы. Так, последняя работа, в которой показана ассоциация с РС 233 однонуклеотидных полиморфизмов (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) по всему геному, включает более 100 тыс. больных РС и здоровых лиц в качестве контроля [6].

При поиске полиморфных вариантов, ассоциированных с тяжестью течения РС, используются гораздо более жесткие требования к гомогенности групп по клиническим

характеристикам и статусу лечения, чем при изучении предрасположенности к заболеванию. В итоге исследования подобного рода методом GWAS включают ограниченные группы больных (обычно не более 5–10 тыс.) и пока не дают значимых на полногеномном уровне результатов [7]. В то же время в работах, выполненных с использованием подхода «ген-кандидат», не требующего больших выборок, ассоциация различных полиморфных вариантов генома с тяжестью течения РС уже была показана [8, 9].

Кандидатным геном, перспективным для поиска полиморфных вариантов, ассоциированных с тяжестью течения РС, является ген длинной некодирующей РНК (нкРНК) *PVT1*. Ранее нами были получены данные о связи SNP rs2114358 гена *PVT1* с риском развития РС [10]. Еще один его полиморфный вариант — rs4410871 — выявляли как ассоциированный с РС в GWAS [6]. Последние данные, полученные в экспериментах на животных и на клеточной линии миобластов, указывают, что нкРНК *PVT1* может быть вовлечена в регуляцию работы митохондрий [11], дисфункция которых является центральным звеном процесса нейродегенерации при РС [1]. Ассоциация полиморфизмов локуса *PVT1* с РС может объясняться и вкладом в развитие заболевания протоонкогена *MYC*, который расположен в непосредственной близости от *PVT1* на хромосоме 8. Белковый продукт гена *MYC*, как и *PVT1*, участвует в регуляции работы митохондрий и, кроме того, вовлечен в регуляцию клеточного цикла, апоптоза и метаболизма клетки. Белок *Myс* способен стимулировать воспалительные реакции при РС [12], при этом уровень экспрессии его гена зависит от аллелей и генотипов полиморфного варианта rs4645948, расположенного в 5'-нетранслируемой области гена *MYC* [13]. Таким образом, из имеющихся данных можно заключить, что гены *PVT1* и *MYC* вовлечены в патогенез РС, а значит, расположенные в них функциональные полиморфизмы могут участвовать в определении скорости прогрессирования заболевания.

Цель исследования — генотипирование и последующий анализ ассоциации полиморфных вариантов генов *MYC* (rs4645948) и *PVT1* (rs2114358, rs4410871) с тяжестью течения РС по MSSS как по отдельности, так и в составе биаллельных сочетаний; анализ возможного неравновесного сцепления исследованных SNP для установления независимости наблюдаемых ассоциаций.

Пациенты и методы. В исследование включено 565 родственников больных РРС (394 женщин и 171 мужчина, средний возраст на момент выполнения анализа крови — $38,7 \pm 10,7$ года, возраст дебюта РС — $27,4 \pm 9,2$ года), наблюдавшихся в Московском центре рассеянного склероза или Московском межклубном отделении рассеянного склероза при Городской клинической больнице №24 г. Москвы. Диагноз РС устанавливали согласно критериям Мак-Дональда (2010) [14]. Пациенты, начавшие прием иммуномодулирующих препаратов в течение первого года после установления диагноза или имевшие за время наблюдения минимальную неврологическую симптоматику ($EDSS \leq 1$ в ко-

нечной точке наблюдения), были исключены из анализа. Итоговую группу больных РС составили 468 пациентов, клинические характеристики которых представлены в табл. 1. На

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РС

Характеристика	Значение
Женщины/мужчины	2,5/1
Длительность РС до начала лечения, годы	8,9±6,6
Возраст дебюта РС, годы	27,6±9,2
EDSS на момент обследования, баллы	2,6±1,2
MSSS на момент обследования, баллы	3,9±1,9

основании показателя EDSS и длительности заболевания для каждого больного оценивали тяжесть РС по MSSS [4]. Для ассоциативного анализа больные были разделены на две группы. В 1-ю вошли 218 пациентов с относительно легким течением РС (MSSS ≤3,5), во 2-ю — 250 пациентов с относительно тяжелым течением РС (MSSS >3,5). Все больные РС были этнические русские (по данным анкетирования). Все они подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

ДНК выделяли из цельной крови с использованием коммерческих наборов QIAamp DNA Blood MidiKit (Qiagen, Германия). Генотипирование полиморфных вариантов генов *MYC* (rs4645948) и *PVT1* (rs2114358, rs4410871) проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на детектирующих амплификаторах StepOnePlus (Thermo Fisher Scientific, США) с применением коммерческих наборов TaqMan Pre-designed SNP Genotyping Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США).

Анализ ассоциации носительства аллелей и генотипов исследуемых SNP и их сочетаний с тяжестью течения РС по MSSS выполняли с применением программного обеспече-

Таблица 2. Частоты носительства аллелей и генотипов исследуемых полиморфных вариантов у больных с тяжелым и легким течением РС

Полиморфный вариант	Аллель/генотип	Количество носителей, n (%)		p	ОШ [95% ДИ]*
		MSSS ≤3,5 (n=218)	MSSS >3,5 (n=250)		
<i>MYC</i> rs4645948	C	214 (100,0)	244 (99,6)	H/з	—
	T	12 (5,6)	6 (2,4)	H/з	—
	C/C	202 (94,4)	239 (97,6)	H/з	—
	C/T	12 (5,6)	5 (2,0)	0,038	0,35 [0,12–1,01]
	T/T	0 (0,0)	1 (0,4)	H/з	—
<i>PVT1</i> rs2114358	A	186 (85,3)	211 (84,7)	H/з	—
	G	122 (56,0)	160 (64,3)	0,042	1,41 [1,01–2,05]
	A/A	96 (44,0)	89 (35,7)	0,042	0,71 [0,49–0,99]
	A/G	90 (41,3)	122 (49,0)	H/з	—
	G/G	32 (14,7)	38 (15,3)	H/з	—
<i>PVT1</i> rs4410871	C	204 (93,6)	235 (94,0)	H/з	—
	T	93 (42,7)	112 (44,8)	H/з	—
	C/C	125 (57,3)	138 (55,2)	H/з	—
	C/T	79 (36,2)	97 (38,8)	H/з	—
	T/T	14 (6,4)	15 (6,0)	H/з	—

Примечание. H/з — незначимо; * для значимых p .

ния (ПО) APSampler (<https://sourceforge.net/projects/apsampler/>). Силу ассоциаций выражали как отношение шансов (ОШ). Значимыми считали ассоциации, для ОШ которых 95% доверительный интервал (ДИ) не пересекал 1, а значение p , согласно точному критерию Фишера, было >0,05. Для оценки природы взаимодействия (эпистатическое или аддитивное) между компонентами выявленного сочетания рассчитывали значения p в точном трехфакторном тесте, подобном критерию Фишера (the exact three-way Fisher-like interaction numeric test, FLINT), и фактора синергии (ФС), входящих в состав инструментов ПО APSampler. Взаимодействие считали эпистатическим, если величина p_{FLINT} была <0,05, а значение 95% ДИ для ФС не пересекало 1. Анализ неравновесного сцепления исследованных SNP осуществляли с помощью алгоритма HaploView (<https://www.broadinstitute.org/haploview/haploview>). Для определения силы сцепления использовали метрику r^2 и нормализованный коэффициент неравновесного сцепления Левонтина (D'). При $D'<0,7$ и $r^2<0,5$ сцепление полиморфных вариантов расценивали как слабое, при $D'>0,7$ и $r^2>0,5$ — как значительное, а при $D'=1$ и $r^2>0,8$ — как сильное.

Результаты. Определены частоты носительства аллелей и генотипов SNP из локуса *PVT1* в группах больных РС с относительно легким (MSSS ≤3,5) и относительно тяжелым (MSSS >3,5; табл. 2) течением. Как видно из табл. 2, носительство аллеля *PVT1* (rs2114358)*G ассоциировано с тяжелым течением РС ($p=0,042$; ОШ=1,41; 95% ДИ 1,01–2,05), в то время как генотип *PVT1* (rs2114358)*A/A значительно чаще встречается у больных с легким течением заболевания ($p=0,042$; ОШ=0,71; 95% ДИ 0,49–0,99). У больных с легким течением РС повышена также частота носительства генотипа *MYC* (rs4645948)*C/T ($p=0,038$; ОШ=0,35). Однако 95% ДИ для ОШ пересекает 1, поэтому эта ассоциация не была классифицирована как значимая. Для SNP *PVT1* (rs4410871) значимых ассоциаций с тяжестью течения РС, оцененной по MSSS, не выявлено.

Для поиска аллельных сочетаний, которые могут выступать в качестве маркеров тяжести течения РС, проведен мультилокусный анализ. Выявлено аллельное сочетание — *PVT1* (rs2114358)*G + *PVT1* (rs4410871)*T, — носительство

которого ассоциировано с тяжелым течением РС ($p=0,024$; ОШ=1,58; 95% ДИ 1,03–2,43). Проведен анализ природы взаимодействий между компонентами, входящими в состав сочетания. Значения p_{FLINT} и ΦC оказались незначимыми, что указывает на аддитивный характер взаимодействия.

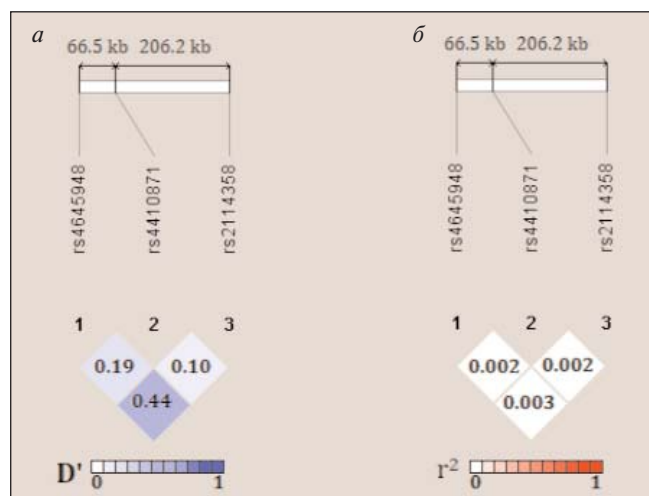
Мы изучили также возможное неравновесное сцепление между полиморфными вариантами генов *MYC* (rs4645948) и *PVT1* (rs2114358, rs4410871) для установления его роли в наблюдаемых ассоциациях (см. рисунок). В исследованной группе больных РС значения D' и r^2 не превышали 0,44 и 0,003 соответственно, что указывает на отсутствие выраженного сцепления между полиморфными вариантами. Расчет метрик D' и r^2 , проведенный нами на основании данных проекта 1000 Genomes, также свидетельствует об отсутствии неравновесного сцепления между исследуемыми вариантами: значения D' и r^2 для исследуемых SNP в европейских популяциях не превышают 0,674 и 0,004 соответственно.

Обсуждение. В настоящем исследовании впервые показано, что носительство аллеля *PVT1* (rs2114358)*G служит маркером тяжелого течения РС по MSSS у русских больных, в то время как альтернативный генотип *PVT1* (rs2114358)*A/A чаще встречается у больных с легким течением заболевания.

Полиморфный вариант rs2114358 находится в пятом интроне гена длинной некодирующей РНК *PVT1*. Молекулы РНК этого класса широко вовлечены в регуляцию дифференцировки и функционирования иммунных клеток в нормальных и патологических условиях. Так, высокий уровень *PVT1* обнаруживается в моноцитах, CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитах в норме, а его патологическое повышение наблюдается у пациентов с острой и хронической лейкемией, множественной миеломой и рядом других опухолевых заболеваний [15, 16]. В последние годы начали появляться данные о связи уровня *PVT1* и с различными аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка и ревматоидный артрит [17, 18].

Вклад в функционирование иммунной системы в норме и при патологии могут вносить и располагающиеся в гене *PVT1* гены *MIR1204*, *MIR1205*, *MIR1206* и *MIR1207*, которые кодируют микроРНК — небольшие (20–25 нуклеотидов) одноцепочечные некодирующие молекулы РНК, способные комплементарно или частично комплементарно связываться с мРНК-мишенью и опосредовать ее деградацию или подавление синтеза белкового продукта. Полиморфный вариант rs2114358 расположен в области pre-miR-1206, а значит, может влиять на эффективность ее сплайсинга. Биологические функции miR-1206 пока мало изучены и, надеемся, будут установлены в ходе дальнейших исследований.

Хотя несколько полиморфных вариантов локуса *PVT1* входят в число GWAS-идентифицированных маркеров риска РС, к ним не относится SNP rs2114358 [6]. Действительно, при анализе его ассоциации по отдельности с двумя наиболее распространенными типами течения РС — ремиттирующим и первично-прогрессирующим — мы не получили значимых результатов [19]. Однако применение мультилокусного анализа позволило повысить статистическую



Результаты анализа неравновесного сцепления между полиморфными вариантами в генах *MYC* (rs4645948) и *PVT1* (rs2114358, rs4410871) в исследованной группе больных РС. Градиент цвета обозначает силу сцепления, выраженную в значениях D' (а) и r^2 (б)¹

мощность исследования и выявить связь аллеля rs2114358*G с высоким риском развития PPC при сравнении как со здоровыми добровольцами [10], так и с больными первично-прогрессирующим РС [20] в составе аллельных сочетаний.

Для SNP *PVT1* (rs4410871), располагающегося в первом экзоне гена *PVT1*, значимой ассоциации с тяжестью течения РС по MSSS мы не наблюдали. Однако, если аллель *PVT1* (rs4410871)*T входит в состав биаллельного сочетания с вариантом этого же гена *PVT1* (rs2114358)*G, самостоятельно ассоциированного с тяжестью РС, уровень значимости и ОШ для этого сочетания выше, чем только для *PVT1* (rs2114358)*G. Более того, отсутствие неравновесного сцепления между этими двумя полиморфизмами указывает на независимость их эффектов. Эпистатическое взаимодействие между ними также отсутствует. Таким образом, при использовании мультилокусного анализа мы выявили связь аллеля *PVT1* (rs4410871)*T с тяжестью течения РС. В то же время, в отличие от SNP rs2114358, полиморфный вариант rs4410871 является самостоятельным маркером риска РС, идентифицированным в GWAS [6].

В совокупности результаты настоящего исследования дополняют данные, полученные ранее, и свидетельствуют о связи двух полиморфных вариантов гена *PVT1* (rs2114358 и rs4410871) и с риском развития РС, и с тяжестью его течения с той лишь разницей, что без применения мультилокусного анализа уровень значимости ассоциации с риском развития РС оказался достаточным для rs4410871, а с тяжестью его течения — для rs2114358.

Хотя мы и наблюдали тенденцию к ассоциации гетерозиготного генотипа rs4645948*С/Т с легким течением РС, очевидно, размер исследуемой выборки был недостаточным для получения значимой ассоциации. Для ее подтверждения необходимы дополнительные исследования. Роль полиморфного варианта *MYC* (rs4645948) в определении клинического фенотипа РС еще предстоит выяснить.

¹Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Заключение. Настоящее исследование, проведенное на гомогенной выборке больных РС, показало, что полиморфные варианты локуса *PVT1* влияют на тяжесть течения РС, при этом более выраженная ассоциация наблюдается для SNP rs2114358. Несомненно, полученные данные нужда-

ются в воспроизведении на независимых группах больных. Мы надеемся, что после соответствующей валидации они могут быть использованы при составлении панелей прогностических маркеров, позволяющих предсказывать скорость прогрессирования РС на ранних стадиях заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kozin MS, Kulakova OG, Favorova OO. Involvement of mitochondria in neurodegeneration in multiple sclerosis. *Biochemistry (Moscow)*. 2018 Jul;83(7):813-30. doi: 10.1134/S0006297918070052.
2. Boyko A, Smirnova N, Petrov S, Gusev E. Epidemiology of MS in Russia, a historical review. *Mult Scler Demyelinating Disord*. 2016;1(1):13.
3. Confavreux C, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 122. Elsevier B.V.; 2014: P. 343-69.
4. Roxburgh RHR, Seaman SR, Masterman T, et al. Multiple sclerosis severity score: Using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1144-51. doi: 10.1212/01.WNL.0000156155.19270.F8.
5. Oksenberg JR. Decoding multiple sclerosis: an update on genomics and future directions. *Expert Rev Neurother*. 2013 Dec;13(12 Suppl): 11-9. doi: 10.1586/14737175.2013.865867.
6. Patsopoulos NA, Baranzini SE, Santaniello A, et al. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*. 2019 Sep 27;365(6460): eaav7188. doi: 10.1126/science.aav7188.
7. George MF, Briggs FBS, Shao X, et al. Multiple sclerosis risk loci and disease severity in 7,125 individuals from 10 studies. *Neurol Genet*. 2016 Aug 4;2(4):e87. doi: 10.1212/NXG.0000000000000087. eCollection 2016 Aug.
8. Javor J, Shawkatova I, Durmanova V, et al. TNFRSF1A polymorphisms and their role in multiple sclerosis susceptibility and severity in the Slovak population. *Int J Immunogenet*. 2018 Jul 16. doi: 10.1111/iji.12388. Online ahead of print.
9. Bashinskaya V V, Kulakova OG, Kiselev IS, et al. GWAS-identified multiple sclerosis risk loci involved in immune response: Validation in Russians. *J Neuroimmunol*. 2015 May 15;282: 85-91. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.03.015. Epub 2015 Mar 17.
10. Kozin MS, Kulakova OG, Kiselev IS, et al. Variants of mitochondrial genome and risk of multiple sclerosis development in Russians. *Acta Naturae*. Oct-Dec 2018;10(4):79-86.
11. Rhizobium GE. Complete Genome Sequence of the *Sesbania Symbiont* and Rice. *Nucleic Acids Res*. 2013;41(25):13-4.
12. Kunkl M, Sambucci M, Ruggieri S, et al. CD28 Autonomous Signaling Up-Regulates C-Myc Expression and Promotes Glycolysis Enabling Inflammatory T Cell Responses in Multiple Sclerosis. *Cells*. 2019 Jun 11;8(6):575. doi: 10.3390/cells8060575.
13. Guo Z, Wang Y, Zhao Y, et al. A functional 5'-UTR polymorphism of MYC contributes to nasopharyngeal carcinoma susceptibility and chemoradiotherapy induced toxicities. *J Cancer*. 2019 Jan 1;10(1):147-55. doi: 10.7150/jca.28534. eCollection 2019.
14. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366.
15. Ghetti M, Vannini I, Storlazzi CT, et al. Linear and circular PVT1 in hematological malignancies and immune response: Two faces of the same coin. *Mol Cancer*. 2020 Mar 30; 19(1):69. doi: 10.1186/s12943-020-01187-5.
16. Ghafouri-Fard S, Omrani MD, Taheri M. Long noncoding RNA PVT1: A highly dysregulated gene in malignancy. *J Cell Physiol*. 2020 Feb;235(2):818-35. doi: 10.1002/jcp.29060. Epub 2019 Jul 11.
17. Zhang CW, Wu X, Liu D, et al. Long non-coding RNA PVT1 knockdown suppresses fibroblast-like synovial cell inflammation and induces apoptosis in rheumatoid arthritis through demethylation of sirt6. *J Biol Eng*. 2019 Jul 2;13:60. doi: 10.1186/s13036-019-0184-1. eCollection 2019.
18. Ali M, Shaker O, Khalefa A, et al. Serum long noncoding RNAs FAS-AS1 & PVT1 are novel biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Br J Biomed Sci*. 2020 Jul 2;1-5. doi: 10.1080/09674845.2020.1765459. Online ahead of print.
19. Kiselev I, Bashinskaya V, Baulina N, et al. Genetic differences between primary progressive and relapsing-remitting multiple sclerosis: The impact of immune-related genes variability. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Apr;29:130-36. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.033. Epub 2019 Jan 24.
20. Kiselev IS, Kulakova OG, Baulina NM, et al. Variability of the MIR196A2 Gene as a Risk Factor in Primary-Progressive Multiple Sclerosis Development. *Mol Biol (Mosk)*. Mar-Apr 2019;53(2):282-89. doi: 10.1134/S0026898419020071.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.05.2020/22.06.2020/1.07.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта №19-315-51003. 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 been supported by the Russian Foundation for Basic Research under Research Project №19-315-51003. 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.

Киселев И.С. <http://orcid.org/0000-0003-3366-4113>

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

Баулина Н.М. <http://orcid.org/0000-0001-8767-2958>

Павлова Г.В. <http://orcid.org/0000-0002-6885-6601>

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

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

Фаворова О.О. <https://orcid.org/0000-0002-5271-6698>

Возраст манифестации рассеянного склероза как возможный предиктор когнитивных нарушений у детей и подростков

Богданова М.Д.¹, Батышева Т.Т.², Микадзе Ю.В.³⁻⁵, Бембеева Р.Ц.^{4,6}, Волкова Э.Ю.⁶

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ²ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁵ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ⁶Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2; ²Россия, 119602, Москва, Мичуринский проспект, 74;

³Россия, 125009, Москва, ул. Моховая, 11, стр. 9; ⁴Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁵Россия, 117342, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ⁶Россия, 119571, Москва, Ленинский проспект, 117

Рассеянный склероз (РС) в детском возрасте может приводить к когнитивным нарушениям (КН). В целом при раннем дебюте болезни наблюдаются нарушения когнитивных процессов — скорости обработки информации, внимания, управляющих функций. Также, в отличие от взрослых с РС, в детском возрасте наблюдается недостаточность различных сфер речевой деятельности. Возраст манифестации, продолжительность и частота рецидивов РС могут оказывать влияние не только на накопление устойчивого неврологического дефицита, но и на состояние когнитивной сферы.

Цель исследования — изучение особенностей КН у детей и подростков с РС; оценка взаимосвязи КН с такими клиническими характеристиками, как возраст манифестации и продолжительность болезни.

Пациенты и методы. В исследовании участвовали 45 пациентов детского и подросткового возраста с установленным диагнозом РС, которым было проведено общее нейропсихологическое обследование когнитивной сферы (лurieвские пробы) с переводом в систему балльных оценок; кроме того, использовали психометрические методики оценки внимания, управляющих функций, памяти, вербальной беглости и различных видов мышления. Учитывали также клинические характеристики — возраст манифестации и продолжительность РС на момент обследования.

Результаты и обсуждение. Установлены ведущие факторы, которые объединяют определенные симптомокомплексы КН у детей и подростков с РС. Данные факторы включают: внимание, управляющие функции, слухоречевую и зрительно-пространственную память, различные сферы речевой деятельности. Было обнаружено, что ранняя манифестация РС (в 5–8 лет) оказывает большее влияние на формирование речи и управляющих функций по сравнению с развитием заболевания в подростковом возрасте (в 13–16 лет).

Заключение. Выяснено, что при раннем начале РС наиболее высок риск возникновения когнитивного дефицита и последующей инвалидизации.

Ключевые слова: рассеянный склероз; педиатрический рассеянный склероз; рассеянный склероз у детей; когнитивные нарушения; нейропсихологическая диагностика; возраст манифестации.

Контакты: Мария Даниловна Богданова; marya.bogdanova@gmail.com

Для ссылки: Богданова МД, Батышева ТТ, Микадзе ЮВ и др. Возраст манифестации рассеянного склероза как возможный предиктор когнитивных нарушений у детей и подростков. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(Прил. 1):9–14. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-9-14

Age at onset in multiple sclerosis as a possible predictor for cognitive impairment in children and adolescents

Bogdanova M.D.¹, Batysheva T.T.², Mikadze Yu.V.³⁻⁵, Bembeeva R.Ts.^{4,6}, Volkova E.Yu.⁶

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Research and Practical Center of Pediatric Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow; ³M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow; ⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵Federal Center for the Brain and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow; ⁶Russian Children's Clinical Hospital, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²74, Michurinsky Prospect, Moscow 119602, Russia; ³11, Mokhovaya St., Build. 9, Moscow 125009, Russia; ⁴1, Ostrovityanov St, Moscow 117997, Russia; ⁵1, Ostrovityanov St, Build. 10, Moscow 117997, Russia;

⁶117, Leninsky Prospect, Moscow 119571, Russia

Pediatric-onset multiple sclerosis (MS) can lead to cognitive impairment (CI). In general, in early-onset MS, there are disturbances in cognitive processes, such as information processing speed, attention, and controlling functions. Also, unlike adults with MS, children show a failure

in various spheres of speech activity. The age of onset in MS, its duration and recurrence rate can affect not only the accumulation of a stable neurological deficit, but also the state of the cognitive sphere.

Objective: to study of the features of CI in children and adolescents with MS; to assess the relationship of CI to clinical characteristics, such as age at onset in the disease and its duration.

Patients and methods. The study involved 45 pediatric and adolescent patients with an established diagnosis of MS, who underwent a general neuropsychological examination of the cognitive sphere (Luria's tests) with transfer to a point system; in addition, psychometric techniques were used to assess attention, controlling functions, memory, verbal fluency, and various types of thinking. Clinical characteristics, such as age at onset in MS and its duration at the time of the examination, were also taken into account.

Results and discussion. The leading factors that combine certain symptom complexes of CI in children and adolescents with MS were established. These factors include attention, controlling functions, auditory-verbal and visuospatial memories, various spheres of speech activity. Early-onset MS (at age of 5–8 years) was ascertained to have a greater impact on the formation of speech and controlling functions than adolescence-onset (at age of 13–16-years).

Conclusion. The risk of cognitive deficit and subsequent disability was found to be highest in early-onset MS.

Keywords: multiple sclerosis; pediatric multiple sclerosis; multiple sclerosis in children; cognitive impairment; neuropsychological diagnosis; age at onset.

Contact: Maria Danilovna Bogdanova; marya.bogdanova@gmail.com

For reference: Bogdanova MD, Batysheva TT, Mikadze YuV, et al. Age at onset in multiple sclerosis as a possible predictor for cognitive impairment in children and adolescents. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(Suppl. 1):9–14. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-9-14

Рассеянный склероз (РС) — неврологическое заболевание, которое может проявляться не только во взрослом возрасте, но и у детей. При этом в трети случаев при педиатрической форме РС наблюдаются когнитивные нарушения (КН) [1–3]. Проблеме КН у детей с РС посвящено значительно меньше исследований, чем у взрослых пациентов с РС. Это может быть связано как с невысокой распространенностью данного заболевания у детей, так и со сложностями дифференциальной диагностики РС с другими демиелинизирующими процессами. Существуют методологические трудности изучения КН при педиатрической форме РС, среди которых широкая вариативность методик, применяемых для оценки когнитивных функций, их сопоставление между собой, раз-

Пациенты и методы. В исследование включено 45 детей и подростков с клиническим диагнозом РС (код по МКБ-10 G35.0), 38 из которых имели рецидивирующе-ремиттирующее течение болезни (РРРС) и 7 — вторично-прогрессирующее (ВПРС). На момент обследования пациенты проходили стационарное лечение в психоневрологическом отделении №1 Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Помимо степени инвалидизации и формы течения РС, учитывали такие клинические характеристики, как возраст манифестации болезни по данным анамнеза и ее продолжительность на момент обследования (табл. 1).

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики участников исследования

Параметр	Пациенты с РРРС	Пациенты с ВПРС
Число пациентов, n	38	7
Пол (мужской/женский)	10/27	3/4
Возрастные границы, годы	10–17	6–17
Уровень образования	Ученики СОШ	Ученики СОШ
Возраст манифестации РС, годы	12±3,0	10,6±3,6
Продолжительность РС на момент обследования, годы	3,0±1,9	3,6±2,0
Расширенная шкала инвалидизации Куртцке EDSS, баллы	1,5±0,4	2,7±1,0

Примечание. СОШ — средняя общеобразовательная школа; EDSS — Expanded Disability Status Scale.

личия в подсчете показателей КН, а также недостаточный объем исследуемых выборок [4]. В то же время изучение состояния когнитивной сферы при РС в детском возрасте является актуальным и социально значимым, так как при раннем начале заболевания наиболее высок риск развития когнитивного дефицита и последующей инвалидизации [5].

Цель исследования — изучение особенностей КН у детей и подростков с РС; оценка взаимосвязи КН с возрастом манифестации и продолжительностью болезни.

Основной комплекс исследования включал консультацию невролога, нейроофтальмолога, магнитно-резонансную томографию головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием, лабораторные исследования. Кроме того, всем пациентам проведены общее нейropsychологическое обследование с последующей балльной оценкой [6], а также ряд психометрических методик. Использование этих методов продиктовано синдромным подходом к анализу выявленных нарушений с последующим уточнением ло-

Таблица 2. Методики исследования когнитивных функций у детей и подростков с РС

Когнитивные функции	Методика/проба
Двигательные функции/праксис: динамический реципрокная координация кинестетический оптико-пространственный	Проба «Кулак – ребро – ладонь», проба на реципрокную координацию движений рук Проба на реципрокную координацию рук Проба «Праксис позы пальцев» Пробы Хэда (одноручные и двуручные)
Восприятие/гнозис: зрительный предметный оптико-пространственный слуховой неречевой	Пробы на опознание реалистичных схематических, перечеркнутых, наложенных и недорисованных изображений Тест на оценку пространственной ориентации линий Бентона (JLO) Пробы на акустический невербальный гнозис: оценка ритмов на слух, воспроизведение по образцу и по речевой инструкции
Речь: спонтанная номинативная функция понимание логико-грамматических конструкций вербальная беглость (вербальные ассоциации)	Беседа и в процессе диагностики Называние в пробе на зрительный предметный гнозис Проба «Бочки и ящики» Тест на вербальную беглость (VFT) из батареи D-KEFS
Память: слухоречевая зрительно-пространственная рабочая	Тест на слуховое вербальное научение Рея–Остеррица (RAVLT) Краткий тест на зрительно-пространственную память (BVMТ-R) Субтест 6 «Повторение цифр» шкалы интеллекта Векслера (WISC)
Зрительное произвольное внимание, управляющие функции	Методика «Таблицы Шульте» (5 таблиц), субтест 11 «Шифровка» шкалы интеллекта Векслера, тест «Следование по маршруту» (TMT) из батареи D-KEFS, интерференционный тест (CWIT) из батареи D-KEFS
Серийный счет	Проба на серийный счет «100-7»
Мышление: наглядно-действенное (конструктивное) вербально-логическое математическое	Субтест 9 «Кубики Косса» шкалы интеллекта Векслера Субтест 4 «Сходство» шкалы интеллекта Векслера Субтест 3 «Арифметический» шкалы интеллекта Векслера
Дополнительные характеристики: профиль латеральной организации общая ориентировка, адекватность, критичность	Мануальные предпочтения во время письма, левшество у родственников. Краткая оценка в системе «рука – ухо – глаз» Беседа и выполнение нейропсихологических проб и методик

Примечание. JLO – Judgment of Line Orientation Test of Benton; VFT – Verbal Fluency Test; D-KEFS – Delis-Kaplan Executive Function System; RAVLT – Rey–Osterrieth Auditory Verbal Learning Test; BVMТ-R – Brief Visuospatial Memory Test-Revised; WISC – Wechsler Intelligence Scale for Children; TMT – Trail Making Test; CWIT – Color-Word Interference Test.

кализационного аспекта; психометрические методики применяли с целью количественной характеристики выявленных нарушений и как дополнение к существующим методам, в частности для более детального изучения управляющих функций, памяти, вербальной беглости и различных видов мышления. Методики исследования когнитивных функций у детей и подростков с РС представлены в табл. 2.

На первом этапе статистической обработки все результаты методик оценки когнитивных функций были сгруппированы с помощью факторного анализа и затем переведены в регрессионные коэффициенты по конкретному фактору в рамках каждого наблюдения. Это позволило определить, какие показатели нейропсихологических проб у пациентов с РС изменяются согласованно, и построить факторную структуру для анализа вклада отдельных показателей в конкретный фактор. Для изучения взаимосвязи клинических характеристик (возраст манифестации, продолжительность РС) с выделенными факторами были исполь-

зованы U-критерий Манна–Уитни в случае двух независимых выборок и H-критерий Краскела–Уоллиса для трех независимых выборок. Для изучения связи между отдельным фактором и возрастом манифестации, продолжительностью болезни были проведены частные корреляции. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программ IBM SPSS Statistics 26.0 и Microsoft Office Excel.

Результаты. На основании факторного анализа было выделено три фактора, которые объясняли в совокупности 47% суммарной дисперсии (табл. 3).

Фактор 1 включал результаты методик на зрительное произвольное внимание (таблицы Шульте, TMT из батареи D-KEFS), управляющие функции (CWIT из батареи D-KEFS), спонтанную речь, понимание логико-грамматических конструкций, конструктивное мышление (субтест 9 «Кубики Косса» из WISC) и показатель эффективности сохранения зрительно-пространственной информации после действия интерференции (BVMТ-R).

Таблица 3. Факторный анализ результатов нейропсихологических проб у детей и подростков с РС

Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
Таблицы Шульте — время выполнения каждой таблицы, с 1-й по 5-ю (0,80; 0,82; 0,79; 0,89; 0,85)	VFT — общее количество правильных ответов в рамках ассоциаций на букву; суммарно с неправильными ответами (0,77; 0,78)	RAVLT — объем запоминания после 4-го и 5-го предъявлений (0,81; 0,81), а также сумма слов за 5 предъявлений (0,70)
Таблицы Шульте — показатель эффективности работы (0,88)	VFT — общее количество правильных ответов в рамках заданной семантической категории; суммарно с неправильными ответами (0,79; 0,81)	RAVLT — объем запоминания после гомогенной интерференции (0,85) и в отсроченном звене после гетерогенной интерференции (0,85)
Таблицы Шульте — количество ошибок с самокоррекцией (0,74)	VFT — сумма ответов по всем пробам суммарно с неправильными ответами (0,90)	
TMT 1 — время выполнения (0,74)	VFT — сумма ответов по всем пробам за определенное время 1–15; 16–30; 31–45 с (0,73; 0,77; 0,74)	
TMT 2 — время выполнения (0,83)		
TMT 4 — время выполнения, ошибки незавершения вовремя (0,72; 0,87)		
TMT — сумма ошибок по сериям 2–4 (0,86)		
SWIT, серия 1 — время выполнения, сумма ошибок (0,79; 0,75)		
SWIT, серия 2 — время выполнения (0,76)		
BVMT-R — эффективность сохранения после влияния гетерогенной интерференции (-0,76)		
Спонтанная речь (0,74)		
Понимание логико-грамматических конструкций (0,73)		
Субтест 9 «Кубики Косса» WISC — «сырой» и шкальный баллы (-0,71; -0,71)		

Примечание. В скобках представлены факторные нагрузки нейропсихологических проб после Varimax-вращения.

Фактор 2 составили показатели теста на вербальную беглость (VFT из батареи D-KEFS): эффективность называния ассоциации на заданную букву и в рамках семантической категории, общее количество ответов по всем пробам суммарно с неправильными ответами, общая эффективность называния по всем субтестам за отдельные промежутки времени: 1–15, 16–30 и 31–45 с.

Фактор 3 объединил результаты теста на слухоречевую память (RAVLT), причем именно продуктивность запоминания к четвертому и пятому заучиванию слов, общая сумма слов по пяти попыткам запоминания, а также удержание вербального материала после краткой гомогенной и длительной гетерогенной интерференции.

На следующем этапе была проведена оценка влияния возраста манифестации РС на эти три фактора. Оказалось, что показатели фактора 2 у детей, у которых РС манифестировал в возрасте 5–8 лет, значимо отличаются от показателей у детей, которые заболели в 13–16 лет ($p < 0,01$). Данный фактор отражал результаты выполнения проб на вербальную беглость. При этом значимых различий по факторам 1 и 3 у пациентов в зависимости от возраста манифестации РС не обнаружено ($p = 0,40$ и $p = 0,74$ соответственно).

Еще одной клинической характеристикой, которая влияла на фактор 2, стала продолжительность болезни. Были получены значимые различия между группами детей с продолжительностью РС от 1 до 4 лет и с большей его длительностью — от 5 до 9 лет ($p < 0,01$). По факторам 1 и 3 значимых различий между данными группами не обнаружено ($p = 0,97$ и $p = 0,57$ соответственно).

Проанализирована также связь показателей фактора 2 с отдельными клиническими характеристиками — возрастом манифестации и продолжительностью РС. На основании результатов частных корреляций установлено, что именно возраст манифестации РС значимо взаимосвязан с показателями фактора 2 ($r = 0,5$, $p < 0,01$), в отличие от продолжительности болезни ($r = 0,06$, $p = 0,69$).

Обсуждение. Установлено, что у детей и подростков с РС имеются определенные паттерны КН, которые можно объединить в три ведущих фактора. Фактор 1 включает внимание, управляющие функции, различные аспекты речи (например, спонтанная речь и понимание логико-грамматических и предложных конструкций), конструктивное мышление и эффективность сохранения зрительно-пространственной информации. Данные когнитивные функции обеспечиваются работой широких областей мозга, та-

ких как передне- и заднеассоциативные регионы, которые являются одними из наиболее длительно формирующихся в онтогенезе. Не менее важно, что на становление этих функций может влиять и сформированность проводящих путей головного мозга [7]. Схожие результаты были получены при исследовании детей 5–10 лет с задержкой психического развития, а также с инсультом и черепно-мозговой травмой [8–12].

Фактор 2 характеризует состояние речевой функции, в частности вербальной беглости, которую некоторые авторы рассматривают как компонент управляющих функций, отражающий эффективность доступа к словам [13]. Для нормального функционирования вербальной беглости требуется синхронная работа различных когнитивных процессов — лексического поиска, инициации и контроля за выполнением задачи. По-видимому, этот тест чувствителен для оценки состояния управляющих функций, а также семантической памяти [14]. Данные функции обеспечиваются лобными и височными отделами мозга. Так, в нейровизуализационных исследованиях было обнаружено, что фонетическая беглость взаимосвязана с работой лобных долей, причем больше левого полушария, а семантическая беглость — с работой височных долей [14].

Фактор 3 отражает эффективность слухоречевого запоминания и способность удерживать вербальный материал в течение заданного времени. За эти процессы отвечают лобно-височная область и гиппокамп [15–17].

По данным ряда исследований, при педиатрической форме РС речь является особенно уязвимой когнитивной функцией, поскольку во время манифестации болезни она находится на стадии формирования. Именно нарушения речи встречаются наиболее часто у детей, в отличие от взрослых с РС [3, 18, 19]. Дефицит вербальной беглости в последующем может вызывать трудности в становлении вербального интеллекта [20].

Такие клинические характеристики, как ранний возраст манифестации и продолжительность РС, влияют на когнитивную сферу у детей и подростков с РС [21, 22]. В нашем исследовании показано, что пациенты с началом болезни до 5–8 лет значимо отличаются по фактору 2 (вербальной беглости) от пациентов с ювенильной манифестацией РС и у них наблюдаются более выраженные нарушения речи и недостаточная сформированность управляющих функций. Данные нарушения в дальнейшем могут осложнить социализацию ребенка, освоение школьной программы и привести к инвалидизации, в основном вследствие КН.

Заключение. КН при педиатрической форме РС встречаются часто. Установлены ведущие факторы симптомокомплекса КН у детей и подростков с РС. Эти факторы включают внимание, управляющие функции, слухоречевую и зрительно-пространственную память, различные сферы речевой деятельности. Было обнаружено особое влияние возраста манифестации РС на формирование речи и управляющих функций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Amato M, Goretti B, Ghezzi A, et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology*. 2008 May 13;70(20):1891–7. doi: 10.1212/01.wnl.0000312276.23177.1a.
- Julian L, Serafin D, Charvet L, et al. Cognitive impairment occurs in children and adolescents with multiple sclerosis: Results from a United States network. *J Child Neurol*. 2013 Jan;28(1):102–7. doi: 10.1177/0883073812464816. Epub 2012 Nov 15.
- MacAllister W, Belman A, Milazzo M, et al. Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005 Apr 26;64(8):1422–5. doi: 10.1212/01.WNL.0000158474.24191.BC.
- Богданова МД, Микадзе ЮВ, Бембеева РЦ, Волкова ЭЮ. Методологические проблемы исследования когнитивных нарушений у детей и подростков с рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(9):76–82. [Bogdanova MD, Mikadze YuV, Bembeeva RC, Volkova EYu. Methodological issues of cognitive impairment studies in pediatric multiple sclerosis patients: a literature review. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(9):76–82. (In Russ.)].
- Hosseini B, Flora D, Banwell B, Till, C. Age of onset as a moderator of cognitive decline in pediatric-onset multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2014 Sep;20(8):796–804. doi: 10.1017/S1355617714000642. Epub 2014 Jul 17.
- Глоzman ЖМ. Нейропсихологическое обследование. Качественная и количественная оценка данных. Москва: Смысл; 2012. 263 с. [Glozman ZhM. *Neiropsikhologicheskoe obledovanie. Kachestvennaya i kolichestvennaya otsenka dannykh* [Neuropsychological examination. Qualitative and quantitative data assessment]. Moscow: Smysl; 2012. 263 p.].
- Asato MR, Terwilliger R, Woo J, Luna B. White matter development in adolescence: a DTI study. *Cereb Cortex*. 2010 Sep;20(9):2122–31. doi: 10.1093/cercor/bhp282. Epub 2010 Jan 5.
- Марковская ИФ. Задержка психического развития (клинико-нейропсихологическая диагностика). Москва: Коменс-центр; 1993. 198 с. [Markovskaya I.F. *Zaderzhka psikhicheskogo razvitiya (kliniko-neiropsikhologicheskaya diagnostika)* [Mental retardation (clinical and neuropsychological diagnostics)]. Moscow: Komens-centr; 1993. 198 p.].
- Манелис НГ. Формирование высших психических функций у детей с задержанным вариантом отклоняющегося развития. Нейропсихологический анализ. Школа здоровья. 2001;(2):27–32. [Manelis NG. Formation of higher mental functions in children with delayed variant of deviant development. *Shkola zdorov'ya*. 2001; (2):27–32. (In Russ.)].
- Anderson V, Spencer-Smith M, Coleman L, Anderson P, et al. Children's executive functions: Are they poorer after very early brain insult. *Neuropsychologia*. 2010 Jun;48(7):2041–50. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.03.025. Epub 2010 Apr 1.
- Jacobs R, Harvey AS, Anderson V. Are executive skills primarily mediated by the prefrontal cortex in childhood? Examination of focal brain lesions in childhood. *Cortex*. Jul-Aug 2011;47(7):808–24. doi: 10.1016/j.cortex.2010.06.002. Epub 2010 Jun 17.
- Levin HS, Song J, Ewing-Cobbs L, et al. Word fluency in relation to severity of closed head injury, associated frontal brain lesions, and age at injury in children. *Neuropsychologia*. 2001; 39(2):122–31. doi: 10.1016/s0028-3932(00)00111-1.
- Jurado MB, Rosselli M. The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychol Rev*. 2007 Sep; 17(3):213–33. doi: 10.1007/s11065-007-9040-z. Epub 2007 Sep 5.
- Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*. 2004 Apr; 18(2):284–95. doi: 10.1037/0894-4105.18.2.284.
- Wang H, Nie F, Huang H, et al. Sparse Multi-Task Regression and Feature Selection to Identify Brain Imaging Predictors for Memory Performance. *Proc IEEE Int Conf Comput Vis*. 2011;557–562. doi: 10.1109/ICCV.2011.6126288.
- Champond AS, Petrides M. Dissociation within the frontoparietal network in verbal working memory: a parametric functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*. 2010 Mar 10;30(10):3849–56. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0097-10.2010.

17. Baddeley A. Working memory: theories, models, and controversies. *Annu Rev Psychol.* 2012;63:1-29. doi: 10.1146/annurev-psych-120710-100422. Epub 2011 Sep 27.
18. Amato M, Goretti B, Ghezzi A, et al. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: Two-year follow-up. *Neurology.* 2010 Sep 28;75(13):1134-40. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f4d821.
19. Till C, Ghassemi R, Aubert-Broche B, et al. MRI correlates of cognitive impairment in childhood-onset multiple sclerosis. *Neuropsychology.* 2011 May;25(3):319-32. doi: 10.1037/a0022051.
20. Ross K, Schwebel D, Rinker J-II, et al. Neurocognitive sequelae in African American and Caucasian children with multiple sclerosis. *Neurology.* 2010 Dec 7;75(23):2097-102. doi: 10.1212/WNL.0b013e318200d7b9.
21. Hosseini B, Flora D, Banwell B, Till C. Age of onset as a moderator of cognitive decline in pediatric-onset multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014 Sep;20(8):796-804. doi: 10.1017/S1355617714000642. Epub 2014 Jul 17.
22. Ruano L, Branco M, Portaccio E, et al. Patients with paediatric-onset multiple sclerosis are at higher risk of cognitive impairment in adulthood: An Italian collaborative study. *Mult Scler.* 2018 Aug;24(9):1234-1242. doi: 10.1177/1352458517717341. Epub 2017 Jun 27.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.05.2020/30.06.2020/1.07.2020

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.

Богданова М.Д. <https://orcid.org/0000-0003-4971-1586>

Батышева Т.Т. <https://orcid.org/0000-0003-0928-2131>

Микадзе Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-8137-9611>

Бембеева Р.Ц. <https://orcid.org/0000-0002-4373-4747>

Волкова Э.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5646-3651>

Сочетанное влияние ядерного и митохондриального геномов на риск развития рассеянного склероза

Козин М.С.^{1,3}, Киселев И.С.^{1,3}, Бойко А.Н.^{1,2}, Кулакова О.Г.^{1,3}, Фаворова О.О.^{1,3}

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва; ³Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва

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

³Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15А

Рассеянный склероз (РС) — тяжелое хроническое заболевание ЦНС, характеризующееся аутоиммунным воспалением, демиелинизацией и нейродегенерацией. В формировании предрасположенности ко многим заболеваниям показана важность взаимодействия митохондриального и ядерного геномов.

Цель работы — анализ ассоциации РС с носительством биаллельных сочетаний, включающих в качестве компонентов полиморфизмы трех генов митохондриальной ДНК (мтДНК) и полиморфизмы 16 ядерных генов, продукты которых вовлечены в функционирование иммунной системы и могут участвовать в развитии аутоиммунного воспаления при РС; в случае выявления таких сочетаний — определение характера взаимодействия между их компонентами.

Пациенты и методы. В исследование включено 540 пациентов с РС и 406 лиц контрольной группы, все русские. Генотипирование митохондриального генома проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов. Для мультилокусного анализа ассоциации использовали программное обеспечение APSampler.

Результаты и обсуждение. Выявлено пять биаллельных сочетаний, ассоциированных с РС ($p=0,0036-0,022$) и обладающих протективными свойствами (отношения шансов, ОШ 0,67–0,75). Митохондриальным компонентом выявленных сочетаний были полиморфизмы *m.4580* (rs28357975), *m.13368* (rs3899498) и *m.13708* (rs28359178) мтДНК; ядерным компонентом — полиморфизмы генов *CXCR5* (rs523604), *TNFRSF1A* (rs1800693) и *CD86* (rs2255214). Взаимодействие между компонентами выявленных сочетаний носит аддитивный характер.

Заключение. Полученные в русской популяции данные свидетельствуют о влиянии сочетанного вклада митохондриального и ядерного геномов на риск развития РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; генетический полиморфизм; митохондриальный геном; ядерный геном; анализ ассоциации; мультилокусный анализ.

Контакты: Максим Сергеевич Козин; kozintax1992@gmail.com

Для ссылки: Козин МС, Киселев ИС, Бойко АН и др. Сочетанное влияние ядерного и митохондриального геномов на риск развития рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(Прил. 1):15–19. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-15-19

The combined effect of nuclear and mitochondrial genomes on the risk of developing multiple sclerosis

Kozin M.S.^{1,3}, Kiselev I.S.^{1,3}, Boyko A.N.^{1,2}, Kulakova O.G.^{1,3}, Favorova O.O.^{1,3}

¹Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Center Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Neuroimmunology, Federal Center for the Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow; ³National Medical Research Center for Cardiology, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanov St, Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanov St, Build. 10, Moscow 117997, Russia; ³15A, Third Cherepkovskaya St., Moscow 121552, Russia

Multiple sclerosis (MS) is a severe chronic CNS disease characterized by autoimmune inflammation, demyelination, and neurodegeneration. The interaction of mitochondrial and nuclear genomes is shown to be important in the formation of a predisposition to many diseases.

Objective: to analyze the association of MS with the carriage of biallelic combinations, including as components the polymorphisms of three genes of mitochondrial DNA (mtDNA) and those of 16 nuclear genes, the products of which are involved in the functioning of the immune system and may participate in the development of autoimmune inflammation in MS; and, if these combinations are identified, to determine the nature of an interaction between their components.

Patients and methods. The investigation enrolled 540 MS patients and 406 control group individuals; all were Russians. The mitochondrial genome was genotyped by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. APSampler software was used for multilocus association analysis.

Results and discussion. The investigators identified five biallelic combinations that were associated with MS ($p=0.0036-0.022$) and possessed protective properties (odds ratio (OR) 0.67–0.75). The mitochondrial component of the identified combinations was the polymorphisms *m.4580* (rs28357975), *m.13368* (rs3899498), and *m.13708* (rs28359178) mtDNA; the nuclear component was *CXCR5* (rs523604), *TNFRSF1A* (rs1800693), and *CD86* (rs2255214) gene polymorphisms. The interaction between the components of the identified combinations was additive.

Conclusion. The data obtained in the Russian population suggest that the combined contribution of the mitochondrial and nuclear genomes may affect the risk of developing MS.

Keywords: multiple sclerosis; genetic polymorphism; mitochondrial genome; nuclear genome; association analysis; multilocus analysis.

Contact: Maksim Sergeevich Kozin; kozinmax1992@gmail.com

For reference: Kozin MS, Kiselev IS, Boyko AN, et al. The combined effect of nuclear and mitochondrial genomes on the risk of developing multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(Suppl. 1):15–19.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-15-19

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание ЦНС, для которого характерны процессы аутоиммунного воспаления, демиелинизации и нейродегенерации, приводящие к повреждению ЦНС и прогрессирующей неврологической дисфункции [1]. РС имеет важное социальное значение, по данным ВОЗ, в мире насчитывается около 2,5 млн таких больных. РС представляет собой комплексное полигенное заболевание, которое развивается при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды у генетически предрасположенных лиц. Полигенный тип наследования подразумевает, что существует множество независимых или взаимодействующих полиморфных вариантов генов, каждый из которых может лишь в незначительной степени влиять на предрасположенность к РС.

В ходе полногеномных исследований ассоциации методом GWAS (genome-wide association study) выявлено более 200 независимых ядерных локусов, ассоциированных с развитием РС [2]. В то же время совокупная вариабельность всех найденных локусов не может объяснить более 48% наблюдаемой наследуемости РС [2]. Это несоответствие получило название «потерянной наследуемости» («missing heritability») [3].

Возможным объяснением «потерянной наследуемости» может быть неучтенный вклад в предрасположенность к РС вариабельности митохондриального генома. Действительно, хотя важность дисфункции митохондрий в развитии нейродегенерации при РС достоверно установлена [4], связь вариабельности митохондриальной ДНК (мтДНК) с РС требует дальнейшего уточнения. К настоящему времени проведено около 20 исследований, посвященных анализу ассоциации РС с вариантами митохондриального генома — как индивидуальными полиморфизмами, так и гаплогруппами, однако результаты противоречивы [5].

Еще одним объяснением феномена «потерянной наследуемости» может быть существование нелинейных (эпистатических) взаимодействий между компонентами генома, при которых эффект носительства одного генетического варианта зависит от носительства другого/других, неаллельного/неаллельных ему [6], поскольку такие взаимодействия не выявляются при анализе ассоциации генов с заболеванием по отдельности.

Обе описанные выше причины «потерянной наследуемости» могут давать совокупный эффект. Действительно, развитие РС или иного полигенного заболевания может быть ассоциировано с носительством определенного варианта мтДНК на фоне конкретного ядерного генома. Влияние подобных митохондриально-ядерных взаимодействий на фенотипические характеристики организмов было показано во многих исследованиях. Как для беспозвоночных, так и позвоночных описаны неблагоприятные сочетания митохондриальных и ядерных геномов, приводящие к снижению темпов развития, жизнеспособности и плодовитости [7]. Данные о важности сочетаний митохондриального и ядерного геномов получены также при изучении генетики человеческих популяций. Установлено, что в человеческом ге-

номе между определенными вариантами митохондриальной и ядерной ДНК существует неравновесное сцепление; так как митохондриальный и ядерный геномы физически не сцеплены, это может объясняться отбором благоприятных сочетаний [8]. При исследовании смешанных человеческих популяций выявлено, что количество копий мтДНК в клетках уменьшается с увеличением различий между происхождением ядер и мтДНК [9]; авторы полагают, что это свидетельствует о недостаточном регулировании процессов репликации мтДНК, если митохондриальный и ядерный геномы происходят из разных популяций.

Важность взаимодействий между отдельными митохондриальными и ядерными локусами для манифестации фенотипа показана для некоторых митохондриальных [10], нейродегенеративных [11] и психических [12] заболеваний человека. Единственная опубликованная работа, в которой рассматривалось влияние митохондриально-ядерных взаимодействий на риск развития РС, была проведена нашим коллективом на сравнительно небольшой выборке (283 больных РС и 290 здоровых лиц контрольной группы) и включала пять полиморфизмов мтДНК [13]. Настоящее исследование является продолжением этой работы. Оно посвящено исследованию на расширенной выборке этнических русских ассоциации РС с сочетаниями, включающими в качестве компонентов три не исследованных нами ранее варианта мтДНК: m.4580 (rs28357975), m.13368 (rs3899498), m.13708 (rs28359178) и 16 вариантов ядерных генов, вовлеченных в функционирование иммунной системы: *CD58* (rs2300747), *VCAM1* (rs7552544), *EVI5* (rs11804321), *CTLA4* (rs231775), *CCR5* (rs333), *CD86* (rs2255214), *TCF7* (rs756699), *IL17A* (rs2275913), *IL2RA* (rs2104286), *CXCR5* (rs523604), *TNFRSF1A* (rs1800693), *IRF8* (rs17445836), *CCL5* (rs2107538), *STAT3* (rs744166), *TNFSF14* (rs1077667), *TGFB1* (rs1800469). Эти ядерные гены были выбраны как кандидатные, исходя из представлений о том, что их белковые продукты могут участвовать в развитии аутоиммунного воспаления при РС. Частоты носительства аллелей и генотипов ядерных генов в исследуемой выборке были описаны нами ранее [14]. Для выявленных сочетаний, ассоциированных с развитием РС, мы оценили возможность эпистатического взаимодействия между их компонентами.

Пациенты и методы. В исследовании участвовали 540 пациентов с ремиттирующей формой РС (375 женщин и 165 мужчин, средний возраст 38,5±10,6 года) и 406 здоровых лиц (266 женщин и 140 мужчин, средний возраст 43,5±16,2 года) без признаков неврологических нарушений (контрольная группа). Все больные проходили лечение в Московском центре рассеянного склероза или Московском межкрупном отделении рассеянного склероза при Городской клинической больнице №24 г. Москвы. Диагноз РС устанавливали в соответствии с критериями Мак-Дональда (2010) [15]. Все включенные в исследование лица были этнические русские (по данным анкетирования, их родители были русские) и проживали в московском регионе. Демографические и клиниче-

ские характеристики пациентов с РС и здоровых лиц представлены в табл. 1.

Выделение ДНК и генотипирование. Геномную ДНК выделяли из периферической крови с использованием коммерческих наборов QIAamp DNA Blood Midi Kit (QIAGEN, Германия). Полимеразную цепную реакцию с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ) применяли для генотипирования полиморфизмов митохондриального генома m.4580 (rs28357975), m.13368 (rs3899498), m.13708 (rs28359178). ПЦР проводили

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов с РС и здоровых лиц

Характеристика	Больные РС (n=540)	Здоровые (n=406)
Женщины/мужчины	2,3/1	1,9/1
Средний возраст, годы, M±SD	38,5±10,6	43,5±16,2
Средний возраст дебюта РС, годы, M±SD	27,3±9,2	—
Средняя длительность РС, годы, M±SD	11,2±7,4	—
Среднее значение EDSS, баллы, M±SD	2,8±1,4	—
Среднее значение MSSS, баллы, M±SD	3,9±1,9	—

Примечание. EDSS — Expanded Disability Status Scale; MSSS — Multiple Sclerosis Severity Scale.

Таблица 2. Условия проведения ПЦР-ПДРФ для полиморфизмов мтДНК

Полиморфизм мтДНК	Прямой и обратный ПЦР-праймер	Температура отжига, °C	Эндонуклеаза рестрикции	Размер фрагментов после рестрикции, пары оснований
m.4580	ACCTATCACACCCCATCCTAAA/ AGGATTATGGATGCGGTT	60	BmtI	G: 200+100 A: 300
m.13368	TAGCCTTCTCCACTTCAAGTC/ AGAAACCTGTAGGAAAGGTATT	58	AspS9I	G: 137+127 A: 264
m.13708	CCTCACAGGTTTCTACTCCAAA/ CCTCACAGGTTTCTACTCCAAA	60	Fsp4HI	G: 197+121 A: 318

в амплификаторах T100 (BioRad, США) или «Терцик» (ООО «ДНК-Технология», Россия). В работе использовали компоненты ПЦР смесей и олигонуклеотидные праймеры («Евроген», Россия) и эндонуклеазы рестрикции (НПО «СибЭнзим», Россия). Условия проведения ПЦР-ПДРФ представлены в табл. 2. Методы генотипирования 16 вариантов ядерных генов различными методами на основе ПЦР описаны нами ранее [14].

Статистический анализ. Для поиска ассоциированных с риском развития РС полиморфных вариантов митохондриального генома и биаллельных сочетаний, в которые, помимо вариантов митохондриального генома, входят варианты ядерных генов, проводили мультилокусный анализ ассоциации с использованием программного обеспечения (ПО) APSampler. Ассоциацию считали достоверной, если значение p для носительства аллеля или сочетания было $>0,05$, а 95% доверительный интервал (ДИ) для отношения шансов (ОШ) не пересекал 1. Природу взаимодействия (эпистатическое или аддитивное) между компонентами сочетаний оценивали с помощью подхода, основанного на расчете p в точном трехфакторном тесте, подобном критерию Фишера (the exact three-way Fisher-like interaction numerictest, FLINT), и фактора синергии (ФС), входящих в состав инструментов ПО APSampler [16]. Взаимодействие считали эпистатическим при $p_{FLINT} < 0,05$, при этом значение 95% ДИ для ФС не пересекало 1.

Результаты. Частоты аллелей исследованных полиморфных вариантов мтДНК представлены в табл. 3. Минорные аллели имели частоты от 4,3% (для m.4580*A) до 11,3% (для

Таблица 3. Частоты аллелей мтДНК у больных РС и здоровых лиц

Аллель	Носители, n (%)		p	ОШ [95% ДИ]
	больные РС (n=540)	здоровые (n=406)		
m.4580*A	23 (4,3)	10 (2,4)	0,094	1,76 [0,84–3,60]
m.4580*G	517 (95,7)	396 (97,6)	0,094	0,57 [0,28–1,18]
m.13368*A	57 (10,6)	37 (9,1)	0,27	1,18 [0,76–1,83]
m.13368*G	483 (89,4)	369 (90,9)	0,27	0,85 [0,55–1,31]
m.13708*A	61 (11,3)	35 (8,6)	0,11	1,35 [0,88–2,08]
m.13708*G	479 (88,7)	371 (91,4)	0,11	0,74 [0,48–1,14]

m.13708*A) у больных РС и от 2,4 до 8,6% в контрольной группе, тогда как мажорные аллели чаще встречались у здоровых лиц. Однако сравнение частот аллелей мтДНК у больных РС и в контрольной группе не выявило значимых ассоциаций с РС.

В то же время в составе сочетаний с вариантами ядерного генома аллели мтДНК оказались значимо ассоциированными с РС. Выявлено пять биаллельных сочетаний (табл. 4), включающих мажорные варианты мтДНК — m.4580*G, m.13368*G или m.13708*G и ядерные варианты — CXCR5*G, TNFRSF1A*T или CD86*T. Все сочетания обладают протективными свойствами (ОШ 0,67–0,75) при $p=0,0036–0,022$.

Увеличение уровня значимости ассоциаций с РС, наблюдаемое при совместном носительстве вариантов мтДНК и аллелей ядерных генов, может происходить вследствие суммирования их независимых вкладов (аддитивный характер) или в результате позитивного эпистатического (синергического) взаимодействия между ними. Значение p_{FLINT}

Таблица 4. Ассоциированные с РС аллельные сочетания, которые включают варианты мтДНК и ядерных генов (по данным мультилокусного анализа)

Аллельные сочетания	Носители, n (%)		p	ОШ [95% ДИ]
	больные РС (n=540)	здоровые (n=406)		
m.4580 (rs28357975)*G + CXCR5 (rs523604)*G	335 (62,0)	283 (69,7)	0,0084	0,71 [0,54–0,93]
m.13708 (rs28359178)*G + TNFRSF1A (rs1800693)*T	354 (65,6)	300 (73,9)	0,0036	0,67 [0,51–0,89]
m.13368 (rs3899498)*G + CD86 (rs2255214)*T	311 (57,6)	261 (64,3)	0,022	0,75 [0,58–0,98]
m.13368 (rs3899498)*G + TNFRSF1A (rs1800693)*T	355 (65,7)	300 (73,9)	0,0043	0,68 [0,51–0,90]
m.4580 (rs28357975)*G + TNFRSF1A (rs1800693)*T	378 (70,0)	315 (77,6)	0,0054	0,67 [0,50–0,90]

Таблица 5. Анализ характера взаимодействия между компонентами сочетаний, ассоциированных с РС

Биаллельные комбинации генетических вариантов	p_{FLINT}	ФС [95% ДИ]
m.4580 (rs28357975)*G + CXCR5 (rs523604)*G	0,67	0,65 [0,13–3,39]
m.13708 (rs28359178)*G + TNFRSF1A (rs1800693)*T	0,60	0,77 [0,28–2,16]
m.13368 (rs3899498)*G + CD86 (rs2255214)*T	0,09	0,43 [0,17–1,08]
m.13368 (rs3899498)*G + TNFRSF1A (rs1800693)*T	0,10	0,41 [0,14–1,14]
m.4580 (rs28357975)*G + TNFRSF1A (rs1800693)*T	0,30	5,60 [0,28–112,0]

в точном трехфакторном тесте для всех выявленных сочетаний $>0,05$, а ДИ для ФС пересекает 1 (табл. 5), что указывает на отсутствие эпистатических взаимодействий между компонентами сочетаний.

Обсуждение. Настоящее исследование является продолжением нашей предыдущей работы [13]. Исследование трех не исследованных нами ранее полиморфизмов мтДНК на расширенной выборке больных РС и здоровых лиц позволило выявить пять сочетаний, включающих полиморфизмы митохондриального и ядерного геномов, носительство которых оказывает влияние на риск развития РС. Все установленные сочетания обладают протективными свойствами. В качестве митохондриальных компонентов сочетаний выступают варианты m.4580*G, m.13368*G и m.13708*G, для которых по отдельности мы не наблюдали значимых ассоциаций с РС.

Ранее изучалась вовлеченность в развитие РС полиморфизма m.13708, расположенного в гене пятой субъединицы первого комплекса электрон-транспортной цепи (MT-ND5). Показана ассоциация РС с вариантом m.13708*А для трех популяций жителей европейских стран — испанцев, норвежцев и немцев [17]. В связи с отсутствием диплоидности митохондриального генома, за исключением отдельного явления гетероплазмы, полиморфизмы мтДНК не могут находиться в гетерозиготном состоянии, поэтому альтернативный аллелю риска аллель будет протективным. Таким образом, данные X. Yu и соавт. [17] согласуются с результатами настоящего исследования, поскольку альтернативный аллелю риска m.13708*А аллель m.13708*G, по нашим данным, входит в состав протективного сочетания.

Связь РС с полиморфизмом m.13368, расположенным в гене пятой субъединицы первого комплекса электрон-транспортной цепи (MT-ND5), в явном виде не описана в литературе. Особенности мтДНК являются наследование

по материнской линии и отсутствие рекомбинации. Зачастую можно определить совокупность мутаций, возникших в мтДНК индивида, у его предков по материнской линии или его гаплотип. Группы родственных гаплотипов, присутствующих у индивидов, которые имеют общего предка по материнской линии, принято объединять в гаплогруппы. Вариант m.13368*А является маркером гаплогруппы Т, для которой в исследовании, выполненном на базе предшес-

тующих GWAS [18], была показана номинальная ассоциация с РС ($p < 0,05$, однако не достигало уровня значимости $p < 5 \cdot 10^{-8}$, необходимого в полногеномных исследованиях). Это косвенно согласуется с результатами настоящей работы, поскольку в состав двух выявленных протективных сочетаний входил вариант, противоположный маркеру гаплогруппы Т — m.13368*G.

Связь полиморфизма m.4580 — третьего выявленного нами варианта мтДНК, ассоциированного с РС в составе сочетания, — в литературе не описана.

Ядерными компонентами обнаруженных сочетаний были полиморфизмы в составе генов, кодирующих хемокиновый рецептор CXCR5, мембранный белок CD86 и рецептор из надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли TNFRSF1A. Ранее мы описали ассоциацию генов CXCR5 и CD86 с РС при $p < 0,05$, однако ассоциации варианта TNFRSF1A*T в данной выборке пациентов и здоровых лиц (контроль) мы не наблюдали [14]. В настоящем исследовании было показано влияние варианта TNFRSF1A*T на риск развития РС, причем в составе сочетаний с тремя различными вариантами мтДНК. Таким образом, использование мультилокусного анализа увеличивает статистическую мощность исследования, что позволило нам идентифицировать связанный с РС вариант ядерного генома, который не был выявлен индивидуально.

Каждое из найденных сочетаний характеризовалось значением $p_{FLINT} > 0,05$ и ДИ для ФС, пересекающим 1. Таким образом, мы не наблюдали ни взаимного усиления эффектов носительства компонентов сочетаний, ни взаимного их подавления, а взаимодействие компонентов в составе выявленных сочетаний, по-видимому, носит аддитивный характер.

Заключение. Настоящее исследование, проведенное на репрезентативной выборке пациентов с РС и здоровых

лиц (контроль), показано существование пяти сочетаний митохондриальных и ядерных генов, обладающих протективными свойствами. Однако для окончательных выводов о вкладе выявленных митохондриально-ядерных сочетаний в

развитие РС и природе взаимодействия их компонентов результаты настоящей работы нуждаются в воспроизведении на независимых группах пациентов с РС и здоровых лиц в качестве контроля.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Karussis D. The Diagnosis of Multiple Sclerosis and the Various Related Demyelinating Syndromes: A Critical Review. *J Autoimmun.* Feb-Mar 2014;48-49:134-42. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.022. Epub 2014 Feb 10.
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple Sclerosis Genomic Map Implicates Peripheral Immune Cells and Microglia in Susceptibility. *Science.* 2019 Sep 27;365(6460):eaav7188. doi: 10.1126/science.aav7188.
- Maier B. Personal Genomes: The Case of the Missing Heritability. *Nature.* 2008 Nov 6;456(7218):18-21. doi: 10.1038/456018a.
- Campbell G, Mahad DJ. Mitochondrial Dysfunction and Axon Degeneration in Progressive Multiple Sclerosis. *FEBS Lett.* 2018 Apr;592(7):1113-1121. doi: 10.1002/1873-3468.13013. Epub 2018 Mar 25.
- Kozin MS, Kulakova OG, Favorova OO. Involvement of Mitochondria in Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *Biochemistry (Mosc).* 2018 Jul;83(7):813-830. doi: 10.1134/S0006297918070052.
- Lvovs D, Favorova OO, Favorov AV. A Polygenic Approach to the Study of Polygenic Diseases. *Acta Naturae.* 2012 Jul;4(3):59-71.
- Dobler R, Dowling DK, Morrow EH, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Reveals Pervasive Effects of Germline Mitochondrial Replacement on Components of Health. *Hum Reprod Update.* 2018 Sep 1;24(5):519-34.
- Sloan DB, Fields PD, Havird JC. Mitonuclear Linkage Disequilibrium in Human Populations. *Proc Biol Sci.* 2015 Sep 22;282(1815):20151704.
- Zaidi AA, Makova KD. Investigating Mitonuclear Interactions in Human Admixed Populations. *Nat Ecol Evol.* 2019 Feb;3(2):213-22.
- Morrow EH, Camus MF. Mitonuclear Epistasis and Mitochondrial Disease. *Mitochondrion.* 2017 Jul;35:119-122. doi: 10.1016/j.mito.2017.06.001. Epub 2017 Jun 7.
- Andrews SJ, Fulton-Howard B, Patterson C, et al. Mitonuclear interactions influence Alzheimer's disease risk. *Neurobiol Aging.* 2020 Mar;87:138.e7-138.e14. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.007. Epub 2019 Sep 24.
- Schulmann A, Ryu E, Goncalves V, et al. Novel Complex Interactions Between Mitochondrial and Nuclear DNA in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Mol Neuropsychiatry.* 2019 Mar;5(1):13-27. doi: 10.1159/000495658. Epub 2019 Feb 5.
- Kozin MS, Kulakova OG, Kiselev IS, et al. Variants of Mitochondrial Genome and Risk of Multiple Sclerosis Development in Russians. *Acta Naturae.* Oct-Dec 2018;10(4):79-86.
- Kiselev I, Bashinskaya V, Baulina N, et al. Genetic Differences Between Primary Progressive and Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: The Impact of Immune-Related Genes Variability. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Apr;29:130-136. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.033. Epub 2019 Jan 24.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366.
- Barsova RM, Lvovs D, Titov BV, et al. Variants of the Coagulation and Inflammation Genes Are Replicably Associated With Myocardial Infarction and Epistatically Interact in Russians. *PLoS One.* 2015 Dec 10;10(12):e0144190. doi: 10.1371/journal.pone.0144190. eCollection 2015.
- Yu X, Koczan D, Sulonen AM, et al. mtDNA nt13708A Variant Increases the Risk of Multiple Sclerosis. *PLoS One.* 2008 Feb 13;3(2):e1530. doi: 10.1371/journal.pone.0001530.
- Tranah GJ, Santaniello A, Caillier SJ, et al. Mitochondrial DNA Sequence Variation in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2015 Jul 28;85(4):325-30. doi: 10.1212/WNL.0000000000001744. Epub 2015 Jul 1.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.05.2020/27.06.2020/1.07.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа подготовлена в рамках Государственного задания АААА-А19-119042590026-5. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The work has been prepared under State Assignment АААА-А19-119042590026-5. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

Киселев И.С. <http://orcid.org/0000-0003-3366-4113>

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

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

Фаворова О.О. <https://orcid.org/0000-0002-5271-6698>

Особенности детско-родительских отношений и семейной системы в семьях подростков, больных рассеянным склерозом

Бойко Е.А.¹, Иванчук Е.В.¹, Латий К.Р.², Малыгин В.Л.², Быкова О.В.¹, Батышева Т.Т.¹

¹ГБУЗ города Москвы «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 119602, Москва, Мичуринский проспект, 74; ²Россия, 127473, Москва, ул. Дедегатская, 20, стр. 1

Заболеваемость рассеянным склерозом (РС) увеличивается во всех возрастных группах, включая детей и подростков. Ввиду тяжести заболевания и особенностей клинической картины у детей в центре внимания находятся социально-психологические аспекты, в том числе детско-родительские отношения (ДРО).

Цель пилотного исследования — изучение особенностей ДРО в семьях детей, больных РС.

Пациенты и методы. Обследовано 10 семей с подростками, страдающими РС (основная группа), и 10 семей со здоровыми подростками (контрольная группа). Критерии невключения: депрессия у ребенка, интеллектуальная недостаточность. Для оценки ДРО использовали шкалу семейной адаптации и сплоченности, семейную социогрессию, опросник родительского отношения.

Результаты и обсуждение. В семьях, имеющих детей с РС, выявлены симптомы легкой или умеренной депрессии у матерей, преимущественно несбалансированный тип семейной структуры, потребность матерей и детей в изменении дистанции со всеми членами семьи в равной степени, низкий уровень самооценки у ребенка и родителя, стремление родителя к сотрудничеству с ребенком.

Заключение. Требуется дальнейшие исследования ДРО в семьях детей, больных РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; педиатрический рассеянный склероз; детско-родительские отношения; семейная структура.

Контакты: Екатерина Алексеевна Бойко; boykoea26@gmail.com

Для ссылки: Бойко ЕА, Иванчук ЕВ, Латий КР и др. Особенности детско-родительских отношений и семейной системы в семьях подростков, больных рассеянным склерозом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(Прил. 1):20–24.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-20-24

Parent-child relationship and family system characteristics in families of adolescents with multiple sclerosis

Boyko E.A.¹, Ivanchuk E.V.¹, Latii K.R.², Malygin V.L.², Bykova O.V.¹, Batysheva T.T.¹

¹Research and Practical Center of Pediatric Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow; ²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹74, Michurinsky Prospect, Moscow 119602, Russia; ²20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia

The incidence of multiple sclerosis (MS) is increasing in all age groups, including children and adolescents. Due to the severity and clinical presentations of the disease in children, sociopsychological aspects, including parent-child relationships (PCR), is the focus of attention.

Objective: to study of the characteristics of PCR in families of children with MS.

Patients and methods: Ten families of MS adolescents (a study group), and 10 families of healthy adolescents (a control group) were examined. The exclusion criteria were depression in a child and intellectual incapacity. The Family Adaptability and Cohesion Evaluation Scale, a family sociogram, and the parenting relationship questionnaire were used to assess PCR.

Results and discussion. The families of children with MS showed symptoms of mild or moderate depression in the mothers; a predominantly unbalanced type of the family structure; the needs of mothers and children to change the distance with all family members equally; low self-esteem of the child and parent; the desire of the latter to cooperate with the child.

Conclusion. PCR in families of children with MS requires further investigations.

Keywords: multiple sclerosis; pediatric multiple sclerosis; parent-child relationship; family structure.

Contact: Ekaterina Alekseevna Boyko; boykoea26@gmail.com

For reference: Boyko EA, Ivanchuk EV, Latii KR, et al. Parent-child relationship and family system characteristics in families of adolescents with multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(Suppl. 1):20–24.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-20-24

В наши дни хронические заболевания детского возраста стали рассматриваться не только как медицинская, но и как психологическая, социальная и педагогическая проблема. Болезнь нарушает нормальное психическое и физическое развитие ребенка и в то же время влияет на формирование его личности и семейной системы, качество жизни семьи в целом.

Рассеянный склероз (РС) — неврологическое заболевание с аутоиммунно-воспалительными и нейродегенеративными механизмами развития, которое чаще поражает молодых людей. Заболеваемость РС увеличивается во всех возрастных группах, включая детей и подростков [1]. Ввиду тяжести заболевания и его последствий, особенностей клинической картины именно у детей большое значение имеют социально-психологические аспекты, в том числе детско-родительские отношения (ДРО).

На современном этапе развития медицинских и социальных наук разработано большое количество лекарственных и немедикаментозных способов лечения и реабилитации детей с РС. Вместе с тем зачастую помощь фокусируется непосредственно на ребенке, в то время как его семья играет роль лишь «проводника» при разного рода воздействиях. При этом семья нередко становится дестабилизирующим, деструктивным фактором в отношении лечения ребенка. Хроническое заболевание ребенка является травмирующим фактором и для отдельных членов семьи, и для семьи как целостной системы [2]. Остается открытым вопрос о степени влияния семьи и ДРО на возникновение и течение РС у ребенка.

Цель настоящего пилотного исследования — выявление особенностей ДРО в семьях детей, больных РС.

Пациенты и методы. В исследование включено 10 семей с подростками, страдающими РС (основная группа), и 10 семей со здоровыми подростками (контрольная группа). Исследование проводится на базе Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы и психоневрологического отделения Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Характеристика обследованных двух групп и критерии включения в исследование представлены в табл. 1.

При обследовании испытуемых обеих групп использовали следующие психодиагностические методы:

1) структурированное интервью для сбора данных анамнеза;

2) шкалу депрессии Бека (А.Т. Beck, 1961; адаптация Н.В. Тарабриной, 2001). Данная методика, разработанная на основе клинических наблюдений, позволяет определить наличие и степень тяжести депрессии. В нашем исследовании применялись две ее модификации — для подростков и для взрослых. Для проведения опроса используется бланк с инструкцией. Модификация опросника для подростков содержит 13 вопросов, для взрослых — 21. Каждый вопрос имеет 4 варианта ответа, которые оцениваются от 0 до 3 баллов [3];

3) шкалу семейной адаптации и сплоченности (FACES-3 / Тест Олсона; адаптация Э.Г. Эйдемиллер и соавт., 2003). Этот опросник служит для оценки особенностей функционирования семейной системы с точки зрения сплоченности и адаптации. Рабочий материал представлен текстом с инструкцией для семей, воспитывающих подростка. Все члены семьи самостоятельно заполняют две формы опросника: оценка «реальной» собственной семьи, а затем «идеальной». Проводится качественная и количественная интерпретация результатов тестирования, выявляющая ригидный, структурированный, гибкий или хаотичный типы семейной системы [4];

4) семейную социогрammu (Э.Г. Эйдемиллер и В. Юстицкис, 2008). Это проективная рисуночная методика, направленная на исследование положения субъекта в системе межличностных отношений и характера коммуникаций в семье. Для проведения методики используются два бланка с нарисованным кругом, диаметром 110 мм, в котором испытуемому предлагается изобразить себя и членов семьи в форме кругов и указать их имена. При этом нужно изобразить два варианта своей семьи — «реальную» и «идеальную». Члены семьи выполняют это задание, не советуясь друг с другом. Критерии, по которым проводится оценка результатов: число членов семьи, попавших или не попавших в площадь круга; величина кругов; расположение кругов относительно друг друга и относительно общего пространства [4];

5) опросник родительского отношения (А.Я. Варга и В.В. Столин, 1998 г.). С помощью данной методики оценивается педагогическая социальная установка по отношению к детям, включающая в себя рациональный, эмоциональный и поведенческий компоненты. Опросник содержит 61 вопрос. Родителю необходимо ответить на поставленные вопросы «да» или «нет». Ответ «да» оценивается в 1 балл, «нет» — в 0 баллов. Оценка и интерпретация полученных данных проводится по следующим шкалам: «Принятие/от-

Таблица 1. Характеристика выборки, критерии включения в исследование

Основная группа (10 семей)		Контрольная группа (10 семей)	
подростки с РС (N ₁ =10)	матери подростков с РС (N ₂ =10)	подростки, не имеющие в анамнезе РС (N ₃ =10)	матери подростков, не имеющих в анамнезе РС (N ₄ =10)
Критерии включения подростков с РС в основную группу: возраст от 15 до 17 лет; негрубый неврологический дефицит (EDSS ≤5,0, GMFSC I—III уровень); ремиттирующий РС вне обострения; отсутствие депрессии, снижения интеллекта			
Критерии включения подростков в контрольную группу: возраст от 15 до 17 лет; отсутствие соматической патологии; отсутствие депрессии, снижения интеллекта			

Примечание. EDSS — Expanded Disability Status Scale; GMFSC — Gross Motor Function Classification Scale.

Таблица 2. *Уровень депрессии у членов семей в основной и контрольной группах*

Показатель	Группа обследованных	Число обследованных	Средний показатель (M±SD)	Значимость различий по U-критерию Манна–Уитни
Уровень депрессии	N ₁	10	1,67±0,8	0,086
	N ₃	10	5,67±1,9	
	N ₂	10	11,83±1,8	0,197
	N ₄	10	7,50 ± 2,5	p<0,05

Таблица 3. *Результаты оценки по опроснику родительского отношения*

Шкала	Группа обследованных	Число обследованных	Средний показатель (M±SD)	Значимость различий по U-критерию Манна–Уитни
Принятие-отвержение	Основная	10	10,67±0,3	0,933
	Контрольная	10	10,83±0,8	
Кооперация	Основная	10	6,83±0,2	0,005 p<0,01
	Контрольная	10	5,50±0,2	
Симбиоз	Основная	10	4,50±0,4	0,155
	Контрольная	10	3,67±0,3	
Контроль	Основная	10	3,17±0,6	0,212
	Контрольная	10	2,33±0,6	
Отношение к неудачам	Основная	10	1,33±0,3	0,673
	Контрольная	10	1,33±0,2	

вержение ребенка» (общее эмоционально положительное или эмоционально отрицательное отношение к ребенку); «Кооперация» (стремление взрослого к сотрудничеству с ребенком); «Симбиоз» (степень стремления взрослого к единению с ребенком или склонности к сохранению психологической дистанции); «Контроль» (степень контроля поведения ребенка взрослым — демократичность/авторитарность); «Отношение к неудачам ребенка» (отношение взрослого к способностям, успехам и проблемам ребенка). Высокие или низкие баллы свидетельствуют о степени выраженности указанных критериев отношений [4].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного обеспечения SPSS и Microsoft Excel. Для статистического сравнения результатов исследования применяли непараметрический критерий Манна–Уитни (U-критерий Манна–Уитни), который служит для оценки различий между двумя малыми выборками по уровню количественно измеряемого признака.

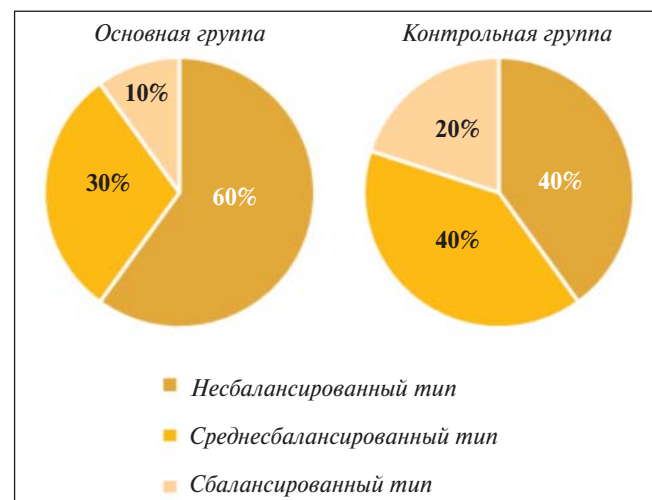
Результаты. По данным шкалы депрессии Бека уровень симптомов депрессии у подростков в основной и контрольной группах не выходил за пределы нормы (N₁=1,67±0,8; N₃=5,67±1,9 — отсутствие депрессивных симптомов). У родителей в основной группе симптомы легкой и умеренной депрессии обнаружены в 7 (70%) случаях, в контрольной группе имелись только симптомы легкой депрессии в 3 (30%) наблюдениях (N₂=11,83±1,8; N₄=7,50±2,5). Как видно из табл. 2, различия в уровне депрессии между родителями в двух группах были незначимыми. Тем не менее нельзя исключить влияния РС у ребенка на уровень депрессии у родителя, что требует дальнейшего исследования на большей выборке.

Оценка по шкале семейной адаптации и сплоченности в основной и контрольной группах позволила определить

следующие типы семейной структуры: сцепленный хаотичный; связанный хаотичный; раздельный хаотичный; разобщенный гибкий; раздельный гибкий.

По результатам этой методики выявлены различия в типах семейных структур между группами. В основной группе имелся преимущественно несбалансированный тип семейной структуры, тогда как семьи здоровых детей были среднесбалансированными и сбалансированными (см. рисунок).

В основной группе преобладали крайние значения в «реальной» и «идеальной» семьях, что является предпосылкой для несбалансированного типа семейной структуры. Та-



Результаты оценки по шкале семейной адаптации и сплоченности

кие ответы можно назвать социально желаемыми, так как члены семьи считают, что прогрессирующее инвалидизирующее заболевание никак не повлияло на их семью. Отсутствие разницы между «реальной» и «идеальной» семьей при наличии крайних значений может указывать на то, что члены семьи стремятся выглядеть идеальными для окружающих. Таким образом, семьи детей, больных РС, преимущественно несбалансированные, характеризуются сцепленным хаотичным типом семейной структуры. Хаотичное состояние семейной системы приобретает в момент кризиса. Остается открытым вопрос: совпадает ли момент вхождения семей в кризисное состояние с появлением у ребенка симптомов РС, установлением диагноза РС или же кризис в семье наступил задолго до этого?

Использование проективной методики «Семейная социограмма» позволило выявить ряд особенностей семейной системы в основной группе. Отличительной чертой семей этой группы является потребность в уменьшении или увеличении дистанции со всеми членами семьи в равной степени. В то время как в контрольной группе испытуемые хотели бы изменить дистанцию с одним из членов семьи. Также, в отличие от контрольной группы, у всех испытуемых в семьях основной группы выявлялся низкий уровень самооценки.

Опросник родительского отношения был использован у родителей в основной и контрольной группах. Значимые различия между основной и контрольной группой выявлены только по шкале «Кооперация» — $p=0,005$ ($p<0,01$). Это может свидетельствовать о том, что наличие РС у ребенка сопровождается увеличением стремления родителя к сотрудничеству с ним (табл. 3).

Обсуждение. Семья — это открытая самоорганизующаяся система, находящаяся в постоянном взаимодействии с окружающей средой. Поведение системы целесообразно, а источник преобразований системы лежит внутри нее самой [5].

В нашем исследовании мы рассматриваем ДРО как единую, взаимообусловленную, целостную и сложную систему взаимоотношений, включающую в себя поведенческий, эмоциональный и когнитивный компоненты [6].

Опубликован ряд отечественных и зарубежных исследований, посвященных проблеме ДРО в семьях, имеющих детей с тяжелыми хроническими заболеваниями (ювенильный ревматоидный артрит, бронхиальная астма, детский церебральный паралич и др.). Согласно результатам исследований, во многих семьях был выявлен авторитарный стиль воспитания, гиперопека ребенка, повышенная тревожность у родителей. Авторы публикаций отмечают искажения ДРО, приводящие к длительному психоэмоциональному напряжению в семье, повышающему риск обострения хронических заболеваний [7, 8]. Однако данные о ДРО в семьях с детьми, страдающими РС, в настоящее время встречаются лишь в зарубежных исследованиях.

М. Messmer Uccelli и соавт. [9] в исследовании чувства родительской компетентности в семье с ребенком, больным РС, установили, что наиболее серьезными источниками тревожности и неудовлетворенности родительской ролью у матерей и отцов являются: невозможность контролировать процесс и активно влиять на улучшение жизни ребенка; непредсказуемое течение болезни и недостаточная информированность о ней. Также отмечается, что уровень тревожности и депрессии у матерей выше, чем у отцов.

С. Till и соавт. [10] предполагают, что повышение самостоятельности подростков с РС может улучшить психологическую адаптацию всей семьи к болезни ребенка.

Заключение. Хроническое заболевание ребенка оказывает травмирующее влияние как на отдельных членов семьи, так и на семейную систему в целом. Нередко семья становится деструктивным фактором в отношении лечения ребенка. Требуются дальнейшие исследования ДРО в семьях детей, больных РС.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бойко АН, Быкова ОВ, Сиверцева СА. Рассеянный склероз у детей и подростков (клиника, диагностика, лечение). Москва: МИА; 2016. [Boiko AN, Bykova OV, Sivertseva SA. *Rasseyannyi skleroz u detei i podrostkov (klinika, diagnostika, lechenie)* [Multiple sclerosis in children and adolescents (clinic, diagnosis, treatment)]. Moscow: MIA; 2016].
2. Шац ИК. Больной ребенок и его семья: формы и возможности психологической помощи: учебное пособие. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2016. 303 с. [Shats IK. *Bol'noi rebenok i ego sem'ya: formy i vozmozhnosti psikhologicheskoi pomoshchi: uchebnoe posobie* [A sick child and his family: forms and opportunities of psychological support: a training manual]. Saint-Petersburg: SpetsLit; 2016. 303 p.].
3. Бек А, Раш А, Шо Б, Эмери Г. Когнитивная терапия депрессии. Санкт-Петербург: Питер; 2003. [Beck A, Rush A, Shaw B, Emery G. *Kognitivnaya terapiya depressii* [Cognitive therapy for depression]. Saint-Petersburg: Piter; 2003].
4. Бебчук МА, Рихмаер ЕА. Практическая психодиагностика семьи: методическое пособие с приложениями. Москва: Бионика; 2012. [Bebchuk MA, Rikhmaer EA. *Prakticheskaya psikhodiagnostika sem'i: metodicheskoe posobie s prilozheniyami* [Practical psychodiagnostics of the family: a methodological guide with applications]. Moscow: Bionika; 2012].
5. Черников АВ. Системная семейная терапия: Интегративная модель диагностики. 3-е изд. Москва: Класс; 2001. 208 с. [Chernikov AV. *Sistemnaya semeinaya terapiya: Integrativnaya model' diagnostiki* [Systemic family therapy: an Integrative diagnostic model]. 3rd ed. Moscow: Klass; 2001. 208 p.].
6. Рыбакова АИ. Теоретические аспекты детско-родительских отношений: понятие, типы и виды нарушений. Ученые записки Российского Государственного Социального Университета. 2017;16(1):14-21. [Rybakova AI. Theoretical aspects of child-parent relations: concept, types and types of violations. *Uchenye zapiski Rossiiskogo Gosudarstvennogo Sotsial'nogo Universiteta*. 2017;16(1):14-21. (In Russ.)].
7. Федоренко МВ, Горохова ЛГ, Аввакумов СИ. Психологическая коррекция детско-родительских отношений в семьях с больными детьми. Казанская наука. 2015;(7):162-4. [Fedorenko MV, Gorokhova LG, Avvakumov SI. Psychological correction of child-parent relationships in families with sick children. *Kazanskaya nauka*. 2015;(7):162-4. (In Russ.)].
8. Гуменюк ЛН, Пиддубная АГ. Особенности детско-родительских отношений в семьях, воспитывающих ребенка с ювенильным ревматоидным артритом. Клиническая психология и психотерапия. 2016;20(2): 24-30. [Gumenyuk LN, Piddubnaya AG. Features of child-parent relationships in families raising a child with juvenile rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya psikhologiya i psikhoterapiya*. 2016;20(2): 24-30. (In Russ.)].
9. Messmer Uccelli M, Traversa S, Trujano M, et al. Lack of information about multiple sclerosis in children can impact parents' sense of

competency and satisfaction within the couple.
J Neurol Sci. 2013 Jan 15;324(1-2):100-5.
doi: 10.1016/j.jns.2012.10.010.
Epub 2012 Nov 8.

10. Till C, Udler E, Ghassemi R, et al. Factors associated with emotional and behavioral outcomes in adolescents with multiple sclerosis.
Mult Scler. 2012 Aug;18(8):1170-80.

doi: 10.1177/1352458511433918.
Epub 2012 Jan 30.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
29.05.2020/10.07.2020/18.07.2020

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 Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-1166-6222>
Иванчук Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2926-8628>
Латий К.Р. <https://orcid.org/0000-0002-0498-4671>
Малыгин В.Л. <https://orcid.org/0000-0002-0269-7361>
Быкова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-6576-1765>
Батышева Т.Т. <https://orcid.org/0000-0003-0928-2131>
Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Опыт применения препарата кладрибин в таблетках при высокоактивном рассеянном склерозе в условиях повседневной клинической практики

Петров С.В.¹, Бойко О.В.¹⁻³, Бойко А.Н.¹⁻³

¹Московский центр рассеянного склероза, 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, Москва

¹Россия, 121069, Москва, Скарятинский переулок, 7; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Кладрибин в таблетках — новый препарат для терапии иммунореактивации при высокоактивном рассеянном склерозе (ВАРС). После обсуждения особенностей действия препарата в клинических исследованиях приведен собственный опыт его использования в Московском центре рассеянного склероза.

Цель исследования — оценка собственного опыта лечения пациентов с ВАРС кладрибином в таблетках в условиях повседневной клинической практики.

Пациенты и методы. В 2018–2020 гг. полный курс терапии кладрибином получили 14 больных ВАРС со средней частотой обострений 2,42 в год (34 обострения). Пациенты самостоятельно приобретали препарат по индивидуальным показаниям. До начала терапии и каждые последующие 6 мес всем пациентам проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, шейного и грудного отделов с контрастным усилением, рентгенографию органов грудной клетки, оценку по Expanded Disability Status Scale (EDSS), клинический анализ крови, оценку субпопуляций лимфоцитов крови, биохимический анализ крови. После годичного и двухгодичного курсов лечения кладрибином в таблетках оценивали уровень лейкоцитов и лимфоцитов, а также субпопуляции лимфоцитов крови.

Результаты и обсуждение. На фоне двухгодичного курса терапии кладрибином в таблетках зафиксировано только 2 обострения (0,1 в год); показатели EDSS стабилизировались, при этом отмечалось их незначительное уменьшение; по данным МРТ констатировано существенное уменьшение числа очагов — с 78 (в среднем 3,12 на снимок) до курса лечения до 6 (в среднем 0,2 на снимок) через 2 года лечения. Не зафиксировано серьезных нежелательных явлений у пациентов, получавших кладрибин в таблетках. К концу 1-го года лечения уровень лимфоцитов нормализовался у всех пациентов. Сходная картина отмечалась после 2-го курса терапии. Более чем у двух третей пациентов выявлено снижение уровня CD19+ В-лимфоцитов. Анти-В-клеточный эффект зафиксирован даже у пациентов, имевших нормальное абсолютное значение лимфоцитов в клиническом анализе крови. Полученные результаты продемонстрировали эффективность и безопасность кладрибина в таблетках у пациентов с ВАРС.

Заключение. Кладрибин в таблетках является высокоэффективным методом лечения ВАРС.

Ключевые слова: высокоактивный рассеянный склероз; терапия; кладрибин в таблетках.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Петров СВ, Бойко ОВ, Бойко АН. Опыт применения препарата кладрибин в таблетках при высокоактивном рассеянном склерозе в условиях повседневной клинической практики. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(Прил. 1):25–28.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-25-28

Experience with cladribine tablets for highly active multiple sclerosis in everyday clinical practice

Petrov S.V.¹, Boyko O.V.¹⁻³, Boyko A.N.¹⁻³

¹Moscow Multiple Sclerosis Center, 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 the Brain and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow

¹7, Skaryatinsky Lane, Moscow 121069, Russia; ²1, Ostrovityanov St, Moscow 117997, Russia; ³1, Ostrovityanov St, Build. 10, Moscow 117997, Russia

Cladribine tablets are a new drug for the immune reconstitution therapy of highly active multiple sclerosis (HAMS). After discussing the characteristics of action of the drug in clinical trials, the authors give their own experience of its use in the Moscow Multiple Sclerosis Center.

Objective: to assess their own experience with cladribine tablets in the treatment of HAMS patients in everyday clinical practice.

Patients and methods: In 2018–2020, a total of 14 patients with HAMS and an average exacerbation frequency of 2.42 per year (34 exacerbations) received a full cycle of cladribine therapy. The patients independently purchased the drug for individual indications. Prior to starting therapy and every subsequent 6 months, all the patients underwent contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, cervical and thoracic spine, and chest X-ray, Expanded Disability Status Scale (EDSS) scoring, clinical blood analysis, lymphocyte subpopulation estimation, biochemical blood analysis. The levels of leukocytes, lymphocytes, and lymphocyte subpopulations were estimated after one- and two-year cladribine tablet therapy cycles.

Results and discussion. During a two-year cladribine tablet therapy cycle, there were only 2 exacerbations (0.1 per year); the EDSS values stabilized, while they slightly decreased; according to MRI, the number of foci declined substantially from 78 (an average of 3.12 per image) before

treatment to 6 (an average of 0.2 per image) after 2 years of treatment. No serious adverse events were recorded in patients taking cladribine tablets. By the end of the first year of treatment, the level of lymphocytes returned to normal in all the patients. The similar picture was noted after the second cycle of therapy. More than two-thirds of patients showed a decline in CD19+ B lymphocytes. An anti-B-cell effect was recorded even in patients who had normal absolute lymphocyte counts, as shown by clinical blood analysis. The findings demonstrated the efficacy and safety of cladribine tablets in patients with HAMS.

Conclusion. Cladribine tablets are a highly effective treatment for HAMS.

Keywords: highly active multiple sclerosis; therapy; cladribine tablets.

Contact: Aleksey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Petrov SV, Boyko OV, Boyko AN. Experience with cladribine tablets for highly active multiple sclerosis in everyday clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(Suppl. 1):25–28.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-25-28

Рассеянный склероз (РС) — самое частое нетравматическое инвалидизирующее заболевание у людей молодого возраста [1], распространенность которого в России достигает 50–70 случаев на 100 тыс. населения [2]. Течение РС принято рассматривать как непрерывный процесс, состоящий из двух стадий — стадии воспаления, которая преобладает при ремиттирующем типе течения, и стадии нейродегенерации, которая характерна для прогрессирующего типа течения [3]. Сегодня точкой приложения препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), в большинстве случаев является именно воспаление, что накладывает некоторые ограничения на лечение пациентов с первичным или вторичным прогрессированием заболевания, но в то же время и открывает больше возможностей для своевременного и эффективного лечения ремиттирующего рассеянного склероза (РРС). В контексте своевременного и эффективного лечения особого внимания заслуживает группа пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом (ВАРС), так как именно они подвержены более ранней инвалидизации и имеют более высокую частоту обострений [4]. Сегодня в России для лечения ВАРС показаны препараты второй линии: натализумаб, финголимод, алемтузумаб, окрелизумаб и кладрибин в таблетках (Мавенклад®), зарегистрированный в нашей стране в 2020 г. [5, 6].

В настоящее время кладрибин в таблетках — единственный пероральный препарат для терапии иммунорекогноституции, принцип которой заключается в коротком иммуносупрессивном воздействии на иммунную систему с последующим ее восстановлением. При этом восстановленная иммунная система потенциально имеет иной репертуар иммунных клеток с возможной реиндукцией толерантности к собственному миелину, что обеспечивает длительную супрессию активности заболевания в отсутствие последующего приема препарата [7].

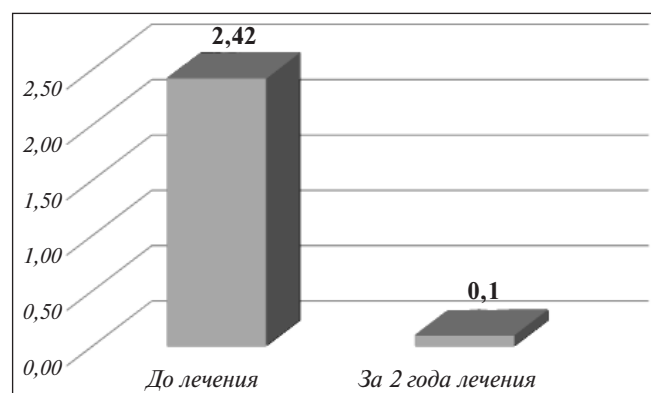
Кладрибин является пролекарством, аналогом дезоксиаденозина, который активируется фосфорилированием до его активной трифосфатной формы. Эта форма препарата предпочтительно аккумулируется в Т- и В-лимфоцитах благодаря высокому уровню дезоксицитидинкиназы (DCK) и относительно низкому уровню 5'-нуклеотидазы (5'-NTase) в этих клетках. Высокое соотношение DCK и 5'-NTase способствует аккумуляции фосфорилированного кладрибина, что делает лимфоциты особенно восприимчивыми к клеточной смерти [8, 9]. Вместе с тем остальные клетки, производимые костным мозгом, подвергаются воздействию меньше, что и приводит к селективной деплеции делящихся и неделящихся Т- и В-клеток.

Цель исследования — оценка собственного опыта использования кладрибина в таблетках у пациентов с ВАРС в условиях повседневной клинической практики.

Пациенты и методы. В Московском центре рассеянного склероза наблюдаются 14 пациентов с ВАРС, которые с апреля 2018 г. по апрель 2020 г. получили полный двухгодичный курс терапии кладрибином в таблетках. Пациенты приобретали препарат самостоятельно по индивидуальным показаниям. Из этих 14 больных 4 ранее получали высокодозные интерфероны, 2 — глатирамера ацетат, 2 — финголимод; 6 пациентов имели ВАРС с начала заболевания и прежде не принимали ПИТРС. До начала терапии и каждые последующие 6 мес всем пациентам проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, шейного и грудного отделов с контрастным усилением, рентгенографию органов грудной клетки, оценку по Expanded Disability Status Scale (EDSS), клинический анализ крови, оценку субпопуляций лимфоцитов крови, биохимический анализ крови. После годичного и двухгодичного курсов лечения кладрибином в таблетках оценивали уровень лейкоцитов и лимфоцитов, а также субпопуляции лимфоцитов крови.

Результаты. Средняя частота обострений до начала терапии составляла 2,42 в год, т. е. у 14 больных развилось 34 обострения в течение года. За 2 года терапии у 14 больных зарегистрировано только 2 клинических обострения (1 в 1-й год и 1 во 2-й год), средняя частота обострений — 0,1 в год (см. рисунок).

До начала терапии средний балл по EDSS у 14 пациентов составлял 2,3, после 1-го курса — 2,11, после 2-го курса —



Динамика средней частоты обострений в течение года до лечения и на фоне двухгодичной терапии кладрибином в таблетках

2,0. По данным МРТ среднее количество Gd⁺-очагов в год на T1-взвешенных изображениях равнялось 3,12 (всего 78 Gd⁺-очагов), после 2 лет лечения оно уменьшилось до 0,2 (6 Gd⁺-очагов). У 2 больных, имевших клинические обострения, выявлено 3 Gd⁺-очага, еще у 2 пациентов — соответственно 2 и 1 очаг, которые клинически не проявлялись, т. е. отмечалась субклиническая активность. Через 6 мес после 2-го курса лечения ни у одного из 14 пациентов не было Gd⁺-очагов. Таким образом, установлены снижение частоты обострений с 34 до 1 в год (на 98,4%) и значительное уменьшение числа Gd⁺-очагов — с 78 до 6 (на 92,3%). После 2 лет терапии по данным МРТ не выявлено признаков активности РС ни у кого из 14 пациентов.

Не зафиксировано серьезных нежелательных явлений у пациентов, получавших кладрибин в таблетках. Не отмечено повышения частоты инфекционных заболеваний, за исключением 2 случаев острой респираторно-вирусной инфекции. У большинства пациентов после 1-го курса терапии наблюдалось снижение уровня лимфоцитов на треть по сравнению с нижней границей референсных значений, у 2 пациентов определялось уменьшение этого показателя до 0,6 кл. · 10⁶/л. К концу 1-го года лечения уровень лимфоцитов нормализовался у всех пациентов. Сходная картина отмечалась после 2-го курса терапии. Более чем у двух третей пациентов выявлено снижение уровня CD19+ В-лимфоцитов: среднее значение через полгода после начала терапии составило 69,2 кл. · 10⁶/л (при референсном показателе до 100 · 10⁶/л). Анти-В-клеточный эффект зафиксирован даже у пациентов, имевших нормальное абсолютное значение лимфоцитов в клиническом анализе крови. Полученные результаты продемонстрировали эффективность и безопасность кладрибина в таблетках у пациентов с ВАРС.

Обсуждение. После приема кладрибина в таблетках происходит умеренное (на 40–45%) уменьшение количества CD4+ Т-лимфоцитов. В меньшей степени снижается уровень CD8+ Т-лимфоцитов (на 15–30%) и значительно — CD19+ В-лимфоцитов (на 70–90%) [10]. При этом не выявлено существенного изменения количества других клеток иммунной системы, включая моноциты и тромбоциты, что обеспечивает минимальный фармакологический эффект в отношении врожденного иммунитета [6].

Эффективность и безопасность кладрибина в таблетках в кумулятивной дозе 3,5 мг/кг была продемонстрирована в клинических исследованиях CLARITY и CLARITY Extension [11, 12]. В двухлетнее рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CLARITY было включено 1326 пациентов с РРС. К концу 96-й недели терапии ежегодная частота обострений составляла 0,14 у пациентов, получавших кладрибин в кумулятивной дозе 3,5 мг/кг, и 0,33 в группе плацебо (снижение относительно плацебо на 57,6%; $p < 0,001$). Доля пациентов без обострений в группе кладрибина и плацебо составляла 79,7 и 60,9% соответственно ($p < 0,001$). У пациентов, получавших кладри-

бин в дозе 3,5 мг/кг, отмечалось статистически значимое улучшение по показателям МРТ-активности по сравнению с плацебо. У пациентов, принимавших кладрибин, наблюдалось снижение количества Т1-очагов на 86% по сравнению с плацебо. На 73% уменьшилось и количество активных Т2-очагов и на 74% — среднее количество общих новых очагов по сравнению с плацебо ($p < 0,001$ для всех результатов по данным МРТ).

Исследование CLARITY Extension (n=806) представляло собой двухлетнее продолжение исследования CLARITY с целью оценки безопасности кладрибина в таблетках. Случаи лимфопении ≥ 3 -й степени были зарегистрированы во всех группах лечения, в том числе приблизительно у 6% пациентов, получавших плацебо. В группах лечения кладрибин-плацебо (КП) 3,5 или 5,25 мг/кг ни один из пациентов не имел лимфопении 4-й степени. В группе лечения КП 3,5 мг/кг у 5 пациентов отмечалась лимфопения ≥ 3 -й степени, и у всех этих пациентов в продленном периоде количество лимфоцитов восстановилось до 0–1-й степени; среднее время до восстановления составило 41,0 (33,5) день (от 14 до 85 дней). Явная корреляция между частотой инфекционных и паразитарных заболеваний и полученной полной дозой отсутствовала, за исключением частоты инфекции *Herpes zoster*, которая в группе лечения кладрибин-кладрибин (КК) 8,75 мг/кг (4,8%) была выше, чем в других группах: КК 7 мг/кг — 1,1%, КП 3,5 мг/кг — 2,0%, КП 5,25 мг/кг — 1,1% и КП 3,5 мг/кг — 2,0%. Ежегодная частота обострений составляла 0,15 (95% доверительный интервал 0,09–0,21) в группе пациентов (n=98), получивших кумулятивную дозу 3,5 мг/кг в исследовании CLARITY и плацебо в исследовании CLARITY Extension; 75,6% пациентов не имели обострений к 4-му году терапии.

Ретроспективный анализ данных исследования CLARITY [13], основанный на анализе исходов терапии у пациентов, соответствующих определению ВАРС и рандомизированных в группу кладрибина или плацебо, продемонстрировал, что кладрибин снижал риск подтвержденно-го через 6 мес устойчивого прогрессирования инвалидизации у пациентов с высокой активностью заболевания на 82%, при этом снижение этого параметра в общей популяции пациентов с РРС, получавших кладрибин 3,5 мг/кг, составляло 47%. Относительный риск обострений уменьшался на 68% в группе высокой активности заболевания по сравнению с 58% в общей группе пациентов. Таким образом, эффективность кладрибина в таблетках в кумулятивной дозе 3,5 мг/кг у группы пациентов с ВАРС была выше, чем в общей популяции пациентов с РРС.

Заключение. В нашем исследовании показана высокая эффективность кладрибина в таблетках для лечения ВАРС как у ранее не леченных пациентов с РС, так и у пациентов с неоптимальным ответом на ранее использованные курсы ПИТРС. Таким образом, кладрибин в таблетках является препаратом выбора не только при РРС и вторично-прогрессирующем РС с обострениями [14, 15], но и при ВАРС.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis — a review. *Eur J Neurol*. 2019 Jan;26(1):27–40. doi: 10.1111/ene.13819. Epub 2018 Nov 18.
2. Boyko A, Smirnova N, Petrov S, Gusev E. Epidemiology of MS in Russia, a historical review. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders*. 2016;1(1):13.
3. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010 Jul;133(Pt 7):1900–13. doi: 10.1093/brain/awq076. Epub 2010 Apr 27.
4. Diaz C, Zarco L, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 May;30:215–24.

doi: 10.1016/j.msard.2019.01.039.
Epub 2019 Jan 24.

5. Клинические рекомендации по лечению РС в РФ (2020), на утверждении в МЗ РФ. [Clinical practice guidelines for the treatment of MS in Russia (2020), on approval by MOH].

6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мавенклад (кладрибин) таблетки 10 мг, ЛП-006137 от 10.03.2020.

[Instructions for medical use of Mavenclad (cladribine) tablets 10 mg, LP-006137 from 10.03.2020].

7. Karussis D, Petrou P. Immune reconstitution therapy (IRT) in multiple sclerosis: the rationale. *Immunol Res*. 2018 Dec;66(6):642-48. doi: 10.1007/s12026-018-9032-5.

8. Beutler E. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). *Lancet*. 1992 Oct 17;340(8825):952-6. doi: 10.1016/0140-6736(92)92826-2.

9. Leist TP, Vermersch P. The potential role for cladribine in the treatment of multiple sclerosis: clinical experience and development of an oral tablet formulation. *Curr Med Res Opin*. 2007 Nov; 23(11):2667-76. doi: 10.1185/030079907x233142.

10. Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez, et al. Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017 Jun 5;4(4): e360. doi: 10.1212/NXI.0000000000000360. eCollection 2017 Jul.

11. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):416-26. doi: 10.1056/NEJMoa0902533. Epub 2010 Jan 20.

12. Giovannoni G, Sorensen PS, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing — remitting multiple sclerosis: Results from the randomized exten-

sion trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018 Oct;24(12):1594-1604. doi: 10.1177/1352458517727603. Epub 2017 Sep 5.

13. Giovannoni G, Sorensen PS, Cook S, et al. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: a post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2019 May;25(6): 819-27. doi: 10.1177/1352458518771875. Epub 2018 May 2.

14. Warnke C, Leussink VI, Goebels N, et al. Cladribine as a therapeutic option in multiple sclerosis. *Clin Immunol*. 2012 Jan;142(1):68-75. doi: 10.1016/j.clim.2011.05.009. Epub 2011 Jun 1.

15. Boyko AN, Boyko OV. Cladribine tablets' potential role as a key example of selective immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2018 May 3;8:35-44. doi: 10.2147/DNND.S161450. eCollection 2018.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.05.2020/26.06.2020/1.07.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией LLC Merck. Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. 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.

This article has been supported by LLC Merck. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. 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.

Петров С.В. <https://orcid.org/0000-0002-3114-749X>

Бойко О.В. <https://orcid.org/0000-0001-715305617>

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

Симптом центральной вены в дифференциальной диагностике рассеянного склероза

Белов С.Е.¹, Бойко А.Н.^{1,2}

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва

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

Современная диагностика рассеянного склероза (РС) основывается на подтверждении диссеминации патологического процесса в пространстве и времени в соответствии с критериями Мак-Дональда. Несмотря на это, продолжается поиск специфических маркеров заболевания, в том числе выявляемых с помощью методов нейровизуализации, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике РС.

В статье рассматривается новый перспективный диагностический признак РС — симптом центральной вены. Данный симптом представляет собой визуализируемую с помощью специальных режимов магнитно-резонансной томографии (МРТ) паренхиматозную вену, которая локализуется в очаге демиелинизации. Как показывают исследования, симптом центральной вены имеет высокую чувствительность и специфичность в диагностике РС, позволяя дифференцировать его с другими демиелинизирующими, сосудистыми, системными заболеваниями, имеющими сходную МРТ-картину. По данным разных авторов, 40–50% порог перивенулярных поражений позволяет с высокой точностью дифференцировать РС и РС-подобные заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз; симптом центральной вены.

Контакты: Станислав Евгеньевич Белов; staswhite@yandex.ru

Для ссылки: 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

The central vein sign in the differential diagnosis of multiple sclerosis

Belov S.E.¹, Boyko A.N.^{1,2}

¹Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Neuroimmunology, Federal Center for the Brain and Neurotechnologies, Federal Medical

Biological Agency of Russia, Moscow

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

The current diagnosis of multiple sclerosis (MS) is based on confirmation of the disseminated pathological process in space and time in accordance with the McDonald criteria. Despite this, the search continues for specific markers of the disease, including those detected using neuroimaging techniques that have high sensitivity and specificity in the diagnosis of MS.

The paper considers the central vein sign, a new promising diagnostic one of MS. This sign refers to a parenchymal vein visualized in the focus of demyelination, by using special magnetic resonance imaging (MRI) modes. Studies show that the central vein sign has high sensitivity and specificity in the diagnosis of MS, allowing it to be differentiated from other demyelinating, vascular, and systemic diseases that have an MRI pattern similar to that of MS. According to various authors, a threshold of 40–50% perivenular lesions allows MS and MS-like diseases to be differentiated with high accuracy.

Key words: multiple sclerosis, central vein sign.

Contact: Stanislav Evgenyevich Belov; staswhite@yandex.ru

For reference: Belov SE, Boyko AN. The central vein sign in the differential diagnosis of multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(Suppl. 1):29–32. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-29-32

Диагностика рассеянного склероза (РС) основывается на подтверждении диссеминации патологического процесса в пространстве и времени, согласно критериям Мак-Дональда [1], а морфологической основой данного заболевания является очаговая или диффузная демиелинизация в ЦНС. Важную роль при установлении диагноза РС играют визуализация, интерпретация и дифференциальная диагностика очагов демиелинизации в ЦНС.

Еще в XIX в. морфологические исследования мозга при РС позволили выявить наличие вены в бляшке [2], что было подтверждено в 2000 г. [3] при применении Т2-взвешенных изображений с последующей МР-венографией. В послед-

ние 10–15 лет благодаря появлению высокопольных томографов (7 Т) удалось определить *in vivo* очаг демиелинизации при РС, локализующийся вокруг паренхиматозной вены [4].

Симптом центральной вены, выявляемый при магнитно-резонансной томографии (МРТ), и его значение в дифференциальной диагностике РС

Симптом центральной вены определяется при МРТ с помощью SWI-последовательностей (susceptibility-weighted images), в частности Т2*, которые чувствительны к парамагнетикам (дезоксигемоглобин, железо) и позволяют фикси-

ровать искажения магнитного поля [5]. SWI-режим помогает увидеть сосуд в очаге повреждения белого вещества; наблюдающаяся при этом гипоинтенсивность связана с наличием дезоксигемоглобина в центральной вене. Вокруг вены формируются аутоиммунное воспаление и очаг демиелинизации (бляшка) [6]. По некоторым данным, результаты диагностики могут в большой степени зависеть от типа используемой SWI-последовательности [7]. Поскольку усложненные SWI-режимы малодоступны в рутинной практике, а анализ полученных изображений исследователем требует длительного времени, в некоторых работах продемонстрирована возможность машинной обработки снимков и выявления симптома центральной вены [8, 9].

Первоначально МРТ-визуализация симптома центральной вены проводилась на томографах с напряженностью поля 7 Т, но, как показано в ряде работ [10], использование более доступных томографов (3 Т) в сочетании со SWI-режимами (FLAIR*, T2*) может давать хорошие результаты.

После публикации в 2008 г. статьи Е.С. Tallantyre и соавт. [4] появились исследования, в том числе приведенные в данном обзоре, демонстрирующие чувствительность симптома центральной вены для диагностики РС, а также его дифференциальной диагностики с другими демиелинизирующими процессами. Хотя эти работы немногочисленны и в них участвовали небольшие группы пациентов, они показали перспективность данного симптома как возможного биомаркера РС.

Можно выделить два основных направления исследований в данной области: 1) выявление симптома центральной вены при РС и сравнение полученных данных с таковыми при РС-подобных заболеваниях (прочих демиелинизирующих, сосудистых, аутоиммунных), которые имеют схожую МРТ-картину при рутинном обследовании; 2) определение доли очагов с симптомом центральной вены (в разных исследованиях порог колеблется от 40 до 50%) или минимального количества таких очагов для повышения чувствительности и специфичности метода [11].

Обзор исследований, посвященных данной теме

Е.С. Tallantyre и соавт. [12] оценивали очаги с наличием центральной вены у пациентов с РС и без РС на томографе 7 Т. При этом оказалось, что в режиме T2* у пациентов с РС количество таких очагов превышает 40%, а у пациентов без РС оно составляет менее 40% — так называемое правило 40%.

Н. Mistry и соавт. [13] при обследовании 29 пациентов с помощью МРТ (напряженность поля 7 Т) установили окончательный диагноз РС в 22 случаях. У пациентов с РС при выбранном диагностическом пороге в 40% диапазон перивенулярных поражений достигал 70–100%, а у пациентов с другими заболеваниями — 9–33%. Р. Maggi и соавт. [14] сравнивали две группы больных: с ремиттирующим РС (РРС, n=52) и с воспалительными васкулопатиями ЦНС: болезнью Бехчета, антифосфолипидным синдромом (АФС), системной красной волчанкой (СКВ), синдромом Шёгрена, первичным васкулитом ЦНС (n=31). Использовалась МРТ в режиме 3D-T2* 3 и 1,5 Т. Исследование показало, что нет значимых различий между томографами 3 и 1,5 Т и что при пороге в 50% перивенулярных очагов РС можно дифференцировать от воспалительных васкулопатий со 100% точностью.

В более позднем исследовании эти же авторы [15] показали, что у 39 пациентов, 27 из которых имели РС и 12 — РС-подобные заболевания (СКВ, саркоидоз, синдром Сусака, оптиконейромиелит, мигрень, синдром Шёгрена, спастическая параплегия), 40% порог перивенулярных очагов на МРТ в режиме 3T-FLAIR* ассоциировался с 97% точностью и 96% позитивной / 100% негативной прогностической ценностью в отношении РС. Т. Sampson и соавт. [16] провели МРТ-исследование (3 Т, T2*-режим) 35 пациентов (25 с РРС и 10 с болезнью мелких сосудов — БМС). При пороге перивенулярных поражений в 45% чувствительность метода в диагностике РС составляла 100%, специфичность — 80%, а при пороге в 60% — соответственно 96 и 90%.

Интересные данные приводят М.А. Clarke и соавт. [17], которые изучили две группы пациентов (n=35): с симптомами, не характерными для РС, но характерной МРТ-картиной; с типичными симптомами, но без МРТ-признаков. С использованием томографа 3 Т на T2*-изображениях порог перивенулярных поражений составил 40,7% (51% при РС и 28% при РС-подобных заболеваниях).

Р. Cortese и соавт. [18] на томографе 3 Т исследовали 18 пациентов с заболеваниями спектра оптиконейромиелита (ЗСОНМ; AqP-4+), 18 с РРС и 25 здоровых лиц. Доля очагов с симптомом центральной вены была выше у пациентов с РС (80% против 32%), при пороге перивенулярных поражений 54% диагноз РС может быть установлен с точностью 94% (чувствительность/специфичность — 90/100%). G. Sparacia и соавт. [19] наблюдали 19 пациентов с РС и 19 с БМС: процент очагов с симптомом центральной вены у больных РС составил 40,9%, у пациентов с БМС — 29,3%.

В крупном мультицентровом исследовании Т. Sinnecker и соавт. [7] участвовало 606 пациентов, у которых проанализировано 4447 очагов; с помощью МРТ (напряженность поля 3 Т) обследовано 487 пациентов: 98 с клинически изолированным синдромом (КИС), 225 с РРС, 13 с ЗСОНМ, 14 с СКВ, 29 с мигренью и кластерной головной болью, 20 с сахарным диабетом и 88 с БМС другой этиологии. При пороге в 35% чувствительность данного метода в диагностике РС составила 68,1%, специфичность — 82,9%. Критерий наличия 3 перивенулярных очагов имел чувствительность и специфичность 61,9 и 89% соответственно.

В систематическом обзоре с метаанализом статей, посвященных оценке диагностического значения симптома центральной вены при РС, С.Н. Suh и соавт. [20] получены следующие данные: порог перивенулярных очагов 45% имеет 97% чувствительность и 99% специфичность, причем в обзор были включены исследования, проводившиеся на томографах 1,5; 3 и 7 Т. В другом обзоре с метаанализом А. Bhandari и соавт. [11] выявлен практически аналогичный порог перивенулярных очагов — 46,4%, но выбрано удобное значение в 45%. Также отмечено, что данный симптом может быть обнаружен на томографах как 3, так и 1,5 Т и что подсчет очагов исследователем более точен, чем компьютерный анализ.

Симптом центральной вены: практические рекомендации

В 2016 г. членами комитета North American Imaging in Multiple Sclerosis (NAIMS) опубликованы практические рекомендации, обобщающие накопленный опыт и мнение экспертов относительно симптома центральной вены [21]. Этот

консенсус вышел после конференции неврологов, радиологов и других специалистов в данной области, на которой обсуждалось пять тем: 1) симптом центральной вены при РС; 2) симптом центральной вены при других неврологических заболеваниях; 3) радиологическая характеристика центральной вены; 4) визуализация центральной вены с помощью МРТ; 5) клиническая оценка симптома центральной вены в диагностике РС. По каждому пункту сформулированы практические рекомендации. Приводим их краткое изложение.

Наличие центральной вены при РС

- Наличие центральной вены в очаге демиелинизации при РС хорошо исследовано и подтверждено морфологическими и нейрорадиологическими методами.

- Наличие центральной вены характерно для всех вариантов течения РС.

- При оценке бляшек с наличием центральной вены имеет значение их локализация: показано преобладание центральной вены в перивентрикулярных очагах и в глубоко расположенных в белом веществе очагах.

- Распределение бляшек с центральной веной в коре, субтенториально и в спинном мозге изучено недостаточно.

- Не стоит недооценивать сопутствующую патологию (например, сосудистую) при подсчете доли повреждений с симптомом центральной вены.

- Перивенозный характер поражения при РС у детей пока не доказан, требуются дальнейшие исследования.

Симптом центральной вены при других неврологических заболеваниях

- МРТ-исследования показали, что по сравнению с больными РС пациенты, страдающие ЗСОНМ (AqP-4+), системными аутоиммунными заболеваниями (синдромом Бехчета, СКВ, АФС), БМС головного мозга, синдромом Суссака, мигренью, имели значимо меньший процент очагов с симптомом центральной вены.

- Процент поражений с симптомом центральной вены при остром рассеянном энцефаломиелите требует уточнения.

Радиологическая характеристика центральной вены

Центральная вена на T2*-изображениях имеет следу-

ющие признаки: выглядит как тонкая гипоинтенсивная линия или маленькое пятнышко; может быть визуализирована как минимум в двух проекциях и как минимум в одной проекции представляет собой тонкую линию; имеет диаметр <2 мм; проходит частично или полностью через очаг; имеет центральную локализацию в очаге (примерно на одинаковом расстоянии от краев) и пересекает границу очага не более чем в двух местах, несмотря на форму очага.

- Критерии исключения для очага: повреждение <3 мм в диаметре на любом плане; сливные очаги; очаг с несколькими разными венами; плохо визуализируемый очаг.

- Поскольку у пациентов без РС количество центральных вен в очагах может превышать 40%, так называемое правило 40% не может применяться ко всем болезням.

Визуализация центральной вены с помощью МРТ

- Изображение вен мозга может быть получено на T2*-изображениях на томографах с любой напряженностью поля (от 1,5 до 7 Т). Хотя T2*-изображения более чувствительны при напряженности поля 7 Т, хороший уровень чувствительности может быть достигнут и на томографах 1,5 и 3 Т.

- Поскольку центральная вена мала, исследование должно проводиться на томографе с самой высокой напряженностью поля, который доступен исследователям.

- Специальные протоколы получения изображения (с SWI и/или контрастированием) требуют дальнейшего изучения.

Клиническая оценка симптома центральной вены в диагностике РС

- Существующие исследования показывают высокую эффективность симптома центральной вены в диагностике РС у пациентов с КИС и атипичным течением.

Заключение

Симптом центральной вены представляется весьма перспективным диагностическим маркером РС. Опубликовано достаточно работ, посвященных диагностическому значению данного признака. Возможность его использования для оценки эффективности лечения требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21.
2. Rae-Grant AD, Wong C, Bernatowicz R, Fox RJ. Observations on the brain vasculature in multiple sclerosis: a historical perspective. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Mar;3(2):156-62. doi: 10.1016/j.msard.2013.08.005. Epub 2013 Dec 19.
3. Tan IL, van Schijndel RA, Pouwels PJ, et al. MR venography of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. Jun-Jul 2000;21(6):1039-42.
4. Tallantyre EC, Brookes MJ, Dixon JE, et al. Demonstrating the perivascular distribution of MS lesions in vivo with 7-Tesla MRI. *Neurology*. 2008 May 27;70(22):2076-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000313377.49555.2e.
5. Clarke MA, Pareto D, Pessini-Ferreira L, et al. Value of 3T Susceptibility-Weighted Imaging in the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Jun;41(6):1001-8. doi: 10.3174/ajnr.A6547. Epub 2020 May 21.
6. Oh J, Sicotte NL. New imaging approaches for precision diagnosis and disease staging of MS? *Mult Scler*. 2020 Apr;26(5):568-75. doi: 10.1177/1352458519871817. Epub 2020 Jan 22.
7. 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 Aug 19;76(12). doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2478. Online ahead of print.
8. 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.
9. Dworkin JD, Sati P, Solomon A, et al. Automated integration of multimodal MRI for the probabilistic detection of the central vein sign in white matter lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Oct;39(10):1806-13. doi: 10.3174/ajnr.A5765. Epub 2018 Sep 13.
10. Sinnecker T, Kuchling J, Dusek P, et al. Ultrahigh field MRI in clinical neuroimmunology: a potential contribution to improved diagnostics and personalised disease management. *EPMA J*. 2015 Aug 27;6(1):16. doi: 10.1186/s13167-015-0038-y. eCollection 2015.
11. Bhandari A, Xiang H, Lechner-Scott J, Agzarian M. Central vein sign for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis.

- Clin Radiol.* 2020 Jun;75(6):479.e9-479.e15. doi: 10.1016/j.crad.2020.01.011. Epub 2020 Mar 3.
12. Tallantyre EC, Dixon JE, Donaldson I, et al. Ultra-high-field imaging distinguishes MS lesions from asymptomatic white matter lesions. *Neurology*. 2011 Feb 8;76(6):534-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820b7630.
13. Mistry N, Dixon J, Tallantyre E, et al. Central veins in brain lesions visualized with high-field magnetic resonance imaging: a pathologically specific diagnostic biomarker for inflammatory demyelination in the brain. *JAMA Neurol.* 2013 May;70(5):623-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.1405.
14. Maggi P, Absinta M, Grammatico M, et al. Central vein sign differentiates Multiple Sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies. *Ann Neurol.* 2018 Feb;83(2):283-94. doi: 10.1002/ana.25146. Epub 2018 Feb 15.
15. Maggi P, Absinta M, Sati P, et al. The «central vein sign» in patients with diagnostic «red flags» for multiple sclerosis: A prospective multicenter 3T study. *Mult Scler.* 2020 Apr;26(4):421-32. doi: 10.1177/1352458519876031. Epub 2019 Sep 19.
16. Champion T, Smith RJP, Altmann DR, et al. FLAIR* to visualize veins in white matter lesions: A new tool for the diagnosis of multiple sclerosis? *Eur Radiol.* 2017 Oct;27(10):4257-63. doi: 10.1007/s00330-017-4822-z. Epub 2017 Apr 13.
17. Clarke MA, Samaraweera AP, Falah Y, et al. Single Test to ARrive at Multiple Sclerosis (STAR-MS) diagnosis: A prospective pilot study assessing the accuracy of the central vein sign in predicting multiple sclerosis in cases of diagnostic uncertainty. *Mult Scler.* 2020 Apr;26(4):433-41. doi: 10.1177/1352458519882282. Epub 2019 Oct 31.
18. Cortese R, Magnollay 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.
19. Sparacia G, Agnello F, Gambino A, et al. Multiple sclerosis: High prevalence of the 'central vein' sign in white matter lesions on susceptibility-weighted images. *Neuroradiol J.* 2018 Aug;31(4):356-61. doi: 10.1177/1971400918763577. Epub 2018 Mar 22.
20. Suh CH, Kim SJ, Jung SC, et al. The «Central Vein Sign» on T2*-weighted Images as a Diagnostic Tool in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis using Individual Patient Data. *Sci Rep.* 2019 Dec 3;9(1):18188. doi: 10.1038/s41598-019-54583-3.
21. Sati P, Oh J, Constable RT, et al. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. *Nat Rev Neurol.* 2016 Dec;12(12):714-22. doi: 10.1038/nrneurol.2016.166. Epub 2016 Nov 11.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
18.05.2020/26.06.2020/1.07.2020

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.

Белов С.Е.: <https://orcid.org/0000-0002-4373-2215>
Бойко А.Н.: <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Информативность нейропсихологических тестов при рассеянном склерозе

Кабаева А.Р.¹, Бойко А.Н.^{1,2}

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва

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

Когнитивные нарушения (КН) встречаются у 43–70% пациентов с рассеянным склерозом (РС) как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. Когнитивный дефицит ведет к потере трудоспособности независимо от физического состояния пациента, а также коррелирует с более низким качеством жизни. Для оценки нейропсихологического статуса пациентов с РС применяется ряд тестов и батарей, обладающих хорошими психометрическими показателями. Однако остаются актуальными валидация и активное внедрение в клиническую практику новых или уже имеющихся нейропсихологических методик. Своевременная диагностика КН позволит определить верную тактику ведения пациентов с РС, а также контролировать эффективность лечения.

Ключевые слова: рассеянный склероз; когнитивные нарушения; нейропсихологические тесты.

Контакты: Анастасия Романовна Кабаева; kabaeva.anastasia@gmail.com

Для ссылки: Кабаева АР, Бойко АН. Информативность нейропсихологических тестов при рассеянном склерозе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(Прил. 1):33–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-33-37

Informative value of neuropsychological tests for multiple sclerosis

Kabaeva A.R.¹, Boyko A.N.^{1,2}

¹Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Neuroimmunology, Federal Center for the Brain and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow

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

Cognitive impairment (CI) occurs in 43–70% of patients with multiple sclerosis (MS) at both early and late stages of the disease. Cognitive deficit leads to disability regardless of the patient's physical condition and correlates with lower quality of life. A number of tests and batteries with good psychometric measures are used to assess the neuropsychological status of patients with MS. However, the validation and active clinical introduction of new or already existing neuropsychological tests remain relevant. Timely diagnosis of CI will be able to define the correct tactics of managing patients with MS and to monitor the efficiency of treatment.

Keywords: multiple sclerosis; cognitive impairment; neuropsychological tests.

Contact: Anastasia Romanovna Kabaeva; kabaeva.anastasia@gmail.com

For reference: Kabaeva AR, Boyko AN. Informative value of neuropsychological tests for multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(Suppl. 1):33–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-33-37

Согласно современным представлениям, рассеянный склероз (РС) — иммунологически опосредованное демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание ЦНС. РС является ведущей причиной инвалидизации нетравматического генеза у лиц среднего возраста [1].

Долгое время когнитивные нарушения (КН) рассматривались как редкий симптом РС, частота которого составляет около 5% [2]. Однако после публикации первых крупных исследований S.M. Rao и соавт. [3], S.M. Rao [4], посвященных оценке когнитивных функций при РС, данная проблема приобрела особую актуальность. Стало ясно, что КН широко распространены при РС и встречаются в 43–70% случаев как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания [3, 5–7]. Более того, установлено, что когнитивный дефицит ведет к потере трудоспособности независимо от физического состояния пациента, а также коррелирует с более низким качеством жизни [8, 9].

Примерно треть пациентов не ощущают трудностей когнитивного характера [10]. Напротив, наличие жалоб в

отсутствие объективных нарушений (так называемые субъективные КН), обычно связано с депрессией [11]. В связи с этим в настоящее время настоятельно рекомендуется оценивать когнитивные функции у пациентов с РС, особенно из группы риска по клинико-демографическим и нейровизуализационным данным [12].

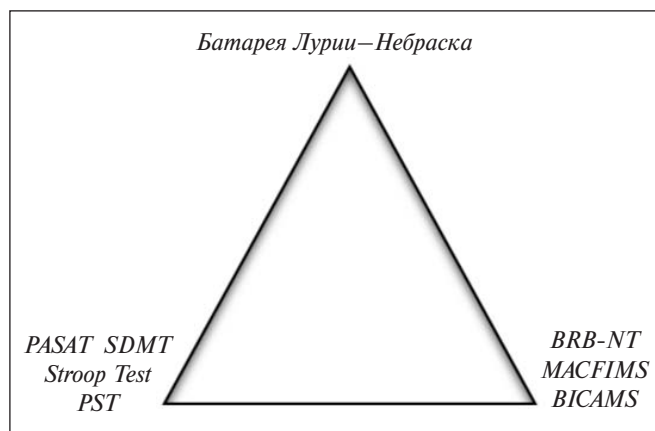
Поскольку многие предложенные инструменты диагностики КН требуют длительного времени и специально обученного персонала, сохраняется проблема гиподиагностики КН при РС [13]. Поэтому актуальным является внедрение универсального метода определения КН у пациентов с РС в повседневной практике.

Оценка когнитивных функций

Такие стандартные методики, как Mini-mental State Examination (MMSE) и тест запоминания трех слов, в настоящее время считаются нечувствительными для оценки КН при РС, так как не учитывают особенности нейропсихологического профиля пациентов этой группы [14]. Когнитив-

ный дефицит при РС характеризуется снижением скорости обработки информации, нарушениями произвольного внимания, заучивания и эпизодической памяти, а также исполнительных функций [15–20]. Наиболее частыми симптомами являются снижение скорости обработки информации и нарушение исполнительных функций, в то время как интеллект и речь обычно не страдают [21].

В первых работах для оценки нейропсихологического статуса у пациентов с РС нередко использовалась нейропсихологическая батарея Лурии–Небраска (Luria–Nebraska Neuropsychological Battery), валидированная для пациентов с поражением лобных долей [22, 23]. Батарея включает тесты, оценивающие праксис, экспрессивную и импрессивную речь, память, зрительно-пространственный гнозис, счет, интеллект [24]. Время проведения тестирования — от 2 до 3 ч. Несмотря на высокую информативность, данная методика дает скорее описательную характеристику когнитивного дефицита, а ее основными недостатками являются отсутствие стандартизации и трудности количественной оценки результатов [25]. Также были получены противоречивые данные относительно надежности теста [26, 27].



Нейропсихологические методики оценки когнитивных функций у пациентов с РС

Значительные усилия были направлены на поиск психометрически обоснованных методик для оценки когнитивных функций при РС, в первую очередь скорости обработки информации и памяти, наиболее подверженных нарушениям у таких пациентов.

Для изучения когнитивного статуса широко применяется тест Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT), который является частью Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) [28, 29]. С его помощью оценивают скорость обработки информации, внимание и оперативную память. Время на проведение теста — 15 мин. Он отличается высокой надежностью и рекомендован для использования как в клинической практике, так и в исследованиях [30]. Однако PASAT имеет ряд ограничений: требуются подготовленный специалист, наличие устройства для воспроизведения записи. Тест может быть негативно воспринят пациентом из-за сложности, не исключена возможность эффекта обучаемости [31, 32].

С целью оценки скорости обработки информации, оперативной памяти и внимания у пациентов с РС также применяется устная версия Symbol Digit Modalities Test

(SDMT), которая занимает не более 5 мин [33, 34]. Чувствительность теста составляет 82%, а специфичность — 60% [35]. Данная методика имеет высокую воспроизводимость и ограниченную возможность обучаемости, поэтому некоторые исследователи рекомендуют ее для скрининга в условиях ограниченного времени [35–37]. По данным метаанализа, SDMT имеет наилучшую корреляцию с изменениями, выявленными при магнитно-резонансной томографии [38]. Результаты теста коррелируют с работоспособностью пациентов в настоящий момент и позволяют спрогнозировать ее сохранность в будущем [39, 40].

Для выявления КН у пациентов с РС используется тест Струпа (Stroop Test). С его помощью оценивают устойчивость внимания и некоторые исполнительные функции: способность выделять нужную информацию и подавлять автоматический ответ при выполнении задачи с противоречивыми стимулами [41]. На проведение теста требуется около 5 мин. Он отличается высокой устойчивостью результатов [42]. Тест Струпа активно применяется в качестве интерференции при оценке выполнения пациентами двойных задач, например при постурально-когнитивной интерференции [43].

Двухминутный скрининговый тест Processing Speed Test (PST) разработан для оптимизации оценки когнитивных функций. Этот тест пациент проходит самостоятельно с использованием планшета [44]. При сравнении с устным вариантом SDMT, положенным в основу данной методики, PST показал высокую устойчивость результатов и превосходил SDMT по корреляции с данными нейровизуализации [44].

Батареи когнитивных тестов

Для более подробной оценки нейропсихологического статуса при РС был предложен ряд батарей когнитивных тестов (см. таблицу). К наиболее часто используемым методикам относятся: Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-NT), Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) и Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) [32].

BRB-NT включает тестирование внимания, скорости обработки информации, беглости речи, исполнительных функций, слухоречевой и зрительной памяти (непосредственное и отсроченное воспроизведение) [45]. Чувствительность батареи составляет 67–81%, специфичность — 85–94%, при этом степень надежности большинства включенных тестов высокая [45, 46]. Эффект обучаемости при повторном выполнении тестов был незначительным [46]. Оценка исполнительных функций в данной батарее может быть лишь косвенно проведена с помощью Controlled Oral Word Association Tests (COWAT), поэтому методику часто дополняют тестом Струпа [47]. Несмотря на хорошие психометрические показатели, применение BRB-NT в клинической практике ограничено его большой продолжительностью (до 40–45 мин) и необходимостью привлечения опытных нейропсихологов для его проведения и оценки результатов [48].

MACFIMS — валидированная 90-минутная батарея, которая включает 7 тестов, оценивающих оперативную память, внимание, зрительно-пространственный гнозис, исполнительные функции, зрительную и слухоречевую память [21, 49]. Тесты, используемые в данной методике, име-

Сравнение информативности батарей нейропсихологических тестов

Когнитивные функции	BRB-NT (45 мин)	MACFIMS (90 мин)	BICAMS (15 мин)
Внимание, скорость обработки информации, оперативная память	SDMT PASAT	SDMT PASAT	SDMT
Зрительная память	10/36 Spatial Recall Test	BVMTR	BVMTR
Слухоречевая память	SRT	CVLT-II	CVLT-II
Исполнительные функции	COWAT	D-KEFS COWAT	
Беглость речи	COWAT	COWAT	
Зрительно-пространственный гнозис		JLO	

Примечание. SRT – Selective Reminding Test; D-KEFS – Delis-Kaplan Executive Function System; JLO – Judgment of Line Orientation Test.

ют высокую надежность, однако их широкое внедрение ограничено длительностью проведения [50].

В 2012 г. была предложена новая батарея тестов для рутинного использования в клинической практике и исследованиях – Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS), которая состоит из трех частей: Symbol Digit Modalities Test (SDMT), California Verbal Learning Test-II (CVLT-II) и Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMTR) [34]. Таким образом, батарея оценивает скоростные характеристики познавательной деятельности, слухоречевую и зрительную память. Время проведения тестирования – не более 15 мин [34, 51]. Важной задачей BICAMS является содействие международному использованию [51]. Для достижения этой цели в настоящее время проводится множество валидационных исследований в соответствии с опубликованными стандартами их проведения [51, 52]. Данный метод позволяет прогнозировать повседневную активность пациентов [53]. Более того, батарея BICAMS может быть использована в качестве мониторинга когнитивных функций у пациентов, получающих препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС) [54]. SDMT и BVMTR имеют хорошую устойчивость ре-

зультатов, однако степень надежности CVLT-II низкая [55]. BICAMS по сравнению с сокращенной версией MACFIMS имеет преимущество в чувствительности (81% против 72%), в то время как методика MACFIMS оказалась более специфичной (87% против 72%) [56].

Заключение

Таким образом, КН являются частым симптомом РС и значительно влияют на качество жизни пациентов. Когнитивный дефицит должен быть выявлен как можно раньше, что позволит начать необходимое лечение и реабилитацию даже при отсутствии двигательных нарушений. Терапия КН остается дискутируемым вопросом, при этом в метаанализе получены статистически значимые данные, подтверждающие, что ПИТРС улучшают когнитивные функции при ремиттирующем РС [57].

Остаются актуальными валидация и активное внедрение в клиническую практику новых или уже существующих нейропсихологических методик. Появление универсального теста для оценки когнитивных функций позволит отбирать пациентов, нуждающихся в назначении ПИТРС, а также контролировать эффективность лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010 May;9(5):520-32. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8.
- Benedict RHB, DeLuca J, Enzinger C, et al. Neuropsychology of Multiple Sclerosis: Looking Back and Moving Forward. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017 Oct;23(9-10):832-42. doi: 10.1017/S1355617717000959.
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991 May;41(5):685-91. doi:10.1212/wnl.41.5.685.
- Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 1995 Jun;8(3):216-20. doi: 10.1097/00019052-199506000-00010.
- Pelosi L, Geesken JM, Holly M, et al. Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain*. 1997 Nov;120(Pt 11):2039-58. doi: 10.1093/brain/120.11.2039.
- Chiaravallotti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008 Dec;7(12):1139-51. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70259-X.
- Nourbakhsh B, Nunan-Saah J, Maghzi AH, et al. Longitudinal associations between MRI and cognitive changes in very early MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Jan;5:47-52. doi: 10.1016/j.msard.2015.10.010. Epub 2015 Oct 26.
- Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2011 Jun;24(3):244-9. doi: 10.1097/WCO.0b013e328346a43b.
- Campbell J, Rashid W, Cercignani M, Langdon D. Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgrad Med J*. 2017 Mar;93(1097):143-147. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134071. Epub 2016 Aug 10.
- Sherman TE, Rapport LJ, Ryan KA. Awareness of deficit in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2008 Apr;30(3):301-11. doi: 10.1080/13803390701380617. Epub 2007 Jul 12.
- Kinsinger SW, Lattie E, Mohr DC. Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology*. 2010 Sep;24(5):573-80. doi: 10.1037/a0019222.
- Borghesi M, Cavallo M, Carletto S, et al. Presence and significant determinants of cognitive impairment in a large sample of patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2013 Jul 29;8(7):e69820. doi: 10.1371/journal.pone.0069820. Print 2013.
- Patti F. Treatment of cognitive impairment

- in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012 Nov;21(11):1679-99. doi: 10.1517/13543784.2012.716036. Epub 2012 Aug 9.
14. Kalb R, Beier M, Benedict RH, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*. 2018 Nov;24(13):1665-1680. doi: 10.1177/1352458518803785. Epub 2018 Oct 10.
15. Rao SM, St Aubin-Faubert P, Leo GJ. Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1989 Aug;11(4):471-7. doi: 10.1080/01688638908400907.
16. Lengenfelder J, Bryant D, Diamond BJ, et al. Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006 Apr;21(3):229-38. doi: 10.1016/j.acn.2005.12.001. Epub 2006 Mar 27.
17. Rao SM, Grafman J, DiGiulio D, et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology*. 1993; 7(3):364-74. doi: 10.1037/0894-4105.7.3.364
18. DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ, et al. Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998 Jun;20(3): 376-90. doi: 10.1076/j.cen.20.3.376.819.
19. Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA. Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1989 Oct;46(10):1113-9. doi: 10.1001/archneur.1989.00520460103020.
20. Drew M, Tippett LJ, Starkey NJ, Isler RB. Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with multiple sclerosis from New Zealand: a descriptive study. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008 Jan;23(1): 1-19. doi: 10.1016/j.acn.2007.09.005. Epub 2007 Nov 5.
21. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc*. 2006 Jul;12(4):549-58. doi: 10.1017/s1355617706060723.
22. Cutajar R, Ferriani E, Scandellari C, et al. Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients. *J Neurovirol*. 2000 May;6 Suppl 2:S186-90.
23. Mendozzi L, Pugnetti L, Saccani M, Motta A. Frontal lobe dysfunction in multiple sclerosis as assessed by means of Lurian tasks: effect of age at onset. *J Neurol Sci*. 1993 Apr; 115 Suppl:S42-50. doi: 10.1016/0022-510x(93) 90208-g.
24. Golden CJ, Ariel RN, Moses JA Jr, et al. Analytic techniques in the interpretation of the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery. *J Consult Clin Psychol*. 1982 Feb;50(1):40-8. doi: 10.1037//0022-006x.50.1.40.
25. Goldstein G, Hersen M. Handbook of Psychological Assessment. 3rd ed. New York: Pergamon-Elsevier; 2000.
26. Golden CJ, Berg RA, Graber B. Test-retest reliability of the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery in stable, chronically impaired patients. *J Consult Clin Psychol*. 1982 Jun;50(3):452-4. doi: 10.1037//0022-006x.50.3.452.
27. Moses JA Jr, Johnson GL, Lewis GP. Reliability analyses of the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery summary, localization, and factor scales. *Int J Neurosci*. 1983 Jul; 20(1-2):149-54. doi: 10.3109/002074583089 86568.
28. Rosti E, Härmäläinen P, Koivisto K, Hokkanen L. PASAT in detecting cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Appl Neuropsychol*. 2007;14(2):101-12. doi: 10.1080/09084280701319938.
29. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler*. 1999 Aug;5(4):244-50. doi: 10.1177/1352458 59900500409.
30. Nikraves M, Jafari Z, Mehrpour M, et al. The paced auditory serial addition test for working memory assessment: Psychometric properties. *Med J Islam Repub Iran*. 2017 Sep 11;31:61. doi: 10.14196/mjiri.31.61. eCollection 2017.
31. Aupperle RL, Beatty WW, Shelton F de N, Gontkovsky ST. Three screening batteries to detect cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2002;8(5):382-9. <https://doi.org/10.1191/1352458502ms832oa>
32. Amato MP, Morra VB, Falautano M, et al. Cognitive assessment in multiple sclerosis-an Italian consensus. *Neurol Sci*. 2018 Aug;39(8): 1317-24. doi: 10.1007/s10072-018-3427-x. Epub 2018 May 15.
33. Smith A. Symbol digit modalities test (SDMT) manual (revised). Los Angeles: Western Psychological Services; 1982.
34. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler*. 2012 Jun;18(6):891-8. doi: 10.1177/1352458511431076. Epub 2011 Dec 21.
35. Parmenter BA, Weinstock-Guttman B, Garg N, et al. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test. *Mult Scler*. 2007 Jan; 13(1):52-7. doi: 10.1177/1352458506070750.
36. Drake AS, Weinstock-Guttman B, Morrow SA, et al. Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. *Mult Scler*. 2010 Feb;16(2):228-37. doi: 10.1177/135245850 9354552. Epub 2009 Dec 22.
37. Benedict RH, Duquin JA, Jurgensen S, et al. Repeated assessment of neuropsychological deficits in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test and the MS Neuropsychological Screening Questionnaire. *Mult Scler*. 2008 Aug;14(7):940-6. doi: 10.1177/ 1352458508090923. Epub 2008 Jun 23.
38. Rao SM, Martin AL, Huelin R, et al. Correlations between MRI and Information Processing Speed in MS: A Meta-Analysis. *Mult Scler Int*. 2014;2014:975803. doi: 10.1155/ 2014/975803. Epub 2014 Mar 25.
39. Einarsson U, Gottberg K, von Koch L, et al. Cognitive and motor function in people with multiple sclerosis in Stockholm County. *Mult Scler*. 2006 Jun;12(3):340-53. doi: 10.1191/135248506ms1259oa.
40. Morrow SA, Drake A, Zivadinov R, et al. Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: clinically meaningful cognitive decline. *Clin Neuropsychol*. 2010 Oct;24(7): 1131-45. doi: 10.1080/13854046.2010.511272. Epub 2010 Sep 8.
41. Kane MJ, Engle RW. Working-memory capacity and the control of attention: the contributions of goal neglect, response competition, and task set to Stroop interference. *J Exp Psychol Gen*. 2003 Mar;132(1):47-70. doi: 10.1037/0096-3445.132.1.47.
42. Spreen O, Strauss E. A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998.
43. Chamard Witkowski L, Mallet M, Belanger M, et al. Cognitive-Postural Interference in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2019 Aug 23;10:913. doi: 10.3389/fneur.2019. 00913. eCollection 2019.
44. Rao SM, Losinski G, Mourany L, et al. Processing speed test: Validation of a self-administered, iPad®-based tool for screening cognitive dysfunction in a clinic setting. *Mult Scler*. 2017 Dec;23(14):1929-1937. doi: 10.1177/ 1352458516688955. Epub 2017 Jan 12.
45. Rao SM. A manual for the brief repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis. Milwaukee: Medical College of Wisconsin; 1990.
46. Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, et al; TuSCIMS Study Group. Reliability, practice effects, and change indices for Rao's Brief Repeatable Battery. *Mult Scler*. 2010 May;16(5): 611-7. doi: 10.1177/1352458510362818. Epub 2010 Mar 5.
47. Korakas N, Tsolaki M. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Review of Neuropsychological Assessments. *Cogn Behav Neurol*. 2016 Jun;29(2):55-67. doi: 10.1097/ WNN.0000000000000097.
48. Niccolai C, Portaccio E, Goretti B, et al. A comparison of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis and the brief repeatable battery in multiple sclerosis patients. *BMC Neurol*. 2015 Oct 15;15:204. doi: 10.1186/s12883-015-0460-8.
49. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol*. 2002 Aug;16(3):381-97. doi: 10.1076/cln.16.3.381.13859.
50. Becker H, Stuifbergen A, Morrison J. Promising New Approaches to Assess Cognitive Functioning in People with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. Summer 2012;14(2):71-6. doi: 10.7224/1537-2073-14.2.71.
51. Benedict RH, Amato MP, Boringa J, et al.

- Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol.* 2012 Jul 16;12:55. doi: 10.1186/1471-2377-12-55.
52. Corfield F, Langdon D. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Neurol Ther.* 2018 Dec;7(2): 287-306. doi: 10.1007/s40120-018-0102-3. Epub 2018 Jun 19.
53. Goverover Y, Chiaravalloti N, DeLuca J. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) and performance of everyday life tasks: Actual Reality. *Mult Scler.* 2016 Apr;22(4):544-50. doi: 10.1177/1352458515593637. Epub 2015 Jul 10.
54. Cinar BP, Kösehasanogullari G, Yigit P, Ozakbas S. Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with first-line disease-modifying therapy: a multi-center, controlled study using the BICAMS battery. *Neurol Sci.* 2017 Feb;38(2):337-42. doi: 10.1007/s10072-016-2775-7. Epub 2016 Nov 24.
55. Alioto AG, Kramer JH, Borish S, et al. Long-term test-retest reliability of the California Verbal Learning Test – second edition. *Clin Neuropsychol.* 2017 Nov;31(8): 1449-58. doi: 10.1080/13854046.2017.1310300. Epub 2017 Apr 7.
56. Gromisch ES, Portnoy JG, Foley FW. Comparison of the abbreviated minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (aMACFIMS) and the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *J Neurol Sci.* 2018 May 15;388: 70-5. doi: 10.1016/j.jns.2018.03.012. Epub 2018 Mar 7.
57. Landmeyer NC, Bü rkner 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.00000000000009522. Epub 2020 May 19.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.05.2020/20.06.2020/1.07.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа подготовлена в рамках гранта Российского фонда фундаментальных исследований №20-015-00073. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The work has been prepared under Russian Foundation for Basic Research Grant №20-015-00073. 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>

Кабаева А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-0982-8520>

Реабилитация пациентов с рассеянным склерозом с точки зрения доказательной медицины: методы оцифровки результатов

Рябов С.А.¹, Бойко А.Н.^{1,2}

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва

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

В последние годы опубликован ряд клинических исследований, обзоров и метаанализов, показывающих эффективность реабилитации у пациентов с рассеянным склерозом (РС). Необходимо изучение доказательной базы различных методов реабилитации, хорошо зарекомендовавших себя в комплексном лечении другой неврологической патологии. В то же время простой перенос этих методов в практику ведения пациентов с РС может не только не улучшить, а даже ухудшить их состояние. Важной задачей является анализ методов оценки эффективности физической реабилитации, которые в ряде случаев не лишены недостатков. Благодаря современным технологиям появляются методы более точного, наглядного и информативного анализа в виде цифровых показателей, использование которых позволяет максимально объективно оценить эффективность реабилитационных мероприятий до и после их проведения, что необходимо для стандартизации алгоритмов реабилитации пациентов с РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; реабилитация; методы оцифровки результатов; доказательная медицина.

Контакты: Сергей Андреевич Рябов; sergey.3r@yandex.ru

Для ссылки: Рябов СА, Бойко АН. Реабилитация пациентов с рассеянным склерозом с точки зрения доказательной медицины: методы оцифровки результатов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(Прил. 1):38–43.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-38-43

Rehabilitation of patients with multiple sclerosis in terms of evidence-based medicine: techniques for digitizing the results

Ryabov S.A.¹, Boyko A.N.^{1,2}

¹Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Neuroimmunology, Federal Center for the Brain and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow

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

A number of clinical trials, reviews, and meta-analyses have been recently published, which show the effectiveness of rehabilitation in patients with multiple sclerosis (MS). It is necessary to investigate the evidence basis of various rehabilitation methods that have proven to be effective in the combination treatment of other neurological diseases. At the same time, the simple transfer of these methods to the practice of managing patients with MS may not only improve, but even worsen their condition. An important task is to analyze methods for evaluating the effectiveness of physical rehabilitation, which in some cases are not without drawbacks. Owing to up-to-date technologies, there are more accurate, clear, and informative analysis methods as numerical values, the use of which can most objectively evaluate the effectiveness of rehabilitation measures before and after their implementation, which is necessary to standardize rehabilitation algorithms in patients with MS.

Keywords: multiple sclerosis; rehabilitation; results digitizing techniques; evidence-based medicine.

Contact: Sergey Andreevich Ryabov; sergey.3r@yandex.ru

For reference: Ryabov SA, Boyko AN. Rehabilitation of patients with multiple sclerosis in terms of evidence-based medicine: techniques for digitizing the results. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(Suppl. 1):38–43.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-38-43

Рассеянный склероз (РС) — аутоиммунное воспалительное демиелинизирующее заболевание ЦНС, которое является одной из основных неврологических причин нарастающей инвалидизации у лиц молодого трудоспособного возраста [1]. В комплекс медико-социальной помощи при РС обязательно включается нейрореабилитация.

Для создания алгоритмов комплексной реабилитации при РС важно учитывать особенности клинической картины заболевания: ремиттирующее или прогрессирующее течение, псевдообострения (лабильность симптомов в зави-

симости от перегревания, депрессии, физического и психического стресса), хроническая усталость, когнитивные нарушения, разнообразные расстройства функции тазовых органов, побочные эффекты иммуномодулирующей и иммуносупрессивной терапии. Все эти факторы значительно влияют на результаты реабилитационных мероприятий и приверженность им пациентов. Например, в исследовании R.M. Smith и соавт. [2] более 40% пациентов с РС отметили нарастание степени распространенности и/или выраженности нарушений чувствительности во время упражнений на

выносливость. Также сообщалось о повышении утомляемости, нарушении зрения, снижении физической функции во время физических упражнений. Это своеобразное проявление феномена Утхоффа часто приводит к тому, что пациенты отказываются от продолжения тренировок. У 85% пациентов ухудшение чувствительности после физических упражнений сохранялось до 30 мин, в редких случаях — до 3 ч, что не расценивалось как обострение.

В настоящем обзоре рассмотрены доказательная база, методы воздействия на отдельные симптомы, а также методы объективной оценки и оцифровки результатов физической реабилитации у пациентов с РС.

Доказательная база

Прежде чем приступить к оценке эффективности реабилитационных мероприятий при РС, нужно определить их безопасность для пациентов и сроки начала. В систематическом обзоре L.A. Pilutti и соавт. [3] сделан вывод, что физические упражнения не увеличивают риск обострения. Авторы другого тематического обзора обращают внимание на возможное существование «окна возможностей» не только для препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), но и для начала физической реабилитации, которая сейчас слишком отсрочена и рассматривается в основном как симптоматическое лечение, что значительно снижает ее нейропротективный эффект [4].

На сегодняшний день крупнейшим научным обзором по реабилитации РС остается Кокрановский обзор [5], опубликованный в 2019 г., авторы которого подразделили результаты исследований по качеству доказательности. *Низкое качество доказательности:* лечебная физкультура улучшает равновесие; тренировки на вибрационной платформе улучшают любые функциональные результаты (равновесие, ходьбу, работу мышц) или качество жизни; специальные программы терапии уменьшают спастичность при РС; программы междисциплинарной реабилитации (амбулаторные и домашние) могут обеспечить кратковременное улучшение симптомов; телереабилитация способна уменьшить симптомы (усталость, боль, бессонница) и вероятность кратковременного ухудшения состояния. *Умеренное качество доказательности:* физические упражнения и нагрузки улучшают функциональные результаты (подвижность, мышечная сила, усталость) и качество жизни; лечебная физкультура оказывает позитивное действие на психологические симптомы (например, настроение) и качество жизни.

В 2019 г. был опубликован менее масштабный, но важный метаанализ новых данных, результаты которого дополнительно показали недостаточное влияние нефармакологических методов лечения на боль и спастичность [6]. Медицинская реабилитация нацелена на улучшение качества жизни пациентов. В Дании проведено исследование [7], в котором оценивали качество жизни у пациентов с РС в долгосрочной перспективе после многопрофильной реабилитации в стационаре. Было установлено, что такая реабилитация эффективна для улучшения качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с РС в течение 6 мес.

Проблема ухудшения симптомов РС на фоне перегревания во время тренировок теоретически может быть устранена при создании низкой температуры окружающей среды. Для этого целесообразно включать в программу реабилитации упражнения в воде. В систематическом обзоре с

метаанализом исследований, посвященных водной физической терапии при РС [8], сделан вывод, что водные упражнения являются эффективным методом реабилитации, при этом положительные результаты сохраняются до 8 нед. Кроме того, отмечены значительное снижение утомляемости и улучшение качества жизни. Сравнение водной физической терапии с обычной физической терапией показало статистически значимое преимущество водной реабилитации по показателям балансовой шкалы Берга (Berg Balance Scale, BBS), 6-минутного теста ходьбы (6 minutes walking test, 6-MWT), шкалы депрессии Бэка (Beck Depression Inventory, BDI), модифицированной шкалы хронической усталости или влияния усталости (Modified Fatigue Impact Scale, MFIS).

Частыми симптомами, которые наблюдаются у 49–59% пациентов с РС, являются головокружение и постуральная неустойчивость [9]. Опубликован систематический обзор с метаанализом, посвященный оценке эффективности вестибулярного тренинга для восстановления равновесия и уменьшения головокружения при РС [10]. Авторы отмечают, что для улучшения устойчивости, симптомов головокружения и усталости вестибулярная реабилитация более эффективна, чем ее отсутствие. Однако по сравнению с другими вмешательствами преимуществ вестибулярного тренинга в экспериментальной группе не наблюдалось. Использование технологий виртуальной реальности для вестибулярного тренинга оценено в метаанализе M.J. Casuso-Holgado и соавт. [11]. Оказалось, что такой подход более эффективен, чем отсутствие вмешательства, для улучшения постурального контроля, но не превосходит другие методы физической реабилитации.

Опубликован систематический обзор эффективности ряда нефармакологических методов лечения спастичности при различных неврологических состояниях [12]. Только один обзор, в котором проанализировано лечение спастичности при РС [13], соответствовал высокому качеству. Оцениваемые вмешательства включали: программы физической активности (физиотерапия, структурированные программы физических упражнений, спортивное скалолазание), транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС), электромагнитную терапию, чрескожную электрическую нейростимуляцию, вибрацию всего тела. Авторы обзора обнаружили низкий уровень доказательности для программ физической активности, используемых отдельно или в сочетании с другими вмешательствами (фармакологическими или нефармакологическими), и ТМС для уменьшения спастичности при РС. Не получено убедительных доказательств эффективности и других методов.

Оценка эффективности физической реабилитации

В последнем Кокрановском обзоре [5] первичные результаты физической реабилитации оценивались в соответствии с Международной классификацией функционирования, инвалидности и здоровья (МКФ). Были проанализированы следующие разделы: функция (повседневная деятельность, мобильность) по шкале функциональной независимости (Functional Independence Measure, FIM), тесту «Встань и иди» (Timed Up and Go, TUG), индексу Бартел и другим субъективным методам в отдельности или в сочетании; симптомы или нарушения, в частности боль по визу-

альной аналоговой шкале, спастичность по модифицированной шкале Эшворта. МКФ считается общепринятой методикой, которая активно используется для решения важных вопросов реабилитационной программы.

Выше указывалось, что методы нефармакологического лечения спастичности при РС не имеют качественных доказательств эффективности [12]. Проблема оценки спастичности заключается в том, что она субъективна. Для оценки спастичности наиболее часто применяются модифицированная шкала Эшворта и шкала Тардье. Многие исследователи утверждают, что эти шкалы не дают достаточной информации, а их достоверность и обоснованность неоднократно ставились под сомнение в клинической практике [14–16]. И даже разработанная специально для РС шкала оценки спастичности (Multiple Sclerosis Spasticity Scale, MSSS-88) не лишена ограничений [17]. Шкала Эшворта не считается оптимальной для определения тяжести спастичности при РС [18]. Проводилось сравнение шкал и электрофизиологического метода оценки спастичности (Н-рефлекса). Хотя в нескольких исследованиях была выявлена умеренная корреляция, в большинстве работ ее не обнаружено [19]. Более перспективным представляется использование метода ультразвуковой эластографии со специальной эластометрической шкалой для РС (Muscle Elastography Multiple Sclerosis Score, MEMSs). G. Illomei и соавт. [20] показали, что ультразвуковая эластография в реальном времени (real time elastography, RTNE) с MEMSs продемонстрировала статистически значимую корреляцию между шкалой Эшворта и MEMSs, кроме того, этот метод может стать объективным «золотым стандартом» для оценки мышечной спастичности при РС, а также эффективности терапии спастичности.

Оценка эффективности реабилитации силовых показателей остается неоднозначной. Так, в ряде работ выявлена сильная положительная корреляция между различными способами тестирования силы и указано, что изотонические, изометрические и изокинетические методы тестирования могут быть взаимозаменяемы [21–23]. Однако авторы метаанализа подчеркивают необходимость стандартизации методов тестирования, что позволит повысить однородность результатов исследований, касающихся оценки восстановления силы при РС [24].

Оценка эффективности физической реабилитации, направленной на улучшение ходьбы

Тесты с подсчетом времени ходьбы являются объективными методами количественной оценки нарушений ходьбы. Хотя эти тесты не являются специфичными для какого-либо заболевания, они продемонстрировали хорошую надежность и воспроизводимость у пациентов с РС [25]. Тесты на время 25-футовой прогулки (Timed 25-Foot Walk, T25FW) и 6MWT используются для оценки ходьбы соответственно на короткие и длинные расстояния у пациентов с РС [26].

Тест T25FW является одним из трех компонентов Функционального комплекса рассеянного склероза (Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC). T25FW часто используется в качестве стандарта для оценки корреляции с другими тестами на ходьбу [27–29]. T25FW предназначен для измерения скорости ходьбы и считается наибо-

лее характерным объективным показателем инвалидизации у пациентов с РС [30]. 6MWT представляет собой достоверный и надежный тест на выносливость при ходьбе у пациентов с РС [31, 32]. С его помощью можно определить изменения в характере ходьбы, в частности наличие двигательной усталости. Наблюдаемые изменения можно сопоставлять с нарушениями, которые появляются в течение дня у пациентов с РС [33].

Шкала для оценки походки при РС (12-Item MS Walking Scale, MSWS-12) предназначена для использования в клинических испытаниях и клинической практике для самоотчета, чтобы фиксировать комплексное влияние РС на ходьбу [34].

Тест TUG легко выполним в любых условиях. Время, необходимое для его проведения, лишь частично зависит от способности к ходьбе, что можно рассматривать и как преимущество (расширение оценки подвижности), и как ограничение (когда акцент делается только на ходьбе) [35].

MFIS считается надежной для оценки влияния комплексной реабилитации на снижение чувства усталости у пациентов с РС [36].

Методы оцифровки результатов реабилитации

Для оцифровки результатов реабилитации, направленной на улучшение движений при РС, могут использоваться специализированные высокотехнологичные устройства: системы захвата движений, силовые пластины, переносные инерционные датчики. Эти устройства позволяют проводить наглядную оцифровку результатов исследования с предельной объективностью и точностью.

Компьютеризированные системы анализа движения с использованием маркеров, размещенных на теле и отслеживаемых камерами, являются «золотым стандартом» оценки ходьбы. Эти системы обеспечивают всестороннюю 3D-оценку кинетики и кинематики ходьбы, причем для более подробного анализа можно дополнительно применять непрерывную запись электромиограммы (ЭМГ) и силовые платформы. Однако определенные требования к помещениям (лабораториям), сложность анализа данных, значительные финансовые затраты на оборудование и его обслуживание делают такие системы доступными только для крупных научно-исследовательских центров [37].

Тем не менее интерес к высокотехнологичным методам оценки ходьбы достаточно высок. Так, с помощью системы GAITRite™ (GAITRite, США), выявлено, что параметры ходьбы были нарушены у пациентов с РС даже при относительно небольшой продолжительности заболевания [38]. Аналогичные устройства разработаны и для рук, например CyberGlove™ (Immersion, США). Была попытка определения особенностей паттерна ходьбы у больных РС со спастичностью по сравнению с таковыми без спастичности [39]. Анализ проводился также с помощью оптоэлектронной маркерной системы захвата движения Smart-D™ (BTS Bioengineering, Италия) и одновременной ЭМГ. Результаты позволили предположить, что наличие спастичности приводит к четко идентифицируемому паттерну походки, хотя авторы признали, что организация исследования не лишена недостатков. Метод RTNE с MEMSs представляет интерес как основной способ оцифровки данных о выраженности мышечной спастичности вне акта движения [20].

На сегодняшний день предложено большое количество высокотехнологичных устройств, что позволяет исследователям при выборе конкретного устройства учитывать все его преимущества и недостатки. Был представлен краткий обзор методов, которые рассматриваются как потенциально полезные для цифровой оценки ходьбы и равновесия у пациентов с РС [40]. Ниже представлен краткий перечень устройств, применяемых для оцифровки результатов анализа ходьбы и равновесия, которые можно использовать как для выявления нарушений, так и для оценки эффективности реабилитационных мероприятий в динамике.

Оптический захват движения основан на оптоэлектронной стереофотограмметрии с анализом кинематики ходьбы в трех измерениях. Есть несколько подобных исследований у пациентов с РС [41–46]. Преимуществом метода является всесторонний анализ (пространственно-временной) самого широкого диапазона переменных акта ходьбы. К его недостаткам можно отнести дорогостоящее оборудование и обслуживание, необходимость стандартизированных лабораторных условий и специально подготовленного оператора.

Силовые платформы представляют собой стальные блоки, оснащенные тензодатчиками или пьезоэлектрическими преобразователями, которые могут быть встроены в пол или в беговые дорожки для непрерывной записи нескольких циклов ходьбы. Силовые платформы также применялись при РС [47–51]. Их преимущества — точное определение переменных акта ходьбы и силы давления стопы на поверхность (что важно для оценки равновесия), возможность одновременного совмещения с системой оптического захвата движения и ЭМГ-мониторирования. Недостатки — дорогостоящее оборудование, необходимость лабораторных условий и специально обученного персонала, невозможность оценки пространственных показателей.

Переносной коврик-дорожка GAITRite™ (GAITRite, США) позволяет с высокой точностью определять пространственно-временные параметры ходьбы [52–53]. Преимущества метода — менее строгие лабораторные условия, отсутствие необходимости в обученном персонале, среди недостатков — ограничение сбора данных несколькими шагами за исследование.

Датчики давления представляют собой стельки, размещенные в обуви, для анализа изменений силы давления стопы на поверхность [54]. Эти стельки выполняют ту же функцию, что и силовая платформа, но отличаются тем, что измеряют силу давления стопы независимо от ее компонентов в разных направлениях (по осям x , y , z). Преимуществами датчиков давления можно считать точность, возможность использования вне лаборатории, а недостатками — необходимость контроля скорости ходьбы из-за ее влияния на силу давления стопы.

Инерционные датчики [55–58] состоят из комбинации трехосных акселерометров, гироскопов и магнитометров. Преимущества — оцифровка пространственных и временных переменных (возможность измерения в трехмерном пространстве, включая трехмерные кинематические данные углов), большой опыт применения, возможность измерения параметров походки конкретного пациента в повседневных условиях в течение продолжительного времени, а также беспроводной отправки данных в клинику и связи со смартфоном, значительно меньшая стоимость оборудова-

ния по сравнению со стационарными устройствами. Недостатки — датчики могут препятствовать движению, чувствительны к воздействию окружающей среды (магнитные и вибрационные помехи), питание от батареи.

Заключение

Во время планирования программы физической реабилитации крайне важно учитывать особенности патофизиологии РС. Так, ухудшение симптомов на фоне перегревания тела требует включения в программу занятий в бассейне, снижения температуры воздуха и вентиляции помещения. Кроме того, чтобы сохранить приверженность реабилитации, пациентов следует предупредить о возможном кратковременном обратимом ухудшении симптомов. От будущих исследований ожидается предоставление данных о причинах выбывания пациентов из испытания.

Реабилитация пациентов с РС должна проводиться командой специалистов с использованием мультидисциплинарного подхода. Для оценки нарушения функции тазовых органов (почти облигатный признак) необходима консультация уролога, тревожно-депрессивных состояний — консультация психотерапевта, сопутствующей анемии — консультация терапевта. Указанные симптомы часто наблюдаются у пациентов с РС и затрудняют процесс реабилитации. Например, депрессия снижает мотивацию к реабилитации; анемия проявляется слабостью и утомляемостью; нарушение функции тазовых органов ограничивает использование многих восстановительных методик.

РС — болезнь, которая сопровождает пациента на протяжении всей жизни, поэтому должны использоваться такие реабилитационные методы, которые пациент может выполнять самостоятельно и которые будут поддерживать его повседневную физическую активность после курса стационарного лечения. Пациенты с РС являются лицами молодого трудоспособного возраста, в котором идет становление профессионального и социального статуса, формирование семьи. Все это делает важной амбулаторную реабилитацию без вынужденного долгосрочного пребывания в стационаре.

Реабилитация при РС имеет доказательную базу эффективности, тем не менее, есть методы, для которых не выявлено значимых преимуществ перед другими. Отсутствие стандартных и общепринятых протоколов реабилитации оставляет врачу простор для использования своих знаний и наработок, что затрудняет создание доказательной методологии. Начинать реабилитацию нужно как можно раньше, учитывая, как и для терапии ПИТРС, наличие «окна возможностей».

На основании данных крупнейших обзоров и метаанализов можно уверенно включать в реабилитационную программу физические упражнения и нагрузки (в том числе высокоинтенсивные аэробные интервальные тренировки), занятия в воде. Не получено доказательств высокого уровня для таких методов, как вибрационные, вестибулярные тренировки, виртуальные технологии. Важной проблемой остается недостаточное влияние нефармакологических методов на боль и спастичность при РС.

Методов оценки эффективности реабилитации, хорошо зарекомендовавших себя при РС, достаточно много. К ним относятся: модифицированная шкала Эшворта, шкала Тардье, FIM, TUG, Multiple Sclerosis Quality of Life-54, MFIS, BBS, T25FW и 6MWT, MSWS-12. Благодаря совре-

менным технологиям появляются методы более точного, наглядного и информативного анализа в виде цифровых показателей, использование которых позволяет максимально

объективно оценить эффективность восстановительных мероприятий, что необходимо для стандартизации алгоритмов реабилитации пациентов с РС.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Barten LJ, Allington DR, Procacci KA, Rivey MP. New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther.* 2010 Nov 24;4:343-66. doi: 10.2147/DDDT.S9331.
2. Smith RM, Adeney-Steel M, Fulcher G, Longley WA. Symptom change with exercise is a temporary phenomenon for people with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006 May;87(5):723-7. doi: 10.1016/j.apmr.2006.01.015.
3. Pilutti LA, Platta ME, Motl RW, Latimer-Cheung AE. The safety of exercise training in multiple sclerosis: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2014 Aug 15;343(1-2):3-7. doi: 10.1016/j.jns.2014.05.016. Epub 2014 May 15.
4. Riemenschneider M, Hvid LG, Stenager E, Dalgas U. Is there an overlooked «window of opportunity» in MS exercise therapy? Perspectives for early MS rehabilitation. *Mult Scler.* 2018 Jun;24(7):886-94. doi: 10.1177/1352458518777377.
5. Amatyia B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jan 14;1(1):CD012732. doi: 10.1002/14651858.CD012732.pub2.
6. Byrnes KL, Whillier S. Effects of Nonpharmaceutical Treatments on Symptom Management in Adults With Mild or Moderate Multiple Sclerosis: A Meta-analysis. *J Manipulative Physiol Ther.* 2019 Sep;42(7):514-31. doi: 10.1016/j.jmpt.2018.12.010. Epub 2019 Nov 23.
7. Boesen F, Nørgaard M, Trenel P, et al. Longer term effectiveness of inpatient multidisciplinary rehabilitation on health-related quality of life in MS patients: a pragmatic randomized controlled trial – The Danish MS Hospitals Rehabilitation Study. *Mult Scler.* 2018 Mar;24(3):340-49. doi: 10.1177/1352458517735188. Epub 2017 Oct 6.
8. Amedoro A, Berardi A, Conte A, et al. The effect of aquatic physical therapy on patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jun;41:102022. doi: 10.1016/j.msard.2020.102022. Epub 2020 Feb 22.
9. Marrie RA, Cutter GR, Tyry T. Substantial burden of dizziness in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2013 Jan;2(1):21-8. doi: 10.1016/j.msard.2012.08.004. Epub 2012 Sep 25.
10. 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.
11. Casuso-Holgado MJ, Martin-Valero R, Carazo AF, et al. Effectiveness of virtual reality training for balance and gait rehabilitation in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2018 Sep;32(9):1220-34. doi: 10.1177/0269215518768084. Epub 2018 Apr 13..
12. Khan F, Amatyia B, Bensmail D, Yelnik A. Non-pharmacological interventions for spasticity in adults: An overview of systematic reviews. *Ann Phys Rehabil Med.* 2019 Jul;62(4):265-73. doi: 10.1016/j.rehab.2017.10.001. Epub 2017 Oct 16.
13. Amatyia B, Khan F, La Mantia L, et al. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;(2):CD009974. doi: 10.1002/14651858.CD009974.pub2.
14. Ansari NN, Naghdi S, Moammeri H, Jalaie S. Ashworth Scales are unreliable for the assessment of muscle spasticity. *Physiother Theory Pract.* 2006 Jun;22(3):119-25. doi: 10.1080/09593980600724188.
15. Barker S, Horton M, Kent RM, Tennant A. Development of a self-report scale of spasticity. *Top Stroke Rehabil.* Nov-Dec 2013;20(6):485-92. doi: 10.1310/tsr2006-485.
16. Fleuren JF, Voerman GE, Erren-Wolters CV, et al. Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 Jan;81(1):46-52. doi: 10.1136/jnnp.2009.177071. Epub 2009 Sep 21.
17. Hobart JC, Riaz A, Thompson AJ, et al. Getting the measure of spasticity in multiple sclerosis: the Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88). *Brain.* 2006 Jan;129(Pt 1):224-34. doi: 10.1093/brain/awh675. Epub 2005 Nov 9.
18. Haas J. Pathophysiology, assessment and management of multiple sclerosis spasticity: an update. *Expert Rev Neurother.* 2011 Apr;11(4 Suppl):3-8. doi: 10.1586/ern.11.25.
19. Biering-Sørensen F, Nielsen JB, Klinge K. Spasticity-assessment: a review. *Spinal Cord.* 2006 Dec;44(12):708-22. doi: 10.1038/sj.sc.3101928. Epub 2006 Apr 25.
20. Illomei G, Spinicci G, Locci E, Marrosu MG. Muscle elastography: a new imaging technique for multiple sclerosis spasticity measurement. *Neurol Sci.* 2017 Mar;38(3):433-39. doi: 10.1007/s10072-016-2780-x. Epub 2016 Nov 30.
21. McLoughlin JV, Lord SR, Barr CJ, et al. Dorsiflexion assist orthosis reduces the physiological cost and mitigates deterioration in strength and balance associated with walking in people with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 Feb;96(2):226-32.e1. doi: 10.1016/j.apmr.2014.09.005. Epub 2014 Sep 28.
22. Davies T, Orr R, Halaki M, Hackett D. Effect of Training Leading to Repetition Failure on Muscular Strength: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2016 Apr;46(4):487-502. doi: 10.1007/s40279-015-0451-3.
23. Williams G, Ada L, Hassett L, et al. Ballistic strength training compared with usual care for improving mobility following traumatic brain injury: protocol for a randomised, controlled trial. *J Physiother.* 2016 Jul;62(3):164. doi: 10.1016/j.jphys.2016.04.003. Epub 2016 Jun 16.
24. Manca A, Dvir Z, Deriu F. Meta-analytic and Scoping Study on Strength Training in People With Multiple Sclerosis. *J Strength Cond Res.* 2019 Mar;33(3):874-89. doi: 10.1519/JSC.0000000000002381.
25. Nilsagard Y, Lundholm C, Gunnarsson LG, Dcnison E. Clinical relevance using timed walk tests and 'timed up and go' testing in persons with multiple sclerosis. *Physiother Res Int.* 2007 Jun;12(2):105-14. doi: 10.1002/pri.358.
26. Bethoux F, Bennett S. Evaluating walking in patients with multiple sclerosis: which assessment tools are useful in clinical practice? *Int J MS Care.* Spring 2011;13(1):4-14. doi: 10.7224/1537-2073-13.1.4.
27. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler.* 1999 Aug;5(4):244-50. doi: 10.1177/135245859900500409.
28. Kaufman M, Moyer D, Norton J. The significant change for the Timed 25-foot Walk in the multiple sclerosis functional composite. *Mult Scler.* 2000 Aug;6(4):286-90. doi: 10.1177/135245850000600411.
29. Schwid SR, Goodman AD, McDermott MP, et al. Quantitative functional measures in MS: what is a reliable change? *Neurology.* 2002 Apr 23;58(8):1294-6. doi: 10.1212/wnl.58.8.1294.
30. Motl RW, Cohen JA, Benedict R, et al. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Apr;23(5):704-10. doi: 10.1177/1352458517690823. Epub 2017 Feb 16.
31. Goldman MD, Marrie RA, Cohen JA. Evaluation of the six-minute walk in multiple sclerosis subjects and healthy controls. *Mult Scler.* 2008 Apr;14(3):383-90. doi: 10.1177/1352458507082607. Epub 2007 Oct 17.
32. Learmonth YC, Dlugonski DD, Pilutti LA, et al. The reliability, precision and clinically meaningful change of walking assessments in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013 Nov;19(13):1784-91. doi: 10.1177/1352458513483890. Epub 2013 Apr 15.
33. Savci S, Inal-Ince D, Arikian H, et al. Six-minute walk distance as a measure of functional exercise capacity in multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2005 Nov 30;27(22):1365-71. doi: 10.1080/09638280500164479.

34. Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, et al. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology*. 2003 Jan 14;60(1):31-6. doi: 10.1212/wnl.60.1.31.
35. Nilsagard Y, Lundholm C, Gunnarsson LG, Dcnison E. Clinical relevance using timed walk tests and 'timed up and go' testing in persons with multiple sclerosis. *Physiother Res Int*. 2007 Jun;12(2):105-14. doi: 10.1002/pri.358.
36. Learmonth YC, Dlugonski D, Pilutti LA, et al. Psychometric properties of the Fatigue Severity Scale and the Modified Fatigue Impact Scale. *J Neurol Sci*. 2013 Aug 15;331(1-2):102-7. doi: 10.1016/j.jns.2013.05.023. Epub 2013 Jun 20.
37. Cameron MH, Wagner JM. Gait abnormalities in multiple sclerosis: pathogenesis, evaluation, and advances in treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011 Oct;11(5):507-15. doi: 10.1007/s11910-011-0214-y.
38. Givon U, Zeilig G, Achiron A. Gait analysis in multiple sclerosis: characterization of temporal-spatial parameters using GAITRite functional ambulation system. *Gait Posture*. 2009 Jan;29(1):138-42. doi: 10.1016/j.gaitpost.2008.07.011. Epub 2008 Oct 31.
39. Pau M, Coghe G, Corona F, Marrosu MG, Cocco E. Effect of spasticity on kinematics of gait and muscular activation in people with Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci*. 2015 Nov 15;358(1-2):339-44. doi: 10.1016/j.jns.2015.09.352. Epub 2015 Sep 18.
40. Shanahan CJ, Boonstra FMC, Cofre Lizama LE, et al. Technologies for Advanced Gait and Balance Assessments in People with Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2018 Feb 2;8:708. doi: 10.3389/fneur.2017.00708. eCollection 2017.
41. Benedetti MG, Piperno R, Simoncini L, et al. Gait abnormalities in minimally impaired multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 1999 Oct;5(5):363-8. doi: 10.1177/135245859900500510.
42. Martin CL, Phillips BA, Kilpatrick TJ, et al. Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability. *Mult Scler*. 2006 Oct;12(5):620-8. doi: 10.1177/1352458506070658.
43. Kelleher KJ, Spence W, Solomonidis S, Apatsidis D. The characterisation of gait patterns of people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*. 2010;32(15):1242-50. doi: 10.3109/09638280903464497.
44. Fritz NE, Marasigan RE, Calabresi PA, et al. The impact of dynamic balance measures on walking performance in multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015 Jan;29(1):62-9. doi: 10.1177/1545968314532835. Epub 2014 May 1.
45. Remelius JG, Jones SL, House JD, et al. Gait impairments in persons with multiple sclerosis across preferred and fixed walking speeds. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012 Sep;93(9):1637-42. doi: 10.1016/j.apmr.2012.02.019. Epub 2012 Mar 7.
46. Galea MP, Cofre Lizama LE, Butzkueven H, Kilpatrick TJ. Gait and balance deterioration over a 12-month period in multiple sclerosis patients with EDSS scores $\leq$ 3.0. *NeuroRehabilitation*. 2017;40(2):277-84. doi: 10.3233/NRE-161413.
47. Kalron A, Dvir Z, Givon U, et al. Gait and jogging parameters in people with minimally impaired multiple sclerosis. *Gait Posture*. 2014;39(1):297-302. doi: 10.1016/j.gaitpost.2013.07.124. Epub 2013 Aug 6.
48. Hatzitaki V, Koudouni A, Orolagas A. Learning of a novel visuo-postural co-ordination task in adults with multiple sclerosis. *J Rehabil Med*. 2006 Sep;38(5):295-301. doi: 10.1080/16501970600680247.
49. Remelius JG, Hamill J, Kent-Braun J, van Emmerik RE. Gait initiation in multiple sclerosis. *Motor Control*. 2008 Apr;12(2):93-108. doi: 10.1123/mcj.12.2.93.
50. Cattaneo D, Jonsdottir J. Sensory impairments in quiet standing in subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009 Jan;15(1):59-67. doi: 10.1177/1352458508096874. Epub 2008 Oct 9.
51. Prosperini L, Fortuna D, GiannY C, et al. The diagnostic accuracy of static posturography in predicting accidental falls in people with multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013 Jan;27(1):45-52. doi: 10.1177/1545968312445638. Epub 2012 May 15.
52. Sosnoff JJ, Sandroff BM, Motl RW. Quantifying gait abnormalities in persons with multiple sclerosis with minimal disability. *Gait Posture*. 2012 May;36(1):154-6. doi: 10.1016/j.gaitpost.2011.11.027. Epub 2012 Mar 17.
53. Givon U, Zeilig G, Achiron A. Gait analysis in multiple sclerosis: characterization of temporal-spatial parameters using GAITRite functional ambulation system. *Gait Posture*. 2009 Jan;29(1):138-42. doi: 10.1016/j.gaitpost.2008.07.011. Epub 2008 Oct 31.
54. Viqueira Villarejo M, Maeso Garcia J, Garcia Zapirain B, Mendez Zorrilla A. Technological solution for determining gait parameters using pressure sensors: a case study of multiple sclerosis patients. *Biomed Mater Eng*. 2014;24(6):3511-22. doi: 10.3233/BME-141177.
55. Carpinella I, Cattaneo D, Ferrarin M. Quantitative assessment of upper limb motor function in Multiple Sclerosis using an instrumented Action Research Arm Test. *J Neuroeng Rehabil*. 2014 Apr 18;11:67. doi: 10.1186/1743-0003-11-67.
56. Spain RI, Mancini M, Horak FB, Bourdette D. Body-worn sensors capture variability, but not decline, of gait and balance measures in multiple sclerosis over 18 months. *Gait Posture*. 2014 Mar;39(3):958-64. doi: 10.1016/j.gaitpost.2013.12.010. Epub 2013 Dec 21.
57. Greene BR, Rutledge S, McGurgan I, et al. Assessment and classification of early-stage multiple sclerosis with inertial sensors: comparison against clinical measures of disease state. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2015 Jul;19(4):1356-61. doi: 10.1109/JBHI.2015.2435057. Epub 2015 Jun 17.
58. Spain RI, St George RJ, Salarian A, et al. Body-worn motion sensors detect balance and gait deficits in people with multiple sclerosis who have normal walking speed. *Gait Posture*. 2012 Apr;35(4):573-8. doi: 10.1016/j.gaitpost.2011.11.026. Epub 2012 Jan 25.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
20.05.2020/26.06.2020/1.07.2020

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

Поражение нервной системы при инфекции COVID-19 с акцентом на ведение пациентов с рассеянным склерозом

Бойко А.Н.^{1,2}, Сиверцева С.А.³, Спирин Н.Н.⁴

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²отдел нейрориммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва; ³Тюменский областной центр рассеянного склероза, Тюмень; ⁴ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль

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

³Россия, 625000, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1; ⁴Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

Основной мишенью при COVID-19 являются легкие с развитием острого синдрома респираторной недостаточности. Но вирус также тропен к ЦНС, мышечной и иммунной системам. Приведены данные литературы о поражении нервной системы, а также особенности клинических и выявляемых при магнитно-резонансной томографии проявлений поражения головного мозга при COVID-19. Среди неврологических симптомов COVID-19 могут быть инсульт, энцефалит и невропатии. Описаны особенности ведения пациентов с рассеянным склерозом во время пандемии COVID-19 в зависимости от риска развития коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19; нервная система; магнитно-резонансная томографии; компьютерная томография.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН, Сиверцева СА, Спирин НН. Поражение нервной системы при инфекции COVID-19 с акцентом на ведение пациентов с рассеянным склерозом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(Прил. 1):44–47.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-44-47

Nervous system damage in COVID-19 with an emphasis on the management of patients with multiple sclerosis

Boyko A.N.^{1,2}, Sivertseva S.A.³, Spirin N.N.⁴

¹Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Neuroimmunology, Federal Center for the Brain and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow; ³Tyumen Regional Multiple Sclerosis Center, Tyumen;

⁴Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl

¹1, Ostrovityanov St, Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanov St, Build. 10, Moscow 117997, Russia; ³8/1, Yuri Semovskikh St., Tyumen 625000, Russia; ⁴5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia

The main target for COVID-19 is the lung with the development of acute respiratory failure. But the virus also displays tropism to the central nervous, muscle, and immune systems. The paper gives the data available in the literature on nervous system damage and the characteristics of clinical and magnetic resonance imaging manifestations of brain damage in COVID-19. Among the neurological symptoms of COVID-19, there may be stroke, encephalitis, and neuropathy. An account is given of the features of multiple sclerosis patient management during the COVID-19 pandemic depending on the risk of developing coronavirus infection.

Keywords: COVID-19; nervous system; magnetic resonance imaging; computed tomography.

Contact: Aleksey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko AN, Sivertseva SA, Spirin NN. Nervous system damage in COVID-19 with an emphasis on the management of patients with multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020; 12(Suppl. 1):44–47. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-44-47

Инфекция COVID-19 поражает в первую очередь дыхательные пути и легкие, вызывая острый респираторный синдром, для обозначения которого с 11 февраля 2020 г. используется термин «тяжелый острый респираторный синдром» – ТОРС («Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2», SARS-CoV-2), в этот же день ВОЗ официально переименовала этот синдром в COVID-19 (коронавирусная инфекция 2019), а 11 марта объявила о наличии пандемии [1].

Впервые в декабре 2019 г. в Ухане были выявлены случаи пневмонии и ТОРС неясной этиологии, которые быст-

ро распространились в других провинциях Китая, а затем в Европе, Северной Америке и Азии. Было подтверждено, что вспышка заболевания вызвана новым вирусом. Вирус несет 29,903 bp одноцепочечную РНК (ss-RNA) и относится к группе коронавирусов (2019-nCoV). Данная симптоматика была схожа с течением ТОРС, вызванного в 2003 г. коронавирусом (SARS-CoV). Оба возбудителя для проникновения в клетки экспрессируют рецептор для ангиотензинпревращающего фермента 2 (Angiotensin-converting enzyme 2, ACE2). Имеются убедительные данные, что ACE2 экспрес-

сируется в мозге человека [2], это делает необходимым анализ прямого влияния вируса на нервную систему. Таким образом, поражение нервной системы при COVID-19 можно разделить на две группы: 1) непосредственное поражение ЦНС и периферической нервной системы; 2) изменение течения других неврологических заболеваний на фоне этой инфекции, особенно на фоне ТОРС с гипоксией мозга.

Прямое поражение нервной системы вирусом COVID-19

Оценивать прямое повреждающее действие вируса можно с учетом того, что ACE2 преимущественно экспрессируется глиальными клетками и в меньшей степени — нейронами. На модели экспериментальных животных ранее было показано, что SARS-CoV способен повреждать нейроны обонятельного пути [3, 4]. Описаны случаи, когда коронавирусы, близкие к SARS-CoV, вызывали энцефалит и неврит, проникая в мозг через респираторный тракт и нейроны обонятельного пути [4, 5].

Первый обзор неврологических проявлений инфекции SARS-CoV-2 основывался на данных 78 из 214 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19, получавших лечение в госпитале города Ухань, откуда началась пандемия [6]. Неврологические симптомы у этих пациентов были разделены на три группы: симптомы поражения ЦНС (головная боль, головокружение, нарушение сознания, атаксия, инсульты и эпилепсия); симптомы поражения периферической нервной системы (невралгии); скелетно-мышечные симптомы (миалгии). Все данные о неврологических нарушениях оценивались двумя специалистами-неврологами. Из 214 включенных в оценку пациентов у 88 (41,1%) было тяжелое течение заболевания, а у 126 (58,9%) — легкой и средней степени тяжести. В группе с тяжелым течением COVID-19 были пациенты более старшего возраста ($58,7 \pm 15,0$ лет), имевшие большее количество сопутствующих заболеваний (47,7%), по сравнению с пациентами с более легким течением ($48,9 \pm 14,7$ года и 32,5% соответственно). Всего в ходе исследования неврологическая симптоматика выявлена у 78 (36,4%) больных. У пациентов с более тяжелым течением чаще наблюдались признаки поражения нервной системы (45,5%), в частности острая цереброваскулярная недостаточность: зафиксировано 5 (5,7%) случаев инсульта, в том числе 4 ишемических и 1 геморрагический. В группе с заболеванием средней и легкой степени тяжести был только 1 (0,8%) пациент с ишемическим инсультом. Отмечены также нарушение сознания у 14,8% пациентов с тяжелым течением и у 2,4% пациентов с течением легкой и средней степени тяжести, поражение мышц — соответственно у 19,3 и 4,8% [6].

В случае вовлечения нервной системы у больных COVID-19 наиболее часто наблюдалось поражение ЦНС. При этом патофизиология нарушений была сходна с таковой при SARS и Middle East respiratory syndrome (MERS). Как уже указывалось, SARS-CoV-2 может проникать в ЦНС гематогенным или ретроградным периневральным путем, чаще по обонятельному пути, что подтверждается развитием у некоторых пациентов гипосмии. Кроме того, было выявлено выраженное снижение числа лимфоцитов на фоне поражения ЦНС. Этот феномен может быть признаком иммуносупрессии, вызванной COVID-19 у пациентов с поражением ЦНС, особенно на фоне тяжелого течения заболе-

вания. Продемонстрировано также повышение уровня D-димера, что может быть причиной распространенности цереброваскулярной патологии при тяжелом течении.

Как и в ранее проведенных исследованиях, в данной работе отмечается высокая распространенность мышечных симптомов. Авторы предполагают, что это обусловлено повреждением скелетно-мышечной мускулатуры, так как было зафиксировано повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК). У пациентов этой группы выявлено более выраженное повышение содержания КФК и лактатдегидрогеназы, в отличие от больных без указанных симптомов. Подобные изменения могут быть связаны с наличием ACE2 и в скелетной мускулатуре [6].

Другой возможной этиологией повреждения мозга и мышц может являться патологический аутоиммунный ответ при поликлональной стимуляции иммунной системы вследствие попадания вируса, вызывающего перекрестное поражение антигеном нервной системы и мышц. Значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (цитокиновый шторм) на фоне COVID-19 также может приводить к повреждению мышечной ткани [7].

Опубликован первый случай острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии (ОНЭ), ассоциированной с COVID-19 [8]. Данное заболевание является редким видом энцефалопатии, протекающей на фоне различных вирусных инфекций, которая ранее не описана у больных с COVID-19.

Пациентка, 60 лет, сотрудник авиакомпании, жаловалась на наличие кашля, повышение температуры и нарушение сознания в течение 3 дней. Диагноз COVID-19 был подтвержден на фоне ТОРС с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией для идентификации нуклеиновой кислоты вируса в режиме реального времени (2019-Novel Coronavirus, 2019-nCoV) в мазке из носоглотки в Центре по контролю и профилактике заболеваний США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention, CDC). Анализ цереброспинальной жидкости не выявил бактериального роста спустя 3 сут. Кроме того, получены отрицательные результаты на вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, Varicella Zoster и лихорадку Западного Нила. Компьютерная томография (КТ) головного мозга без контрастирования продемонстрировала симметричное снижение плотности в пределах медиальных таламических ядер. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга визуализированы гипointенсивные очаги в области медиальных ядер таламуса, центральной части и медиобазальных отделов височных долей. Данная картина была наиболее характерна для аутоиммунного энцефалита или некротизирующей энцефалопатии. Пациентке был введен иммуноглобулин внутривенно. Из-за опасности развития тяжелых респираторных нарушений решено не проводить терапию высокими дозами глюкокортикоидов [8].

Авторы предположили наличие у больной ОНЭ — редкого осложнения гриппа и других вирусных инфекций, возникающего вследствие развития интракраниального цитокинового каскада, который приводит к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера при отсутствии прямой вирусной инвазии или парainфекционной демиелинизации. Возможна патогенетическая роль синдрома цитокинового шторма на фоне тяжелого течения COVID-19. ОНЭ чаще наблюдается в педиатрической практике, но

описана и у взрослых. Ее наиболее типичными радиологическими признаками являются множественные симметричные очаги поражения таламической области. Также нередко поражаются ствол мозга, белое вещество и мозжечок. При КТ очаги выглядят гиподенсивными и характеризуются повышением МРТ-сигнала в последовательностях T2 и FLAIR и наличием внутренних геморрагий, возможно кольцевидное контрастирование очагов [8]. Пока не уточнена патоморфология поражения, возможно сочетание некротического процесса и демиелинизации.

Опубликован еще один случай.

Пациент, 62 лет, на протяжении 5 дней впервые стал отмечать двоение в глазах и изменение положения левого глаза [9]. У него не было лихорадки, кашля, насморка, боли в груди или одышки, но уже в стационаре возникла нарастающая общая слабость. Не было данных, указывающих на отравление, но имелись сахарный диабет 2-го типа и контролируемая артериальная гипертензия. В неврологическом статусе выявлены полный птоз и наружная офтальмоплегия слева. В остальном неврологический статус без патологии. При обследовании не обнаружено антител к вирусам гриппа А и В, микоплазме, аденовирусу и другим инфекционным агентам, исследуемым в рутинной практике. Однако определялся высокий уровень СРБ (до 142,21 мг/л при норме 0–10 мг/л) и сывороточного белка амилоида А (до 300 мг/л при норме 0–10 мг/л). При МРТ головного мозга очаговых изменений не наблюдалось, при МР-ангиографии не получено данных в пользу аневризмы.

На 2-й день в стационаре поднялась температура до 38,9 °С, появилась дыхательная недостаточность, а при КТ легких выявлена пневмония. Признаки простуды имелись и у сына больного, поэтому проведен анализ на 2019-нCoV, получены позитивные результаты и больному поставлен диагноз инфекции COVID-19 с ТОРС, дебютировавшей с острой невропатии глазодвигательного нерва [9].

Таким образом, возможны различные первые проявления COVID-19, в том числе неврологическая патология.

Течение коморбидных неврологических заболеваний на фоне COVID-19

Всех пациентов с неврологической патологией, в том числе с рассеянным склерозом (РС), в условиях пандемии COVID-19 разделяют на три группы: 1) пациенты, у которых не было контакта с заболевшими и нет вирусной инфекции; 2) пациенты, у которых был контакт с зараженным — группа риска по COVID-19; 3) пациенты, у которых имеется доказанная инфекция COVID-19 разной степени тяжести (легкой, средней и тяжелой).

Пациенты с неврологическими заболеваниями должны тщательно выполнять все рекомендации по снижению риска заражения COVID-19, разработанные Росздравнадзором и Минздравом России. Для некоторых неврологических заболеваний, например для миастении и миастенических синдромов, уже опубликованы рекомендации по маршрутизации пациентов в случае сочетания неврологической патологии и COVID-19 [7]. В интернете имеется ряд таких рекомендаций для РС [10–14], которые специалисты могут использовать в своей работе. Вопрос о терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), в условиях пандемии всегда решается индивидуально.

Пациенты *первой группы*, у которых не было контактов с зараженным, должны тщательно соблюдать режим само-

изоляции и не менять план эффективной терапии, разработанный лечащим врачом. В настоящее время нет данных о том, как инфекция COVID-19 влияет на течение и результаты лечения РС. Известно, что ее более тяжелое течение наблюдается у лиц старше 60 лет. Пациентам этой возрастной группы с РС следует соблюдать режим самоизоляции особенно тщательно. Если РС диагностируется впервые, то назначение инъекционных ПИТРС возможно на момент установления диагноза. От начала курса терапии терифлуномидом или диметилфумаратом, по-видимому, следует временно воздержаться из-за потенциального риска лимфопении.

Если больной с высокоактивным РС (ВАРС) из первой группы, не имеющий риска коронавирусной инфекции, получает эффективное лечение препаратами второй линии (финголимод, натализумаб, окрелизумаб, алемтузумаб, кладрибин в таблетках), то ему, вероятно, целесообразно продолжить этот курс в условиях полной самоизоляции. Отмена курса может привести к обострению РС. Пациенты с РС, у которых планируется смена терапии ПИТРС в связи с неэффективностью и назначение препарата с более сильным иммуносупрессивным действием, должны учитывать наличие пандемии COVID-19, их следует предупредить обо всех рисках новой терапии, вероятности повышения активности заболевания и предполагаемых сроках начала новой терапии ПИТРС 2-й линии. При развитии обострения у пациентов первой группы возможно проведение пульс-терапии метилпреднизолоном в стандартном режиме при соблюдении дополнительных рекомендаций для лиц, подверженных риску серьезных осложнений инфекции COVID-19. Учитывая эпидемиологическую ситуацию, рецепт на ПИТРС можно выписывать на 6 мес, лучше всего на дому, и доставлять лекарства также на дом.

Пациенты *второй группы* — группы риска, контактировавшие с носителем COVID-19, могут продолжать терапию инъекционными ПИТРС первой линии (глатирамера ацетат или интерфероны бета подкожно). Вопрос о продолжении курса лечения препаратами с отчетливым иммуносупрессивным действием или вызывающими лимфопению (терифлуномид, диметилфумарат, финголимод, натализумаб, окрелизумаб, алемтузумаб, кладрибин в таблетках) должен решаться индивидуально в зависимости от активности РС. При стабильном состоянии можно временно перевести пациента на интерфероны бета, которые обладают противовирусной активностью, или, в случае ВАРС, — на натализумаб, системное иммуносупрессивное действие которого наименее выражено. В то же время неизвестно, как блокирование молекул адгезии влияет на течение ТОРС и пневмонии. У больных этой группы не рекомендуется срочно менять терапию, а вопрос об оптимизации курса лечения ПИТРС можно обсуждать после окончания пандемии COVID-19.

Пациентам *третьей группы* с подтвержденным диагнозом COVID-19 можно продолжить терапию инъекционными ПИТРС (глатирамера ацетат или интерфероны бета), но не рекомендуется назначать новые ПИТРС или менять терапию. В этом случае на первом месте стоит адекватное лечение смертельно опасной коронавирусной инфекции. Поэтому в ряде рекомендаций отмечена целесообразность замены терифлуномида, диметилфумарата, финголимода инъекционными ПИТРС, а повторное введение окрелизумаба, алемтузумаба, кладрибина в таблетках необходимо от-

