

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

Заместитель главного редактора

д.м.н., проф. Н.А. Тювина

Deputy Editor-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)

д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)

д.м.н., проф. Т.Г. Вознесенская (Москва)

д.м.н., проф. Б.А. Волель (Москва)

д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)

д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)

д.м.н. В.В. Захаров (Москва)

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

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

д.м.н., проф. А.А. Кулеш (Пермь)

д.м.н., проф. В.Б. Ласков (Курск)

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

к.м.н., доцент В.Э. Медведев (Москва)

к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)

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

д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)

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

д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)

д.м.н. 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)

D.S. Danilov, MD (Moscow)

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

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

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

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

Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)

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

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

A.G. Merkin, PhD (Moscow)

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

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

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

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

I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)

A.P. Rachin, MD (Smolensk)

Prof. L.V. Romasenko, MD (Moscow)

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

Prof. 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, Глоstrup, Дания

Д-р Эвжен Рузичка, 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

**Спецвыпуск №1, 2021:
РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ**

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

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:

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

ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Журнал представлен в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru>

на сайте: <http://nnp.ima-press.net>

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.
2021;13(Прил. 1): 1–72.

Подписано в печать 4.09.2021.

Отпечатано в типографии ООО «Принт Хаус».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

Л Е К Ц И Я

Волков А.И., Мельников М.В., Бойко А.Н.

Механизмы защиты мозга от аутоиммунного воспаления	4
--	---

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я И М Е Т О Д И К И

Тлапиокова Л.Б., Зихова А.Р.

Аналитическая эпидемиология рассеянного склероза в Республике Кабардино-Балкария	10
--	----

Тухватуллин А.В., Кузьмина У.Ш., Утягулова Н.Ф.,

Талисов Р.Ф., Вахитов В.А., Бахтиярова К.З.

Клинико-эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза у студентов в Республике Башкортостан	15
--	----

Грись М.С., Баранова Н.С., Спирин Н.Н., Касаткин Д.С., Киселев Д.В., Шипова Е.Г.

Рассеянный склероз у пациентов с герпесвирусной инфекцией: особенности клинической картины и течения	21
--	----

Бойко А.Н., Мельников М.В., Бойко О.В., Кабаева А.Р.,

Омарова М.А., Жиленкова О.Г., Затевалов А.М., Роговский В.С.

Исследование содержания маркеров микробиоты в цереброспинальной жидкости пациентов с рассеянным склерозом и радиологически изолированным синдромом	27
--	----

Тимашева Я.Р., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А.,

Эрдман В.В., Галиуллин Т.Р., Заплахова О.В., Бахтиярова К.З.

Полигенный анализ полногеномных маркеров рассеянного склероза	31
---	----

Власов Я.В., Полярная Н.Г., Бойко А.Н.

Сравнение медико-социальных характеристик и качества жизни больных с первично- и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом	39
--	----

Гусева М.Е., Матвиевская О.В., Бойко А.Н.

Возможности арт-терапии в комплексном лечении пациентов с рассеянным склерозом	45
--	----

Власов Я.В., Чураков М.В., Синеок Е.В., Бойко А.Н.

Отношение к воспроизведенным препаратам, изменяющим течение рассеянного склероза, у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты медико-социологического исследования	50
---	----

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

Якушина Т.И., Якушин Д.М., Штанг И.О.

Острая псевдотуморозная воспалительная демиелинизация у пациентки, перенесшей COVID-19	57
--	----

О Б З О Р Ы

Кольцов И.А., Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н., Шукин И.А., Фидлер М.С., Бойко А.Н.

Влияние фактора Виллебранда на общие патофизиологические механизмы цереброваскулярной патологии и рассеянного склероза	62
--	----

Ивашкова Е.В., Петров А.М., Вотинцева М.В., Столяров И.Д.

Актуальные этические вопросы проведения научных клинических исследований препаратов для патогенетической терапии рассеянного склероза в условиях пандемии COVID-19	69
--	----

C O N T E N T S

LECTURE

Volkov A.I., Melnikov M.V., Boyko A.N.

Mechanisms of brain protection against autoimmune inflammation	4
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Tlapshokova L.B., Zikhova A.R.

Analytical epidemiology of multiple sclerosis in the Republic of Kabardino-Balkaria	10
---	----

Tukhvatullin A.V., Kuzmina U.Sh., Utyagulova N.F., Talisov R.F., Vakhitov V.A., Bakhtiyarova K.Z.

Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis in students in the Republic of Bashkortostan	15
---	----

Gris M.S., Baranova N.S., Spirin N.N., Kasatkin D.S., Kiselev D.V., Shipova E.G.

Clinical presentation and course of multiple sclerosis in patients with herpesvirus infection	21
---	----

Boyko A.N., Melnikov M.V., Boyko O.V., Kabaeva A.R.,

Omarova M.A., Zhilenkova O.G., Zatevalov A.M., Rogovskii V.S.

Microbiota markers level in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and radiologically isolated syndrome	27
--	----

Timasheva Ya.R., Nasibullin T.R., Tuktarova I.A., Erdman V.V.,

Galiullin T.R., Zaplakhova O.V., Bakhtiyarova K.Z.

Genome-wide polygenic analysis of multiple sclerosis markers	31
--	----

Vlasov Ya.V., Polyarnaya N.G., Boyko A.N.

Comparison of medical and social characteristics and quality of life	
--	--

of patients with primary- and secondary-progressive multiple sclerosis	39
--	----

Guseva M.E., Matvievskaia O.V., Boyko A.N.

Art therapy possibilities in the complex treatment of patients with multiple sclerosis	45
--	----

Vlasov Ya.V., Churakov M.V., Sineok E.V., Boyko A.N.

Attitude to reproduced disease modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis:	
---	--

results of a medical and sociological study	50
---	----

CLINICAL OBSERVATION

Yakushina T.I., Yakushin D.M., Shtang I.O.

Acute inflammatory demyelinating pseudotumor after COVID-19	57
---	----

REVIEWS

Koltsov I.A., Martynov M.Yu., Yasamanova A.N., Shchukin I.A., Fidler M.S., Boyko A.N.

Influence of von Willebrand factor on common pathophysiological mechanisms	
--	--

of cerebrovascular diseases and multiple sclerosis	62
--	----

Ivashkova E.V., Petrov A.M., Votintseva M.V., Stolyarov I.D.

Current ethical issues of clinical trials of drugs for the pathogenetic therapy	
---	--

of multiple sclerosis in the context of the COVID-19 pandemic	69
---	----

Механизмы защиты мозга от аутоиммунного воспаления

Волков А.И.¹, Мельников М.В.^{1,2,3}, Бойко А.Н.^{1,2}

¹Отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва;

²кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

³лаборатория клинической иммунологии ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

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

³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 24

В мозге экспрессируется значительное количество уникальных антигенов, способных активировать адаптивный иммунный ответ, повышая риск развития в центральной нервной системе (ЦНС) аутоиммунного воспаления. В связи с этим в ЦНС существует комплексная система защиты, препятствующая развитию аутоиммунных реакций. Обсуждается наличие в ЦНС, помимо гематоэнцефалического и гематоликворных барьеров оболочек мозга и сосудистых сплетений желудочков, сложных систем дренирования антигенов и циркуляции антигенпрезентирующих клеток. Кроме того, взаимодействие ЦНС с периферической иммунной системой в норме происходит в специфических зонах (сосудистые сплетения желудочков, периваскулярные пространства и оболочки мозга), а резидентные клетки врожденной иммунной системы (макрофаги, микроглия, астроциты) имеют ограниченные возможности антигенпрезентации и не мигрируют в регионарные лимфатические узлы. В норме выявлены признаки активации адаптивного иммунитета против антигенов ЦНС, которая, однако, не приводит к развитию аутоиммунных заболеваний. В статье рассматриваются механизмы поддержания естественной иммунологической толерантности в ЦНС, а также их нарушение при аутоиммунной патологии ЦНС.

Ключевые слова: иммунологическая толерантность; гематоэнцефалический барьер; лимфатическая система; рассеянный склероз.

Контакты: Андрей Игоревич Волков; ai-volkov@yandex.ru

Для ссылки: Волков АИ, Мельников МВ, Бойко АН. Механизмы защиты мозга от аутоиммунного воспаления. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(Прил. 1):4–9. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-4-9

Mechanisms of brain protection against autoimmune inflammation

Volkov A.I.¹, Melnikov M.V.^{1,2,3}, Boyko A.N.^{1,2}

¹Department of Neuroimmunology, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow;

²Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Laboratory of Clinical Immunology, Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow

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

³24, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

A significant number of unique antigens expressed in the brain can activate an adaptive immune response, increasing the risk of autoimmune inflammation in the central nervous system (CNS). As a result, a complex protection system exists in the CNS to prevent autoimmune reactions. In addition to the blood-brain- and blood-cerebrospinal fluid-barriers, we discuss complex systems of antigen drainage and circulation of antigen-presenting cells in the CNS. Moreover, the interaction of the CNS with the peripheral immune system typically occurs in specific areas (choroid plexuses, perivascular spaces, and brain meninges), and resident cells of the innate immune system (macrophages, microglia, astrocytes) have limited opportunities for antigen presentation and do not migrate to regional lymph nodes. There are signs of activation of adaptive immunity against CNS antigens in normal conditions, which, however, do not lead to autoimmune diseases. The review covers the mechanisms of maintaining natural immune self-tolerance in the CNS and their failure in autoimmune CNS pathology.

Keywords: immunological tolerance; blood-brain barrier; lymphatic system; multiple sclerosis.

Contact: Andrey Igorevich Volkov; ai-volkov@yandex.ru

For reference: Volkov AI, Melnikov MV, Boyko AN. Mechanisms of brain protection against autoimmune inflammation. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(Suppl. 1):4–9. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-4-9

Известно, что к антигенам «забарьерных» (иммунопривилегированных) органов, включая центральную нервную систему (ЦНС) отсутствует системная (центральная) иммунологическая толерантность, т. е. специфичные к ан-

тигенам мозга Т- и В-лимфоциты в норме способны циркулировать в организме, однако проникновению таких лимфоцитов в ЦНС препятствует гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Вместе с тем в ЦНС необходим надзор со стороны

иммунной системы в случае персистенции какого-либо патогена. Показано, что в составе ЦНС присутствуют резидентные клетки врожденного и адаптивного иммунного ответа. Также установлены пути миграции иммунных клеток как с периферии в ЦНС, так и из ЦНС в глубокие шейные лимфатические узлы, что указывает на отсутствие полной иммунологической изоляции ЦНС [1]. В то же время, несмотря на «надзор» со стороны иммунной системы, в норме аутоиммунное воспаление в ЦНС не развивается. В лекции обсуждаются основные механизмы иммунологического надзора и поддержания иммунологической толерантности в ЦНС.

Особенности иммунологического надзора в ЦНС

Известно, что для развития адаптивного иммунного ответа необходимы захват и представление антигена наивным Т-клеткам с их активацией и направлением дальнейшей дифференцировки. Эту роль в организме выполняют профессиональные антигенпрезентирующие клетки (АПК), прежде всего дендритные клетки (ДК). ДК захватывают антиген и мигрируют во вторичные лимфоидные органы, где антиген в составе молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) презентуется Т-клеткам (процессинг). В зависимости от ряда условий (тип антигена, микроокружение) ДК могут как вызывать иммунологическую толерантность, так и индуцировать иммунный ответ. В составе ЦНС ДК обнаруживаются в паутинной оболочке и сосудистых сплетениях желудочков мозга, что может объяснять реакцию отторжения аллотрансплантатов в субарахноидальные пространства, мозговые желудочки и отсутствие отторжения при трансплантации в вещество мозга [2].

Барьеры мозга, а также АПК, расположенные в определенных участках мозга, создают особые условия для доступа клеток адаптивной иммунной системы в ЦНС. Так, у здоровых людей в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) присутствует примерно 150–170 тыс. лимфоцитов, которые одинаково распределены между желудочками мозга и ЦСЖ вокруг спинного мозга [3, 4]. В ЦСЖ большинство иммунных клеток представлено Т-лимфоцитами, с соотношением CD4⁺ Т-клеток и CD8⁺ Т-клеток примерно 3,5:1 [5]. Популяция Т-клеток в ЦСЖ желудочков и субарахноидальном пространстве представлена преимущественно Т-клетками иммунологической памяти [6, 7]. На животной модели рассеянного склероза (РС) — экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЭАЭ) — выделена дополнительная субпопуляция Т-клеток, которые, вероятно, остаются в ЦНС после предыдущих инфекций (резидентные Т-клетки иммунологической памяти). Они обеспечивают автономную защиту ЦНС от будущих инфекций [8]. В ЦСЖ также присутствует небольшое количество ДК (1–2% от моноклеарной клеточной фракции) [2].

Хотя нет прямых доказательств проникновения иммунных клеток в субарахноидальное пространство, имеется все больше подтверждений того, что лимфоциты могут попадать в желудочки мозга через сосудистые сплетения [9]. В строме сосудистого сплетения обнаружено большое количество Т-клеток [10]. Полагают, что проникновение лимфоцитов в ЦНС регулируется взаимодействием молекул меж-

клеточной адгезии (интегрины, селектины и др.), которые экспрессируются эндотелиальными клетками стромы сосудистого сплетения и иммунными клетками [9]. По-видимому, иммунорегуляторная функция сосудистого сплетения желудочков может заключаться в селективной регуляции проникновения клеток адаптивной иммунной системы в ликворные пространства [10, 11].

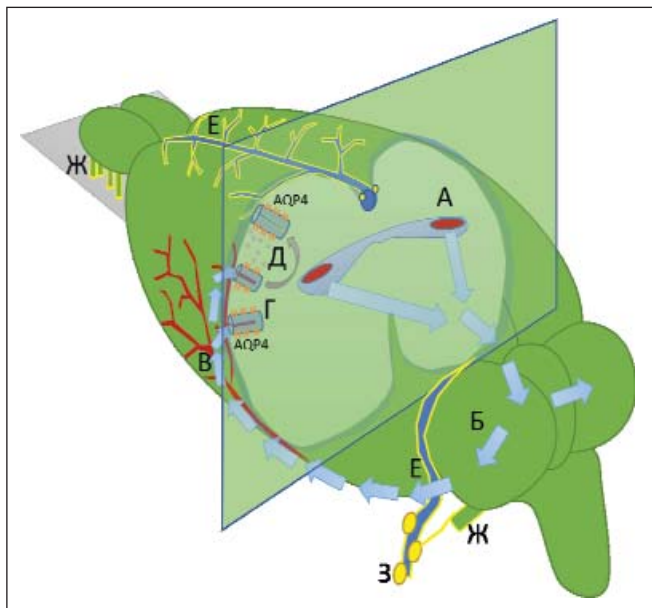
ДК потенциально могут презентировать антигены и за пределами ЦНС. Имеются экспериментальные свидетельства возможностей миграции ДК из ЦНС [1]. Описано три потенциальных пути. Так, при введении ДК костномозгового происхождения в стриатум крысы клетки мигрировали в периваскулярные пространства, после чего проникали в просвет сосудов, преодолевая ГЭБ [12]. Другие авторы показали, что у мышей ДК из желудочков мозга мигрируют вдоль рострального миграционного пути в обонятельную луковицу и оттуда, вероятно, вдоль периневральных пространств обонятельных нервов, через решетчатую пластинку и лимфатическую сеть подслизистой основы полости носа, в глубокие шейные лимфатические узлы [13]. Третий путь миграции может заключаться в проникновении ДК с током ЦСЖ в лимфатические сосуды твердой мозговой оболочки (ТМО) [1].

Существует гипотеза, что ЦСЖ может выполнять функцию лимфатической системы ЦНС благодаря существованию направленного тока и обмена ЦСЖ и межклеточной жидкости мозга через периваскулярные пространства, ограниченные ножками астроцитов, — так называемой «лимфатической системы» [14]. Согласно этой концепции ЦСЖ, образуемая сосудистым сплетением желудочков, через отверстия Люшка и Мажанди, попадает в субарахноидальное пространство, где омывает пиальные артерии. Проникая в периартериальное пространство пиальных артерий, ЦСЖ под действием градиента давления, создаваемого пульсацией сосудов, движется вглубь мозга. В веществе мозга в периваскулярных пространствах происходит обмен жидкости, поступающей из ЦСЖ, а также через ГЭБ, с межклеточной жидкостью мозга. Этот процесс обеспечивают аквапорин-4-водные каналы (AQP4), в большом количестве экспрессируемые на люминальной поверхности астроцитов (см. рисунок).

Другая точка зрения на процесс циркуляции ЦСЖ и интерстициальной жидкости в ЦНС отвергает концепцию «лимфатической системы» в виде аквапорин-4-зависимых конвективных перетоков между интерстициальной жидкостью и периваскулярными пространствами [15]. Однако факт конвективного движения растворов вдоль периваскулярных пространств крупных сосудов и диффузионного обмена между ЦСЖ и интерстициальной жидкостью на уровне капилляров считается общепризнанным. Такая система представляет собой эффективный механизм очистки мозга от клеточного дебриса и продуктов метаболизма, слишком крупных, чтобы проникать через эндотелий сосудов мозга [16].

Исторически главной системой оттока ЦСЖ считались арахноидальные грануляции, направляющие ЦСЖ в венозные синусы ТМО. Впоследствии было показано, что значительная часть ЦСЖ дренируется через периневральные пространства черепно-мозговых и спинальных нервов, в особенности обонятельного и блуждающего, а также вдоль внутренней сонной артерии [17]. Этот путь считается наи-

более важным в транспорте крупномолекулярных соединений. В частности, показано, что до 50% альбумина, меченого радиоактивным йодом и введенного в хвостатое ядро мышей, поступает в лимфатическую сеть подслизистой основы носа [18].



Схематическое изображение лимфатической системы мыши. ЦСЖ образуется сосудистым сплетением желудочков (А) и затем движется в субарахноидальное пространство через отверстия Люшка и Мажанди (Б). Далее она проникает из субарахноидального пространства в периадвентрикулярное пространство и движется вдоль артерий (В), после чего направляется вглубь мозга вдоль проникающих артерий (Г), где происходит обмен веществ между интерстициальной жидкостью, периадвентрикулярными и перивенозными пространствами (Д). Обмену способствует высокая экспрессия АQP4 периваскулярными астроцитами. ЦСЖ дренируется через лимфатические сосуды, расположенные вдоль вен ТМО (Е), а также по периневральным и перивенозным пространствам (Ж). Дальнейшее движение лимфы происходит через лимфатическую сосудистую сеть шеи, связанную с глубокими шейными лимфатическими узлами (З)

Schematic presentation of mouse lymphatic system.

CSF is produced by the choroid plexus of the ventricles (A) and then moves into the subarachnoid space through the Lyushka and Magendie foramina (B). Further on, it penetrates from the subarachnoid space into the perivascular spaces and moves along the arteries (C), and moves deeper into the brain along the penetrating arteries (D), where the exchange of substances occurs between the interstitial fluid, perivascular, and perivenous spaces (E). The exchange is facilitated by the high expression of AQP4 by perivascular astrocytes. CSF is drained through lymphatic vessels located along the veins of the dura mater (F), as well as along the perineural and perivenous spaces (G). Further movement of lymph occurs through the lymphatic trunk of the neck, associated with deep cervical lymph nodes (H)

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

В 2015 г. были изучены лимфатические сосуды ТМО человека, прилегающие к верхнему сагитальному синусу и поперечным синусам. Предполагается участие лимфатических сосудов ТМО в дренировании ЦСЖ и интерстициальной жидкости мозга, а также миграции Т-лимфоцитов и ДК [19–23].

Таким образом, миграция антигенов, а также иммунных клеток, а именно – АПК (нагруженных антигенами/аутоантигенами), из ЦНС в глубокие шейные лимфатические узлы принципиально возможна. Однако важно отметить, что в этом случае ДК способны как поддерживать иммунологическую толерантность, индуцируя развитие Т-регуляторных клеток (T_{reg}), так и, напротив, направлять иммунный ответ по Th1- или Th17-зависимому пути и запускать аутоиммунное воспаление. В то же время факторы, определяющие тип иммунного ответа при таком процессе, точно не установлены.

Механизмы защиты мозга от аутоиммунной агрессии при повреждениях и инфекциях

В ЦНС основные функции врожденного иммунного ответа выполняют клетки микроглии и астроциты. Активированная микроглия и астроциты способны экспрессировать целый ряд провоспалительных факторов, повышающих проницаемость ГЭБ для лейкоцитов [23–25]. Принято выделять два основных фенотипа микроглии (M1 и M2) и астроцитов (A1 и A2). Если первые фенотипы ассоциируются преимущественно с нейротоксическими свойствами, то вторым отводится нейропротективная и противовоспалительная функция, хотя в недавних обзорах акцентируется более комплексная роль этих клеток [26–28]. Так, обратной стороной активации микроглии в участке воспаления является очистка клеточного дебриса, необходимая для переключения воспаления на восстановительный этап. На многих моделях ЭАЭ у животных показано, что поглощение миелина микроглией приводит к экспрессии ряда сигнальных молекул, стимулирующих дифференцировку олигодендроцитов и ремиелинизацию [25]. Астроглиоз также не только представляет собой один из этапов воспаления, но и стимулирует репаративные процессы в ЦНС [23–25]. Формирование глиального рубца ограничивает зону воспаления, препятствуя, таким образом, дальнейшей инвазии иммунных клеток в мозг с развитием аутоиммунного поражения. У мышей с нарушением экспрессии основных астроцитарных маркеров – глиофибрилярного кислого протеина и виментина – нарушение реактивного астроглиоза и формирования глиального рубца после тромботического инсульта негативно сказывалось на функциональном восстановлении [25].

ДК также могут выполнять функцию ограничения воспаления. В частности, выделяют популяции толерогенных ДК, которые не экспрессируют достаточное количество молекул коstimуляции или воспалительных медиаторов, но экспрессируют ингибиторные корецепторы и иммуносупрессивные молекулы, что вызывает анергию и гибель Т-клеток даже в условиях воспаления. Показано, что в условиях воспаления ДК, презентующие аутоантигены, могут индуцировать дифференцирование T_{reg} [29].

На процесс контроля популяций T_{reg} влияют состояние микробиома кишечника [30–32], уровни витамина D₃

[33], стресса и депрессии [34]. Показана связь таких патогенов, как *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, вирусов, в частности вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) и вируса герпеса, эндотоксинов золотистого стафилококка, с развитием обострений РС [35].

Таким образом, в случае повреждения или инфекции в ЦНС создаются условия для скорейшей элиминации патогенов и дебриса с привлечением иммунных клеток с периферии, при этом вокруг зоны воспаления создается глиальный барьер, препятствующий распространению аутоиммунных реакций на соседние области мозга. Удаление разрушенного миелина активированной микроглией стимулирует ремиелинизацию и препятствует иммунной сенсибилизации к антигенам миелина. Толерогенные ДК способствуют апоптозу аутоагрессивных Т-лимфоцитов и увеличению количества T_{reg} .

Механизмы нарушения ауто толерантности при развитии аутоиммунных заболеваний ЦНС

В настоящее время существует две основные гипотезы развития аутоиммунного воспаления в ЦНС: «outside-in» и «inside-out». В первом случае повреждение миелина рассматривается как следствие активации адаптивного иммунного ответа против антигенов ЦНС на периферии, тогда как во втором повреждение миелина является первичным событием, запускающим аутоиммунный ответ. Пусковым механизмом при «outside-in» может быть активация миелинспецифических Т-клеток по принципу молекулярной мимикрии, т. е. в ответ на вирусные или микробные антигены, которые по своей структуре сходны с соответствующими антигенами миелина. Так, 3–4% CD4+ Т-лимфоцитов, связывающих ядерный антиген ВЭБ (EBNA-1), перекрестно реагируют с белками миелина и IgG к пептидам ВЭБ, а также связываются с миелин-олигодендроглиальным гликопротеином [36–38]. Кроме того, фрагменты миелина, высвобождающиеся при его разрушении, могут приводить к расширению спектра вовлекаемых в патологический процесс аутоантигенов (феномен распространения эпитопа).

Согласно гипотезе «inside-out», захват антигенов миелина ДК, проникающими в паренхиму мозга, может стать первичным событием в развитии аутоиммунной патологии [39]. В нескольких исследованиях показано, что ДК способны выполнять роль пускового механизма развития воспалительного процесса и прогрессирования РС [2]. Показано, что нейровоспаление при РС сопровождается повышением количества ДК в паренхиме мозга и ЦСЖ. Практически все препараты патогенетической терапии РС прямо или опосредованно влияют на функции ДК. Более того, полагают, что ДК являются ключевой мишенью глатирамера ацетата, который представляет собой единственный вид антигенспецифической терапии РС [39].

Все больше данных свидетельствует о патогенной роли В-клеток в запуске аутоиммунных процессов в ЦНС. В-клетки являются профессиональными АПК: они распознают даже малые концентрации антигенов и экспрессируют МНС II класса (спонтанная экспрессия) и молекулы ко-стимуляции CD80 и CD86 (индуцированная экспрессия). В-клетки презентуют антиген Т-клеткам и, активировав Т-клетки, сами дифференцируются в клетки памяти и антителопродуцирующие плазматические клетки.

У генетически модифицированных мышей с миелинспецифическими Т- и В-клетками развивается спонтанный ЭАЭ [40, 41]. Известно также, что для активации наивных Т-клеток необходимо взаимодействие с молекулами ко-стимуляции, в частности CD40, CD80 и CD86. Блокада взаимодействия CD40 и CD40L приводит к резистентности к развитию ЭАЭ [42]. Показано, что у пациентов с РС усиленно экспрессируются CD40, МНС II класса и CD80 на В-лимфоцитах [42]. Кроме того, при РС повышено количество В-клеток иммунологической памяти как на периферии, так и в ЦНС [42]. В отличие от здоровых людей, у пациентов с РС обнаруживают признаки клональной активации В-клеток в ЦСЖ и паренхиме мозга [43]. Показано, что хоминг В-клеток в мозг связан с высоким уровнем В-клеточного хемокина, CXCL13, который продуцируют моноциты при активации Толл-подобных рецепторов 2-го типа [44, 45]. Уровень CXCL13 повышен в ЦСЖ пациентов с РС и имеет прогностическую ценность в отношении течения заболевания [46].

Заключение

Несмотря на существование ГЭБ и гематоликворных барьеров, ЦНС не является полностью изолированной от периферической иммунной системы, и иммунный надзор, в том числе с участием клеток адаптивной иммунной системы, осуществляется в ЦНС непрерывно. Однако проникновение лимфоцитов в мозг строго регулируется и происходит в ограниченных зонах: это преимущественно сосудистые сплетения желудочков и лептоменингеальные оболочки мозга, где расположены ДК, регулирующие направленный трафик лимфоцитов. При этом в паренхиму мозга в норме лимфоциты и АПК практически не допускаются, а лейкоцитарный состав ЦСЖ представлен преимущественно специфическими популяциями Т-клеток иммунологической памяти.

При повреждениях мозга и инфекционных процессах активация паттерн-распознающих рецепторов, специфичных для различных патогенов, вызывает направленную активацию микроглии и астроцитов, которые продуцируют комплекс медиаторов воспаления, повышающих проницаемость ГЭБ. В результате в ЦНС развивается активный воспалительный процесс с привлечением клеток адаптивной иммунной системы с периферии. Но скорейшая элиминация патогенов и продуктов распада миелина, наряду с формированием астроглиального барьера и участием толерогенных ДК, предупреждает развитие аутоиммунного воспаления.

Однако механизмы поддержания иммунологической толерантности несовершенны и при определенных обстоятельствах могут индуцировать аутоиммунное воспаление. Срыв иммунологической толерантности при аутоиммунных заболеваниях ЦНС может быть связан как с эндогенными (деструкция миелина с последующей активацией миелин-специфических Т- и В-лимфоцитов), так и с экзогенными (сенсibilизация Т- и В-лимфоцитов к антигенам ЦНС вследствие молекулярной мимикрии, двойной экспрессии Т-клеточного рецептора) факторами. Вероятно, дальнейшие исследования позволят более полно раскрыть механизмы активации аутоиммунного процесса при РС, а также уточнят этиологические факторы заболевания.

1. De Laere M, Berneman ZN, Cools N. To the Brain and Back: Migratory Paths of Dendritic Cells in Multiple Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2018 Mar 1;77(3):178-92. doi: 10.1093/jnen/nlx114
2. Мельников МВ, Пашенков МВ, Бойко АН. Дендритные клетки при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):22-3. [Melnikov MV, Paschenkov MV, Boyko AN. Dendritic cells in multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(2):22-30 (In Russ.)].
3. Kivisäkk P, Mahad DJ, Callahan MK, et al. Human cerebrospinal fluid central memory CD4+ T cells: evidence for trafficking through choroid plexus and meninges via P-selectin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jul 8;100(14):8389-94. doi: 10.1073/pnas.1433000100. Epub 2003 Jun 26.
4. Provencio JJ, Kivisäkk P, Tucky BH, et al. Comparison of ventricular and lumbar cerebrospinal fluid T cells in non-inflammatory neurological disorder (NIND) patients. *J Neuroimmunol*. 2005 Jun;163(1-2):179-84. doi: 10.1016/j.jneuroim.2005.03.003. Epub 2005 Apr 22.
5. Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nat Rev Immunol*. 2012 Sep;12(9):623-35. doi: 10.1038/nri3265. Epub 2012 Aug 20.
6. De Graaf MT, Smitt PA, Luitwieler RL, et al. Central memory CD4+ T cells dominate the normal cerebrospinal fluid. *Cytometry B Clin Cytom*. 2011 Jan;80(1):43-50. doi: 10.1002/cyto.b.20542
7. Sallusto F, Impellizzieri D, Basso C, et al. T-cell trafficking in the central nervous system. *Immunol Rev*. 2012 Jul;248(1):216-27. doi: 10.1111/j.1600-065X.2012.01140.x
8. Steinbach K, Vincenti I, Kreutzfeldt M, et al. Brain-resident memory T cells represent an autonomous cytotoxic barrier to viral infection. *J Exp Med*. 2016 Jul 25;213(8):1571-87. doi: 10.1084/jem.20151916. Epub 2016 Jul 4.
9. Ghersi-Egea JF, Strazielle N, Catala M, et al. Molecular anatomy and functions of the choroidal blood-cerebrospinal fluid barrier in health and disease. *Acta Neuropathol*. 2018 Mar;135(3):337-61. doi: 10.1007/s00401-018-1807-1. Epub 2018 Jan 24.
10. Baruch K, Ron-Harel N, Gal H, et al. CNS-specific immunity at the choroid plexus shifts toward destructive Th2 inflammation in brain aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Feb 5;110(6):2264-9. doi: 10.1073/pnas.1211270110. Epub 2013 Jan 18.
11. Kunis G, Baruch K, Rosenzweig N, et al. IFN- γ -dependent activation of the brain's choroid plexus for CNS immune surveillance and repair. *Brain*. 2013 Nov;136(Pt 11):3427-40. doi: 10.1093/brain/awt259. Epub 2013 Oct 1.
12. Hochmeister S, Zeitelhofer M, Bauer J, et al. After injection into the striatum, in vitro-differentiated microglia- and bone marrow-derived dendritic cells can leave the central nervous system via the blood stream. *Am J Pathol*. 2008 Dec;173(6):1669-81. doi: 10.2353/ajpath.2008.080234. Epub 2008 Oct 30.
13. Mohammad MG, Tsai VW, Ruitenberg MJ, et al. Immune cell trafficking from the brain maintains CNS immune tolerance. *J Clin Invest*. 2014 Mar;124(3):1228-41. doi: 10.1172/JCI171544. Epub 2014 Feb 24.
14. Plog BA, Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annu Rev Pathol*. 2018 Jan 24;13:379-94. doi: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018
15. Abbott NJ, Pizzo ME, Preston JE, et al. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic' system? *Acta Neuropathol*. 2018 Mar;135(3):387-407. doi: 10.1007/s00401-018-1812-4. Epub 2018 Feb 10.
16. Hablitz LM, Vinitsky HS, Sun Q, et al. Increased glymphatic influx is correlated with high EEG delta power and low heart rate in mice under anesthesia. *Sci Adv*. 2019 Feb 27;5(2):eaav5447. doi: 10.1126/sciadv.aav5447. eCollection 2019 Feb.
17. Albargothy NJ, Johnston DA, MacGregor-Sharp M, et al. Convective influx/glymphatic system: tracers injected into the CSF enter and leave the brain along separate periaxonal basement membrane pathways. *Acta Neuropathol*. 2018 Jul;136(1):139-52. doi: 10.1007/s00401-018-1862-7. Epub 2018 May 12.
18. Papadopoulos Z, Herz J, Kipnis J. Meningeal Lymphatics: From Anatomy to Central Nervous System Immune Surveillance. *J Immunol*. 2020 Jan 15;204(2):286-93. doi: 10.4049/jimmunol.1900838
19. Rua R, McGavern DB. Advances in Meningeal Immunity. *Trends Mol Med*. 2018 Jun;24(6):542-59. doi: 10.1016/j.molmed.2018.04.003. Epub 2018 May 3.
20. Sandrone S, Moreno-Zambrano D, Kipnis J, van Gijn J. A (delayed) history of the brain lymphatic system. *Nat Med*. 2019 Apr;25(4):538-40. doi: 10.1038/s41591-019-0417-3
21. Schläger C, Körner H, Krueger M, et al. Effector T-cell trafficking between the leptomeninges and the cerebrospinal fluid. *Nature*. 2016 Feb 18;530(7590):349-53. doi: 10.1038/nature16939. Epub 2016 Feb 10.
22. Hatfield JK, Brown MA. Group 3 innate lymphoid cells accumulate and exhibit disease-induced activation in the meninges in EAE. *Cell Immunol*. 2015 Oct;297(2):69-79. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.06.006. Epub 2015 Jul 2.
23. Pekny M, Pekna M, Messing A, et al. Astrocytes: a central element in neurological diseases. *Acta Neuropathol*. 2016 Mar;131(3):323-45. doi: 10.1007/s00401-015-1513-1. Epub 2015 Dec 15.
24. Brambilla R. The contribution of astrocytes to the neuroinflammatory response in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Acta Neuropathol*. 2019 May;137(5):757-83. doi: 10.1007/s00401-019-01980-7. Epub 2019 Mar 7.
25. Sims NR, Yew WP. Reactive astrogliosis in stroke: Contributions of astrocytes to recovery of neurological function. *Neurochem Int*. 2017 Jul;107:88-103. doi: 10.1016/j.neuint.2016.12.016. Epub 2017 Jan 3.
26. Guerrero BL, Sicotte NL. Microglia in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Front Immunol*. 2020 Mar 20;11:374. doi: 10.3389/fimmu.2020.00374. eCollection 2020.
27. Gharagozloo M, Gris KV, Mahvelati T, et al. NLR-Dependent Regulation of Inflammation in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2018 Jan 18;8:2012. doi: 10.3389/fimmu.2017.02012. eCollection 2017.
28. Melnikov M, Sviridova A, Rogovskii V, et al. Serotonergic system targeting in multiple sclerosis: the prospective for pathogenetic therapy. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Mar 10;51:102888. doi: 10.1016/j.msard.2021.102888. Epub ahead of print.
29. Yogev N, Frommer F, Lukas D, et al. Dendritic cells ameliorate autoimmunity in the CNS by controlling the homeostasis of PD-1 receptor(+) regulatory T cells. *Immunity*. 2012 Aug 24;37(2):264-75. doi: 10.1016/j.immuni.2012.05.025. Epub 2012 Aug 16.
30. Кожиева МХ, Мельников МВ, Роговский ВС и др. Кишечная микробиота человека и рассеянный склероз. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(10-2):11-9. doi: 10.17116/jnevro201711710211-19 [Kozhieva MKh, Mel'nikov MV, Rogovsky VS, et al. Gut human microbiota and multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(10-2):11-9. doi: 10.17116/jnevro201711710211-19 (In Russ.)].
31. Malinova TS, Dijkstra CD, de Vries HE. Serotonin: A mediator of the gut-brain axis in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018 Aug;24(9):1144-50. doi: 10.1177/1352458517739975. Epub 2017 Nov 9.

32. Castillo-Alvarez F, Marzo-Sola ME. Role of intestinal microbiota in the development of multiple sclerosis. *Neurologia*. 2017 Apr;32(3):175-84. doi: 10.1016/j.nrl.2015.07.005. Epub 2015 Sep 14.
33. Feige J, Moser T, Bieler L, et al. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats. *Nutrients*. 2020 Mar 16;12(3):783. doi: 10.3390/nu12030783
34. Morris G, Reiche EMV, Murru A, et al. Multiple Immune-Inflammatory and Oxidative and Nitrosative Stress Pathways Explain the Frequent Presence of Depression in Multiple Sclerosis. *Mol Neurobiol*. 2018 Aug;55(8):6282-306. doi: 10.1007/s12035-017-0843-5. Epub 2018 Jan 2.
35. Libbey JE, Cusick MF, Fujinami RS. Role of pathogens in multiple sclerosis. *Int Rev Immunol*. Jul-Aug 2014;33(4):266-83. doi: 10.3109/08830185.2013.823422. Epub 2013 Nov 22.
36. Bar-Or A, Pender MP, Khanna R, et al. Epstein-Barr Virus in Multiple Sclerosis: Theory and Emerging Immunotherapies. *Trends Mol Med*. 2020 Mar;26(3):296-310.
37. Gabibov AG, Belogurov AA Jr, Lomakin YaA, et al. Combinatorial antibody library from multiple sclerosis patients reveals antibodies that cross-react with myelin basic protein and EBV antigen. *FASEB J*. 2011 Dec;25(12):4211-21. doi: 10.1096/fj.11-190769. Epub 2011 Aug 22.
38. Patel J, Balabanov R. Molecular mechanisms of oligodendrocyte injury in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int J Mol Sci*. 2012;13(8):10647-59. doi: 10.3390/ijms130810647. Epub 2012 Aug 23.
39. Melnikov M, Sharanova S, Sviridova A, et al. The influence of glatiramer acetate on Th17-immune response in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2020 Oct 30;15(10):e0240305. doi: 10.1371/journal.pone.0240305. eCollection 2020.
40. Krishnamoorthy G, Lassmann H, Wekerle H, Holz A. Spontaneous optico-spinal encephalomyelitis in a double-transgenic mouse model of autoimmune T cell/B cell cooperation. *J Clin Invest*. 2006 Sep;116(9):2385-92. doi: 10.1172/JCI28330
41. Pöllinger B, Krishnamoorthy G, Berer K, et al. Spontaneous relapsing-remitting EAE in the SJL/J mouse: MOG-reactive transgenic T cells recruit endogenous MOG-specific B cells. *J Exp Med*. 2009 Jun 8;206(6):1303-16. doi: 10.1084/jem.20090299. Epub 2009 Jun 1.
42. Titus HE, Chen Y, Podojil JR, et al. Pre-clinical and Clinical Implications of «Inside-Out» vs. «Outside-In» Paradigms in Multiple Sclerosis Etiopathogenesis. *Front Cell Neurosci*. 2020 Oct 27;14:599717. doi: 10.3389/fncel.2020.599717. eCollection 2020.
43. Li R, Rezk A, Miyazaki Y, et al. Canadian B cells in MS Team. Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. *Sci Transl Med*. 2015 Oct 21;7(310):310ra166. doi: 10.1126/scitranslmed.aab4176
44. Cepok S, Zhou D, Vogel F, et al. The immune response at onset and during recovery from *Borrelia burgdorferi* meningo-radculitis. *Arch Neurol*. 2003 Jun;60(6):849-55. doi: 10.1001/archneur.60.6.849
45. Rupperecht TA, Plate A, Adam M, et al. The chemokine CXCL13 is a key regulator of B cell recruitment to the cerebrospinal fluid in acute Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation*. 2009 Dec 30;6:42. doi: 10.1186/1742-2094-6-42
46. DiSano KD, Gilli F, Pachner AR. Intrathecally produced CXCL13: A predictive biomarker in multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2020 Dec 16;6(4):2055217320981396. doi: 10.1177/2055217320981396. eCollection Oct-Dec 2020.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
5.07.2021/20.08.2021/22.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках государственного задания № AAAA-A19-119042590021-0. 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 research was carried out within the state assignment № AAAA-A19-119042590021-0. 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.

Волков А.И. <https://orcid.org/0000-0001-5362-9695>
Мельников М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6880-3668>
Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Аналитическая эпидемиология рассеянного склероза в Республике Кабардино-Балкария

Тлапшокова Л.Б., Зихова А.Р.

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик
Россия, 360004, Нальчик, ул. Чернышевского, 173

Рассеянный склероз (РС) — распространенное аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит комплекс генетических и средовых факторов. Имеются данные о том, что их взаимодействие способно оказывать влияние на возраст первых клинических проявлений и течение заболевания, в связи с чем значительный интерес представляет изучение факторов риска (ФР) развития РС в регионах с различными этническим составом населения и климатогеографическими характеристиками.

Цель исследования — изучение особенностей распространенности ФР развития РС в Республике Кабардино-Балкария (РКБ).

Пациенты и методы. Проведено изучение представленности ФР в когорте из 112 больных РС, проживающих в двух регионах РКБ (г. Нальчик и Прохладненский район). Диагноз РС устанавливался на основании критериев McDonald 2017 г. Учет ФР развития РС проводился с применением унифицированной анкеты. Исследование проведено по принципу «случай-контроль», контрольную группу составили 112 респондентов, сопоставимых по основным демографическим показателям и месту проживания.

Результаты и обсуждение. У больных РС из Прохладненского района достоверно чаще наблюдались контакт с вредными химическими соединениями, чаще встречалось высокое потребление копченых мясных продуктов; больные чаще переносили вирусные инфекции (все различия значимы; $p < 0,05$). Больные РС вне зависимости от места проживания чаще, чем в группе контроля, имели в анамнезе указание на перенесенную скарлатину [$n=23$ (19,5%) и $n=14$ (13,4%); показатель соотношения (ПС) 0,43 (95% ДИ 0,32–1,01); $p=0,041$], причем максимальная значимость указанного фактора имела место у пациентов, переболевших в возрасте старше 15 лет [$n=7$ (6,3%) и $n=1$ (0,9%); ПС 2,45 (95% ДИ 1,92–3,21); $p=0,041$]. Больные РС чаще болели ветряной оспой [$n=70$ (62,5%) и $n=55$ (41,1%); ПС 0,78 (95% ДИ 0,65–0,94); $p=0,032$], частота указанного фактора оказалась наиболее значимой при раннем (до 7 лет) заболевании. Вне зависимости от места проживания пациенты с РС чаще переносили в детстве тонзиллит и синусит ($p=0,032$).

Заключение. В РКБ, как и в других регионах Российской Федерации, риск развития РС, наряду с генетический предрасположенностью, во многом определяется средовыми факторами, такими как контакт с потенциально вредоносными химическими веществами, перенесенные соматические заболевания, особенности экологической обстановки и др. Риск развития заболевания выше при воздействии указанных факторов в возрасте до 7 лет и не зависит от места проживания респондента.

Ключевые слова: рассеянный склероз; факторы риска; эпидемиология; Республика Кабардино-Балкария.

Контакты: Арина Рашидовна Зихова; a.zikhova@gmail.com

Для ссылки: Тлапшокова ЛБ, Зихова АР. Аналитическая эпидемиология рассеянного склероза в Республике Кабардино-Балкария. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(Прил. 1):10–14. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-10-14

Analytical epidemiology of multiple sclerosis in the Republic of Kabardino-Balkaria

Tlapshokova L.B., Zikhova A.R.

H.M. Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nalchik
173, Chernyshevsky St., Nalchik 360004, Russia

Multiple sclerosis (MS) is a common autoimmune disease, which etiology includes a complex of genetic and environmental factors. Data suggests that their interaction can influence the age of the clinical manifestations and the course of the disease. Therefore, the study of risk factors of MS in regions with different ethnic compositions of the population and climatic and geographical characteristics is of considerable interest.

Objective: to study MS risk factors prevalence in the Republic of Kabardino-Balkaria (RKB).

Patients and methods. This case-control study of the representation of risk factors included a cohort of 112 MS patients living in two regions of the RKB (Nalchik and the Prokhladnensky district). The MS diagnosis was established with the McDonald criteria (2017). MS risk factors were assessed with a unified questionnaire. 112 respondents (matched by the main demographic characteristics and place of residence) were included in the control group.

Results and discussion. MS patients from the Prokhladnensky district were significantly more likely to contact harmful chemical compounds, had higher consumption of smoked meat products; and suffered from viral infections more often (all differences were significant, $p < 0.05$). More patients with MS, regardless of their place of residence, had a history of scarlet fever than the controls ($n=23$; 19.5% and $n=14$; 13.4%, ratio indicator 0.43 (95% CI 0.32–1.01), $p=0.041$), and the maximum significance of this factor was found in patients who suffered from scarlet fever after the age of 15 years ($n=7$; 6.3% and $n=1$; 0.9%, ratio indicator 2.45 (95% CI 1.92–3.21), $p=0.041$). More patients with MS had a history of chickenpox ($n=70$; 62.5% and $n=55$; 41.1%; ratio indicator 0.78 (95% CI 0.65–0.94, $p=0.032$), the frequency of this factor was most significant in early (up to 7 years) disease onset. Regardless of the place of residence, patients with MS were more likely to suffer from tonsillitis and sinusitis in childhood ($p=0.032$).

Conclusion. In the RKB, as in other regions of the Russian Federation, the risk of MS, along with a genetic predisposition, is primarily determined by environmental factors, such as contact with potentially harmful chemicals, history of somatic diseases, characteristics of the ecological situation, etc. Therefore, MS risk is higher in people exposed to these factors before the age of 7 years and does not depend on the place of residence.

Keywords: multiple sclerosis; risk factors; epidemiology; Republic of Kabardino-Balkaria.

Contact: Arina Rashidovna Zikhova; a.zikhova@gmail.com

For reference: Tlapshokova LB, Zikhova AR. Analytical epidemiology of multiple sclerosis in the Republic of Kabardino-Balkaria. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(Suppl. 1):10–14. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-10-14

Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое демиелинизирующее аутоиммунное заболевание, проявляющееся поражением миелиновой оболочки нейронов проводящих путей центральной нервной системы [1, 2]. Важным компонентом патогенеза РС, наряду с аутоиммунным процессом, является нейродегенерация [3, 4]. Считается, что нейродегенерация приводит к необратимому поражению и последующей гибели головного и спинного мозга [5]. Генетическая предрасположенность к инициации и прогрессированию иммунного ответа организма больного в значительной степени модулируется широким спектром факторов, включая перенесенные инфекционные и воспалительные заболевания, экологические особенности места проживания, характер пищевого рациона и пр. [6–9].

Вероятно, сочетанное воздействие генетических и средовых факторов в различных популяциях обуславливает неоднородность показателей заболеваемости и распространенности РС в разных регионах [1, 4, 6]. С учетом значительной этнической гетерогенности населения, неоднородности географических и социальных условий проживания привлекает внимание изучение особенностей эпидемиологических показателей и факторов риска (ФР) заболевания в различных популяциях [1, 10]. Целесообразность такого рода исследований обусловлена недостаточностью данных об особенностях эпидемиологических характеристик заболевания в регионах, необходимостью совершенствования современных способов клинико-инструментальной диагностики РС. Использование в повседневной практике унифицированных критериев РС способно обеспечить точные сведения о заболеваемости и распространенности заболевания, о характере и представленности ФР его развития. Полученные результаты могут послужить основой для совершенствования системы оказания эффективной лечебно-диагностической помощи с учетом региональных особенностей.

В настоящее время практически не изучены эпидемиологические характеристики РС в Республике Кабардино-Балкария (РКБ). Характерной особенностью населения региона является мультиэтнический состав (2/3 составляют кабардинцы, остальные — славяне и представители иных этнических групп). В РКБ имеются регионы с развитым промышленным производством (разработка вольфрамо-молибденовых рудников, электроэнергетика, легкое машиностроение) и преимущественно сельскохозяйственные. Изучение клинико-эпидемиологических характеристик РС в различных регионах РКБ, оценка характера имеющихся ФР развития заболевания ранее не проводились.

Цель исследования — изучение особенностей распространенности ФР развития РС в РКБ.

Пациенты и методы. Работа основана на результатах анализа регистрации и динамического наблюдения больных РС, проживающих в г. Нальчике и Прохладненском районе республики на протяжении 5 лет (2012–2017).

Исследование проведено методом «случай-контроль», при этом основную группу составили 112 пациентов с РС, контрольную группу — 112 здоровых респондентов. Группы полностью сопоставимы между собой по таким демографическим показателям, как пол, возраст, место рождения и проживания.

Критерии включения в исследование: диагноз достоверного РС, установленный в соответствии с критериями McDonald 2017 г. **Критерии невключения:** острые и хронические инфекционные и воспалительные заболевания, сосудистые и травматические заболевания центральной нервной системы с очаговым неврологическим дефицитом или когнитивными нарушениями.

Данные о наличии ФР РС анализировали при помощи стандартизированного валидированного русскоязычного опросника. Сведения о настоящем состоянии и анамнестические данные о пациентах были получены на основании клинического осмотра, материалов амбулаторных карт и выписных эпикризов из стационара. Диагноз у всех больных был подтвержден результатами магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга с использованием томографа с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, в стандартных режимах по унифицированному протоколу [1] с внутривенным контрастным усилением. Результаты обследования заносились в электронную таблицу для последующей автоматизированной обработки. Статистический анализ данных проводили при помощи программного пакета SPSS 21.0, значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. ФР РС у обследованных основной и контрольной групп, по данным опроса, представлены в таблице. Острые отравления экзогенными токсичными веществами одинаково часто имели место у респондентов из сельской и городской местности. Большинство респондентов имели острые экзогенные интоксикации в возрасте моложе 15 лет. Установлено, что большинство пациентов с РС имели в анамнезе острые интоксикации, перенесенные в возрасте до 15 лет [$n=9$ (8,0%); $p < 0,05$], при этом в группе контроля они встречались достоверно реже, с равной частотой в различные возрастные периоды. В группе больных РС острые интоксикации, перенесенные в возрасте до 15 лет [$n=9$ (8,0%)], наблюдались достоверно чаще, чем в старшем возрасте [$n=2$ (1,8%); показатель соотношения (ПС) 2,78; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,39–2,67; $p=0,037$]. Токсическому воздействию химических удобрений в течение различных периодов жизни чаще подвергались респонденты, проживающие в условиях сельской местности (Прохладненский район; $p < 0,05$). Контакт с иными потенциально токсичными химическими агентами с равной частотой имел место вне зависимости от места проживания у респондентов обеих групп. Оказалось, что более молодой возраст, в котором были перенесены острые экзогенные интоксикации, оказался связан с более высоким риском развития РС.

Представленность ФР у наблюдавшихся респондентов
Risk factors prevalence in the study sample

Показатели	Основная группа, n (%)	Контроль, n (%)	ПС (95% ДИ)	p
Перенесенная острая интоксикация:				
нет	102 (91,3)	108 (96,3)	0,21 (0,15–0,54)	0,044
была в возрасте моложе 15 лет	9 (8,0)	2 (1,8)	2,78 (1,39–2,67)	0,037
Проживание вблизи домостроительных предприятий:				
не было	98 (87,5)	105 (93,8)	0,87 (0,64–1,02)	0,041
было до 15 лет	10 (8,9)	4 (3,6)	1,11 (0,73–1,87)	0,039
Характер пищевого рациона:				
мясной	41 (36,6)	16 (14,3)	1,12 (0,93–1,28)	0,045
смешанный	52 (45,5)	70 (52,5)	0,95 (0,63–1,12)	0,033
Потребление копченых мясных продуктов:				
<1 раза в неделю	61 (54,5)	75 (67,0)	1,09 (0,89–1,52)	0,034
>1 раза в неделю	51 (45,5)	37 (33,0)	0,92 (0,76–1,61)	0,041
Перенесенная краснуха:				
не было	79 (70,5)	87 (77,7)	0,85 (0,68–1,12)	0,042
была в возрасте от 0 до 7 лет	26 (23,2)	13 (10,7)	0,66 (0,55–0,92)	0,044
Перенесенная скарлатина:				
не было	89 (79,5)	97 (86,6)	0,44 (0,35–1,12)	0,042
после 15 лет	7 (6,3)	1 (0,9)	2,38 (1,89–3,17)	0,038
Перенесенная ветряная оспа:				
не было	42 (37,5)	57 (50,9)	0,76 (0,59–0,89)	0,031
была в возрасте от 0 до 7 лет	53 (47,3)	41 (35,7)	0,88 (0,59–1,06)	0,041
Хронический тонзиллит в анамнезе:				
нет	66 (58,9)	87 (77,7)	0,87 (0,63–0,97)	0,045
был в возрасте от 0 до 7 лет	15 (13,4)	8 (7,1)	0,55 (0,39–0,98)	0,044
был в возрасте от 7 до 15 лет	26 (23,2)	13 (10,7)	0,68 (0,57–0,91)	0,043
Полиаллергия в анамнезе в любом возрасте	9 (8,0)	3 (2,7)	0,89 (0,42–1,25)	0,039

Примечание. В таблице представлены только ФР, различия которых между группами носили значимый характер. Коэффициент значимости (p) вычислен по значению с поправкой Йейтса для малых выборок.

Пациенты с РС чаще проживали вблизи домостроительных предприятий (цементный завод, комбинат по производству железобетонных изделий) в возрасте моложе 15 лет [n=14 (12,6%); среди здоровых респондентов таковых было 4 (3,6%); p<0,039]. В результате анализа зависимости риска развития РС и проживания в непосредственной близости от промышленных источников интоксикации было установлено, что большинство респондентов из Прохладненского района [n=89 (79,7%)] ранее никогда не проживали вблизи металлообрабатывающих, домостроительных и нефтехимических предприятий, различия носили значимый характер по сравнению с группой респондентов из г. Нальчика (p<0,05 для всех показателей). Учитывая низкую частоту случаев проживания вблизи предприятий промышленности в возрасте как моложе, так и старше 15 лет среди респондентов из Прохладненского района, сопоставление двух групп по указанному показателю не проводилось. Сочетанное воздействие двух и более факторов, включая проживание вблизи потенциально опасных для здоровья промышленных предприятий, значительно чаще встречалось у пациентов основной группы (7,5 и 1,2% соответственно; p<0,05), указанная зависимость имела место только среди респондентов в возрасте 15 лет.

При анализе представленности перенесенных заболеваний у близких родственников респондентов было установлено следующее. У близких родственников больных основной группы значимо реже отсутствовала артериальная гипертензия (АГ) [n=54 (48,2%) и n=72 (68,3%); p<0,05]. Существенные различия между группами наблюдались в отношении частоты АГ у отца респондента — у 23 (20,5%) и 16 (14,3%) соответственно (p<0,05) или одновременно у двух родителей — в 14 (12,5%) и 6 (5,4%) случаях (p<0,05), при этом различия отсутствовали в отношении АГ у матери или у брата/сестры респондента. Также не было выявлено различий частоты АГ у родственников первой степени родства родителей респондентов. Частота случаев семейного анамнеза сахарного диабета (СД) 2-го типа была выше среди респондентов основной группы: СД 2-го типа отсутствовал у 82 (73,2%) пациентов основной и у 98 (87,5%) респондентов контрольной группы (p<0,05). Наличие СД 2-го типа чаще регистрировалось только у отца или только у матери (p<0,05), при этом отсутствовали различия частоты СД 2-го типа у обоих родителей одновременно.

Результаты анализа характера рациона продемонстрировали, что пациенты основной группы в возрасте моложе 15 лет чаще, по сравнению с респондентами контрольной группы, употребляли мясные продукты [n=41 (36,6%)

и $n=16$ (14,3%) соответственно; $p<0,045$]. При этом смешанный и сбалансированный рационы питания достоверно реже встречались у респондентов основной группы [$n=52$ (45,5%) и $n=70$ (52,5%) соответственно; $p<0,034$]. Частое (свыше одного раза в неделю) потребление копченых мясных продуктов оказалось более характерно для пациентов с РС — у 51 (45,5%) и 37 (33,0%) соответственно ($p<0,05$), при этом редкое их потребление было более характерным среди респондентов контрольной группы [$n=61$ (54,5%) и $n=75$ (67,0%); $p<0,041$]. В возрасте старше 15 лет статистически значимые различия частоты потребления копченых продуктов между группами отсутствовали.

Респонденты основной группы чаще перенесли краснуху [$n=33$ (29,5%) и $n=22$ (23,3%) соответственно; ПС 0,85 (95% ДИ 0,68–1,12); $p<0,042$], статистически значимые различия выявлены только в отношении частоты случаев перенесенного заболевания в возрасте моложе 7 лет [$n=26$ (23,2%) и $n=13$ (10,7%) соответственно; $p<0,044$], различия частоты заболевания, которое было перенесено в других возрастных периодах, отсутствовали. Пациенты основной группы чаще переносили скарлатину ($n=23$ (19,5%) и $n=14$ (13,4%); ПС 0,44 (95% ДИ 0,35–1,12); $p=0,042$). Достоверные различия наблюдались только в отношении больных, перенесших заболевание в возрасте старше 15 лет [$n=7$ (6,3%) и $n=1$ (0,9%); ПС 2,38 (95% ДИ 1,89–3,17); $p=0,38$]. В основной группе чаще встречались больные, перенесшие ветряную оспу [$n=70$ (62,5%) и $n=55$ (41,1%); ПС 0,76 (95% ДИ 0,59–0,89); $p=0,031$], наиболее значимая связь перенесенной ветряной оспы и развития в последующем РС наблюдалась у больных основной группы, которые перенесли заболевание в возрасте моложе 7 лет ($p=0,041$). Такого рода зависимость не наблюдалась у респондентов, перенесших ветряную оспу в старшем возрасте. Различия частоты случаев эпидемического паротита, коклюша и других герпетических инфекций отсутствовали. Хронический тонзиллит достоверно чаще наблюдался у респондентов основной группы [$n=46$ (51,1%) и $n=25$ (22,3%); ПС 0,87 (95% ДИ 0,63–0,97); $p=0,045$]. Заболевание чаще было перенесено как пациентами моложе 7 лет [$n=15$ (13,4%) и $n=8$ (7,1%); $p=0,044$], так и в возрасте от 7 до 15 лет [$n=26$ (23,2%) и $n=13$ (10,7%); $p=0,043$]. Между респондентами двух групп отсутствовали различия в частоте перенесенных аллергических реакций на растительные аллергены, лекарственные препараты, продукты питания и пр., отсутствовали существенные различия частоты аллергических реакций в зависимости от места проживания. Случаи полиаллергии чаще наблюдались у респондентов основной группы [$n=9$ (8,0%) и $n=3$ (2,7%); $p<0,039$]. Среди респондентов из Прохладненского района частота случаев полиаллергии была выше, чем у вошедших в исследование жителей г. Нальчика.

Обсуждение. В настоящее время важным ФР развития РС считается воздействие неблагоприятных факторов внешней среды, что и было подтверждено в проведенном

нами исследовании. Как и в ряде исследований, проведенных в других регионах Российской Федерации, риск развития РС в РКБ оказался выше в случае проживания вблизи домостроительных предприятий [10, 11]. Также значимым оказалось воздействие бытовых токсинов (в частности, перенесенных в раннем детском возрасте экзогенных интоксикаций). Ранее была отмечена роль характера пищевого поведения (например, потребления значительного количества мясных продуктов, в том числе копченых) как одного из возможных ФР развития РС [1, 10, 12, 13]. Возможно, относительно высокая частота избыточного потребления мясных продуктов при недостаточном потреблении рыбы и других морепродуктов, установленная в представленном исследовании, может быть обусловлена этническими и культурными особенностями жителей региона.

Достаточно подробно изучена связь повышенного риска развития РС и целого ряда перенесенных инфекционных заболеваний. Популяционные исследования, проведенные в разных регионах, показали связь инфицирования вирусом Эпштейна–Барр с повышенной вероятностью развития РС [3]. Подобная связь также была установлена для перенесенной инфекции *herpes zoster* [6]. Несмотря на то что не все исследования оказались способны подтвердить предположение о наличии связи между перенесенной цитомегаловирусной инфекцией и повышением риска развития РС, вопрос о ее существовании широко обсуждается [3, 8]. Особенностью результатов нашего исследования явилось достоверное преобладание перенесенных ветряной оспы и краснухи, но не цитомегаловирусной инфекции в наблюдавшейся когорте больных РС. Указанная особенность может быть обусловлена как особенностью распространения соответствующих вирусных агентов в регионе, так и относительно небольшим сроком наблюдения и ограниченностью размеров включенной в исследование выборки. Дальнейшее проведение исследования и ведение регионального регистра РС позволят установить причину данного феномена и получить более полную картину представленности ФР развития РС в регионе.

Заключение. Таким образом, в РКБ, как и в других регионах Российской Федерации, риск развития РС, наряду с генетической предрасположенностью, во многом определяется средовыми факторами. В первую очередь это касается контакта с потенциально вредоносными химическими веществами, перенесенных соматических заболеваний и особенностей экологической обстановки в регионе проживания, а также некоторых других факторов. Риск развития заболевания был выше при воздействии указанных факторов в возрасте респондента до 7 лет и не зависел от места его проживания. Полученные в результате проведенного исследования данные расширяют представления об имеющихся ФР развития РС и могут использоваться для создания региональной программы прогнозирования и раннего выявления пациентов из группы риска развития РС в РКБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойко АН, Гусев ЕИ. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. *Журнал неврологии и психиатрии*

им. С.С. Корсакова. 2017;117(2-2):92-106. doi: 10.17116/jnevro20171172292-106 [Boyko AN, Gusev EI. Modern algorithms for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis, based on an individual assessment

of the patient's condition. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(2-2):92-106. doi: 10.17116/jnevro20171172292-106 (In Russ.).]

2. Kozhieva M, Naumova N, Alikina N, et al. The Core of Gut Life: Firmicutes Profile in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Life (Basel)*. 2021;11(1):55. doi: 10.3390/life11010055
3. The Lancet Neurology. Multiple sclerosis under the spotlight. *Lancet Neurol*. 2021 Jul;20(7):497. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00170-8
4. Хайбуллин ТН, Кириллова ЕВ, Бикбаев РМ, Бойко АН. Клинико-эпидемиологические характеристики рассеянного склероза и оптиконеуромиелимита в Центральной Азии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(2-2):12-7. doi: 10.17116/jnevro20191192212 [Khaibullin TN, Kirillova EV, Bikbaev RM, Boyko AN. Clinical-epidemiological characteristics of multiple sclerosis and neuroopticomylitis in the Central Asia. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(2-2):12-7. doi: 10.17116/jnevro20191192212 (In Russ.)].
5. Vavasour IM, Sun P, Graf C, et al. Characterization of multiple sclerosis neuroinflammation and neurodegeneration with relaxation and diffusion basis spectrum imaging. *Mult Scler*. 2021 Jun 16;13524585211023345. doi: 10.1177/13524585211023345. Online ahead of print.
6. Hedström AK, Alfredsson L, Olsson T. Environmental factors and their interactions with risk genotypes in MS susceptibility. *Curr Opin Neurol*. 2016 Jun;29(3):293-8. doi: 10.1097/WCO.0000000000000329
7. Sadovnick AD, Yee IM, Criscuoli M, DeLuca GC. Genes and environment in multiple sclerosis: Impact of temporal changes in the sex ratio on recurrence risks. *Mult Scler*. 2021 Jun 8;13524585211020221. doi: 10.1177/13524585211020221. Online ahead of print.
8. Попова ЕВ, Киселев ИС, Бойко АН и др. Полиморфные варианты генов иммунного ответа как факторы риска развития первично-прогрессирующего рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2-2):14-21. doi: 10.17116/jnevro20171172214-21 [Popova EV, Kiselev IS, Boyko AN, et al. Polymorphic variants of the immune response genes as risk factors for primary progressive multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(2-2):14-21. doi: 10.17116/jnevro20171172214-21 (In Russ.)].
9. Boiko A. Guidelines for questionnaires to be used in case-control studies of MS. *Neurology*. 1997 Aug;49(2 Suppl 2):S75-80. doi: 10.1212/wnl.49.2_suppl_2.s75
10. Бахтиярова КЗ, Гончарова ЗА. Рассеянный склероз в Республике Башкортостан и Ростовской области: сравнительная эпидемиологическая характеристика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(2):5-9. [Bakhtiyarova KZ, Goncharova ZA. Multiple sclerosis in the Republic of Bashkortostan and the Rostov region: comparative epidemiological characteristics. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(2):5-9 (In Russ.)].
11. Ходова МА, Сиверцева СА, Смирнова НФ и др. Экологические характеристики места проживания и риск развития рассеянного склероза в республике Северная Осетия — Алания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(10):6-11. [Khodova MA, Sivertseva SA, Smirnova NF, et al. Ecological characteristics of the place of residence and the risk of multiple sclerosis in the Republic of North Ossetia-Alania. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(10):6-12 (in Russ.)].
12. Бойко АН, Кукель ТМ, Лысенко МА и др. Клиническая эпидемиология рассеянного склероза в Москве. Современные клинико-демографические особенности на примере популяции одного из округов города. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(2):10-5. [Boyko AN, Kukel TM, Lysenko MA, et al. Clinical epidemiology of multiple sclerosis in Moscow. Modern clinical and demographic features on the example of the population of one of the districts of the city. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(2):10-5 (In Russ.)].
13. Магомедов ММ, Халитов ИА, Михайлова БИ. Рассеянный склероз в Дагестане. *Фундаментальные исследования*. 2009;(9):51-2. [Magomedov MM, Khalitov IA, Mikhailova BI. Multiple sclerosis in Dagestan. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2009;(9):51-2 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

5.07.2021/20.08.2021/22.08.2021

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.

Тлапшокова Л.Б. <https://orcid.org/0000-0001-8564-1242>

Зихова А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-7238-7887>

Клинико-эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза у студентов в Республике Башкортостан

Тухватуллин А.В.¹, Кузьмина У.Ш.¹, Утягулова Н.Ф.³, Талисов Р.Ф.², Вахитов В.А.¹, Бахтиярова К.З.³

¹Институт биохимии и генетики — обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук», Уфа; ²ГБУЗ РБ «Поликлиника № 1 г. Уфа», Уфа;

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

¹Россия, 450054, Уфа, пр. Октября, 71; ²Россия, 450057, Уфа, ул. Цюрупы, 4; ³Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

В последние годы фиксируется расширение возрастного диапазона манифестации рассеянного склероза (РС). Учитывая мультифакторную природу и высокую гетерогенность клинических симптомов патологии, трудности ранней диагностики РС у молодежи, изучение дебюта и течения данного заболевания у студентов является одной из значимых медико-социальных задач.

Цель исследования — анализ клинико-эпидемиологических характеристик РС у студентов высших и средних специальных учебных заведений в Республике Башкортостан (РБ).

Пациенты и методы. В исследовании участвовали 32 пациента с РС в возрасте от 15 до 24 лет, обучающихся в высших и средних специальных учебных заведениях РБ. Анализ клинико-эпидемиологических показателей с применением метода «случай-контроль» проводили на основе данных регистра пациентов с РС в РБ. Контрольную группу составили 32 больных РС, соответствующих исследуемым по полу, возрасту, месту рождения и проживания, но не являющихся студентами.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста манифестации заболевания у студентов составляла 18 [16,5; 20] лет, в контрольной группе — 16 [14; 19] лет ($p=0,010$). В группе студентов выявлен более низкий интервал «дебют РС — диагноз» (0,5 [0; 1] года; $p=0,006$), отмечена меньшая длительность заболевания по сравнению с контрольной группой (2,8 [2; 4] года и 4 [2; 7] года соответственно; $p=0,020$). В клинической картине РС у студентов преобладают двигательные нарушения в виде центральных парезов и мозжечковой атаксии. В группе студентов наблюдается высокая скорость прогрессирования заболевания (0,4 [0,2; 0,6] балла EDSS в год; $p=0,001$), несмотря на применение препаратов, изменяющих течение РС.

Заключение. Особенности манифестации и течения РС у студентов свидетельствуют о необходимости ведения их динамического наблюдения на фоне принимаемой терапии, контроля приверженности терапии и психологической поддержки в учебном процессе.

Ключевые слова: рассеянный склероз; студенты; эпидемиология.

Контакты: Артур Вадимович Тухватуллин; mental2725@gmail.com

Для ссылки: Тухватуллин АВ, Кузьмина УШ, Утягулова НФ и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза у студентов в Республике Башкортостан. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(Прил. 1):15–20. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-15-20

Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis in students in the Republic of Bashkortostan

Tukhvatullin A.V.¹, Kuzmina U.Sh.¹, Utyagulova N.F.³, Talisov R.F.², Vakhitov V.A.¹, Bakhtiyarova K.Z.³

¹Institute of Biochemistry and Genetics — autonomous structural subdivision, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa; ²Ufa Outpatient Clinic № 1, Ufa; ³Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa

¹71, Oktyabrya prosp., Ufa 450054, Russia; ²4, Tsyurupy St., Ufa 450057, Russia; ³3, Lenina St., Ufa 450008, Russia

An expansion of the age range of multiple sclerosis (MS) manifestation has been reported recently. Considering the multifactorial etiology, high heterogeneity of the clinical symptoms, and the difficulties of early MS diagnosis in young people, the onset and course of this disease in students can be considered as one of the significant medical and social problems.

Objective: to analyze the clinical and epidemiological characteristics of MS in university and secondary specialized educational institutions students in the Republic of Bashkortostan (RB).

Patients and methods. This case-control study included 32 patients aged 15 to 24 years studying in universities and secondary schools of the RB. The clinical and epidemiological indicators analysis was carried out based on data from the register of MS patients in the RB. 32 sex-, age-, place of birth and residence-matching patients with MS, who were not students, were included in the control group.

Results and discussion. The median age of disease manifestation in students was 18 [16.5; 20] years, in the control group — 16 [14; 19] years ($p=0,010$). We found a lower «disease onset — diagnosis» in the students group of revealed a lower interval «disease onset — diagnosis» (0.5 [0; 1] years, $p=0,006$), and a shorter duration of MS compared to the control group ((2.8 [2; 4] years and 4 [2; 7] years, respectively, $p=0,020$). Students with MS predominantly had movement disorders: central paresis and cerebellar ataxia. Students also had a faster MS progression (0.4 [0.2; 0.6] EDSS scores per year, $p=0,001$), despite of the disease-modifying therapies.

Conclusion. MS manifestation and course in students receiving disease-modifying therapies indicate the need for close follow-up, adherence control, and psychological support in the educational process.

Keywords: multiple sclerosis; students; epidemiology.

Contact: Artur Vadimovich Tukhvatullin; mental2725@gmail.com

For reference: Tukhvatullin AV, Kuzmina USh, Utyagulova NF, et al. Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis in students in the Republic of Bashkortostan. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(Suppl. 1):15–20. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-15-20

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание, характеризующееся многоочаговостью поражения центральной нервной системы (ЦНС), в основном возникает в молодом возрасте (от 20 до 40 лет). В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости РС среди подростков и детей [1]. Клинически достоверный диагноз РС устанавливается в среднем через 2–3 года после появления первых симптомов, а около половины пациентов к моменту диагностики заболевания больны уже по крайней мере 5 лет [2]. Причинами позднего выявления патологии являются широкая межличностная вариативность клинического симптомокомплекса, полиморфизм форм и особенностей течения РС, что связано с его мультифакторной природой [1, 3]. Недостаточная информированность врачей, родителей и самих молодых людей также оказывает влияние на сроки выявления заболевания. В молодом возрасте после обострения быстро наступает ремиссия, поэтому некоторые симптомы начала заболевания пациенты могут не оценить. Все это затрудняет диагностику и своевременное назначение терапии, которая наиболее эффективна на самых ранних этапах заболевания [4, 5]. Таким образом, юным пациентам достаточно часто диагноз ставится лишь во время полноценно развернувшегося РС, в результате теряется время для получения качественно лечения.

Контингент лиц в возрасте от 16 до 25 лет — это в основном учащиеся средних и высших учебных заведений, которые ведут активный образ жизни, учатся, подрабатывают, строят свои планы на будущее. Обучение — один из наиболее напряженных в интеллектуальном и эмоциональном отношении видов деятельности. Студенты зачастую испытывают физические и психоэмоциональные нагрузки, кроме того, у них отмечаются повышенная тревожность и частая депривация сна [6, 7]. Известно, что хронический психоэмоциональный стресс негативно влияет на реактивность иммунной системы. В ряде исследований показано участие стрессовых жизненных событий в возникновении ряда иммуноопосредованных заболеваний [8].

Наблюдаемое при РС изменение психологического и психического состояния больных значительно влияет на их качество жизни [9]. Депрессивные расстройства наблюдаются у большинства пациентов [10]. «Синдром хронической утомляемости», сопровождающийся снижением мотивации и способности к концентрации, затруднением при выполнении повторных действий, сонливостью, имеется у 75–92% пациентов с РС [11]. Когнитивные нарушения присутствуют у 40–70% пациентов независимо от стадии болезни и степени инвалидизации. Они выражаются в снижении скорости обработки информации и комплексного внимания, проблемах с кратковременной и долговременной памятью и др. [12]. Перечисленные особенности РС могут приводить к существенной дезадаптации студентов, нега-

тивно воздействовать на их академическую успеваемость и служить дополнительными усугубляющими психоэмоциональное состояние факторами. Имеющиеся данные литературы не дают полного представления о взаимосвязи между стрессом и риском развития РС, однако показана его способность снижать продолжительность ремиссии и ускорять прогрессирование заболевания. Изучение инициальных проявлений и выявление особенностей течения болезни у больных РС студентов является актуальным для улучшения ранней диагностики патологии и повышения эффективности терапии, разработки мер медицинской, психологической и социальной поддержки данной социальной группы.

Цель исследования — анализ клинико-эпидемиологических характеристик РС у студентов высших и средних специальных учебных заведений в Республике Башкортостан (РБ).

Пациенты и методы. На момент исследования в регистре пациентов с РС в РБ состояло 86 человек в возрасте от 15 до 24 лет (4,0% от общего числа больных). Студентами высших и средних специальных учебных заведений РБ из них являлись только 32 пациента (22 женщины и 10 мужчин), которые были включены в настоящее исследование. Все студенты наблюдаются в Республиканском центре рассеянного склероза и в студенческом центре при ГБУЗ РБ «Поликлиника № 1» г. Уфы.

Анализ клинико-эпидемиологических показателей с применением метода «случай-контроль» проводили на основе данных регистра пациентов с РС в РБ, а также амбулаторных карт из районных поликлиник. В качестве контрольной группы отобрали 32 больных РС (11 мужчин и 21 женщину), соответствующих исследуемой группе по полу, возрасту, национальности, месту рождения и проживания, также состоящих в регистре пациентов с РС в РБ, но не являющихся студентами. У всех участников исследования получено письменное информированное согласие.

Клинически достоверный диагноз установлен в соответствии с критериями McDonald 2017 г. [13]. Дебют заболевания определялся по появлению первых симптомов, зафиксированных в медицинской документации. Тяжесть клинического состояния оценивали с помощью Расширенной шкалы инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Определяли скорость прогрессирования (СП) заболевания, которая рассчитывалась как отношение показателя EDSS к длительности болезни в годах. Выделены три варианта прогрессирования: медленный — СП < 0,25 балла в год; умеренный — 0,25 < СП < 0,75 балла в год; быстрый — СП > 0,75 балла в год [14].

При анализе данных учитывали информацию о перенесенных заболеваниях в возрасте до 7 лет (ветряная оспа, корь, простой герпес, краснуха, тонзиллиты), а также месяц рождения пациентов РС и их национальность.

Большинство студентов обучаются в Уфе, для них организован отдельный студенческий центр при поликлинике №1 г. Уфы, где они проходят периодические медицинские осмотры, получают амбулаторную консультативную медицинскую помощь, имеются все необходимые дополнительные методы исследования. Также в каждом высшем и среднем специальном учебном заведении функционирует фельдшерский пункт.

Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ MS Excel и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные представлены в виде медианы (Me), с указанием 25-го и 75-го перцентилей. Для сравнения двух групп по количественному признаку применяли критерий Манна–Уитни при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты. В группе студентов, страдающих РС, соотношение женщин и мужчин составило 2:1, медиана возраста – 21 год (см. таблицу).

При анализе месяцев рождения в группе студентов установлено, что 21 человек (65,62%) родился в период с декабря по апрель, в контрольной группе на тот же период приходится дата рождения 22 человек (68,75%); различий не обнаружено.

В результате сбора анамнеза в обеих исследуемых группах выявлено, что ветряную оспу перенесли 12 (37,50%) студентов, в контрольной группе – 10 (31,25%). Частые обострения тонзиллита в возрасте до 7 лет наблюдались у пяти студентов (15,60%), в контроле – у шести человек (18,75%).

Студенты с РС были представлены следующими национальностями: 15 человек (46,87%) – русские, 11 (34,37%) – татары, три человека (9,30%) – башкиры, двое (6,25%) – чуваша, один пациент (3,13%) – армянин.

Начало заболевания у студентов приходится на более поздний возраст по сравнению с контрольной группой (см. таблицу; $p=0,010$). РС манифестировал до 18 лет у 13 (40,60%) пациентов, а у 19 (59,60%) – после 18 лет. В контрольной группе раннее начало болезни отмечено у 19 (59,37%) больных.

Клиническая симптоматика дебюта заболевания у исследуемых групп была сходной: преобладали ретробульбарный неврит, сенсорные и мозжечковые нарушения. Группа студентов не отличалась от контрольной группы больных по продолжительности первой ремиссии ($p=0,830$), которая составила в среднем 9 мес (см. таблицу). По типу течения ремиттирующий РС диагностирован у 31 студента, первично-прогрессирующий – у одного. В группе контроля у всех больных наблюдался ремиттирующий РС. Интервал «дебют РС – диагноз» в группе студентов составил 0,5 [0; 1] года, в контрольной – 2 [1,5; 2,5] года ($p=0,006$).

Осмотр пациентов выявил у многих больных наличие одновременно нескольких симптомов заболе-

вания, у студентов значительно преобладают двигательные нарушения в виде центральных парезов и мозжечковой атаксии. Продолжительность заболевания в группе студентов составила 2,8 года (от 10 мес до 8 лет), что меньше, чем в контрольной группе (см. таблицу; $p=0,020$). Выявлены статистически значимые различия между студентами, страдающими РС, и контрольной группой больных по показателю EDSS, позволяющему оценить трудоспособность больного, степень его адаптации к патологическим изменениям ($p=0,020$). От тяжести и продолжительности РС зависит важный показатель, который влияет на трудовой и социальный прогноз, выбор метода лечения, – СП заболевания. Данные анализа показывают, что СП у студентов с РС почти в 2 раза выше, чем в контрольной группе больных ($p=0,001$). Быстрый тип СП в группе студентов отмечается у 17 человек (53,10%), умеренный – у 13 (40,60%), медленный – у двоих (6,25%). В группе контроля быстрый тип зафиксирован у семи человек (21,87%), умеренный – у 14 (43,75%), медленный – у 11 (34,37%). При проведении магнитно-резонансной томографии активность отмечена у 13 (40,60%) студентов, в контрольной группе – у 17 человек (53,12%). Высокоактивный РС наблюдается у четырех студентов (12,50%), в контрольной группе – у трех человек (9,30%). Быстро прогрессирующий РС выявлен у трех студентов и двух больных контрольной группы. Ни один из студентов не имеет группы инвалидности, в то время как в контроле пять человек являются инвалидами.

На момент исследования только 19 из 32 студентов (59,30%) получали препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), первой линии. В контрольной группе терапии ПИТРС первой линии получали больше пациентов – 22 из 32 человек (68,75%), что связано с более ранним выявлением РС и возможностью оценки эффективности применения препаратов первой линии. Остальные пациенты в настоящее время проходят дообследование перед назначением ПИТРС. Более тщательное обследование необхо-

Клинико-демографическая характеристика больных РС, Me [25-й; 75-й перцентили]

Clinical and demographic characteristics of MS patients, Me [25th; 75th percentiles]

Показатель	Студенты с РС (n=32)	Контрольная группа (n=32)	p
Пол:			
мужчины	10	11	0,860
женщины	22	21	0,790
Возраст, годы	21 [20; 22,5]	21 [20; 23]	0,740
Возраст дебюта, годы	18 [16,5; 20]	16 [14; 19]	0,010
Возраст постановки диагноза, годы	19 [18; 21]	19 [17; 20,5]	0,280
Интервал «дебют болезни – диагноз», годы	0,5 [0; 1]	2 [1,5; 2,5]	0,006
Длительность первой ремиссии, мес	9 [3; 24]	11 [2; 21]	0,830
Длительность заболевания, годы	2,8 [2; 4]	4 [2; 7]	0,020
Тяжесть по шкале EDSS, баллы	2 [1,5; 2,5]	1,5 [1,5; 2]	0,020
Скорость прогрессирования, баллов в год	0,8 [0,5; 1]	0,4 [0,2; 0,6]	0,001

димо перед назначением препаратов второй линии, которые в настоящее время получают четыре пациента контрольной группы. Отсутствие у студентов лечения препаратами второй линии связано с меньшей длительностью заболевания и необходимостью оценки эффективности ПИТРС первой линии.

Обсуждение. РС — заболевание мультифакторной природы, в связи с чем активно ведутся исследования по оценке значимости тех или иных факторов внешней среды на риск развития РС и характер его дальнейшего течения. В данной работе проведен анализ клинико-эпидемиологических характеристик РС у студентов с целью изучения влияния фактора обучения в высших и средних специальных учебных заведениях, сопровождающегося физическими и психоэмоциональными нагрузками, на дебют и течение заболевания.

Согласно данным литературы, инсоляция в период внутриутробного развития и частые инфекции, перенесенные в период до 7 лет, влияют на риск возникновения РС, повышая его [15]. Эпидемиологические данные, полученные в ходе исследования, указывают на преобладание среди больных РС людей, чья дата рождения приходится на весенние месяцы. Более 30% обследованных пациентов перенесли ветряную оспу и/или страдали частыми обострениями тонзиллита в возрасте до 7 лет. Учитывая неравномерность распространенности РС в различных этнических группах, было проведено изучение национального состава участников исследования. На момент проведения исследования в экспериментальной группе преобладали русские, что характерно для общей популяции больных РС в РБ [16].

Результаты исследования свидетельствуют о том, что больные РС студенты по ряду клинических показателей сопоставимы с другими пациентами в возрастном диапазоне 15–24 лет. В дебюте у исследуемых групп больных клиническая симптоматика была сходной: преобладали ретробулбарный неврит, сенсорные и мозжечковые нарушения. Известно, что начальные симптомы имеют прогностическое значение. Так, неблагоприятному течению РС предшествуют полисимптомное начало, наличие стволовых и мозжечковых нарушений. Группа студентов не отличалась от контрольной группы больных по продолжительности первой ремиссии, которая составила 9 мес, однако такая длительность служит признаком быстрого прогрессирования заболевания [14]. Ремиттирующий тип РС наблюдается у большинства участников исследования, что согласуется с известными данными о характере течения заболевания в первые годы.

В клинической картине больных РС студентов преобладают двигательные нарушения в виде центральных парезов и мозжечковой атаксии. Отмечены быстропрогрессирующие и высокоактивные формы РС как среди студентов, так и в контрольной группе больных. Обращает на себя внимание то, что дебют и течение заболевания у учащихся высших и средних специальных учебных заведений имеют сходные черты с педиатрическим РС. Как известно, педиатрический РС составляет 4–5% всех случаев РС, заболевание манифестирует до 16–18 лет и характеризуется агрессивным течением с множественной симптоматикой, преимущественным поражением головного мозга или мозжечка, высокой частотой обострений уже с самого начала болезни [17].

Наряду со сходными чертами РС с общей популяцией больных в возрасте 15–24 лет, у студентов были выявлены значимые особенности в проявлениях и течении РС. У данной категории пациентов дебют заболевания и установление диагноза РС преимущественно фиксируются в период обучения. Важным положительным показателем является наблюдаемый короткий интервал «дебют болезни — диагноз» в исследуемой группе, что объясняется прежде всего улучшением качества диагностики РС, а также правильной организацией медицинской службы среди студентов.

Для студентов характерна высокая СП заболевания, несмотря на применяемую терапию ПИТРС. Выявленные клинические особенности РС у студентов, возможно, являются следствием меньшей длительности заболевания и короткого периода применения ПИТРС, недостаточных для оценки эффективности терапии. Основными препаратами для терапии РС в группе студентов являлись ПИТРС первой линии (препараты интерферона бета и глатирамера ацетат), которые требуют наблюдения за эффективностью лечения [18]. Учитывая активный социальный образ жизни студентов, возникает проблема контроля приверженности их применяемому лечению и соблюдению всех рекомендаций, что также может отражаться на стабильности заболевания. Применение указанных препаратов сопровождается рядом нежелательных факторов (необходимость частых инъекций, местные кожные реакции на препарат, боязнь самостоятельных инъекций), негативно влияющих на приверженность терапии. Кроме того, известно, что эффективность препарата может снижаться из-за выработки у пациентов нейтрализующих антител к интерферону бета [18].

На сегодняшний день многочисленными исследованиями доказано наличие сложной системы психонейроиммунного взаимодействия и активно изучаются механизмы его реализации. Считается, что данное взаимодействие осуществляется через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, автономную (симпатическую и парасимпатическую) нервную систему, иннервирующую в том числе лимфоидные органы, а также посредством циркулирующих биологически активных молекул (цитокинов, хемокинов, нейропептидов, нейромедиаторов и др.) [19]. Признается существование тесной взаимозависимости между хроническим стрессом, психическим состоянием и иммунитетом человека [9, 20]. Таким образом, наблюдаемые у студентов особенности РС могут быть следствием влияния образовательного процесса, а именно — связанных с обучением психоэмоциональных факторов и особенностей образа жизни человека в период студенчества, на течение болезни через указанные механизмы [6, 8]. Ассоциированные с заболеванием психологические, психические и когнитивные расстройства при этом служат дополнительным стрессом для молодого организма [9–12].

Важным моментом является то, что в случае возникновения заболевания до поступления на учебу больной и его родители к моменту поступления в высшее или среднее специальное учебное заведение более адекватно оценивают возможности и принимают решение о дальнейшем образовании, лучше понимают заболевание, рациональнее планируют процесс обучения, в отличие от заболевших в период обучения и их родственников.

Следует отметить, что объем выборки больных РС для анализа в настоящей работе был небольшой ввиду низкой

распространенности РС среди населения в возрасте от 15 до 24 лет (4% от общего числа пациентов в РБ). Необходимо проведение аналогичных исследований в других регионах России для оценки, сравнения и более детальной характеристики группы студентов с РС. Тем не менее полученные результаты подчеркивают актуальность и значимость исследований РС у учащихся высших и средних специальных учебных заведений.

Заключение. Полученные данные указывают, что психоэмоциональные факторы, связанные с учебной, спо-

собны отягощать развитие и течение заболевания. В связи с этим необходимо уделять большее внимание ранней диагностики РС среди студентов при появлении первых симптомов для своевременного назначения лечения, а также динамическому наблюдению на фоне принимаемой терапии. Дальнейшее проведение эпидемиологических исследований и ведение регистра пациентов с РС в РБ позволят комплексно оценить различные аспекты болезни и будут способствовать улучшению диагностики и лечения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойко АН, Гусев ЕИ. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2-2):92-106. doi: 10.17116/jnevro20171172292-106 [Boyko AN, Gusev EI. Current algorithms of diagnosis and treatment of multiple sclerosis based on the individual assessment of the patient. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(2-2):92-106. doi: 10.17116/jnevro20171172292-106 (In Russ.)].
2. Kaisey M, Solomon AJ, Luu M, et al. Incidence of multiple sclerosis misdiagnosis in referrals to two academic centers. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 May;30:51-6. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.048. Epub 2019 Feb 2.
3. Kotelnikova E, Kiani NA, Abad E, et al. Dynamics and heterogeneity of brain damage in multiple sclerosis. *PLoS Comput Biol*. 2017;13(10):e1005757. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005757
4. Zeydan B, Kantarci OH. Impact of Age on Multiple Sclerosis Disease Activity and Progression. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(7):24. doi: 10.1007/s11910-020-01046-2
5. Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol*. 2017;264(12):2351-74. doi: 10.1007/s00415-017-8594-9
6. Тимченкова СП. Влияние интеллектуальной нагрузки на эмоциональное состояние студентов. *Вопросы науки и образования*. 2018;6(18):166-9. [Timchenkova SP. The influence of intellectual load on the emotional state of students. *Voprosy nauki i obrazovaniya*. 2018;6(18):166-9 (In Russ.)].
7. Раевская ЕА. Особенности эмоциональных состояний студентов-первокурсников в контексте непрерывности образования. *Непрерывное образование: XXI век*. 2019;4(28). doi: 10.15393/j5.art.2019.5148 [Rayevskaya EA. Features of emotional states of first-year students in the context of education continuity. *Neprerivnoe obrazovanie: XXI vek*. 2019;4(28). doi: 10.15393/j5.art.2019.5148 (In Russ.)].
8. Sharif K, Watad A, Coplan L, et al. The role of stress in the mosaic of autoimmunity: An overlooked association. *Autoimmun Rev*. 2018 Oct;17(10):967-83. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.005. Epub 2018 Aug 14.
9. Лебедева АВ, Шукин ИА, Солдатов МА и др. Астения, хроническая усталость, эмоциональные расстройства и качество жизни у пациентов с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(10-2):99-104. [Lebedeva AV, Shchukin IA, Soldatov MA, et al. Asthenia, emotional disorders and quality of life of patients with multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(10-2):99-104 (In Russ.)].
10. Малыгин ВЛ, Бойко АН, Коновалова ОЕ и др. Особенности тревожных и депрессивных расстройств у больных рассеянным склерозом на различных этапах болезни. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(2-2):58-63. doi: 10.17116/jnevro20191192258 [Malygin VL, Boyko AN, Konovalova OE, et al. Anxiety and depressive psychopathological characteristics of patients with multiple sclerosis at different stages of disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(2-2):58-63. doi: 10.17116/jnevro20191192258 (In Russ.)].
11. Hu M, Muhlert N, Robertson N, et al. Perceived fatigue and cognitive performance change in multiple sclerosis: Uncovering predictors beyond baseline fatigue. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;32:46-53. doi: 10.1016/j.msard.2019.04.011
12. Касаткин ДС, Молчанова СС, Спирин НН. Ранняя когнитивная дисфункция как маркер неблагоприятного течения рассеянного склероза: проспективное 12-летнее наблюдение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):47-51. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-47-51 [Kasatkin DS, Molchanova SS, Spirin NN. Early cognitive dysfunction as a marker for the poor course of multiple sclerosis: a prospective 12-year follow-up. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika*. 2019;11(3):47-51 (In Russ.)].
13. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
14. Малкова НА, Иерусалимский АП. Рассеянный склероз. Новосибирск; 2006. 197 с. [Malkova NA, Ierusalimskii AP. *Rasseyannyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Novosibirsk; 2006. 197 p. (In Russ.)].
15. Шарафутдинова ЛР, Нигматуллин РХ, Фазлыев ММ и др. Внешние факторы риска рассеянного склероза в Республике Башкортостан. *Медицинский вестник МБД*. 2014;(4):71-3. [Sharafutdinova LR, Nigmatullin RH, Bakhtiyarova KZ, et al. External risk factors for multiple sclerosis in the Republic of Bashkortostan. *Medizinskiy vestnik MVD*. 2014;(4):71-3 (In Russ.)].
16. Иванова ЕБ, Бахтиярова КЗ, Заплахова ОВ и др. Клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза в городе Уфе. *Практическая медицина*. 2017;(1):88-91. [Ivanova EB, Bakhtiyarova KZ, Zaplakhova OV, et al. Clinical and epidemiological study of multiple sclerosis in the city of Ufa. *Practicheskaya medicina*. 2017;(1):88-91. (In Russ.)].
17. Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol*. 2018;18(1):27. doi: 10.1186/s12883-018-1026-3
18. Попова ЕВ, Новикова КВ, Хачанова НВ и др. Поиск оптимальной патогенетической терапии рассеянного склероза: возможность повысить приверженность больных терапии, не снижая ее эффективности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10-2):48-52. doi: 10.17116/jnevro201711710248-52 [Popova EV, Novikova KV, Khachanova NV, et al. The search for optimal decision in the treatment of multiple sclerosis: to improve adherence not reducing the efficacy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(10-2):48-52. doi: 10.17116/jnevro201711710248-52 (In Russ.)].

19. Dantzer R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiol Rev.* 2018 Jan 1;98(1):477-504. doi: 10.1152/physrev.00039.2016

20. Магаева СВ, Морозов СГ, Грибова ИЕ. Психонейроиммунология как область психосоматики. *Нейроиммунология.* 2006;4(3-4):4-16.

[Magaeva SV, Morozov SG, Gribova IE. Psychoneuroimmunology as psychosomatics. *Neuroimmunology.* 2006;4(3-4):4-16 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

5.07.2021/20.08.2021/22.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в соответствии с планом государственного задания ИБГ УФИЦ РАН № АААА-А21-121011990119-1. 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 research was carried out within the state assignment plan IBG UFRC RAS № АААА-А21-121011990119-1. 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.

Тухватуллин А.В. <https://orcid.org/0000-0002-5051-2683>

Кузьмина У.Ш. <https://orcid.org/0000-0001-7056-7895>

Утягулова Н.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-1409-6704>

Талисов Р.Ф. <https://orcid.org/0000-0001-9727-737X>

Вахитов В.А. <https://orcid.org/0000-0001-8805-9872>

Бахтиярова К.З. <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>

Рассеянный склероз у пациентов с герпесвирусной инфекцией: особенности клинической картины и течения

Грись М.С., Баранова Н.С., Спирин Н.Н., Касаткин Д.С., Киселев Д.В., Шипова Е.Г.
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль
Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

На сегодняшний день остаются малоизученными особенности клинической симптоматики, течения, а также эффективность терапии рассеянного склероза (РС) при наличии персистирующей герпесвирусной инфекции (ПГВИ).

Цель исследования — оценка особенностей клинической картины и характера течения РС у больных с ПГВИ для оптимизации тактики ведения данной группы пациентов.

Пациенты и методы. Обследовано 122 пациента с достоверным диагнозом РС по критериям McDonald 2010 г. (82 женщины и 40 мужчин в возрасте от 18 до 50 лет, средний возраст — $37,74 \pm 11,04$ года). Длительность РС на момент осмотра составляла от 6 мес до 20 лет (в среднем $8,53 \pm 7,47$ года), балл по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) — $2,91 \pm 1,67$. У 86% больных РС наблюдалось ремиттирующее течение заболевания; у 14% — вторично-прогрессирующее. Терапию препаратами, изменяющими течение РС, получали 98 человек (80%). Всем пациентам были проведены комплексное клиническое, неврологическое обследование, магнитно-резонансная томография. Группу контроля составили 30 здоровых доноров (20 женщин и 10 мужчин в возрасте от 19 до 62 лет, средний возраст — $39,1 \pm 12,1$ года). Лабораторное исследование включало определение уровня типоспецифических антител IgM и IgG к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ1,2), вирусу Varicella zoster (ВВЗ), вирусу Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу герпеса человека 6-го типа, у части больных — полимеразная цепная реакция из крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), олигоклональные IgG в сыворотке крови и ЦСЖ.

Результаты и обсуждение. Выделены две группы больных РС с реактивацией ПГВИ (основная группа, $n=29$) и без таковой (группа сравнения, $n=93$). В общей группе больных РС наблюдалась достоверно большая инфицированность ВВЗ (72%) и ВЭБ (100%), в сравнении с контрольной группой (50 и 83% соответственно). У больных РС герпесвирусная микст-инфекция преобладала над моноинфекцией. Наиболее распространенной вирусной комбинацией при РС, в отличие от группы контроля, было сочетание четырех герпесвирусов: ВПГ1,2 + ВВЗ + ВЭБ + ЦМВ ($\chi^2=3,9$; $p<0,05$). У больных основной группы отмечалось неблагоприятное течение заболевания: более раннее начало РС, преимущественно полисимптомный дебют, достоверно большая частота обострений, более высокая скорость прогрессирования заболевания, а также более высокие баллы по EDSS и Шкале неврологического дефицита (Functional Systems Scale, FSS) ($p<0,05$). Активность по данным МРТ также была ассоциирована с ВЭБ-инфекцией: появление T1Gd+-очагов и новых T2-очагов было связано с повышением уровня VCA-IgM к ВЭБ. В основной группе больных РС наблюдалось снижение эффективности иммуномодулирующей терапии ($\chi^2=4,6$; $p=0,033$) и ухудшение ее переносимости ($\chi^2=5,3$; $p=0,022$).

Заключение. В группе больных РС с реактивацией ПГВИ, при одинаковом возрасте и длительности заболевания, наблюдалось более неблагоприятное течение демиелинизирующего процесса и, следовательно, большая степень инвалидизации, по сравнению с пациентами без вирусной инфекции.

Ключевые слова: рассеянный склероз; герпесвирусная инфекция; вирус-ассоциированное обострение; иммуномодулирующая терапия; инвалидизация.

Контакты: Наталия Сергеевна Баранова, baranova_ns@mail.ru

Для ссылки: Грись МС, Баранова НС, Спирин НН и др. Рассеянный склероз у пациентов с герпесвирусной инфекцией: особенности клинической картины и течения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(Прил. 1):21–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-21-26

Clinical presentation and course of multiple sclerosis in patients with herpesvirus infection

Gris M.S., Baranova N.S., Spirin N.N., Kasatkin D.S., Kiselev D.V., Shipova E.G.

Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl
5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia

To date, the features of clinical presentation, course, and the effectiveness of therapy for multiple sclerosis (MS) in the presence of persistent herpesvirus infection (PHVI) remain poorly understood.

Objective: to evaluate the features of clinical presentation and course of MS in patients with PHVI to optimize patient management.

Patients and methods. We examined 122 patients with a clinically definite diagnosis of MS according to McDonald criteria (2010) (82 women and 40 men, age: 18–50 years, mean age — 37.74 ± 11.04 years). MS duration at the time of examination was from 6 months to 20 years (mean — 8.53 ± 7.47 years), mean Expanded Disability Status Scale (EDSS) score — 2.91 ± 1.67 . 86% of patients had relapsing–remitting MS;

14% — secondary progressive MS. 98 (80%) patients received disease modifying therapies (DMTs). All patients underwent a comprehensive clinical and neurological examination, magnetic resonance imaging (MRI). 30 healthy donors (20 women and 10 men, age: 19–62 years, mean age: 39.1 ± 12.1 years) were included in the control group. Serum levels of type-specific IgM and IgG antibodies to herpes simplex virus (HSV) 1, 2, 6, Varicella zoster virus (VZV), Epstein–Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV) were detected, in some patients — blood and cerebrospinal fluid (CSF) polymerase chain reaction, serum and CSF oligoclonal IgG.

Results and discussion. We identified two sub-groups of MS patients: with PHVI reactivation (main group, $n=29$) and without it (comparison group, $n=93$). There were a significantly higher VZV (72%) and EBV infection rate (100%) in MS patients compared to the control group (50% and 83%, respectively). Mixed herpesvirus infection prevailed over mono-infection in MS patients. In contrast to controls, the most common viral pattern in MS group was a combination of 4 herpes viruses: HSV 1, 2 + VZV + EBV + CMV ($\chi^2=3.9$; $p<0.05$). Patients in the main group had an unfavorable disease course: earlier MS onset, predominantly polysymptomatic onset, significantly higher relapse rate, faster disease progression, and higher EDSS and Functional Systems Scale (FSS) scores ($p<0.05$). MRI activity was also associated with EBV infection: new T1Gd+ and T2 foci were associated with an increase in VCA-IgM to EBV level. We also observed decreased DMTs effectiveness ($\chi^2=4.6$; $p=0.033$) and worse DMTs tolerability ($\chi^2=5.3$; $p=0.022$) in the main group.

Conclusion. MS patients with PHVI reactivation, have a more unfavorable course of the demyelinating process and, therefore, a greater degree of disability, compared with age-adjusted patients without a viral infection and the same disease duration.

Keywords: multiple sclerosis; herpesvirus infection; virus-associated relapse; immunomodulatory therapy; disability.

Contact: Natalia Sergeevna Baranova, baranova_ns@mail.ru

For reference: Gris MS, Baranova NS, Spirin NN, et al. Clinical presentation and course of multiple sclerosis in patients with herpesvirus infection. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2021;13(Suppl. 1):21–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-21-26

Инфекционный фактор традиционно относят к основным внешним воздействиям, повышающим риск развития рассеянного склероза (РС). Впервые в 1983 г. А. Salazar и соавт. [1] была выдвинута теория, которая объясняла генез демиелинизации сочетанием вирусного и иммунного механизмов. Нарушение клеточных супрессорных механизмов при РС способствует персистенции вирусного агента в организме, при этом последующее хроническое течение заболевания обусловлено как постоянной антигенной стимуляцией вирусными белками, так и механизмом аутоиммунитета. В пользу вирусной этиологии свидетельствуют описанные эпидемические вспышки РС, связь дебюта или обострения заболевания с перенесенной вирусной инфекцией, создание различных вирус-ассоциированных моделей экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита, выявление вирусов и противовирусных антител у больных РС, идентификация вирусов в веществе мозга больных РС [2].

В качестве одной из гипотез РС рассматривается сочетание двух вирус-индуцируемых патологических механизмов: молекулярной мимикрии и «случайной» активизации (bystander activation) [3]. Показана возможность молекулярной мимикрии между различными белками ЦНС и многими инфекционными агентами. Наиболее изученным является механизм молекулярной мимикрии, когда различные антигены вирусов (в частности, вирус Эпштейна–Барр) подобны структурам аутоантигенов ЦНС [4]. При попадании данного антигена в кровь происходит активация не только специфического пула Т-клеток, но и соответствующего пула аутореактивных лимфоцитов [5], приводящих к воспалительным заболеваниям ЦНС, в том числе к РС.

Была показана возможность развития при РС двойной и даже тройной вирусной инфекции, например одновременное присутствие экзогенного и эндогенного ретровирусов, один из которых запускает патогенное действие другого [5].

До сегодняшнего дня остаются недостаточно изученными особенности клинической симптоматики, течения, а также эффективность терапии РС при наличии персистирующей герпесвирусной инфекции (ПГВИ). Учитывая высокую распространенность герпесвирусных инфекций, изучение клинко-диагностических и терапевтических аспектов РС в сочетании с ПГВИ является достаточно актуальным. В связи с этим целью нашего исследования стала оценка особенностей клинической картины и характера течения РС у больных с ПГВИ для оптимизации тактики ведения данной группы пациентов.

Пациенты и методы. Работа выполнена на базе кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Ярославского государственного медицинского университета. *Критериями включения* в исследование являлись: 1) достоверный диагноз РС по критериям McDonald 2010 г.; 2) возраст больного от 18 до 50 лет включительно; 3) ремиттирующее (РРС) и вторично-прогрессирующее течение РС (ВПРС); 4) амбулаторный статус пациента; 5) отсутствие глюкокортикоидной терапии в течение 1 мес до обследования; 6) готовность больного к сотрудничеству и способность выполнять требования данного исследования (подписание добровольного информированного согласия). *Критериями невключения* в исследование были: 1) первично-прогрессирующее течение РС; 2) лечение препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), второй линии, применение цитостатиков и/или других препаратов, которые могут индуцировать реактивацию герпетической инфекции; 3) тяжелые соматические заболевания; 4) хронические заболевания в стадии декомпенсации, которые могут оказывать влияние на пациента в период исследования, а также на результаты лабораторных и инструментальных исследований; 5) выраженное интеллектуально-мнестическое снижение (когнитивные нарушения); 6) любые психические заболевания, включая суицидальные мысли, в анамнезе; 7) период беременности и лактации.

Обследовано 122 пациента с диагнозом РС по критериям McDonald 2010 г. (82 женщины и 40 мужчин; соотношение 2:1). Средний возраст обследуемых больных составил $37,74 \pm 11,04$ года (от 18 до 50 лет), средний возраст дебюта — $29,4 \pm 9,52$ года, балл по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) на момент осмотра составил $2,91 \pm 1,67$ (от 1 до 6,5 балла). У большинства больных РС — 105 человек (86%) — был РРС; у 17 (14%) — ВПРС. Большая часть наблюдаемых пациентов находилась в стадии ремиссии — 100 человек (82%), в стадии обострения — 22 (18%). Длительность РС на момент осмотра составляла от 6 мес до 20 лет, в среднем $8,53 \pm 7,47$ года.

На момент включения в исследование 98 человек (80%) получали ПИТРС первой линии: 31 — интерферон бета-1а, 29 — интерферон бета-1b, 38 — глатирамера ацетат. Длительность лечения ПИТРС колебалась от 1 мес до 9,4 года и в среднем составила $2,54 \pm 0,25$ года; 20% больных не получали терапию ПИТРС на момент исследования.

Группу контроля составили 30 здоровых доноров (20 женщин и 10 мужчин), средний возраст — $39,1 \pm 12,1$ года (от 19 до 62 лет). Контрольная группа была сопоставима по полу и возрасту с группой больных РС.

Всем пациентам было проведено комплексное клиническое и неврологическое обследование, включавшее оценку неврологического статуса с использованием двойной оценочной системы J. Kurtzke: Шкалы неврологического дефицита (Functional Systems Scale, FSS) и EDSS; анкетирование (наличие/отсутствие частых обострений лабиального и генитального герпеса, герпетического гингивостоматита, наличие хронического тонзиллита, субфебрилитета, вакцинаций, частых ОРВИ), осмотр на наличие герпетических проявлений; опросник для оценки нежелательных побочных явлений терапии ПИТРС.

Всем больным РС и лицам, вошедшим в группу контроля, было проведено исследование сыворотки крови для определения уровня типоспецифических антител IgM и IgG к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ1,2), IgM и IgG к вирусу Varicella zoster (ВВЗ), IgM и IgG к капсидному антигену VCA вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ), IgG к ранним антигенам EA и ядерному антигену NA ВЭБ, IgM и IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ), IgG к вирусу герпеса человека (ВГЧ) 6-го типа (ЗАО «Вектор-бест», Новосибирск, Россия). Исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) крови ($n=20$) и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ; $n=16$) для обнаружения ДНК герпесвирусов (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-го типов) проведено в Центре молекулярной диагностики Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия). Олигоклональные полосы IgG в сыворотке крови и ЦСЖ ($n=16$) исследовались в лаборатории «Инвитро» (Москва, Россия).

Инструментальные методы исследования включали в себя магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного и спинного мозга, проводившуюся при первичном осмотре, а также в динамике через 12 и 24 мес. Для проведения МРТ использовался томограф SIEMENS Symphony (Германия) с закрытым контуром и разрешающей способностью 1,5 Тесла в стандартных режимах T1, T2, FLAIR, с контрастным усилением препаратами гадолиния в дозе от 0,1 до 0,2 мл/кг массы тела и переносом намагниченности.

Для статистической обработки данных использовались методы непараметрической статистики (U-критерий Манна—Уитни, χ^2 с поправкой Йейтса, критерий Краскела—Уоллиса, ROC-анализ, корреляционный анализ по Спирмену). Критический уровень значимости составлял $p < 0,05$.

По результатам обследования были выделены две группы пациентов с РС с реактивацией ПГВИ, у всех с наличием вирус-ассоциированных обострений (ВАО; основная группа, $n=29$, или 23,8% от общего числа больных РС) и без таковой (группа сравнения, $n=93$, или 76,2%).

Реактивация ПГВИ регистрировалась при наличии одновременно клинических (типичные везикулезные высыпания, субфебрилитет, лимфаденопатия, артралгии, миалгии и т. п.) и серологических признаков либо при наличии только клинических признаков герпесвирусной инфекции. Реактивация ПГВИ у всех пациентов основной группы ассоциировалась с развитием ВАО. Серологическими признаками активации были: низкий индекс avidности IgG ($< 50\%$) и повышение КП IgG в 3 раза и более или появление в крови специфических IgM-антител.

В группу больных РС без признаков реактивации ПГВИ включались пациенты с подтвержденными клинико-анамнестическими и серологическими данными, свидетельствующими об отсутствии реактивации герпетической инфекции.

Результаты. В ходе проведенного серологического скрининга типоспецифические IgG-антитела к ВПГ 1-го и 2-го типа обнаруживались в крови у 89% в общей группе больных РС и у 93% лиц группы контроля ($p > 0,05$). Серопозитивность по ВВЗ была достоверно выше в группе РС по сравнению с контролем (72 и 50% соответственно; $p = 0,04$). По ВЭБ были серопозитивны 100% больных РС, в группе контроля — 83% ($p < 0,001$). Антитела к ЦМВ, напротив, чаще встречались в контрольной группе — у 90%, при РС — у 87%, однако разница не достигала уровня значимости ($p = 0,88$). Инфицированность ВГЧ 6-го типа была сопоставима в обеих группах — 46% ($p = 0,6$). Средние значения антител IgG к ВЭБ были достоверно выше, чем в контрольной группе. Признаки ВЭБ-инфекции наблюдались у 14% больных РС.

При проведении ПЦР в крови 20 пациентов у 8 человек (40%) обнаружены ДНК ВЭБ, у двух человек (10%) — ВГЧ 6-го типа, у 10 (50%) получен отрицательный результат. У части пациентов с РС для уточнения диагноза были исследованы олигоклональные полосы IgG в сыворотке крови и ЦСЖ ($n=16$), у 100% больных РС выявлены олигоклональные IgG в ЦСЖ (ОСВ+) и поликлональные IgG в сыворотке крови, т. е. 2-й тип синтеза, наиболее характерный для РС. ПЦР ликвора ($n=16$) не обнаружила ДНК ВПГ1,2, ВВЗ, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6, 7, 8-го типа ни в одном из исследуемых случаев.

У больных РС самым распространенным вариантом микст-инфекции было сочетание ВПГ1,2 + ВВЗ + ВЭБ + ЦМВ, которое наблюдалось у 55 (45%) пациентов, в отличие от здоровых добровольцев — у 7 (24%), различия статистически значимы ($\chi^2 = 3,9$; $p < 0,05$; табл. 1).

У больных с ВАО РС достоверно чаще встречалась реактивация простого герпеса ($p < 0,01$) с обострениями чаще одного раза в год ($\chi^2 = 5,46$; $p < 0,05$).

В стадии обострения РС уровень антител IgM к капсидному белку ВЭБ был достоверно выше, чем в ремиссию

($p=0,009$). Активность по данным МРТ также коррелировала с ВЭБ-инфекцией: появление T1Gd+-очагов и новых T2-очагов было связано с повышением уровня VCA-IgM к ВЭБ. В результате корреляционного анализа установлена умеренная степень связи повышенного уровня антител VCA-IgM к ВЭБ с более высокой МРТ-активностью процесса: капсидный антиген и T1Gd+-очаги ($r=0,46$), капсидный антиген и новые T2-очаги ($r=0,48$).

У больных с ВАО отмечалось более раннее начало заболевания ($27,2 \pm 8,6$ года), чем в группе сравнения ($30,8 \pm 8,9$ года), различия статистически значимы ($U=1448$; $p<0,05$).

В общей группе больных РС сумма неврологического дефицита составила $5,75 \pm 3,14$ ($Me=5$, $Mo=4$, $max 14$, $min 1$). Балл по шкале EDSS колебался в пределах от 1 до 6,5 и в среднем составил $3,07 \pm 1,4$ ($Me=3$, $Mo=2,5$). У больных РС в сочетании с персистирующей герпетической инфекцией отмечалось более частое поражение пирамидной, мозжечковой систем, а также зрительные, стволовые, тазовые и когнитивные нарушения, что в целом имеет более неблагоприятный прогноз. При отсутствии герпетической инфекции у обследуемых пациентов чаще наблюдались чувствительные проводниковые расстройства.

Таблица 1. Соотношение различных вариантов микст-инфекции у больных РС и в группе контроля, n (%)

Table 1. The ratio of different variants of mixed infection in MS patients and in the control group, n (%)

Вирусные сочетания	РС (n=122)	Группа контроля (n=30)
ВПГ1,2+ВВ3+ВЭБ+ЦМВ	55 (45)	7 (24)
ВПГ1,2+ВЭБ+ЦМВ	27 (22)	9 (31)
ВПГ1,2+ВВ3+ВЭБ	12 (10)	2 (7)
ВПГ1,2+ВЭБ+ЦМВ+ВГ6	6 (5)	2 (7)
ВПГ1,2+ВВ3+ВЭБ+ЦМВ+ВГ6	4 (3)	3 (10)
Другие	18 (15)	7 (21)

Таблица 2. Характер течения РС в зависимости от наличия/отсутствия ВАО

Table 2. MS course depending on the presence / absence of virus-associated relapses

Показатель	ВАО+	ВАО—	U	p
Возраст дебюта, годы	26,5 [21; 31]	29 [22; 39]	1448	<0,05
Дебют	Поли-симптомный	Моно-симптомный	965	0,01
СП, баллов EDSS в год	0,73 [0,5; 1,5]	0,37 [0,22; 0,75]	675	0,005
Количество обострений (всего)	4 [3; 6]	3 [2; 4]	1410	<0,05
Длительность первой ремиссии, мес	10	12		0,1
EDSS	3,5 [2,5; 4,5]	2,5 [1,5; 3,5]	1054	0,04
FS	6 [4; 9]	4 [3; 8]	1044	0,03

Характер течения РС у больных с ВАО и без таковых представлен в табл. 2.

Оценку эффективности проводимой патогенетической терапии выполняли всем больным РС, включенным в исследование и получавшим на момент осмотра терапию ПИТРС первой линии ($n=98$). Большая часть обследуемых (54%) не имели активности по данным осмотра и МРТ. При этом высокоактивный РС (по классификации F. Lublin) с двумя и более инвалидизирующими обострениями наблюдался у пяти больных РС: у четверых (18%) в группе ВАО+ и у одного (1,4%) — в группе ВАО- ($p<0,05$). У больных с ВАО чаще отмечалось появление на МРТ новых очагов, накапливающих контраст ($\chi^2=4,6$; $p=0,033$), что свидетельствует о снижении эффективности ПИТРС в условиях реактивации ПГВИ.

Для оценки переносимости иммуносупрессивной терапии при наличии ПГВИ впервые были проанализированы местные и общие побочные эффекты. В данную выборку вошли 93 пациента, заполнивших оригинальный опросник для оценки наличия нежелательных явлений ПИТРС. Местные побочные эффекты в обеих подгруппах больных РС достоверно не различались.

В исследуемой выборке гриппоподобный синдром встречался у 30 из 93 больных РС (32,3%), проявляясь достоверно чаще у больных с ВАО ($\chi^2=5,3$; $p=0,22$). У пациентов с гриппоподобным синдромом достоверно чаще наблюдались проявления Herpes labialis (более 2 раз в год) в виде типичных пузырьковых высыпаний на коже оральной области ($\chi^2=13,83$; $p=0,0002$), реже — на слизистых оболочках (герпетический гингивостоматит; $\chi^2=4,892$; $p=0,027$). Типичные проявления генитального герпеса отмечались у 20% больных в группе ГПС+. Также у больных РС при наличии общих побочных эффектов терапии ПИТРС отмечались: в 23% случаев — частые ОРВИ, в 37% — хронический болевой синдром, в 30% — субфебрилитет, непосредственно не связанный с инъекциями интерферонов, что было достоверно выше, чем в группе без гриппоподобного синдрома.

У 23% больных РС основной группы была зарегистрирована реактивация ВПГ-инфекции в виде типичных пузырьковых высыпаний простого герпеса при проведении пульс-терапии по поводу обострения РС. Данной категории пациентов потребовалось дополнительное назначение противовирусной терапии. При этом после уменьшения активности ПГВИ на фоне адекватной противовирусной терапии и терапии глюкокортикоидами было достигнуто улучшение клинического течения заболевания.

Обсуждение. Герпетическая инфекция — одна из самых распространенных в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, болезни, обусловленные ВПГ, занимают второе место (15,8%) после гриппа (35,8%) среди причин смерти от вирусных инфекций.

По данным литературы, среди больных РС отмечается более высокая частота герпесвирусных инфекций по сравнению с общей популяцией [2, 3, 5]. При этом герпесвирусы могут как играть причинную роль в возникновении РС, так и влиять на скорость прогрессирования заболевания.

В настоящее время вопросы особенностей клинической картины, течения, эффективности и безопасности терапии РС при наличии ПГВИ остаются недостаточно изученными, что и обусловило актуальность настоящего исследования.

В результате проведенного исследования при РС у всех обследуемых пациентов наблюдалась большая распространенность ВЭБ и ВВЗ, подтвержденная наличием в крови повышенных уровней IgG в сравнении со здоровыми добровольцами, что было показано и в ряде других исследований [6–9].

Было выявлено, что у пациентов с РС, как и в группе контроля, наиболее часто встречалась герпесвирусная микст-инфекция в виде различных сочетаний. Многие авторы также подчеркивают роль микст-инфекции, вызванной вирусами герпеса различных типов, не только в провокации обострений, но и непосредственно в инициации демиелинизирующего процесса [10–13]. Моно-герпесвирусная инфекция была представлена только ВЭБ у трех больных РС. При этом реактивация ВЭБ является основным триггером обострений РС [14, 15].

В работе был проведен сравнительный анализ группы пациентов с РС с реактивацией ПГВИ, с наличием ВАО и без таковой.

При изучении возраста дебюта РС у больных с ВАО отмечалось более раннее начало заболевания. Возможно,

данный факт в группе больных с ПГВИ, по сравнению с пациентами без таковой, связан с провоцирующим влиянием герпесвирусов на развитие аутоиммунного процесса.

Было выявлено, что в группе больных РС с частой реактивацией герпетической инфекции, при одинаковом возрасте и длительности заболевания, наблюдалось более неблагоприятное течение демиелинизирующего процесса. Сходные данные были получены и в других работах последних лет [10, 16, 17], поэтому наличие реактивации ПГВИ следует рассматривать как прогностически неблагоприятный фактор течения основного заболевания.

Было установлено, что у больных РС в сочетании с ПГВИ отмечалось снижение эффективности иммуномодулирующей терапии ПИТРС и ухудшение ее переносимости с развитием гриппоподобного синдрома.

У части больных РС основной группы была зарегистрирована реактивация ВПГ-инфекции на фоне обострения РС, что указывает на важность своевременной коррекции иммунологических нарушений.

Заключение. Таким образом, в группе больных РС с реактивацией ПГВИ, при сходных возрасте и длительности заболевания, наблюдалось более неблагоприятное течение демиелинизирующего процесса: более ранний дебют заболевания, преимущественно полисимптомное начало, более выраженный неврологический дефицит, больше число обострений, более высокая активность заболевания, более высокий балл по шкалам EDSS и FS и, следовательно, большая степень инвалидизации по сравнению с пациентами без вирусной инфекции. Представляется целесообразным у больных РС с частыми эпизодами реактивации ПГВИ проводить исследование крови на IgM и IgG к ВЭБ, ВПГ 1-го и 2-го типа, ВВЗ методом ПЦР не только в период обострений, но и на этапе первичной диагностики, для оценки неблагоприятных влияний на характер течения РС и оптимизации терапии данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Salazar AM, Gibbs CJ, Gajdusek DC. Viral and immune mechanisms of demyelination. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 1983 Nov;208 Pt 1:113–20.
- Бойко АН, Быкова ОВ, Сиверцева СА. Рассеянный склероз у детей и подростков: клиника, диагностика, лечение. Москва: Медицинское информационное агентство; 2016. 408 с. [Boyko AN, Bykova OV, Sivertseva SA. *Rasseyannyi skleroz u detey i podrostkov: klinika, diagnostika, lecheniye* [Multiple sclerosis in children and adolescents: clinical picture, diagnosis, treatment]. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2016. 408 p. (In Russ.)].
- McCoy L, Tsunoda I, Fujinami RS. Multiple sclerosis and virus induced immune responses: Autoimmunity can be primed by molecular mimicry and augmented by bystander activation. *Autoimmunity*. 2006 Feb;39(1):9–19. doi: 10.1080/08916930500484799
- Libbey JE, McCoy LL, Fujinami RS. Molecular mimicry in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol*. 2007;79:127–47. doi: 10.1016/S0074-7742(07)79006-2
- Завалишин ИА, Пирадов МА, Бойко АН и др. Аутоиммунные заболевания в неврологии: Клиническое руководство. Т. 2. Москва; 2014. 192 с. [Zavalishin IA, Piradov MA, Boyko AN, et al. *Autoimmunnyye zabolovaniya v nevrologii: Klinicheskoye rukovodstvo* [Autoimmune diseases in neurology: Clinical guidelines]. Vol. 2. Moscow; 2014. 192 p. (In Russ.)].
- Alari-Pahissa E, Moreira A, Zabalza A, et al. Low cytomegalovirus seroprevalence in early multiple sclerosis: a case for the «hygiene hypothesis»? *Eur J Neurol*. 2018 Jul;25(7):925–33. doi: 10.1111/ene.13622. Epub 2018 Apr 15.
- Alotaibi S. Epstein-Barr Virus in Pediatric Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2004 Apr 21;291(15):1875–9. doi: 10.1001/jama.291.15.1875
- Brettschneider J, Tumani H, Kiechle U, et al. IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome. *PLoS One*. 2009 Nov 5;4(11):e7638. doi: 10.1371/journal.pone.0007638
- Burgoon MP, Cohrs RJ, Bennett JL, et al. Varicella zoster virus is not a disease-relevant antigen in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2009 Apr;65(4):474–9. doi: 10.1002/ana.21605
- Мегерян ВА. Клинико-иммунологические особенности больных с различными фенотипами рассеянного склероза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11. Ростов-на-Дону; 2018. 24 с. [Megeryan VA. *Kliniko-immunologicheskiye osobennosti bol'nykh s razlichnymi fenotipami rasseyannogo skleroza: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.01.11* [Clinical and immunological features of patients with different phenotypes of multiple sclerosis: Author's abstract. dis. ... cand. med. sci.: 14.01.11]. Rostov-on-Don; 2018. 24 p. (In Russ.)].

11. Железникова ГФ, Скрипченко НВ, Иванова ГП и др. Герпес-вирусы и рассеянный склероз. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(9):133-43. doi: 10.17116/jnevro201611691133-143 [Zheleznikova GF, Skripchenko NV, Ivanova GP, et al. Herpes viruses and multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(9):133-43. doi: 10.17116/jnevro201611691133-143 (In Russ.)].
12. Лобзин СВ, Головкин ВИ, Семенова ЛА и др. Ассоциированный рассеянный склероз. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2014;6(2):120-3. [Lobzin SV, Golovkin VI, Semenova LA, et al. Associated multiple sclerosis. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2014;6(2):120-3 (In Russ.)].
13. Попова ЕВ, Бойко АН, Хачанова НВ, Шаранова СН. Вирус Эпштейна–Барр в патогенезе рассеянного склероза (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(2-2):29-34. [Popova EV, Boyko AN, Khachanova NV, Sharanova SN. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of multiple sclerosis (a review). *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(2-2):29-34 (In Russ.)].
14. Kvistad S, Myhr KM, Holmoy T, et al. Antibodies to Epstein-Barr virus and MRI disease activity in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014 Dec;20(14):1833-40. doi: 10.1177/1352458514533843. Epub 2014 May 19.
15. Pender MP, Csurhes PA, Lenarczyk A, et al. Decreased T cell reactivity to Epstein-Barr virus infected lymphoblastoid cell lines in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 May;80(5):498-505. doi: 10.1136/jnnp.2008.161018. Epub 2008 Nov 17.
16. Скрипченко ЕЮ, Железникова ГФ, Алексеева ЛА и др. Герпесвирусы и биомаркеры при диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(3):138-45. doi: 10.17116/jnevro2021121031138 [Skripchenko EYu, Zheleznikova GF, Alekseeva LA, et al. Herpesviruses and biomarkers in disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(3):138-45. doi: 10.17116/jnevro2021121031138 (In Russ.)].
17. Najafi S, Ghane M, Poortahmasebi V, et al. Prevalence of herpes simplex virus infection in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A case-control study in the North of Iran. *Arch Clin Infect Dis*. 2016;11(3):1-6.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

2.07.2021/20.08.2021/22.08.2021

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.

Гришь М.С. <https://orcid.org/0000-0002-6743-7368>

Баранова Н.С. <https://orcid.org/0000-0003-1745-5354>

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

Касаткин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>

Киселев Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-7007-2419>

Шипова Е.Г. <https://orcid.org/0000-0003-2193-0816>

Исследование содержания маркеров микробиоты в цереброспинальной жидкости пациентов с рассеянным склерозом и радиологически изолированным синдромом

Бойко А.Н.^{1,2}, Мельников М.В.^{1,2}, Бойко О.В.^{1,2}, Кабаева А.Р.¹,
Омарова М.А.^{1,2}, Жиленкова О.Г.⁴, Затевалов А.М.⁵, Роговский В.С.^{1,3}

¹Отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва;
²кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики и ³кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁴лаборатория биологии бифидобактерий и ⁵лаборатория диагностики и профилактики инфекционных заболеваний ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва
¹Россия, 117997, Москва, улица Островитянова, 1, стр. 10; ^{2,3}Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
^{4,5}Россия, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10

Согласно многочисленным исследованиям, кишечная микробиота играет значительную роль в развитии рассеянного склероза (РС). Зачастую данные об изменениях кишечной микробиоты при РС во многом противоречивы. Наиболее распространенный подход при исследованиях кишечной микробиоты — секвенирование гена 16S рибосомальной РНК фекальной микробиоты. Указанный подход не дает картины состава всего микробиома организма. Также в настоящее время отсутствуют данные об исследованиях маркеров микробиоты в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с РС и предрасполагающими состояниями.

Цель исследования — оценка уровня микробных маркеров в ЦСЖ пациентов с РС и радиологически изолированным синдромом (РИС). **Пациенты и методы.** Оценка уровня микробных маркеров проводилась при помощи метода газовой хроматографии, совмещенной с масс-спектрометрией (ГХ-МС), у восьми пациентов с РС, пяти пациентов с РИС и семи лиц контрольной группы.

Результаты и обсуждение. Нами обнаружено увеличение микробной нагрузки у пациентов с РС, свидетельствующее о возможной ассоциации РС с полимикробной инфекцией. В частности, обнаружено увеличение содержания маркеров *Streptococcus*, а также тенденция к трехкратному увеличению содержания кампестерола, маркера кампестерол-продуцирующих микроорганизмов, в ЦСЖ пациентов с РС, по сравнению с контрольной группой (диагностические пункты, различные заболевания нервной системы не аутоиммунного или воспалительного характера, не острые состояния).

Заключение. Метод ГХ-МС микробных маркеров может применяться для оценки наличия микробных маркеров в ЦСЖ. В ЦСЖ пациентов с РС содержится повышенное количество различных микробных маркеров, что может свидетельствовать о возможной ассоциации РС с полимикробной инфекцией.

Ключевые слова: рассеянный склероз; микробиота; полимикробная инфекция; микробные маркеры.

Контакты: Владимир Станиславович Роговский; qwer555@mail.ru

Для ссылки: Бойко АН, Мельников МВ, Бойко ОВ и др. Исследование содержания маркеров микробиоты в цереброспинальной жидкости пациентов с рассеянным склерозом и радиологически изолированным синдромом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(Прил. 1):27–30. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-27-30

Microbiota markers level in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and radiologically isolated syndrome

Boyko A.N.^{1,2}, Melnikov M.V.^{1,2}, Boyko O.V.^{1,2}, Kabaeva A.R.¹,
Omarova M.A.^{1,2}, Zhilenkova O.G.⁴, Zatevalov A.M.⁵, Rogovskii V.S.^{1,3}

¹Department of Neuroimmunology, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow;

²Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics and ³P.V. Sergeev Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁴Laboratory of Bifidobacteria Biology and ⁵Laboratory of the Diagnosis and Prevention of Infectious Diseases, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian consumer protection agency (Rospotrebnadzor), Moscow

¹1, Ostrovityanov St., Build 10, Moscow 117997, Russia; ^{2,3}1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia;

^{4,5}10, Admirala Makarova St., Moscow 125212, Russia

According to numerous studies, gut microbiota plays a significant role in multiple sclerosis (MS) development. However, data on changes in the gut microbiota in MS is often contradictory. The most common approach in gut microbiota research is the 16S ribosomal RNA sequencing of fecal microbiota. However, such data do not reflect the composition of the entire body microbiota. There is also a lack of data on microbiota markers in the cerebrospinal fluid (CSF) of patients with MS and predisposing conditions.

Objective: to assess the level of microbial markers in the CSF of patients with MS and radiologically isolated syndrome (RIS).

Patients and methods. We used gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) to evaluate microbial markers levels in eight patients with MS, five patients with RIS, and seven controls.

Results and discussion. We found an increase in microbial load in patients with MS, indicating a possible association of MS with polymicrobial infection. In particular, an increase in the content of *Streptococcus* markers was observed, as well as a tendency to a three-fold increase in the campesterol content (a marker of campesterol-producing microfungi) in the CSF of patients with MS, compared to the control group (diagnostic punctures, various diseases of the nervous system of a non-autoimmune or inflammatory nature, not acute states).

Conclusion. GC-MS of microbial markers can be used to assess the presence of microbial markers in the CSF. The CSF of patients with MS contains an increased amount of various microbial markers, which may indicate a possible association of MS with polymicrobial infection.

Keywords: multiple sclerosis; microbiota; polymicrobial infection; microbial markers.

Contact: Vladimir Stanislavovich Rogovskii; qwer555@mail.ru

For reference: Boyko AN, Melnikov MV, Boyko OV, et al. Microbiota markers level in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and radiologically isolated syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(Suppl. 1):27–30. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-27-30

Рассеянный склероз (РС) — одно из наиболее часто встречающихся у пациентов молодого возраста воспалительных неврологических заболеваний. В 2016 г. в мире было выявлено более 2 млн случаев РС, что соответствует увеличению примерно на 10% с 1990 г. [1]. Этиология, а также патогенез РС во многом остаются неясными. Основная парадигма заключается в том, что этиология РС мультифакторна и включает в себя как генетическую предрасположенность, так и факторы окружающей среды, такие как инфекции, дефицит витамина D и курение [2]. Также предполагается значительная роль кишечной микробиоты в развитии РС [3]. Изменение кишечной микробиоты способно влиять на физиологию головного мозга, функционирование иммунной системы, а также может повышать вероятность аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) на мышиных моделях [4].

Эффекты изменений микробиоты могут проявляться на уровне всего организма. Состав кишечной микробиоты различается в зависимости от локализации на протяжении кишечника. Однако в большинстве исследований оценивается именно состав фекальной микробиоты с помощью анализа бактериальной 16S рибосомальной РНК (рРНК). При этом анализ фекальной микробиоты не дает полной картины состава микробиоты всего желудочно-кишечного тракта [5].

Один из альтернативных подходов к выявлению микробиологических нарушений в организме человека — анализ специфических маркеров микробиоты, составляющих широкий спектр жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов, разветвленными цепями и гидроксильными группами. В настоящее время известно более 250 таких маркеров (в организме человека их всего около 25). Они способны распределяться по всему организму и могут быть обнаружены даже в низких концентрациях при помощи метода газовой хроматографии с масс-селективным детектированием ионов (ГХ-МС) [6–8]. Данный метод использовался нами в настоящем исследовании. Высокая чувствительность метода ГХ-МС позволяет количественно обнаружить маркеры микробиоты в очень низких концентрациях, что делает возможным анализ состава цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), который тесно связан с изменениями в ЦНС.

Цель исследования — оценка уровня микробных маркеров в ЦСЖ пациентов с РС и радиологически изолированным синдромом (РИС).

Пациенты и методы. В настоящей работе мы выполнили первоначальную оценку маркеров микробиоты в ЦСЖ

пациентов с впервые диагностированным РС по критериям McDonald 2017 г. (восемь образцов), пациентов с РИС (пять образцов) и лиц контрольной группы (различные заболевания нервной системы не аутоиммунного или воспалительного характера, не острые состояния — семь диагностических образцов) с использованием ГХ-МС [6]. Все образцы ЦСЖ были собраны для диагностических целей в соответствии со стандартным протоколом и одобрением местного этического комитета. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты с диагнозом РС имели ремиттирующее течение заболевания, диагноз был подтвержден данными магнитно-резонансной томографии, наличием характерных олигоклональных полос в ЦСЖ. Средний возраст больных с РС составлял 28,5 года, пациентов с РИС — 25,3 года, преобладали женщины (8 из 13 случаев). Тяжесть состояния пациентов с РС была невысокая — в пределах 0–1,5 балла по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Все пациенты не получали препараты, изменяющие течение РС, а также у всех не было глюкокортикоидной терапии в течение не менее чем 1 мес до забора ЦСЖ. Лица с РИС не получали никакого лечения.

Анализ микробных маркеров заключается в прямом извлечении ионов жирных кислот, альдегидов и стероидов из ЦСЖ, их хроматографическом разделении и последующем масс-спектрометрическом обнаружении [9]. Для анализа образец ЦСЖ в количестве 80 мкл подсушивали в термостате при 80 °С с добавлением 80 мкл метанола для ускорения сушки. Анализ был проведен согласно методике, описанной Г.А. Осиповым и соавт. [10]. Жирные кислоты высвобождались в виде метиловых эфиров и диметилацеталей в результате метанолиза. Полученные продукты экстрагируются и подвергаются дериватизации для улучшения хроматографической подвижности гидроксикислот и стероидов. На этапе пробоподготовки в пробу вводится внутренний стандарт (дейтерированная тридекановая кислота), по которому в дальнейшем происходит количественный расчет. Аналит в количестве 2 мкл вводили в систему ГХ-МС Maestro 7820 А с масс-селективным детектором (детектор серии 5975 Agilent Technologies, США) [10]. Масс-спектрометр работал в режиме селективного сканирования ионов, регистрируя 37 спектральных линий (масс-ионов). Алгоритм определения масс-спектральных параметров биологического образца может обнаруживать около 200 известных микробных маркеров, что достаточно для выявления и ана-

Концентрация микробных маркеров в ЦСЖ пациентов с РС, РИС и лиц контрольной группы, нмоль/г

Microbial markers concentration in CSF of patients with MS, RIS, and controls, nmol/g

Маркер	Предполагаемый источник	Контрольная группа	Пациенты с РС	Пациенты с РИС
i12	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0,0003 [0,0002; 0,0007]	0,0009 [0,0005; 0,001]*	0,0005 [0,0005; 0,0011]
2h12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,0003 [0,0002; 0,0007]	0,0012 [0,0008; 0,0023]*	0,0005 [0,0004; 0,0005]
15:1d9	<i>Clostridium propionicum</i>	0,0005 [0,0003; 0,0014]	0,0026 [0,0017; 0,0027]*	0,0005 [0,0005; 0,0017]
19cyc	<i>Enterococcus</i>	0,0003 [0,0002; 0,0006]	0,0011 [0,0004; 0,0055]*	0,0005 [0,0003; 0,001]
20:1d11	<i>Streptococcus</i> (anaerobic)	0,0007 [0,0007; 0,0014]	0,0018 [0,0016; 0,0032]*	0,0013 [0,0013; 0,0022]
Campesterol	Кампестерол-продуцирующие микрогрибы	0,0061 [0,0027; 0,0131]	0,0186 [0,0038; 0,0262]	0,0154 [0,0107; 0,0162]
14:1d7	<i>Kingella</i>	0,0003 [0,0002; 0,0006]	0,0012 [0,0009; 0,0017]*	0,0008 [0,0008; 0,001]*
20:1	<i>Actinomyces</i>	0,0013 [0,0009; 0,0041]	0,004 [0,0032; 0,0136]*	0,0013 [0,0013; 0,0017]

Примечания. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25-й; 75-й перцентили]). * – различия между РС (или РИС) и контрольной группой статистически значимы ($p < 0,05$). Маркеры: i12 – iso-dodecanoic; 2h12 – 2-hydroxy-lauric; 15:1d9 – cis-9-pentadecanoic; 19cyc – cyclopropyl nonadecanoic; 20:1d11 – cis-11-eicosenoic; 14:1d7 – 7-tetradecenoic; 20:1 – eicosenoic [6, 8].

лиза более 170 таксонов клинически значимых микроорганизмов на уровне рода или вида. Точный подбор временных интервалов и оптимизированный набор детектируемых ионов позволяют избирательно регистрировать минорные компоненты микробного происхождения на фоне подавляющих сигналов молекул биоматериала (биоматрицы) и химических соединений, содержащихся в средствах отбора. Это позволяет устранить эффекты хроматографического наложения пиков [11].

Для определения статистической значимости использовался U-тест Манна–Уитни. Значения $p < 0,05$ принимались как статистически значимые.

Результаты. Концентрации изучаемых маркеров микробиоты в ЦСЖ имеют относительно низкие значения (поскольку мы изучали пациентов без острых состояний), однако при этом мы обнаружили признаки значимого увеличения микробной нагрузки у пациентов с РС по сравнению с контрольной группой. Наиболее существенные различия (в 3 раза и более) между группой больных РС и контрольной группой наблюдались по содержанию маркеров *Clostridium propionicum*, *Enterococcus*, синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*), *Kingella*, кампестерол-продуцирующих микрогрибов (тенденция к увеличению в 3 раза), маркеров *Streptococcus* (анаэробных), *Peptostreptococcus anaerobius*, *Actinomyces* (см. таблицу).

В данном исследовании ЦСЖ, полученная от пациентов с РИС, также была исследована на содержание маркеров микробиоты. Было обнаружено, что содержание маркеров *Streptococcus*, *Kingella* и кампестерол-продуцирующих микрогрибов у лиц с РИС имеет тенденцию быть промежуточным по сравнению с группой с РС и контрольной группой: выше, чем в контрольной группе, и ниже, чем в группе с РС.

Обсуждение. Полученные нами результаты в определенной степени согласуются с опубликованными данными по определению состава микробиоты путем секвенирования бактериальных генов 16S субъединицы рРНК. Например, было показано повышенное относительное содержание *Streptococcus* у пациентов с РС с высокой активностью

заболевания и повышенным содержанием Th17-лимфоцитов в желудочно-кишечном тракте [12].

Мы также обнаружили тенденцию к увеличению содержания маркеров микрогрибов в ЦСЖ пациентов с РС по сравнению с контрольной группой. В недавнем исследовании было показано наличие грибковой инфекции в ткани ЦНС пациентов с РС [13]. В нервной ткани пациентов с РС также были обнаружены бактериальные структуры, в то время как в нервной ткани лиц контрольной группы не было обнаружено бактериальных структур. Таким образом, возможна ассоциация РС и полимикробной инфекции [13].

Стоит отметить, что многие препараты, применяемые при РС, обладают противомикробным и противогрибковым действием. В частности, диметилфумарат обладает фунгицидной активностью, которая может вносить значительный вклад в его общую фармакологическую активность при РС [14, 15].

Заключение. Таким образом, нами показано достоверное увеличение содержания маркеров микробиоты в ЦСЖ пациентов с РС по сравнению с контрольной группой. При этом стоит отметить невозможность на данный момент определить какую-либо единственную группу микроорганизмов, ассоциированную с РС в наибольшей степени. Однако полученные данные позволяют предположить справедливость гипотезы о важности полимикробного инфицирования в развитии РС. Дальнейшие исследования профиля маркеров микробиоты при РС и predisposing состояниях необходимы для установления характера причинной связи между РС, полимикробной инфекцией и иммунным ответом на нее. Настоящие результаты являются предварительными; требуются дальнейшие исследования на выборках увеличенного объема.

Благодарность

Авторы благодарят Г.А. Осипова, автора используемой методики по анализу микробных маркеров, за консультацию по поводу анализа полученных данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 Mar;18(3):269–85. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30443-5. Epub 2019 Jan 21.
- Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J*. Apr-Jun 2017;19(1):1–10. doi: 10.22074/cellj.2016.4867. Epub 2016 Dec 21.
- Кожиева МХ, Мельников МВ, Роговский ВС и др. Кишечная микробиота человека и рассеянный склероз. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10):11–9. doi: 10.17116/jnevro201711710211-19 [Kozhieva MKh, Mel'nikov MV, Rogovsky VS, et al. Gut human microbiota and multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(10-2):11–9. doi: 10.17116/jnevro201711710211-19 (In Russ.)].
- Reynders T, Devolder L, Valles-Colomer M, et al. Gut microbiome variation is associated to Multiple Sclerosis phenotypic subtypes. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Apr;7(4):406–19. doi: 10.1002/acn3.51004. Epub 2020 Mar 12.
- Yan W, Sun C, Zheng J, et al. Efficacy of Fecal Sampling as a Gut Proxy in the Study of Chicken Gut Microbiota. *Front Microbiol*. 2019 Sep 13;10:2126. doi: 10.3389/fmicb.2019.02126. eCollection 2019.
- Osipov GA, Verkhovtseva NV. Study of human microecology by mass spectrometry of microbial markers. *Benef Microbes*. 2011 Mar;2(1):63–78. doi: 10.3920/BM2010.0017
- Yang Y, Misra BB, Liang L, et al. Integrated microbiome and metabolome analysis reveals a novel interplay between commensal bacteria and metabolites in colorectal cancer. *Theranostics*. 2019 May 31;9(14):4101–14. doi: 10.7150/thno.35186. eCollection 2019.
- Ktsoyan ZA, Beloborodova NV, Sedrakyan AM, et al. Profiles of Microbial Fatty Acids in the Human Metabolome are Disease-Specific. *Front Microbiol*. 2011 Jan 20;1:148. doi: 10.3389/fmicb.2010.00148. eCollection 2010.
- Осипов ГА. Хромато-масс-спектрометрический анализ микроорганизмов и сообществ в клинических пробах при инфекциях и дисбиозах. В кн.: *Химический анализ в медицинской диагностике*. Москва: Наука; 2010. [Osipov GA. Chromato-mass spectrometric analysis of microorganisms and communities in clinical samples for infections and dysbiosis. In: *Khimicheskii analiz v meditsinskoy diagnostike* [Chemical analysis in medical diagnostics]. Moscow: Nauka; 2010 (In Russ.)].
- Osipov GA, Boiko NB, Fedosova NF, et al. Comparative gas chromatography-mass spectrometry study of the composition of microbial chemical markers in feces. *Microb Ecol Health Dis*. 2009;21(3-4):159–71.
- Баранов ВМ, Осипов ГА, Мухамедиева ЛН и др. Оценка микроэкологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии. Новая медицинская технология МЗ РФ № НЮ-40006. 2009. [Baranov VM, Osipov GA, Mukhamediyeva LN, et al. *Otsenka mikroekologicheskogo statusa cheloveka metodom khromatomass-spektrometrii. Novaya meditsinskaya tekhnologiya MZ RF № NYU-40006*. 2009 [Assessment of the microecological status of a person by chromatomass spectrometry. New medical technology of the Ministry of Health of the Russian Federation No. NYU-40006. 2009] (In Russ.)].
- Cosorich I, Dalla-Costa G, Sorini C, et al. High frequency of intestinal TH17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Sci Adv*. 2017 Jul 12;3(7):e1700492. doi: 10.1126/sciadv.1700492. eCollection 2017 Jul.
- Alonso R, Fernandez-Fernandez AM, Pisa D, Carrasco L. Multiple sclerosis and mixed microbial infections. Direct identification of fungi and bacteria in nervous tissue. *Neurobiol Dis*. 2018 Sep;117:42–61. doi: 10.1016/j.nbd.2018.05.022. Epub 2018 Jun 1.
- Wang HH, Sun DW, Kuang R. Inhibition of *Escherichia coli* by dimethyl fumarate. *Int J Food Microbiol*. 2001 Apr 11;65(1-2):125–30. doi: 10.1016/s0168-1605(00)00504-3
- Ma N, Wu Y, Xie F, et al. Dimethyl fumarate reduces the risk of mycotoxins via improving intestinal barrier and microbiota. *Oncotarget*. 2017 Jul 4;8(27):44625–38. doi: 10.18632/oncotarget.17886

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.07.2021/17.08.2021/22.08.2021

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>,
 Мельников М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6880-3668>
 Бойко О.В. <https://orcid.org/0000-0001-715305617>
 Кабаева А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-0982-8520>
 Омарова М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6744-2191>
 Жиленкова О.Г. <https://orcid.org/0000-0003-3206-6648>
 Затевалов А.М. <https://orcid.org/0000-0002-1460-4361>
 Роговский В.С. <https://orcid.org/0000-0002-3682-6571>

Полигенный анализ полногеномных маркеров рассеянного склероза

Тимашева Я.Р.^{1,2}, Насибуллин Т.Р.¹, Туктарова И.А.¹, Эрдман В.В.¹, Галиуллин Т.Р.², Заплахова О.В.², Бахтиярова К.З.²

¹Институт биохимии и генетики — обособленное структурное подразделение ФГБНУ

«Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук», Уфа;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

¹Россия, 450054, Уфа, пр. Октября, 71; ²Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

Цель исследования — проведение полигенного анализа полногеномных маркеров рассеянного склероза (РС) в группах башкир, русских и татар, проживающих в Республике Башкортостан (Российская Федерация).

Пациенты и методы. Выполнено генотипирование с использованием метода аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) и ПЦР с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов по полиморфным вариантам генов дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека CD6 (rs17824933), CD40 (rs6074022), CD58 (rs2300747), CD86 (rs9282641), факторов транскрипции SOX8 (rs2744148) и ZBTB46 (rs6062314), бета-маннозидазы MANBA (rs228614), домена лектина C-типа CLEC16A (rs12708716), рибосомальной протеин S6 киназы B1 RPS6KB1 (rs180515) и гена длинной некодирующей РНК PVT1 (rs759648) в выборке из 644 пациентов с РС и 1408 представителей контрольной группы. Мультилокусный анализ ассоциаций с заболеванием сочетаний генотипов и аллелей исследуемых полиморфных локусов проводили с применением алгоритма APSampler.

Результаты и обсуждение. Охарактеризовано распределение частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфных локусов в этнических группах башкир, русских и татар. Обнаружены ассоциации с заболеванием полиморфных локусов CD58 (rs2300747) и RPS6KB1 (rs180515) в группе русских мужчин, CD86 (rs9282641) в группе русских женщин, PVT1 (rs759648) в группе женщин-татарок, CD40 (rs6074022) в группе мужчин-башкир, а также выявлены 19 сочетаний генотипов и/или аллелей, значимо ассоциированных с РС.

Заключение. На основании полигенного анализа полногеномных маркеров РС нами выявлены этно- и гендерспецифические комбинированные маркеры предрасположенности к заболеванию.

Ключевые слова: рассеянный склероз; генетический полиморфизм; анализ ассоциаций; полногеномные ассоциативные исследования.

Контакты: Янина Римовна Тимашева; ianina_r@mail.ru

Для ссылки: Тимашева ЯР, Насибуллин ТР, Туктарова ИА и др. Полигенный анализ полногеномных маркеров рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(Прил. 1):31–38. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-31-38

Genome-wide polygenic analysis of multiple sclerosis markers

Timasheva Ya.R.^{1,2}, Nasibullin T.R.¹, Tuktarova I.A.¹, Erdman V.V.¹, Galiullin T.R.², Zaplakhova O.V.², Bakhtiarova K.Z.²

¹Institute of Biochemistry and Genetics — autonomous structural subdivision, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa; ²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa

¹71, Oktaybrya prosp., Ufa 450054, Russia; ²3, Lenina St., Ufa 450008, Russia

Objective: to perform a genome-wide polygenic analysis of multiple sclerosis (MS) markers in the ethnic groups of Bashkirs, Russians, and Tatars living in the Republic of Bashkortostan (Russian Federation).

Patients and methods. Genotyping was performed using allele-specific polymerase chain reaction (PCR) and PCR-restriction fragment length polymorphism analysis of genes of the human leukocyte differentiation antigens CD6 (rs17824933), CD40 (rs6074022), CD58 (rs2300747), CD86 (rs9282641), transcription factors SOX8 (rs2744148) and ZBTB46 (rs6062314), beta-mannosidase MANBA (rs228614), C-type lectin domain CLEC16A (rs12708716), ribosomal protein S6 kinase B1 RPS6KB1 (rs180515), and long noncoding RNA gene PVT1 (rs759648) in 644 patients with MS and 1408 controls. Multilocus analysis of the disease associations with combinations of genotypes and alleles of the studied polymorphic loci was performed using the APSampler algorithm.

Results and discussion. We determined the distribution of genotype and allele frequencies of the studied polymorphic loci in the ethnic groups of Bashkirs, Russians, and Tatars. We also observed disease associations with CD58 (rs2300747) and RPS6KB1 (rs180515) polymorphic loci in Russian men, CD86 (rs9282641) in Russian, PVT1 (rs759648) in Tatar women, CD40 (rs6074022) in Bashkir men, and identified 19 combinations of genotypes and/or alleles significantly associated with MS.

Conclusion. Based on the genome-wide polygenic analysis of MS markers, we identified ethno- and gender-specific combined markers of the disease susceptibility.

Keywords: multiple sclerosis; gene polymorphism; analysis of association; genome-wide association studies.

Contact: Yanina Rimovna Timasheva; ianina_r@mail.ru

For reference: Timasheva YaR, Nasibullin TR, Tuktarova IA, et al. Genome-wide polygenic analysis of multiple sclerosis markers. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(Suppl. 1):31–38. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-31-38

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. Одной из особенностей РС является вариабельность его распространенности в зависимости от пола и климатогеографических факторов. Женщины страдают РС в два раза чаще, чем мужчины, а в некоторых странах показатель отношения числа заболевших жен-

щин к числу мужчин может достигать 4:1 [1]. В России распространенность РС составляет 40–60 случаев на 100 тыс. населения, в Республике Башкортостан — 47,9 случая на 100 тыс. населения [2, 3]. Состав населения республики характеризуется наличием трех основных этнических групп: башкиры составляют около 30,3% всего населения, русские — 37%, татары — 24,6%. Распространенность РС среди татар, проживающих на территории Республики Башкортостан, почти в 1,7 раза выше, чем в группе русских, и в 3 раза выше, чем в группе башкир [4].

Развитие РС обусловлено сочетанным влиянием генетических и средовых факторов. Роль генетических факторов в патогенезе РС подтверждает высокая распространенность заболевания в отдельных популяциях (особенно Северной Европы) по сравнению с другими (например, африканскими и азиатскими), в некоторых случаях — независимо от географического положения. Наиболее широко используемым методом изучения генетической природы РС являются полногеномные ассоциативные исследования (Genome-Wide Association Studies, GWAS), с помощью которых выявлено более 200 локусов, ассоциированных с риском развития РС [5]. Полигенный характер заболевания предполагает, что предрасположенность к РС формируется вследствие взаимодействия множества аллельных вариантов, комбинированное действие которых может быть качественно иным по сравнению с эффектом каждого из них в отдельности [6]. Таким образом, идентификация информативных генетических предикторов РС для отдельных популяций требует проведения репликативного анализа полногеномных маркеров в соответствующих этнических группах с учетом межгенных взаимодействий между исследуемыми полиморфными вариантами.

Цель настоящего исследования состояла в проведении полигенного анализа полногеномных маркеров РС в группах башкир, русских и татар, проживающих в Республике Башкортостан (Российская Федерация).

Пациенты и методы. Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения исследований с участием человека в качестве субъекта. Добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании было получено от всех участников.

Таблица 1. *Гены, полиморфные локусы, хромосомная локализация, последовательности праймеров, эндонуклеаза рестрикции, номенклатура аллелей и размер амплифицируемых фрагментов*

Table 1. *Genes, polymorphic loci, chromosomal localization, primer sequences, restriction endonucleases, allele nomenclature and size of amplified fragments*

Ген	Полиморфизм	Хромосомная локализация	Последовательности праймеров	Размер фрагментов
CD58	rs2300747A>G	1:117104215	A ctggttaattgtctgacgta G ctgctaaaacatgggaaaaac F ttgagattatgcataaagtgtc R ctgtgtatccctagcctga	БК 303 А 137 G 207
CD86	rs9282641G>A	3:121796768	G aaggagccttaggaggtagg A ggagtatttgcgagctccgt F ccggcagaagtatttggaaac R caaatgcctgtccactgttag	БК 261 G 138 А 162
MANBA	rs228614G>A	4:103578637	A ctgtgttccttcaggagcagt G gggtccattcagtgctttgg F acggtaaaacagttgcagatat R tgatagactgtggcatgtgtt	БК 288 А 141 G 187
PVT1	rs759648A>C	8:129158945	C cttcaccacctccaactgc A catgtacaaataccacatttgg F atctgccccattgtctgtgc R cctgccccagactctgtttt	БК 324 С 169 А 197
CD6	rs17824933C>G	11:60760612	C gccaggaccccaggacac G gccaggaccccaggacag F agccaaatccctactcttacc R tcttgtgaaccttatctgagc Alw26I	G 287 С 141+146
SOX8	rs2744148A>G	16:1073552	G ctgccaggcagctttcttcg A ctgccaggcagctttcttca F gctttgtctctgaggtctgc R tggagatttctgaccacccca	БК 238 175
CLEC16A	rs12708716A>G	16:11179873	G tgggcagtagggagaatcatg A tgggcagtagggagaatcata F tacctgtgggaagtgtggtg R gccaaaggaagccaaagttcc	БК 211 162
RPS6KB1	rs180515T>C	17:58024275	C cacgtttattttctgtgtgc T cacgtttattttctgtgtgt F tcagaagcaacatcctaccct R agggagatgtgtgacatcc	БК 277 105
CD40	rs6074022T>C	20:44740196	F ccacttccacttccacttc R ctctcccttctctgtctct C tgagtgtcgtgtgtcctgac T agcagctgtctgccatgtga	БК 397 С 307 Т 125
ZBTB46	rs6062314T>C	20:62409713	C atcaaaaacacccccagaagac T atcaaaaacacccccagaagat F acttgagtcataattcaacgga R gtgttctgtatcccgattcct	БК 208 111

Примечания. Указанная хромосомная локализация соответствует версии сборки генома hg19, GRCh37 (Genome Reference Consortium Human Reference 37, <https://genome.ucsc.edu/>). БК — внутренний контроль.

Группа пациентов с РС состояла из 644 человек, принадлежавших к этническим группам башкир ($n=97$), русских ($n=283$) и татар ($n=264$), с достоверным диагнозом РС по критериям McDonald 2017 г. [7], находившихся на лечении в Республиканской клинической больнице им. Г.Г. Куватова (Уфа). Средний возраст пациентов составлял $39,88 \pm 10,45$ года, средний возраст манифестации заболевания – $27,75 \pm 8,73$ года, средняя продолжительность заболевания – $13,2 \pm 9,36$ года. Соотношение женщин и мужчин среди пациентов равнялось 2:1. В группу контроля вошли 1408 практически здоровых индивидов: башкиры ($n=231$), русские ($n=490$) и татары ($n=687$), не состоящих в родстве друг с другом, без признаков РС и других аутоиммунных или нейродегенеративных заболеваний (средний возраст – $37,76 \pm 10,88$ года). Этническую принадлежность определяли по результатам анкетирования, включавшего вопросы об этносе и месте рождения предков в трех поколениях.

Клинический статус пациентов с РС оценивали с использованием шкалы неврологического дефицита Куртцке, тяжесть состояния больных определяли при помощи Расширенной шкалы степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Для характеристики нарастания неврологического дефицита применяли показатель скорости прогрессирования, рассчитываемый как отношение степени инвалидизации по шкале EDSS в баллах к продолжительности заболевания в годах. В соответствии с общепринятой классификацией выделяли первично-прогрессирующий РС (ППРС), вторично-прогрессирующий РС (ВПРС), ремиттирующий РС (РРС).

ДНК выделяли с использованием метода фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование осуществляли при помощи аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) или ПЦР с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) на термциклере T100™ (BioRad, США). Праймеры для генотипирования подбирали с применением программы DNASTar v. 5.05. Перечень анализируемых генетических вариантов, последовательности праймеров, рестриктазы, амплифицируемые фрагменты представлены в табл. 1. Полученные в результате амплификации и рестрикции фрагменты ДНК разделяли при помощи электрофореза в 2% агарозном геле и идентифицировали с помощью видеогельдокументирующей системы Mega-Bioprint 1100 (Vilber Lourmat, Франция).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием IBM SPSS Statistics 21. Соответствие наблюдаемого распределения генотипов и аллелей теоретически ожидаемому согласно закону Харди–Вайнберга проверяли при

помощи критерия χ^2 [8]. Распределение частот генотипов и аллелей в группах сравнивали с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Ассоциации с заболеванием исследуемых полиморфных локусов оценивали при помощи показателя отношения шансов (odds ratio, OR). Поиск сочетаний аллельных вариантов, ассоциированных с заболеванием, проводился с применением алгоритма APSampler 3.6.0 (<http://apsampler.sourceforge.net/>) [9]. В качестве поправки на множественность сравнений для снижения вероятности ошибки первого рода использовали пермутационный тест.

Результаты. Клиническая характеристика выборки больных РС, принявших участие в исследовании, представлена в табл. 2. В группе башкир были отмечены наибольшая скорость прогрессирования неврологического дефицита ($0,74 \pm 1,05$ балла в год) и наиболее высокий показатель инвалидизации по EDSS ($4,9 \pm 2,39$ балла), в то время как средняя продолжительность заболевания на момент проведения исследования в этой группе была наименьшей ($12,4 \pm 8,65$ года). В группах башкир и русских наиболее часто наблюдался ВПРС (52,9 и 54,8%), в группе татар преобладал РРС (43,7%).

Распределение частот генотипов исследуемых полиморфных вариантов в контрольной группе и среди пациентов с РС в трех этнических группах представлено в табл. 3. Учитывая более высокую распространенность РС среди женщин, был проведен анализ ассоциаций исследуемых локусов с РС с учетом пола. В группе башкир у мужчин повышенный риск РС ассоциирован с генотипом *CD40* rs6074022*С/С (17,86% у больных РС против 1,92% в контрольной группе; OR=11,09, $p_{\text{perm}}=0,028$).

Таблица 2. Клиническая характеристика группы пациентов с РС
Table 2. Clinical characteristics of MS patients

Параметры	Башкиры	Русские	Татары
Возраст, годы, $M \pm SD$	$40,28 \pm 9,86$	$40,6 \pm 9,77$	$40,89 \pm 9,75$
Пол (доля женщин, %)	66,0	66,8	66,7
Возраст начала заболевания, годы, $M \pm SD$	$27,93 \pm 7,76$	$27,64 \pm 8,9$	$27,53 \pm 8,89$
Продолжительность заболевания, годы, $M \pm SD$	$12,4 \pm 8,65$	$13,17 \pm 9,53$	$13,36 \pm 9,93$
Типы течения РС, %:			
РРС	30,1	36,9	43,7
ППРС	15,1	10,2	15,6
ВПРС	54,8	52,9	40,7
Клинические проявления, %:			
расстройства чувствительности	16,5	17,1	12
глазодвигательные расстройства	6,5	4,9	4,4
двигательные расстройства	23,1	35	29,8
нарушения координации	22	18,6	18,7
сочетанные двигательные расстройства	12,1	4,2	6,4
и нарушения координации			
ретробульбарный неврит	4,4	2,7	2,8
симптомы поражения черепно-мозговых нервов	4,4	3,1	6
прочие	11	14,4	19,9
EDSS, $M \pm SD$	$4,9 \pm 2,39$	$4,41 \pm 1,56$	$4,46 \pm 1,77$
Скорость прогрессирования, баллы в год, $M \pm SD$	$0,74 \pm 1,05$	$0,73 \pm 1,09$	$0,69 \pm 0,89$

Примечание. М – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

Таблица 3. Распределение частот генотипов исследуемых полиморфных вариантов среди пациентов с РС и в контрольной группе в этнических группах башкир, русских и татар

Table 3. Distribution of genotype frequencies of the studied polymorphic variants among patients with MS and in the control group in the ethnic groups of Bashkirs, Russians and Tatars

Ген	Полиморфизм	A1	A2	Контроль		Пациенты с РС		χ^2	df	p
				n	p (%) A1A1 / A1A2 / A2A2	n	p (%) A1A1 / A1A2 / A2A2			
Башкиры										
CD58	rs2300747	A	G	119	45,38 / 44,54 / 10,08	78	48,72 / 43,59 / 7,69	0,417	2	0,812
CD86	rs9282641	G	A	120	95 / 5 / 0	79	87,34 / 12,66 / 0	3,779	1	0,052
MANBA	rs228614	G	A	120	22,5 / 50 / 27,5	83	32,53 / 45,78 / 21,69	2,696	2	0,260
PVT1	rs759648	A	C	121	65,29 / 26,45 / 8,26	73	53,42 / 45,21 / 1,37	9,653	2	0,008
CD6	rs17824933	C	G	121	71,07 / 26,45 / 2,48	83	63,86 / 25,3 / 10,84	6,256	2	0,044
SOX8	rs2744148	A	G	123	77,24 / 21,14 / 1,63	83	71,08 / 24,1 / 4,82	2,180	2	0,336
TNFRSF1A	rs1800693	G	A	123	20,33 / 47,15 / 32,52	83	26,51 / 42,17 / 31,33	1,125	2	0,570
CLEC16A	rs12708716	A	G	126	45,24 / 46,83 / 7,94	83	59,04 / 30,12 / 10,84	5,818	2	0,055
RPS6KB1	rs180515	T	C	122	37,7 / 50,82 / 11,48	82	39,02 / 47,56 / 13,41	0,278	2	0,870
CD40	rs6074022	T	C	123	52,03 / 44,72 / 3,25	83	55,42 / 31,33 / 13,25	9,174	2	0,010
ZBTB46	rs6062314	T	C	123	93,5 / 5,69 / 0,81	81	88,89 / 11,11 / 0	2,601	2	0,272
Русские										
CD58	rs2300747	A	G	332	70,78 / 25,9 / 3,31	225	71,56 / 25,33 / 3,11	0,045	2	0,978
CD86	rs9282641	G	A	323	87,62 / 12,07 / 0,31	241	93,36 / 6,64 / 0	5,433	2	0,066
MANBA	rs228614	G	A	294	24,49 / 48,64 / 26,87	241	19,92 / 51,45 / 28,63	1,593	2	0,451
PVT1	rs759648	A	C	295	60 / 36,61 / 3,39	222	56,76 / 37,39 / 5,86	1,979639	2	0,371644
CD6	rs17824933	C	G	321	63,86 / 32,71 / 3,43	241	61,41 / 31,54 / 7,05	3,826	2	0,148
SOX8	rs2744148	A	G	346	70,52 / 27,17 / 2,31	243	69,55 / 25,93 / 4,53	2,272	2	0,321
TNFRSF1A	rs1800693	G	A	346	24,57 / 50,58 / 24,86	242	24,79 / 50,83 / 24,38	0,018	2	0,991
CLEC16A	rs12708716	A	G	341	43,4 / 43,99 / 12,61	239	48,54 / 41,42 / 10,04	1,831	2	0,400
RPS6KB1	rs180515	T	C	346	40,17 / 49,42 / 10,4	239	38,49 / 45,61 / 15,9	3,905	2	0,142
CD40	rs6074022	T	C	324	54,32 / 38,27 / 7,41	241	61 / 29,88 / 9,13	4,388	2	0,111
ZBTB46	rs6062314	T	C	344	80,52 / 18,31 / 1,16	236	83,05 / 16,53 / 0,42	1,251	2	0,535
Татары										
CD58	rs2300747	A	G	258	56,2 / 38,37 / 5,43	208	63,94 / 33,65 / 2,4	4,444	2	0,108
CD86	rs9282641	G	A	253	87,35 / 11,86 / 0,79	218	93,12 / 6,88 / 0	5,192	2	0,075
MANBA	rs228614	G	A	272	22,79 / 51,47 / 25,74	218	20,18 / 56,88 / 22,94	1,426	2	0,490
PVT1	rs759648	A	C	264	62,5 / 33,33 / 4,17	207	53,62 / 38,16 / 8,21	5,519	2	0,063
CD6	rs17824933	C	G	256	67,19 / 29,3 / 3,52	214	62,62 / 28,5 / 8,88	6,026	2	0,049
SOX8	rs2744148	A	G	275	77,09 / 20,73 / 2,18	218	72,02 / 25,69 / 2,29	1,730	2	0,421
TNFRSF1A	rs1800693	G	A	267	20,97 / 49,44 / 29,59	218	27,06 / 47,71 / 25,23	2,777	2	0,249
CLEC16A	rs12708716	A	G	266	54,51 / 40,23 / 5,26	218	51,38 / 39,91 / 8,72	2,319	2	0,314
RPS6KB1	rs180515	T	C	275	33,82 / 50,18 / 16	218	33,94 / 49,54 / 16,51	0,030	2	0,985
CD40	rs6074022	T	C	260	48,46 / 41,92 / 9,62	218	55,5 / 33,94 / 10,55	3,213	2	0,201
ZBTB46	rs6062314	T	C	273	85,35 / 14,29 / 0,37	210	92,86 / 7,14 / 0	6,941	2	0,031

Примечание. A1 — аллель дикого типа; A2 — минорный аллель; n — численность групп; p — частоты генотипов; A1A1 — генотип, гомозиготный по аллелю дикого типа; A1A2 — гетерозиготный генотип, A2A2 — генотип, гомозиготный по минорному аллелю; χ^2 — критерий хи-квадрат; df — степень свободы; p — уровень значимости.

В этнической группе русских у мужчин повышенный риск РС ассоциирован с генотипом *CD58* rs2300747*A/G (38,16% среди пациентов против 23,31% в группе контроля; $p=0,021$; $OR=2,03$; $p_{perm}=0,030$), а пониженный риск РС связан с аллелем гена *RPS6KB1* rs180515*T (55,36% против 66,67%; $OR=0,62$; $p_{perm}=0,049$). У русских женщин повышенный риск РС ассоциирован с аллелем *CD86* rs9282641*G (97,48% против 93,75%; $OR=2,58$; $p=0,049$), а протективный эффект в отношении РС демонстрирова-

ли аллель *CD86* rs9282641*A и генотип *CD86* rs9282641*G/A (2,52% против 6,25%; $OR=0,39$; $p_{perm}=0,049$, и 5,03% против 12,5%; $OR=0,37$; $p_{perm}=0,036$ соответственно).

В группе татар у женщин повышенный риск РС ассоциирован с аллелем *PVT1* rs759648*C (28,06% у больных против 20,13% в контроле; $OR=1,55$; $p_{perm}=0,030$), а протективным действием обладал аллель *PVT1* rs759648*A (71,94% против 79,87%; $OR=0,65$; $p_{perm}=0,030$). В группе мужчин-та-

Таблица 4. Комбинации генотипов и/или аллелей исследуемых полиморфных локусов, ассоциированные с риском развития РС

Table 4. Combinations of genotypes and/or alleles of the studied polymorphic loci associated with the risk of developing MS

Сочетание	Контроль, %	Больные РС, %	p	p_{perm}	OR	95% ДИ _{OR}
<i>Женщины-башкирки</i>						
PVT1 rs759648*C + CD58 rs23000747*A + CD40 rs6074022*T/T	9,23	33,33	0,001	0,002	4,92	1,77–13,66
SOX8 rs2744148*G + RPS6KB1 rs180515*C + CD58 rs23000747*G	0,00	12,96	0,003	0,015	10,38	2,25–47,86
<i>Мужчины-башкиры</i>						
SOX8 rs2744148*A + CD40 rs6074022*T	98,08	75,00	0,002	0,032	0,06	0,006–0,51
<i>Русские женщины</i>						
RPS6KB1 rs180515 *T/T + CD40 rs6074022*C/T	19,85	6,37	0,0005	0,006	0,27	0,13–0,59
SOX8 rs2744148*A + MANBA rs228614*A + CD86 rs9282641*A + CD58 rs23000747*A/A	9,09	0,69	0,001	0,008	0,07	0,009–0,55
MANBA rs228614*G/A + CD86 rs9282641*A + CD58 rs23000747*A	8,26	0,69	0,002	0,009	0,08	0,01–0,62
<i>Русские мужчины</i>						
RPS6KB1 rs180515*C/C + PVT1 rs759648*C	1,84	12,99	0,0008	0,001	7,96	2,12–29,84
RPS6KB1 rs180515*C/C + CD86 rs9282641*G + CD6 rs17824933*G	2,47	13,92	0,001	0,003	6,39	1,97–20,78
RPS6KB1 rs180515*C/C + CD6 rs17824933*G	2,42	13,41	0,001	0,003	6,24	1,92–20,25
RPS6KB1 rs180515*T/T + MANBA rs228614*G + CD40 rs6074022*C	19,38	4,88	0,001	0,004	0,21	0,07–0,63
RPS6KB1 rs180515*C + ZBTB46 rs180515*C + CLEC16A rs12708716*G	1,82	9,76	0,007	0,01	5,84	1,51–22,63
RPS6KB1 rs180515*C + PVT1 rs759648*C/C	0,00	5,19	0,01	0,015	23,49	2,84–194,26
<i>Женщины-татарки</i>						
MANBA rs228614*A/A + PVT1 rs759648*A + CD40 rs6074022*C	18,06	2,21	$5,69 \times 10^{-6}$	0,001	0,1	0,03–0,35
SOX8 rs2744148*G + MANBA rs228614*A + CD86 rs9282641*G	10,95	29,55	0,0001	0,01	3,41	1,77–6,56
SOX8 rs2744148*G + MANBA rs228614*G + PVT1 rs759648*A	11,81	28,68	0,0003	0,019	3	1,6–5,63
PVT1 rs759648*A/C + CD6rs17824933*G	4,79	16,18	0,001	0,022	3,83	1,58–9,29
CLEC16A rs12708716*A/A + MANBA rs228614*G + PVT1 rs759648*C + CD40 rs6074022*C	2,92	11,76	0,004	0,047	4,43	1,44–13,63
<i>Мужчины-татары</i>						
RPS6KB1rs180515*C + CLEC16A rs12708716*G/G + CD58 rs2300747*G	0,00	9,09	0,003	0,016	14,88	2,8–79,16
RPS6KB1 rs180515*T + MANBA rs228614*G + CD6 rs17824933*G/G	0,93	11,43	0,003	0,016	13,68	1,67–111,96

Примечание. p – уровень значимости; p_{perm} – уровень значимости с поправкой на множественность сравнений; 95% ДИ_{OR} – 95% доверительный интервал для показателя отношения шансов.

тар не выявлено значимых ассоциаций исследуемых полиморфных ДНК-локусов с РС.

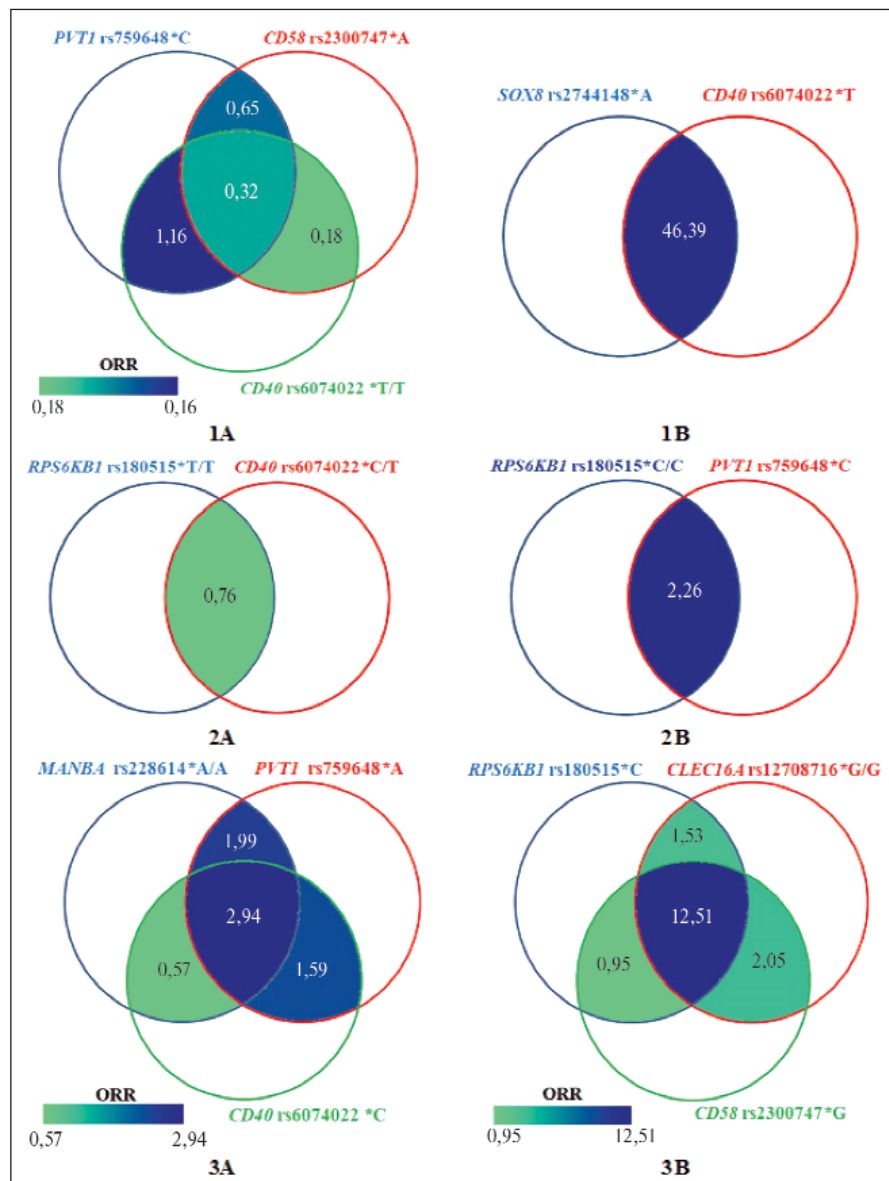
При помощи алгоритма APSampler были проанализированы межгенные взаимодействия с учетом этнической принадлежности и пола исследуемых, в результате чего идентифицировано 19 сочетаний генотипов и/или аллелей, значимо ассоциированных с РС (табл. 4). Наиболее часто среди комбинированных маркеров РС представлены аллели и генотипы полиморфного локуса *RPS6KB1* rs180515 (10 из 19 сочетаний). Характер взаимодействий

составных элементов сочетаний генотипов и аллелей, для которых были выявлены ассоциации с РС, в исследуемых этнических группах в зависимости от пола представлены в виде диаграмм Эйлера–Венна на рисунке. Круги символизируют компоненты каждого сочетания, а области их пересечения соответствуют их комбинации; окраска областей пересечения отличается в пределах градиентной шкалы, приведенной на рисунке, в соответствии со значениями ORR (отношение отношения шансов, которое определяют путем деления OR, полученного для сочетания двух элементов, на произведение OR, вычисленных для них обоих при раздельном анализе) [6].

Обсуждение. Нами проведен анализ ассоциаций с РС полиморфных локусов генов дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека *CD6*, *CD40*, *CD58*, *CD86*, факторов транскрипции *SOX8* и *ZBTB46*, бета-маннозидазы *MANBA*, домена лектина С-типа *CLEC16A*, рибосомальной протеин S6 киназы *B1* *RPS6KB1* и гена длинной некодирующей РНК *PVT1*, для которых ранее была обнаружена ассоциация с заболеванием при проведении GWAS [10]. В результате анализа, выполненного с учетом этнической и половой принадлежности, в группе русских женщин выявлена ассоциация с РС полиморфного варианта *CD86* rs9282641, а у мужчин *CD58* rs2300747 и *RPS6KB1* rs180515; ассоциация *CD40* rs6074022 с РС в этнической группе башкир наблюдалась только у мужчин, а *PVT1* rs759648 в группе татар – только у женщин.

Ассоциация полиморфизма *CD40* rs6074022 была впервые выявлена в исследовании с участием белых жителей Австралии и Новой Зеландии и воспроизведена в популяции британцев [11], а также в объединенной выборке русских жителей Москвы, Омска, Томска, Кемерово, Барнаула, Новосибирска и Якутска [12]. В этнической группе русских, проживающих в г. Омске, полиморфизм *CD40* rs6074022 был значимым предиктором РС только в группе женщин [13].

Ранее было показано, что аллель *CD58* rs2300747*G обладает протективным эффектом в отношении РС, а также ассоциируется с увеличением экспрессии гена [14]. Необходимо отметить популяционные различия в частоте аллелей по полиморфизму *CD58* rs2300747: аллель G является преобладающим в популяциях Восточной Азии (68,3% у японцев, 58,1% у китайцев и вьетнамцев), в то время как у ев-



Сочетания генотипов и аллелей исследуемых локусов, значимо ассоциированные с РС в популяциях Республики Башкортостан (1A – женщины-башкирки, 1B – мужчины-башкиры; 2A – русские женщины, 2B – русские мужчины; 3A – женщины-татарки, 3B – мужчины-татары)¹

Combinations of genotypes and alleles of the studied loci significantly associated with MS in the population of the Republic of Bashkortostan (1A – Bashkir women, 1B – Bashkir men; 2A – Russian women, 2B – Russian men; 3A – Tatar women, 3B – Tatar men)

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

ропейцев это минорный аллель (частота 18,2% у финнов, 14% у испанцев, 13,6% у итальянцев, 11,5% у британцев), как и в изученных нами российских популяциях (32,35% у башкир, 16,27% у русских, 24,61% у татар) [15].

Продemonстрировано, что содержание В-лимфоцитов, экспрессирующих дифференцировочный антиген CD86, значительно увеличено в периферической крови пациентов с РС [16], а у носителей аллеля *CD86* rs9282641*G повышена транскрипционная активность гена [17]. Полиморфизм rs180515, находящийся в 3'-нетранслируемой области гена *RPS6KBI*, расположен в области предполагаемого сайта связывания микроРНК и может влиять на трансляцию *RPS6KBI* [18]. Ассоциация данного полиморфного варианта с РС, впервые выявленная у европейцев, была впоследствии подтверждена в популяции иранцев [19].

Согласно данным анализа межгенных взаимодействий, для исследуемой выборки идентифицированы паттерны генотипов и/или аллелей, ассоциированные с развитием РС в зависимости от этнической принадлежности

и пола. В отличие от результатов анализа ассоциаций с РС индивидуальных локусов, в составе сочетаний, ассоциированных с заболеванием, присутствовали аллельные варианты всех исследуемых генов, в том числе и те, для которых не было обнаружено ассоциаций с РС при анализе отдельных полиморфных вариантов (*SOX8* rs2744148 и *MANBA* rs228614). Это позволяет предположить, что исследуемые полиморфные локусы могут оказывать влияние на риск РС в составе комбинированных ДНК-маркеров. Обнаруженные нами различия в структуре наблюдаемых ассоциаций полиморфных вариантов с РС в зависимости от пола могут свидетельствовать о наличии дифференциальных молекулярных механизмов формирования предрасположенности к заболеванию, что находит свое отражение в различных показателях заболеваемости РС у мужчин и женщин.

Заключение. Нами проведен полигенный анализ полногеномных маркеров РС и выявлены этно- и гендерспецифические комбинированные маркеры предрасположенности к заболеванию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020 Dec;26(14):1816-21. doi: 10.1177/1352458520970841. Epub 2020 Nov 11.
- Boyko A, Melnikov M. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies. *Brain Sci*. 2020 May 18;10(5):305. doi: 10.3390/brain-sci10050305
- Бахтиярова КЗ, Галиуллин ТР, Лютов ОВ. Результаты 10-летнего опыта работы регионального центра рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5-2):32-3. [Bakhtiarova KZ, Gabiullin TR, Lyutov OV. Results of 10 years of experience in the work of a regional multiple sclerosis center. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(5-2):32-3 (In Russ.)].
- Бахтиярова К, Гончарова З. Рассеянный склероз в Республике Башкортостан и Ростовской области: сравнительная эпидемиологическая характеристика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2014;114(2-2):5-9. [Bakhtiarova KZ, Goncharova ZA. Multiple sclerosis in the Bashkortostan Republic and the Rostov region: a comparative epidemiologic study. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(2-2):5-9 (In Russ.)].
- Baranzini SE, Oksenberg JR. The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years. *Trends Genet*. 2017 Dec;33(12):960-70. doi: 10.1016/j.tig.2017.09.004. Epub 2017 Oct 5.
- Lvovs D, Favorova OO, Favorov AV. A polygenic approach to the study of polygenic diseases. *Acta Naturae*. 2012 Jul;4(3):59-71.
- 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.
- Животовский Л. Популяционная биометрия. Москва: Наука; 1991. 271 с. [Zhivotovskiy L. *Populyatsionnaya biometriya* [Population biometrics]. Moscow: Nauka; 1991. 271 p. (In Russ.)].
- Favorov AV, Andreewski TV, Sudomoina MA, et al. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics*. 2005 Dec;171(4):2113-21. doi: 10.1534/genetics.105.048090. Epub 2005 Aug 22.
- International Multiple Sclerosis Genetics C, Wellcome Trust Case Control C, Sawcer S, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011 Aug 10;476(7359):214-9. doi: 10.1038/nature10251
- Bahlo M, Booth DR, Broadley SA, et al. Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20. *Nat Genet*. 2009 Jul;41(7):824-8. doi: 10.1038/ng.396. Epub 2009 Jun 14.
- Sokolova EA, Malkova NA, Korobko DS, et al. Association of SNPs of CD40 Gene with Multiple Sclerosis in Russians. *PLoS One*. 2013 Apr 22;8(4):e61032. doi: 10.1371/journal.pone.0061032. Print 2013.
- Ханов ЕВ, Рождественский АС, Кудрявцева ЕА и др. Исследование наследственных факторов предрасположенности к рассеянному склерозу и особенностей его течения в русской этнической группе. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2011;31(1):113-8. [Khanokh EV, Rozhdestvenskiy AS, Kudryavtseva EA, et al. Research on hereditary factors of multiple sclerosis susceptibility and peculiarities of its course in Russian ethnic group. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2011;31(1):113-8 (In Russ.)].
- De Jager PL, Baecher-Allan C, Maier LM, et al. The role of the CD58 locus in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 31;106(13):5264-9. doi: 10.1073/pnas.0813310106. Epub 2009 Feb 23.
- Hunt SE, McLaren W, Gil L, et al. Ensembl variation resources. *Database (Oxford)*. 2018 Jan 1;2018:bay119. doi: 10.1093/database/bay119
- Fraussen J, Claes N, van Wijmeersch B, et al. B cells of multiple sclerosis patients induce autoreactive proinflammatory T cell responses. *Clin Immunol*. 2016 Dec;173:124-32. doi: 10.1016/j.clim.2016.10.001. Epub 2016 Oct 4.
- Smets I, Fiddes B, Garcia-Perez JE, et al. Multiple sclerosis risk variants alter expression of co-stimulatory genes in B cells. *Brain*. 2018 Mar 1;141(3):786-96. doi: 10.1093/brain/awx372
- Lill CM, Schjeide BM, Graetz C, et al. MANBA, CXCR5, SOX8, RPS6KBI and ZBTB46 are genetic risk loci for multiple sclerosis. *Brain*. 2013 Jun;136(Pt 6):1778-82. doi: 10.1093/brain/awt101
- Abdollah Zadeh R, Jalilian N, Sahraian MA, et al. Polymorphisms of RPS6KBI and CD86 associates with susceptibility to multiple sclerosis in Iranian population. *Neurol Res*. 2017 Mar;39(3):217-22. doi: 10.1080/01616412.2016.1278108. Epub 2017 Jan 12.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
1.07.2021/15.08.2021/22.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено на оборудовании ЦКП «Биомика» и УНУ «КОДИНК» (ИБГ УФИЦ РАН) с использованием коллекции биологических материалов человека ИБГ УНЦ РАН при частичной поддержке мегагранта Правительства Российской Федерации № 075-15-2021-595 и НИР № АААА-А16-116020350031-4. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was carried out using Center for Collective Use «Biomika» and unique scientific installation «KODINK» (IBG UFRC RAS) equipment and IBG UFRC RAS collection of human biological materials, and was partially supported by the mega grant of the Government of the Russian Federation № 075-15-2021-595 and scientific-research work № АААА-А16-116020350031-4. 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.

Тимашева Я.Р. <https://orcid.org/0000-0002-9918-6962>
Насибуллин Т.Р. <https://orcid.org/0000-0001-8823-8678>
Туктарова И.А. <https://orcid.org/0000-0001-6928-648X>
Эрдман В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1219-3458>
Галиуллин Т.Р. <https://orcid.org/0000-0002-4558-6119>
Заплахова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-6964-2720>
Бахтиярова К.З. <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>

Сравнение медико-социальных характеристик и качества жизни больных с первично- и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом

Власов Я.В.¹, Полярная Н.Г.², Бойко А.Н.^{3,4}

¹Кафедра неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ²Центр гуманитарных технологий и исследований «Социальная механика», Самара;

³отдел нейрориммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва;

⁴кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ²Россия, 443011, Самара, ул. Фрунзе, 67/69;

³Россия, 117997, Москва, улица Островитянова, 1, стр. 10; ⁴Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Ведение пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ВПРС) остается одной из наиболее трудных проблем современной неврологии. При ВПРС отмечаются более тяжелые неврологические симптомы и более частые госпитализации, большинство пациентов имеют выраженные когнитивные нарушения, более высокий уровень усталости по сравнению с больными ремиттирующим РС (РРС). Другим неблагоприятным типом течения РС является первично-прогрессирующий РС (ППРС), когда имеется неуклонное нарастание неврологических нарушений с самого клинического начала заболевания.

Целью данного исследования было сравнительное изучение медико-социальных характеристик и изменений показателей качества жизни (КЖ) у больных ППРС и ВПРС.

Пациенты и методы. Всего с использованием оригинального медико-социального вопросника было опрошено 437 пациентов с ППРС из 19 субъектов Российской Федерации и 500 пациентов с ВПРС из 15 регионов Российской Федерации. Одновременно проводилось исследование КЖ пациентов с ППРС и ВПРС с использованием специфического опросника MusiQoL.

Результаты и обсуждение. Среди пациентов с ППРС было 54,3% женщин и 45,7% мужчин, а при ВПРС женщины преобладали (66,3% женщин и 33,7% мужчин — соотношение почти 2:1). Степень инвалидизации и тяжесть состояния при ВПРС были выше, чем при ППРС. Семья продолжает оставаться основным каналом помощи в быту пациентам с РС: 75–80% пациентов, нуждающихся в такой поддержке, получают ее от своих близких. Больные с ВПРС чаще указывают на ухудшение своего самочувствия за последний год (70%, в то время как среди больных ППРС — 55%). Среди пациентов с ППРС больше тех, кто обращается в поликлинику (82,1% по сравнению с 64,7% при ВПРС; $p=0,01$). Основные причины снижения обращаемости больных ВПРС в поликлинику — ограничение физических возможностей передвижения, проблемы в лечении ВПРС. Стационарным лечением охвачено менее половины пациентов с ВПРС (43,8%) и 62% пациентов с ППРС. Проблема обеспечения центров РС эффективными лекарственными препаратами оценивается неврологами как довольно острая в отношении обоих типов течения заболевания. При исследовании КЖ отмечены более существенные изменения при ВПРС, касающиеся и психологической, и физической составляющих КЖ. Лишь недавно для лечения ВПРС разрешен новый препарат — сипонимод. Отсутствие эффективного лечения легло в основу негативного отношения к системе здравоохранения при ВПРС.

Заключение. Изменения КЖ отражают отношение самого пациента к своему состоянию. Внедрение новых препаратов для патогенетического лечения ВПРС (сипонимода) позволит улучшить показатели КЖ и при ВПРС.

Ключевые слова: вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; первично-прогрессирующий рассеянный склероз; качество жизни; лечение.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Власов ЯВ, Полярная НГ, Бойко АН. Сравнение медико-социальных характеристик и качества жизни больных с первично- и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(Прил. 1):39–44. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-39-44

Comparison of medical and social characteristics and quality of life of patients with primary- and secondary-progressive multiple sclerosis

Vlasov Ya. V.¹, Polyarnaya N. G.², Boyko A. N.^{3,4}

¹Department of Neurology and Neurosurgery, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara;

²Center of Humanitarian Technologies and Research «Social Mechanics», Samara; ³Department of Neuroimmunology, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ⁴Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹89, Chapayevskaya St., Samara 443099, Russia; ²67/69, Frunze St., Samara 443011, Russia;

³1, Ostrovityanov St., Build 10, Moscow 117997, Russia; ⁴1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia

Management of patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) remains one of the most challenging tasks of modern neurology. Patients with SPMS present with more severe neurological symptoms, increased hospitalization frequency, pronounced cognitive impairment in

most of them, and a higher level of fatigue than patients with relapsing-remitting MS (RRMS). Another unfavorable course of MS is primary progressive MS (PPMS) when there is a steady increase in neurological disorders from the very beginning of the disease.

Objective: to compare medical and social characteristics and changes in quality of life (QoL) indexes in patients with PPMS and SPMS.

Patients and methods. In total, 437 patients with PPMS from 19 constituent entities of the Russian Federation and 500 patients with SPMS from 15 Russian Federation regions were interviewed using the original medical and social questionnaire. At the same time, we studied the QoL of patients with PPMS and SPMS using the specific MusiQoL questionnaire.

Results and discussion. Among the patients with PPMS, 54.3% were women and 45.7% — men. In patients with SPMS, women predominated (66.3% of women and 33.7% of men — the ratio was almost 2: 1). The degree of disability and the severity of the disease were higher in SPMS than in PPMS. The family continues to be the primary aid source in everyday life for patients with MS: 75–80% of patients who need such support receive it from their significant others. More patients with SPMS indicated a deterioration in their health status over the last year (70%, while among patients with PPMS — 55%). More patients with PPMS received outpatient care (82.1% compared to 64.7% in SPMS; $p=0.01$). Immobility and SPMS treatment problems were the main reasons for decreased outpatient care in patients with SPMS. Less than half of patients with SPMS (43.8%) and 62% of patients with PPMS received inpatient treatment. According to neurologists reports, there is a major problem in providing MS centers with effective drugs to treat both disease courses. When QoL was assessed, we found more profound changes in SPMS concerning both QoL's psychological and physical components. Only recently, a new drug, siponimod, has been approved for the treatment of SPMS. The lack of effective treatment formed the basis of negative attitudes towards the health care system in SPMS.

Conclusion. QoL changes reflect the patient's attitude to his condition. The introduction of new drugs for the pathogenetic treatment of SPMS (siponimod) will improve the QoL indicators in SPMS.

Keywords: secondary-progressive multiple sclerosis; primary-progressive multiple sclerosis; quality of life; treatment.

Contact: Aleksey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Vlasov YaV, Polyarnaya NG, Boyko AN. Comparison of medical and social characteristics and quality of life of patients with primary- and secondary-progressive multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(Suppl. 1):39–44. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-39-44

Ведение пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ВПРС) остается одной из наиболее трудных проблем современной неврологии [1]. Без адекватного лечения препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), большинство пациентов по мере развития РС переходят в прогрессирующую фазу заболевания, что связано со значительным ростом инвалидизации [2–4]. Однако существенная вариабельность продолжительности и интенсивности симптомов фазы ремиттирующего РС (РРС) и разная вероятность перехода к ВПРС значительно затрудняют раннюю диагностику, оптимальное лечение и ведение пациентов при переходе заболевания в фазу ВПРС [4]. Мы были одними из первых, кто показал, что своевременное назначение высокодозных интерферонов бета позволяет значимо и достоверно отсрочить переход в ВПРС [5], что послужило обоснованием для дальнейшей тактики раннего лечения РРС с использованием ПИТРС. Это привело к ранней диагностике ВПРС и существенному прогрессу в предупреждении перехода к данному неблагоприятному варианту течения РС [6–8].

ВПРС «ответственен» за большинство социальных и экономических издержек, связанных с РС, и в настоящее время для этой формы заболевания доступно лишь несколько ПИТРС, среди которых только у сипонимода ВПРС является основным показанием [9]. Без терапии примерно у 2–3% пациентов с РРС в год заболевание переходит в фазу ВПРС, а через 10–15 лет после клинического дебюта ВПРС развивается у половины пациентов [10]. ВПРС диагностируется ретроспективно, после периода диагностической неопределенности, который может длиться несколько лет (в среднем $2,9 \pm 0,8$ года), и не доступны ни критерии магнитно-резонансной томографии, ни биомаркеры, чтобы отличить РРС от ВПРС [11]. В общей массе пациенты с ВПРС старше, длительность РС у них больше, они реже работают [12]. Показано, что при ВПРС отмечаются более

тяжелые неврологические симптомы и более частые госпитализации, большинство пациентов имеют более частые и выраженные когнитивные нарушения, более высокий уровень усталости по сравнению с людьми с РРС. Все это обуславливает низкий уровень качества жизни (КЖ) при ВПРС по сравнению с РРС [13, 14].

Другим неблагоприятным типом течения РС является первично-прогрессирующий РС (ППРС), когда имеется неуклонное нарастание неврологических нарушений с самого клинического дебюта заболевания [15, 16]. Эти особенности течения ППРС могут быть связаны со своеобразием патогенеза, в основе которого лежат нарастающие очаговые и диффузные нейродегенеративные процессы на фоне менее выраженных аутоиммунно-воспалительных изменений [17].

Одним из необходимых методов анализа эффективности лечения РС являются результаты, сообщаемые пациентами (РСП; англ. Patients Reported Outcomes, PRO). РСП определяются как «любые сообщения о состоянии здоровья пациентов, которые получены непосредственно от пациентов, без интерпретации ответа пациентов клиницистами или другими лицами» [18, 19]. РСП включают исследования КЖ пациентов, связанного со здоровьем, оценку выраженности различных симптомов, удовлетворенности лечением, работоспособности, самочувствия, приверженности лечению, а также в существенной степени — оценку уровня депрессии, хронической усталости, когнитивных функций и т. д. [20, 21]. Исследование РСП считается абсолютно необходимым для оценки результатов лечения любого неврологического заболевания, включая РС, что определяет перспективы его внедрения [22, 23]. С другой стороны, при оценке результатов РСП должны учитываться многие неспецифические и коморбидные состояния, которые влияют на психометрическую оценку результатов опроса [24].

Целью данного исследования было сравнительное изучение медико-социальных характеристик и изменений показателей КЖ у больных ППРС и ВПРС.

Пациенты и методы. Для изучения КЖ при РС используют неспецифические и специфические опросники. В 2008 г. международной группой исследователей при участии кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова был создан и валидизирован на многих языках, включая русский, специфический для РС опросник MusiQoL (Multiple sclerosis Quality of Life) [25, 26].

Всего с использованием оригинального медико-социального вопросника были опрошены 437 пациентов с ППРС из 19 субъектов Российской Федерации и 500 пациентов с ВПРС из 15 регионов Российской Федерации. Одновременно проводилось исследование КЖ пациентов с ППРС и ВПРС с использованием специфического опросника MusiQoL. В нем приняли участие 437 больных ППРС и 89 пациентов с ВПРС, в основном из Московского региона. Все пациенты имели диагноз РС [27]. Также методом структурированного экспертного опроса была получена информация от 80 врачей-неврологов по поводу ведения пациентов с ППРС и 51 врача-невролога, специализирующегося на лечении РС (в частности, ВПРС).

Статистический анализ. Сравнение результатов опроса проводили при расчете χ^2 с поправкой по Йейтсу и с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни (U-критерий Манна–Уитни).

Результаты. Среди 437 пациентов с ППРС было 54,3% женщин и 45,7% мужчин, т. е. соотношение по полу приблизительно равное. Из них более 26% имели II группу инвалидности (I группу – 17,5%). Среди 500 пациентов с ВПРС женщины преобладали (66,3% женщин и 33,7% мужчин, соотношение почти 2:1). При этом свыше 50% опрошенных имели диагноз ВПРС более 5 лет; 48% из них имели II группу инвалидности, 19% – I группу. Таким образом, степень инвалидизации при ВПРС была выше, чем при ППРС. Но участие в трудовой деятельности оказалось сходным у больных ППРС и ВПРС: большинство пациентов не работают – 78,7% больных ППРС и 71,6% с диагнозом ВПРС.

Возраст больных ППРС был меньше: в этом профиле преобладают пациенты 36–55 лет (63%), а большинство пациентов с ВПРС старше 40 лет (73%). Образовательный уровень у пациентов с ВПРС выше, чем у пациентов с ППРС: высшее и неоконченное высшее образование имеет каждый второй опрошенный с ВПРС (53%) и менее 40% пациентов с ППРС (36,4%). Семейное положение пациентов двух профилей примерно одинаково: 2/3 состоят в зарегистрированном либо незарегистрированном браке, около 10% никогда не состояли в браке, еще около 20% в прошлом имели опыт семейной жизни (разведены, вдовцы). Количество детей у пациентов с ППРС и ВПРС примерно одинаково: у большинства есть дети, не имеют детей 19,4% опрошенных с ППРС и 24,4% опрошенных с ВПРС. Из тех опрошенных, кто указал на актуальность помощника дома, большинство (81,5% опрошенных с ВПРС и 86% с ППРС) имеют возможность эту потребность реализовать.

Постепенное ухудшение самочувствия – общая тенденция, характерная для таких типов течения РС, но боль-

ные ВПРС чаще указывают на ухудшение своего самочувствия за последний год (табл. 1). Общая доля отрицательных оценок при ВПРС достигает 70%, в то время как у больных ППРС – 55%. Потребность в помощи дома по хозяйству и в обслуживании себя выше у больных ВПРС: ее указали 55% опрошенных с ВПРС и 44% – с ППРС (табл. 2), однако статистически значимого распределения ответов не выявлено ($p=0,08$). Семья продолжает оставаться основным каналом помощи пациентам с РС в быту: 75–80% нуждающихся в такой поддержке получают ее от своих близких.

По данным опроса, пациенты острее всего нуждаются в эффективной инновационной терапии, в денежных выплатах и бесплатных лекарствах, в улучшении медицинского обслуживания. На втором месте по остроте стоят социальные потребности в реинтеграции: потребность в безбарьерной среде и в специальных технических средствах для самообслуживания, в возможности ощущать себя полноправным членом общества. Потребность в профессиональном переобучении и трудоустройстве испытывают 18% опрошенных с ВПРС и 15% опрошенных с ППРС – это та часть пациентов, которые хотят работать и зарабатывать, но нуждаются в помощи в переквалификации (табл. 3).

Среди пациентов с ППРС больше тех, кто обращается в поликлинику (82,1% по сравнению с 64,7% при ВПРС; $p=0,01$). Основные причины снижения обращаемости в поликлинику больных ВПРС – ограничение физических возможностей передвижения, проблемы в лечении ВПРС.

Таблица 1. *Динамика самочувствия за последний год у больных ППРС и ВПРС, %*

Table 1. *General state over the last year in patients with PPMS and SPMS, %*

Если сравнивать Ваше состояние с тем, что было год назад, то оно	ППРС	ВПРС
Гораздо лучше, чем год назад	2,6	–
Немного лучше, чем год назад	7,9	5,8
Примерно такое же, как год назад	30,9	22,6
Немного хуже, чем год назад	28,9	47,8
Гораздо хуже, чем год назад	26,4	21,0
Затрудняюсь ответить	3,3	2,8

Таблица 2. *Потребность пациентов с ППРС и ВПРС в помощнике дома, %*

Table 2. *Need of an assistant at home in patients with PPMS and SPMS, %*

Нужен ли Вам в настоящее время помощник для Вашей повседневной деятельности (чтобы помочь Вам двигаться, ухаживать за собой, для введения препаратов и т. п.)?	ППРС	ВПРС
Да, нужен	44,0	54,9
Нет, не нужен	50,0	45,1
Нет ответа	6,0	0

Больные ППРС чаще обращаются к урологам и проходят регулярное МРТ-обследование (как минимум один раз в 6–12 мес — более 32%), что указывает на большую заинтересованность пациентов с ППРС в подборе адекватной терапии и контроле за эффективностью лечения. По данным обоих исследований, подавляющее большинство пациентов с РС наблюдаются в специализированных центрах РС по поводу своего заболевания: 80% с диагнозом ППРС и 89% с диагнозом ВПРС.

Частота стационарного лечения в центрах РС невысока: раз в 2–3 года или реже посещают центры РС 53% больных ВПРС и 33,3% больных ППРС (табл. 4). По данным опросов, стационарным лечением, помимо лечения в центрах РС охвачено менее половины пациентов с ВПРС (43,8% в исследовании) и 62% пациентов с ППРС.

Основное лечение пациентов в центрах РС сейчас, по оценкам врачей, — это симптоматическая и сосудисто-метаболическая терапия (см. рисунок). Наряду с первыми двумя видами терапии при лечении ППРС больше внимания уделено реабилитации, при лечении ВПРС — патогенетической иммуномодулирующей или иммуносупрессивной

Таблица 3. Актуальные потребности пациентов с ППРС и ВПРС, %

Table 3. Up-to-date needs of patients with PPMS and SPMS, %

Как Вы считаете, в чем прежде всего нуждаются больные РС?	ППРС	ВПРС
Доступность эффективной инновационной терапии	57,7	48,4
Разного рода денежные выплаты (пособия, пенсии, компенсации)	52,6	47,2
Бесплатные лекарства	45,0	37,7
Улучшение медицинского обслуживания	44,5	30,4
Специальная безбарьерная среда, приспособленная к нуждам инвалидов	37,1	28,8
Специальная техника, устройства и приспособления, позволяющие свободно перемещаться, получать нужную информацию, общаться	32,8	24,2
Возможность ощущать себя полноправным членом общества	26,1	28,8
Консультации специалистов по правовым и медицинским вопросам	22,0	19,8
Внимание, забота со стороны окружающих	20,8	28,6
Бытовое обслуживание на дому	15,8	19,4
Помощь в трудоустройстве, переобучении, получении образования	12,7	17,9
Улучшение жилищных условий	7,4	11,7
Помощь в организации досуга, возможность участвовать в концертах, спортивных мероприятиях, культурной жизни области	6,2	5,8
Ремонт жилья	3,3	4,2

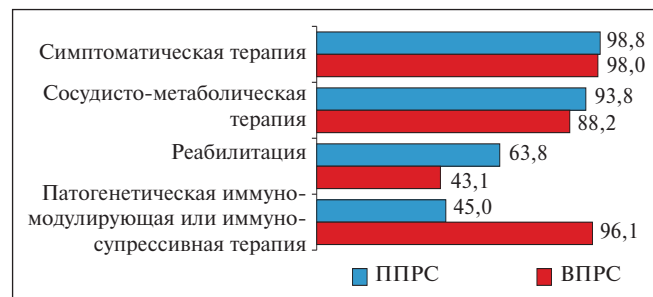
терапии. Внедрение окрелизумаба при ППРС и сипонимода при ВПРС должно изменить эту ситуацию.

Проблема обеспечения центров РС эффективными лекарственными препаратами оценивается неврологами как довольно острая в отношении обоих типов течения заболевания (табл. 5). Различия в оценках, возможно, также отражают небольшое снижение остроты проблемы эффективной медикаментозной терапии РС за последние 3 года: как высокую оценили потребность в эффективных лекарст-

Таблица 4. Частота стационарного лечения пациентов в центрах РС

Table 4. Frequency of inpatient treatment in MS centers

Как часто Вы проходите курс стационарного лечения в центре РС по поводу Вашего заболевания?	ППРС	ВПРС
Один раз в месяц	0,9	1,0
Один раз в квартал	5,2	1,4
Два-три раза в год	17,1	9,8
Один раз в год	32,8	20,8
Один раз в 2–3 года	14,2	22,0
Реже	19,1	31,0



Виды лечения ППРС и ВПРС в центрах РС (оценки врачей), %
Types of PPMS and SPMS treatment in MS centers (clinicians' assessments), %

Таблица 5. Оценка врачами потребности центров РС в более эффективных ППРС, %

Table 5. Clinicians' assessment of MS centers need for more effective DMTs, %

Оцените потребность в более эффективных лекарственных препаратах для лечения пациентов с ППРС в Вашем центре?	ППРС	ВПРС
Крайне высокая	43,8	45,8
Высокая	48,7	29,2
Средняя	5,0	20,8
Низкая	—	4,2
Затрудняюсь ответить	2,5	—

Таблица 6. Средние показатели КЖ по данным опросника MusiQoL у больных ППРС и ВПРС, баллы

Table 6. Mean QoL scores according to the MusiQoL questionnaire in patients with PPMS and SPMS, scores

Подшкала MusiQoL	Исследование ППРС (n=437)	Исследование ВПРС (n=89)
Дневная активность	34,4	33,1
Психологическое самочувствие	49,4	41,3*
Клинические симптомы	57,5	52,5
Отношения с друзьями	50,8	48,7
Отношения с семьей	71,7	60,3*
Личная и сексуальная жизнь	45,0	44,5
Копинг	46,3	48,2
Отношения с социумом	51,3	49,2
Отношение к системе здравоохранения	60,0	50,9*
Общий индекс	42,7	38,3

Примечание. * — отличие от показателя с ППРС по U-критерию Манна–Уитни, уровень значимости $p < 0,05$.

вах для лечения РС 92,6% врачей в 2017 г. и 75% врачей в 2020 г. При исследовании КЖ отмечены более глубокие изменения при ВПРС, касающиеся и психологической, и физической составляющих КЖ (табл. 6). Лишь недавно для лечения ВПРС разрешен новый препарат — сипонимод, пока же отсутствие эффективного лечения лежит в основе негативного отношения пациентов с ВПРС к системе здравоохранения.

Обсуждение. При оценке КЖ больных ВПРС и ППРС отмечены существенные различия: так, при ВПРС снижены поддержка семьи и психологическое самочувствие. Результаты этой оценки КЖ подтверждают

хорошую социальную поддержку пациентов с ППРС со стороны друзей («Отношения с друзьями») и особенно со стороны семьи.

При ВПРС в первую очередь снижаются такие показатели психического самочувствия, как «Отношения с семьей» и «Отношение к системе здравоохранения», что, вероятно, связано с большей длительностью заболевания, переходом от ранее более мягкого ремиттирующего течения, поддающегося контролю при правильно подобранной патогенетической терапии (ПИТРС), к менее благоприятному вторичному прогрессированию, когда возможности лечения более ограничены. Этот негативный переход, вероятно, отражался на психическом состоянии пациентов и ситуации в семье, хотя не было отмечено статистически значимых отличий от ППРС по шкалам, указывающим на тяжесть нарушения физических функций.

Описанная динамика в целом совпадает с ранее опубликованными данными для ВПРС по неспецифической шкале SF-36 — тогда отмечалось характерное для ВПРС существенное снижение показателей физического, ролевого физического и ролевого эмоционального функционирования, что указывает на выраженность нарушений психологического статуса и ролевого функционирования [27].

Заключение. РСП, в том числе оценка КЖ, в настоящее время является важным компонентом оценки эффективности и переносимости терапии хронических заболеваний. Она позволяет определить, являются ли лечебные воздействия эффективными с точки зрения пациента, что позволяет определиться в выборе наиболее адекватных методов терапии [28]. Именно изменения в КЖ отражают отношение самого пациента к своему состоянию. Внедрение новых препаратов для патогенетического лечения ВПРС (сипонимода) позволит улучшить показатели КЖ и при ВПРС.

Благодарность

Авторы благодарят неврологов, принявших участие в сборе информации: Е.В. Попову, О.В. Бойко, Н.Н. Спирина, С.А. Сиверцеву, Г.Н. Бельскую, Н.А. Малкову, Ф.А. Хабирова, Т.И. Хайбуллина, С.В. Котова, И.В. Грешнову, Э.И. Иващенко, М.А. Бакалову, И.А. Ямпольскую-Гостеву.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Oh J, Alikhani K, Bruno T, et al. Diagnosis and management of secondary-progressive multiple sclerosis: time for change. *Neurodegener Dis Manag*. 2019 Dec;9(6):301-17. doi: 10.2217/nmt-2019-0024. Epub 2019 Nov 26.
- Popescu BF, Pirkio I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum (Minneapolis)*. 2013 Aug;19(4 Multiple Sclerosis):901-21. doi: 10.1212/01.CON.0000433291.23091.65
- Tutuncu M, Tang J, Zeid NA, et al. Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Feb;19(2):188-98. doi: 10.1177/1352458512451510. Epub 2012 Jun 26.
- Scott TF, Hackett CT, Quigley MR, Schramke CJ. Relapsing multiple sclerosis patients treated with disease modifying therapy exhibit highly variable disease progression: a predictive model. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014 Dec;127:86-92. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.09.008. Epub 2014 Oct 2.
- Paty DW, Boiko AN. Beta-interferons delay the switch from relapsing-remitting to secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2000;54(Suppl. 3):A337.
- Giovannetti AM, Pietrolongo E, Borreani C, et al, for the ManTra Project. Conversion to secondary progressive multiple sclerosis: Multistakeholder experiences and needs in Italy. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228587. doi: 10.1371/journal.pone.0228587
- Bogosian A, Morgan M, Moss-Morris R. Multiple challenges for people after transitioning to secondary progressive multiple sclerosis: a qualitative study. *BMJ Open*. 2019 Mar 8;9(3):e026421. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026421
- O'Loughlin E, Hourihan S, Chataway J, et al. The experience of transitioning from relapsing remitting to secondary progressive multiple sclerosis: views of patients and health professionals. *Disabil Rehabil*. 2017 Sep;39(18):1821-8. doi: 10.1080/09638288.2016.1211760. Epub 2016 Aug 16.

9. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391(10127):1263-73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6
10. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(1):67-75. doi: 10.1136/jnnp-2012-304333
11. Katz Sand I, Krieger S, Farrell C, Miller AE. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(12):1654-7. doi: 10.1177/1352458514521517
12. Gross HJ, Watson C. Characteristics, burden of illness, and physical functioning of patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: a cross-sectional US survey. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1349-57. doi: 10.2147/NDT.S132079
13. Бойко ОВ. Исследование качества жизни больных рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(10):105-13. [Boyko O. Studies of the quality of life of multiple sclerosis patients. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(10):105-13 (In Russ.)].
14. Lee Mortensen G, Rasmussen PV. The impact of quality of life on treatment preferences in multiple sclerosis patients. *Patient Prefer Adherence*. 2017 Oct 19;11:1789-96. doi: 10.2147/PPA.S142373. eCollection 2017.
15. Ebers GC. Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004 Jun;10 Suppl 1:S8-13; discussion S13-5. doi: 10.1191/1352458504ms1025oa
16. Попова ЕВ, Бойко АН, Барабанова МА и др. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз: современное состояние проблемы своевременной постановки диагноза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10-2):35-40. [Popova EV, Boyko AN, Barabanova MA, et al. Primary progressive multiple sclerosis: current issues of timely diagnosis. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(10-2):35-40. doi: 10.17116/jnevro201711710235-40 (In Russ.)].
17. Kutzelnigg A. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. 2005;128(11):2705-12. doi: 10.1093/brain/awh641
18. Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. Dec 2009. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidance-compliance/regulatoryinformation/guidances/ucm193282pdf>
19. Apolone G, De Carli G, Brunetti M, Garattini S. Health-related quality of life (HR-QOL) and regulatory issues: an assessment of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) recommendations on the use of HR-QOL measures in drug approval. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(2):187-95. doi: 10.2165/00019053-200119020-00005
20. Tur C, Moccia M, Barkhof F, et al. Assessing treatment outcomes in multiple sclerosis trials and in the clinical setting. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(2):75-93. doi: 10.1038/nrneurol.2017.171
21. Fiest KM, Greenfield J, Metz LM, et al. Discriminative ability of quality of life measures in multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2017 Dec 21;15(1):246. doi: 10.1186/s12955-017-0828-0
22. Warren S, Turpin KV, Warren KG. Health-related quality of life in MS: issues and interventions. *Can J Neurol Sci*. 2009;36(5):540-1. doi: 10.1017/S0317167100008003
23. Ионова ТИ, Новик АА, Суханов ИА. Качество жизни онкологических больных. *Вопросы онкологии*. 1998;44(6):749-52. [Ionova TI, Novik AA, Suchonov IA. Quality of life of patients with cancer. *Voprosy oncologii*. 1998;44(6):749-52 (In Russ.)].
24. Татаринова МЮ, Фокин ИВ, Бойко АН. Качество жизни больных рассеянным склерозом и некоторые подходы к фармакоэкономическим исследованиям. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2002;(2-2):76-80. [Tatarinova MYu, Fokin IV, Boyko AN. Quality of life in multiple sclerosis and pharmaco-economic studies. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2002;(2-2):76-80 (In Russ.)].
25. Simeoni M, Auquier P, Fernandez O, et al; MusiQoL study group. Validation of the multiple sclerosis international quality of life questionnaire. *Mult Scler*. 2008 Mar;14(2):219-30. doi: 10.1177/1352458507080733. Epub 2007 Oct 17.
26. Fernandez O, Baumstarck-Barrau K, Simeoni MC, Auquier P; MusiQoL study group. Patient characteristics and determinants of quality of life in an international population with multiple sclerosis: assessment using the MusiQoL and SF-36 questionnaires. *Mult Scler*. 2011;17(10):1238-49. doi: 10.1177/1352458511407951
27. Малыгин ВЛ, Бойко АН, Коновалова ОЕ и др. Влияние психопатологических факторов и особенностей личности на результаты исследования качества жизни больных рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(2-2):42-8. [Malygin VL, Boyko AN, Konovalova OE, et al. Influence of psychopathological factors and personality traits on the results of the study of quality of life in patients with multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(2-2):42-8. doi: 10.17116/jnevro20191192242 (In Russ.)].
28. Власов ЯВ, Полярная НВ, Фомина ТА и др. Вторично-прогрессирующий склероз в России, медико-социальная характеристика пациентов и актуальные задачи терапии. *Медицинский алфавит. Неврология и психиатрия*. 2021;(3):7-13. doi: 10.33667/2078-5631-2021-3-7-13 [Vlasov YaV, Polyarnaya NV, Fomina TA, et al. Secondary-progressive sclerosis in Russia, medical and social characteristics of patients and current problems of therapy. *Meditsinskiy alfavit. Neurologiya i psikhiiatriya = Medical Alphabet. Neurology and Psychiatry*. 2021;(3):7-13. doi: 10.33667/2078-5631-2021-3-7-13 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
4.07.2021/13.08.2021/22.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

This article has been supported Novartis. 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.

Власов Я.В. <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>
Полярная Н.Г. <https://orcid.org/0000-0002-8181-4094>
Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Возможности арт-терапии в комплексном лечении пациентов с рассеянным склерозом

Гусева М.Е.^{1,2}, Матвиевская О.В.³, Бойко А.Н.^{1,4}

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

²ОЧУ ДПО «Институт междисциплинарной медицины», Москва; ³Межрегиональная общественная организация инвалидов «Московское общество рассеянного склероза», Москва; ⁴отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 107113, Москва, ул. Рыбинская 3-я, 18, стр. 19;

³Россия, 125480, Москва, ул. Планерная, 7, корп. 1; ⁴Россия, 117997, Москва, улица Островитянова, 1, стр. 10;

Цель исследования — изучение эффективности методов арт-терапии в комплексном лечении нейропсихологических нарушений и динамики качества жизни у пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом (РС).

Пациенты и методы. В группе из 42 пациентов (5 мужчин и 37 женщин, средний возраст — 32,9 года, средняя тяжесть по шкале EDSS — 3,8 балла) с РС проводили цикл амбулаторной непрерывной активной арт-терапии. Средняя продолжительность цикла занятий в группе составила 6 мес. Группа сравнения состояла из 15 лиц того же возраста и с таким же распределением по полу без неврологической патологии. Тесты по различным темам рисунка проводились до и после трехмесячного курса терапии. Оценивали выраженность тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), а также качество жизни (КЖ) по шкале SF-36.

Результаты и обсуждение. До начала арт-терапии на рисунках преобладали голубой, желтый, розовый, синий и зеленый цвета. Не получено преобладания какого-либо цвета в зависимости от тяжести или типа течения РС. В контрольной группе в этом тесте преобладал зеленый, статистически значимо в меньшей степени был представлен голубой цвет. Курс арт-терапии не привел к значимому изменению тяжести РС по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). После курса арт-терапии в цветовой гамме рисунков преобладали красный, голубой, зеленый, желтый и синий цвета, появился на рисунках красно-оранжевый цвет, полностью отсутствовавший до курса. По HADS отмечены позитивные тенденции в виде уменьшения показателя тревоги на 23% и депрессии на 19%. Физический компонент КЖ по шкале SF-36 практически не изменился, но психологический компонент значимо улучшился — на 11%.

Заключение. Преобладание голубого цвета, наблюдаемое при РС, связывают с повреждением нервной и опорно-двигательной систем, а синего — с наличием психологических проблем и депрессией. После курса арт-терапии при РС значительно увеличилась тенденция доминирования красного, красно-оранжевого, желтого и зеленого цветов, что свидетельствует о повышении позитивного настроения, снижении уровня депрессии, улучшении КЖ.

Ключевые слова: рассеянный склероз; арт-терапия; цветотерапия; депрессия; качество жизни.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Гусева МЕ, Матвиевская ОВ, Бойко АН. Возможности арт-терапии в комплексном лечении пациентов с рассеянным склерозом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(Прил. 1):45–49. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-45-49

Art therapy possibilities in the complex treatment of patients with multiple sclerosis

Guseva M.E.^{1,2}, Matvievskaya O.V.³, Boyko A.N.^{1,4}

¹Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Institute of Interdisciplinary Medicine, Moscow;

³Interregional Public Organization of Disabled People «Moscow Society of Multiple Sclerosis», Moscow;

⁴Department of Neuroimmunology, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ²18, Rybinskaya 3-ya St., Build. 19, Moscow 107113, Russia;

³7, Planernaya St., Build. 1, Moscow 125480, Russia; ⁴1, Ostrovityanov St., Build 10, Moscow 117997, Russia

Objective: to study the effectiveness of art therapy methods in the complex treatment of neuropsychological disorders and quality of life improvement in patients with relapsing-remitting and secondary-progressive multiple sclerosis (MS).

Patients and methods. A group of 42 patients (5 men and 37 women, mean age 32.9 years, mean EDSS severity 3.8 points) with MS underwent outpatient continuous active art therapy cycle. The mean group training cycle duration was six months. The comparison group included 15 age- and sex-adjusted individuals without neurological disorders. Tests on various drawing topics were carried out before and after a three-month therapy course. We used Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) to assess the severity of anxiety and depression and the SF-36 scale to evaluate the quality of life (QoL).

Results and discussion. Before the art therapy start, light blue, yellow, pink, blue, and green colors prevailed in the drawings. There was no predominance of any color depending on MS severity or course. The green color predominated in this test in the control group, and the light blue color was significantly less represented. The art therapy course did not lead to a significant change in the severity of MS according to the

Expanded Disability Status Scale (EDSS). After the art therapy course, the color scheme of the drawings was mainly represented by red, light blue, green, yellow, and blue colors. In addition, a red-orange color appeared in the drawings, which was completely absent before the course. Positive trends were noted according to HADS: a decrease in anxiety by 23% and depression by 19%. The physical component of QoL assessed by the SF-36 scale did not change substantially, but the psychological component significantly improved by 11%.

Conclusion. *The predominance of light blue color observed in MS is associated with damage to the nervous and musculoskeletal systems, and blue color — with psychological problems and depression. However, after a course of art therapy for MS, red, red-orange, yellow, and green colors representation increased significantly, which indicates an increase in positive attitude, a decrease in the level of depression, and an improvement in QoL.*

Keywords: *multiple sclerosis; art therapy; color therapy; depression; quality of life.*

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

For reference: *Guseva ME, Matvievskaya OV, Boyko AN. Art therapy possibilities in the complex treatment of patients with multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(Suppl. 1):45–49. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-45-49*

Терапия средствами искусства — арт-терапия (и ее подразделение цветотерапия) — это синтез медицины, искусства и нейропсихологии. Арт-терапия применяется в сочетании с медикаментозными и физическими методами лечения, чрезвычайно эффективна как методика реабилитации, позволяет вовлечь в активную социальную жизнь людей с тяжелыми неврологическими заболеваниями. Предварительные позитивные результаты были получены у пациентов с рассеянным склерозом (РС), поскольку арт-терапия сочетает в себе элементы психотерапии и двигательной реабилитации [1–4], хотя большинство исследований включало менее 15 участников [2, 3].

Целью нашего исследования было динамическое изучение влияния активной цветотерапии на нейропсихологические изменения у пациентов с РС.

Пациенты и методы. В исследование было включено 42 больных РС, соответствующим критериям McDonald 2017 г. [5], из них пять мужчин и 37 женщин, в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст — 32,9 года), с наличием стойких нарушений ряда неврологических функций: средняя тяжесть по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) — 3,8 балла; из них 26 имели ремиттирующий РС (PPC), 16 — вторично-прогрессирующий РС (ВПРС). Тяжесть инвалидизации по EDSS только у 16 человек превышала 4,5 балла, у 14 пациентов она была меньше или равна 2,5 балла. До начала терапии показатель уровня тревоги по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) равнялся 13,3 балла, выраженность депрессии — 8,7 балла, что указывает на отсутствие выраженных изменений.

Шкала SF-36 (Short Form Health Survey) активно используется при оценке качества жизни (КЖ) при РС. При этом заболевании отмечены низкие показатели по ряду категорий КЖ в сравнении как с общей популяцией, так и с больными другими хроническими заболеваниями [6, 7]. Для РС характерно снижение как критериев физического функционирования, ролевого физического функционирования, жизнеспособности, так и психологических составляющих, особенно ролевого эмоционального функционирования. В данной группе пациентов при оценке КЖ по шкале SF-36 отмечалось существенное снижение как физического (до 44,4 балла), так и психологического (до 43,5 балла) компонентов КЖ.

Группа сравнения состояла из 15 лиц без неврологической патологии, но находящихся в состоянии тяжелого переутомления или стресса на фоне пандемии COVID-19. По среднему возрасту (31,5 года) и распределению по полу (70% женщин) группа сравнения соответствовала группе РС.

Использовали методы активной арт-терапии. По оценке первых рисунков на определенные темы («Бабочка», «Мое “Я” сегодня») делали вывод о позитивных или негативных психологических тенденциях. В ходе исследования пациентов об их цветовом предпочтении судили по доминированию тех или иных цветов в их рисунках. Второе задание после трехмесячного курса арт-терапии включало темы «Карусель», «Мандала», «Идеальная я». Количество определенного цвета оценивалось по трехуровневой системе: А (три балла) — 70–100% от всего изображения, В (два балла) — 65–45%, С (один балл) — менее 40%. Цветные точки и линии не учитывались. Оценивали представленность на рисунке 14 цветов: 1) красный; 2) красно-оранжевый; 3) желтый; 4) зеленый; 5) салатовый; 6) синий; 7) розовый; 8) фиолетовый; 9) серый; 10) коричневый; 11) черный; 12) белый; 13) бордовый; 14) голубой.

В рамках проводимых перед каждым занятием лекций по искусству длительностью 25–35 мин специально подбирались такие картины или предметы декоративно-прикладного искусства, которые подходят для релаксации, и/или концентрации, и/или стимуляции в зависимости от темы планируемого занятия, после чего пациентов просили нарисовать аналогичный новый рисунок в рамках темы лекции с учетом тех элементов композиции и цветов, которые были продемонстрированы. Вот несколько примеров тем, рекомендованных для лекций: импрессионизм, «Мир искусства», русский модерн, ар-нуво, работы Чихули, Хундертвассера, Чюрлениса, коллекции Гугенхайма, Айрис Апфель и т. п. Занятия состояли из двух базовых блоков. Первый курс повторяют до получения от пациента рисунков, отражающих по цветовому тестированию явно выраженную положительную динамику, которую определяют по изменениям в рисунках пациента, когда он проявляет в своих работах более округлые, неритмичные, близкие по форме к элементам растительного мира части композиций, окрашивает их в чистые, светлые тона. Занятия проводились один-два раза в неделю.

Для выполнения задач исследования нами в 2020 г. был получен грант мэра Москвы «Непрерывная комплексная творческая реабилитация маломобильных людей с рассеянным склерозом средствами искусства: методами арт-терапии и цветотерапии».

Статистические отличия оценивали по уровню χ^2 с поправкой Йейтса и по непараметрическому критерию Манна–Уитни (U-критерий Манна–Уитни), значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. До начала арт-терапии в рисунках по теме «Бабочка» у пациентов с РС преобладали желтый (30 баллов, или 23,3% от общей суммы баллов), розовый (27 баллов, 20,9%) и зеленый цвета (25 баллов, 19,4%). Из них максимально (3 балла) этот цвет присутствовал на рисунках в семи случаях для желтого, семи — для розового и шести — для зеленого. Также достаточно представлены были голубой (17 баллов, 13,2%) и фиолетовый цвета (12 баллов, 9,3%; табл. 1).

В теме «Мое “Я” сегодня» доминировал голубой цвет (23 балла, 21,1% от общей суммы по данному тесту), приблизительно в одинаковой мере были представлены желтый (14 баллов, 12,8%), зеленый и синий (по 13 баллов, по 11,9%), а также салатовый (12 баллов, 11%). Не получено преобладания какого-либо цвета в темах «Бабочка» или «Мое “Я” сегодня» зависимости от тяжести или типа течения РС.

В контрольной группе в этом тесте преобладали зеленый (11 баллов, 17,7%), розовый (10 баллов, 16,3%) и желтый (9 баллов, 14,5%). С более низкой частотой, чем при РС, представлены следующие цвета: желтый (11,9% при РС и 6,5% в контроле), салатовый (11 и 8%) синий (11,9 и 6,5%) и особенно голубой (21,1 и 4,8%, отличие от контроля статистически значимо, χ^2 с поправкой Йейтса — 10,0; $p < 0,01$; см. табл. 1).

Курс арт-терапии не привел к значимому изменению тяжести РС по шкале EDSS (в среднем — 3,6 балла). После курса арт-терапии в цветовой гамме рисунков (рассчитывались баллы по всем трем тестам вместе) преобладали красный и голубой цвета (по 54 балла, по 18%), а также зеленый (51 балл, 17%), желтый и синий (по 31 баллу, по 10,4%), все всех случаях различия статистически не значимы. Появился на рисунках красно-оранжевый цвет, полностью отсутствовавший до курса (0 и 2 балла до и 20 баллов, или 6,7%, после). Остались в большом числе случаев активно представленными голубой (13,2 и 21,1% до и 18% после) и зеленый цвета (19,4 и 11,9% до курса и 17% после курса арт-терапии; см. табл. 1).

При оценке по HADS отмечены позитивные тенденции в виде умень-

шения показателя тревоги на 23% и депрессии на 19%, что, учитывая нахождение показателей в пределах нормативных значений для этой шкалы, можно обсуждать лишь как тенденцию (табл. 2). Физический компонент КЖ, оцененный по шкале SF-36, практически не изменился, но психологический компонент существенно улучшился — на 11%. При оценке динамики во всей выборке это повышение оказалось статистически значимым по критерию Манна–Уитни ($p < 0,05$).

Обсуждение. Арт-терапию психологи и психотерапевты считают мягким, но эффективным методом. Она основана на использовании цветовой гаммы, оказывающей физиологическое влияние на орган зрения и связанные с ним опосредованно структуры головного мозга, прежде всего гипоталамо-стволовой локализации. Тот или иной цвет влияет на организм за счет определенной длины волны. Эмоциональное воздействие цвета может быть повышающим настроение или успокаивающим. Цвета оказывают воздействие не только на зрение, но и на всю нервную систему человека в целом: цветовые сочетания могут использоваться для улучшения его функционального состояния. При рассматривании цветотера-

Таблица 1.

Преобладание определенного цвета в тестовых заданиях 42 пациентов с РС до и после курса арт-терапии и в контрольной группе из 15 лиц без неврологических заболеваний

Table 1.

Predominance of a particular color in the test tasks of 42 patients with MS before and after the art therapy course and in the control group of 15 individuals without neurological diseases

Цвет	Пациенты с РС			Контроль
	до курса «Бабочка»	после курса «Мое “Я” сегодня»	«Мандала», «Карусель», «Идеальная я»	«Мое “Я” сегодня»
Красный	5	7	54	6
Красно-оранжевый	0	2	20	6
Желтый	30	14	31	9
Зеленый	25	13	51	11
Салатовый	3	12	9	5
Синий	3	13	31	4
Розовый	27	5	16	10
Фиолетовый	12	7	9	5
Серый	0	0	2	1
Коричневый	1	8	8	1
Черный	3	4	7	1
Белый	0	1	5	0
Бордовый	0	0	2	0
Голубой	17	23	54	3
Общая сумма баллов	126	109	299	62

Таблица 2. Динамика показателей тревоги и депрессии по HADS, а также физического и психологического компонентов по шкале КЖ SF-36 у 42 пациентов с РС до и после курса арт-терапии

Table 2. HADS anxiety and depression level, as well as SF-36 physical and psychological components of QoL in 42 patients with MS before and after art therapy course

Показатель	До курса арт-терапии	После курса арт-терапии
HADS:		
тревога	13,3	10,3
депрессия	8,7	7,0
Шкала КЖ SF-36:		
физический компонент	44,4	45,2
психологический компонент	43,5	48,5*

Примечание. * — отличие от показателя до курса, $p < 0,05$.

певтической композиции повышаются настроение и работоспособность. Метаанализ 14 исследований цветовой терапии при различной патологии показал, что участники, получившие сеансы арт-терапии, сообщали о значительном улучшении показателей психологических и физических симптомов по сравнению с контролем; метаанализ выявил высокий средний размер эффекта, в то время как для групп контроля величина эффекта была равна нулю [4]. Авторы сделали вывод, что различные варианты арт-терапии являются многообещающим вмешательством для уменьшения выраженности нейропсихологических нарушений [4].

Преобладание голубого цвета, наблюдаемое нами при РС, ряд авторов связывают с повреждением нервной и опорно-двигательной системы, а синего — с наличием психологических проблем и депрессией [8–10]. В нашем исследовании у больных с РС, в отличие от пациентов без неврологических заболеваний, доминировал именно голубой цвет. После курса арт-терапии он оставался одним

из наиболее представленных, что указывает на отсутствие существенных изменений в физическом состоянии пациентов. В то же время после курса арт-терапии при РС значительно увеличилась тенденция доминирования красного, красно-оранжевого, желтого и зеленого цветов, что свидетельствует о повышении позитивного настроения, снижении уровня депрессии, улучшении КЖ, это отразилось в динамике психологического компонента КЖ по шкале SF-36, тенденции к уменьшению тревоги и депрессии. Показано, что курс арт-терапии при различных соматических заболеваниях приводил к снижению депрессии и тревожности, уменьшал выраженность стресса, связанного с хроническим заболеванием [9, 11, 12]. При РС наличие нейропсихологических нарушений, особенно тревоги и депрессии, в том числе связанных с наличием хронического инвалидизирующего заболевания («реакция на болезнь») и беспокойством за свое будущее, сильно влияют на показатели КЖ, особенно психологического компонента и ролевых функций [13].

Заключение. Задачей данного цикла арт-терапии являлась разработка методики воздействия на нейропсихологическое состояние пациентов с РС посредством отслеживания динамики восприятия цветов по их рисункам и стимуляции рисования определенного рода композиций с заданным содержанием. Важной являлась возможность положительного цветотерапевтического воздействия без необходимости принуждения пациентов к выполнению определенных условий теста. Указанные задача и технический результат достигались за счет того, что применялся способ снятия или уменьшения стрессового состояния, характеризующийся использованием цветотерапии, а также предварительной цветодиагностики психоэмоционального состояния с включением в программу обследования цветового теста, при котором использовался определенный набор позитивных цветов. Приобретенные творческие возможности позволяют продлить период физической, социальной и психологической независимости и социальной активности людей с РС. Регулярные занятия цветотерапией могут дать пациентам с РС ощущение активной жизненной позиции и психологического контроля над качеством своей жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойко АН, Гусева МЕ, Сиверцева СА. Немедикаментозные методы лечения и образ жизни при рассеянном склерозе. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 239 с. [Boyko AN, Guseva ME, Sivertseva SA. *Nemedikamentoznyye metody lecheniya i obraz zhizni pri rasseyannom skleroze* [Non-drug treatment methods and lifestyle in multiple sclerosis]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 239 p. (In Russ.)].
2. Newland P, Miller R, Bettencourt BA, Hendricks-Ferguson V. Pilot Study of Videos to Deliver Mindfulness-Based Art Therapy for Adults With Multiple Sclerosis. *J Neurosci Nurs*. 2020;52(6):E19–E23. doi: 10.1097/JNN.0000000000000547
3. Van Geel F, van Asch P, Veldkamp R, Feys P. Effects of a 10-week multimodal dance and art intervention program leading to a public performance in persons with multiple sclerosis—A controlled pilot-trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;44:102256. doi: 10.1016/j.msard.2020.102256
4. Newland P, Bettencourt BA. Effectiveness of mindfulness-based art therapy for symptoms of anxiety, depression, and fatigue: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. 2020;41:101246. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101246
5. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
6. Patti F, Russo P, Pappalardo A, et al. Predictors of quality of life among patients with multiple sclerosis: an Italian cross-sectional study. *J Neurol Sci*. 2007;252(2):121–9. doi: 10.1016/j.jns.2006.10.017
7. Бойко ОВ, Татарина МЮ, Попова ЕВ и др. Улучшение показателей качества жизни больных рассеянным склерозом за 15-летний период. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(8-2):23–8. [Boyko OV, Tatarina MYu, Popova EV, et al. The improvement of quality of life of patients with multiple sclerosis over 15-year period. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(8-2):23–8. doi: 10.17116/jnevro201811808223 (In Russ.)].

8. Гусева МЕ. Арт-терапия при рассеянном склерозе. В кн.: Гусев ЕИ, Бойко АН. Рассеянный склероз. Научно-практическое руководство. Москва: РООИ «Здоровье человека»; 2020. Т. 2. С. 461-76.
[Guseva ME. Art therapy for multiple sclerosis. In: Gusev EI, Boyko AN. *Rasseyanny skleroz. Nauchno-prakticheskoye rukovodstvo* [Multiple sclerosis. Scientific and practical guide]. Moscow: ROOI «Human Health»; 2020. Vol. 2. P. 461-76 (In Russ.)].
9. Jang SH, Lee JH, Lee HJ, Lee SY. Effects of Mindfulness-Based Art Therapy on Psychological Symptoms in Patients with Coronary Artery Disease. *J Korean Med Sci*. 2018;33(12):e88. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e88
10. Лебедева ЛД, Никонорова ЮВ, Тараканова НА. Энциклопедия признаков и интерпретаций в проективном рисовании и арт-терапии. Санкт-Петербург: Речь; 2010. 332 с.
[Lebedeva LD, Nikonorova YuV, Tarakanova NA. *Entsiklopediya priznakov i interpretatsiy v proyektivnom risovanii i art-terapii* [Encyclopedia of signs and interpretations in projective drawing and art therapy]. St. Petersburg: Rech, 2010. 332 p. (In Russ.)].
11. Abbott RA, Whear R, Rodgers LR, et al. Effectiveness of mindfulness-based stress reduction and mindfulness based cognitive therapy in vascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Psychosom Res*. 2014;76(5):341-51. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.02.012
12. Nyklicek I, Dijkman SC, Lenders PJ, et al. A brief mindfulness based intervention for increase in emotional well-being and quality of life in percutaneous coronary intervention (PCI) patients: the MindfulHeart randomized controlled trial. *J Behav Med*. 2014;37(1):135-44. doi: 10.1007/s10865-012-9475-4
13. Малыгин ВЛ, Бойко АН, Коновалова ОЕ и др. Влияние психопатологических факторов и особенностей личности на результаты исследования качества жизни больных рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(2-2):42-8.
[Malygin VL, Boyko AN, Kononova OE, et al. Influence of psychopathological factors and personality traits on the results of the study of quality of life in patients with multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(2-2):42-8. doi: 10.17116/jnevro20191192242 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.07.2021/20.08.2021/22.08.2021

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.

Гусева М.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3778-5208>

Матвиевская О.В. <https://orcid.org/0000-0001-6647-3183>

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

Отношение к воспроизведенным препаратам, изменяющим течение рассеянного склероза, у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты медико-социологического исследования

Власов Я.В.¹, Чураков М.В.², Синеек Е.В.³, Бойко А.Н.^{4,5}

¹Кафедра неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ²Центр гуманитарных технологий и исследований «Социальная механика», Самара; ³кафедра офтальмологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ⁴отдел нейрориммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва;

⁵кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

^{1,3}Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ²Россия, 443011, Самара, ул. Фрунзе 67/69;

⁴Россия, 117997, Москва, улица Островитянова, 1, стр. 10;

⁵Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Проблема адекватного выбора метода лечения рассеянного склероза (РС) остается одной из наиболее актуальных в современной неврологии. Количество пациентов и стоимость препаратов увеличиваются, что приводит к нарастанию «бремени» РС для общества. Снижение стоимости лечения возможно при внедрении воспроизведенных препаратов, в том числе отечественных, стоимость которых существенно ниже.

Целью данного исследования явилась оценка отношения российских пациентов к воспроизведенным препаратам, изменяющим течение РС (ПИТРС), особенностей формирования отношения к замене с оригинального на воспроизведенный препарат.

Пациенты и методы. Опрошено 300 пациентов из шести регионов Российской Федерации, имеющих опыт перехода с оригинального препарата на отечественный биоаналог или дженерик не ранее 2009 г., принимающих препараты интерферон бета-1а 44 мкг, интерферон бета-1b, глатирамера ацетат и терифлуномид.

Результаты и обсуждение. Большинство пациентов (63%) не замечают никаких изменений при замене препарата с оригинального на воспроизведенный, часть (28%) испытывают ухудшение самочувствия, часть (7%) — улучшение состояния. Молодые пациенты (до 30 лет) сравнительно реже отмечают ухудшение самочувствия при замене препарата. Ухудшение состояния на фоне замены препарата значительно чаще испытывают те пациенты, кому эта замена была осуществлена в аптеке (74% случаев), а не лечащим врачом (только 54% случаев ухудшения). Большинство (87%) пациентов с ремиттирующим РС (РРС) не прекращали прием препарата после замены; о прекращении приема препарата сообщили 13% опрошенных. Среди них преобладают те, кому замену осуществили в аптеке, а не по рекомендации врача (более 80% таких случаев). Побочные реакции на новый препарат — другая причина отказа от препарата (20% от всех случаев отказа). У пациентов, получающих интерферон бета-1b, на порядок выше негативное отношение к отечественным ПИТРС: 52% опрошенных дали им отрицательную оценку (по сравнению с 20–35% в других группах). Сравнительно выше лояльность к российским ПИТРС у пациентов, принимающих интерферон бета-1а (20% негативных оценок в этой группе — заметно меньше, чем в других) и терифлуномид (здесь сравнительно выше доля положительных оценок российских препаратов — 25% по сравнению с 11–16% в других группах). Большинство (76%) опрошенных отметили, что им интересно узнавать о разработке и регистрации новых российских препаратов.

Заключение. Большинство пациентов с РРС не склонны негативно относиться к российским ПИТРС. Удельный вес оценок в пользу российских ПИТРС превышает вес оценок против них. Основная работа при формировании лояльности к российским ПИТРС должна проводиться в области изменения представлений о побочных реакциях. Это позволит существенно повысить приверженность терапии и качество оказываемого лечения.

Ключевые слова: рассеянный склероз; интерфероны бета; глатирамера ацетат; терифлуномид; воспроизведенные препараты; биоаналоги.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Власов ЯВ, Чураков МВ, Синеек ЕВ, Бойко АН. Отношение к воспроизведенным препаратам, изменяющим течение рассеянного склероза, у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты медико-социологического исследования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(Прил. 1):50–56. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-50-56

**Attitude to reproduced disease modifying therapies in patients
with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a medical and sociological study**

Vlasov Ya.V.¹, Churakov M.V.², Sineok E.V.³, Boyko A.N.^{4,5}

¹Department of Neurology and Neurosurgery, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara;

²Center of Humanitarian Technologies and Research «Social Mechanics», Samara; ³Department of Ophthalmology, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara; ⁴Department of Neuroimmunology, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ⁵Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics,

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

^{1,3}89, Chapayevskaya St., Samara 443099, Russia; ²67/69, Frunze St., Samara 443011, Russia;

⁴1, Ostrovityanov St., Build 10, Moscow 117997, Russia; ⁵1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia

The problem of an adequate choice of a treatment method in multiple sclerosis (MS) remains one of the most urgent in modern neurology. The number of patients and the cost of drugs are increasing, leading to an increased MS societal burden. However, treatment costs can be reduced due to the introduction of generic drugs, including domestic ones, which price is significantly lower.

Objective: to assess the attitude of Russian patients to the reproduced disease modifying therapies (DMTs) and features influencing an attitude to the replacement from the original to the reproduced drug.

Patients and methods. We interviewed 300 patients from six regions of the Russian Federation, receiving interferon beta-1a 44 µg, interferon beta-1b, glatiramer acetate, and teriflunomide, who had an experience of switching from an original drug to a domestic biosimilar drug or generic not earlier than 2009.

Results and discussion. The majority of patients (63%) do not notice any changes due to drug replacement from the original to the generic one, some (28%) experience a deterioration in their well-being, and others (7%) experience an improvement in their condition. Young patients (up to 30 years) are relatively less likely to notice a deterioration in well-being after drug replacement. The clinical deterioration after drug replacement is much more often experienced by the patients whose drug was replaced in a pharmacy (74% of cases) and not by the attending clinician (only 54% of cases of deterioration). The majority (87%) of patients with relapsing-remitting MS (RRMS) did not interrupt the treatment after replacement; 13% of respondents reported that they had stopped taking the drug. Among them, there were much more patients whose drug was replaced in a pharmacy, and not due to clinician recommendation (more than 80% of such cases). Adverse reactions to a new drug are another reason for drug withdrawal (20% of all withdrawals). Patients receiving interferon beta-1b have a higher negative attitude towards domestic DMTs: 52% of the respondents gave negative feedback (compared to 20–35% in other groups). Relatively higher loyalty to Russian DMTs was observed in patients receiving interferon beta-1a (20% of negative feedback, which is noticeably lower than in other groups) and teriflunomide (a relatively higher proportion of positive feedback to Russian drugs – 25% compared to 11–16% in other groups). The majority (76%) of the respondents noted that they are interested in learning more about the development and registration of new Russian drugs.

Conclusion. The majority of RRMS patients do not tend to have a negative attitude towards Russian DMTs. Consequently, the proportion of ratings in favor of Russian DMTs exceeds the weight of ratings against them. The key priority in the formation of loyalty to Russian DMTs should be changing the perception of adverse reactions. This will significantly increase the adherence to therapy and the quality of the provided treatment.

Keywords: multiple sclerosis; interferons beta; glatiramer acetate; teriflunomide; reproduced drugs; biosimilars.

Contact: Aleksey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Vlasov YaV, Churakov MV, Sineok EV, Boyko AN. Attitude to reproduced disease modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a medical and sociological study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(Suppl. 1):50–56. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-50-56

Проблема адекватного выбора метода лечения рассеянного склероза (РС) остается одной из наиболее актуальных в современной неврологии. Количество препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), увеличивается, имеются препараты для эффективного лечения не только ремиттирующего РС (РРС), но и первично-прогрессирующего (ППРС) и вторично-прогрессирующего РС (ВПРС) [1]. Внедрение новых препаратов, в том числе высокотехнологичных биопрепаратов, повышает стоимость лечения РС [2]. Уже к 2015 г. расходы на одного пациента с РС в Москве для некоторых категорий пациентов превышали в среднем 1 млн рублей [3]. Число пациентов с РС во всем мире, в том числе в Российской Федерации, неуклонно возрастает [4, 5], что повышает «бремя» РС для общества, поскольку необходимо обеспечивать современное эффективное лечение все большего числа пациентов.

Одним из возможных путей снижения стоимости лечения РС является внедрение биоаналогов и других воспроизведенных высокотехнологичных препаратов, стоимость которых существенно ниже, чем оригинальных [6]. В России прошел ряд хорошо организованных клинических исследований, убедительно показавших одинаковую эффективность, безопасность и переносимость ряда воспроизведенных препаратов интерферонов бета и глатирамера ацетата [7–9]. На основе данных этих исследований воспроизведенные препараты были зарегистрированы и внедрены в повседневную работу неврологов. Это позволяет увеличивать количество пациентов с РС, получающих эффективные ПИТРС, при стабилизации расходов на их стоимость. Важно лучше понять этот новый класс продуктов и то, как системы здравоохранения и сами пациенты адаптируются к их использованию [6].

Целью данного исследования явилась оценка отношения к российским воспроизведенным ПИТРС пациентов с РРС, имеющих опыт перехода с оригинального препарата на воспроизведенный.

Задачами исследования являлись:

1. Описать обстоятельства болезни и замены препарата у пациентов (стаж болезни, давность замены, субъект – инициатор замены) и оценить их влияние на оценку самочувствия и распространенность ситуации прекращения приема препарата.
2. Выявить отношение к отечественным ПИТРС и факторы, влияющие на мнение пациентов о воспроизведенных препаратах (социально-демографические показатели, стереотипы, доверие врачу, обстоятельства замены препарата и др.).
3. Оценить информированность пациентов о «биоаналогах» и «дженериках», источники информации и потенциальную заинтересованность в информации.

Пациенты и методы. Исследование проводилось Общероссийской общественной организацией инвалидов больных рассеянным склерозом (ОООИ-БРС) при поддержке Российского комитета исследователей рассеянного склероза (РОКИРС) и Центра гуманитарных технологий и исследований «Социальная механика».

В исследование включались пациенты с РРС и опытом перехода с оригинального препарата на отечественный биоаналог или дженерик не ранее 2009 г., принимающие интерферон бета-1а 44 мкг, интерферон бета-1b, глатирамера ацетат и терифлуномид¹. Сбор информации осуществлялся в период с 10 июля по 1 августа 2020 г. Использовали оригинальную анкету, разработанную ОООИ-БРС и Центром «Социальная механика». Статистическая оценка результатов проводилась при помощи специализированного пакета обработки социологических данных SPSS 26.0 Rus.

Всего было опрошено 300 пациентов (237 мужчин и 63 женщины), проживающих в шести регионах РФ: Казани, Москве, Московской области, Новосибирске, Самаре и Тюмени – по 50 пациентов (16,7%) из каждого региона. Большинство пациентов были в возрасте 31–50 лет (54%), 18–30 лет – 18%, старше 50 лет – 19%. Высшее образование имели 49% опрошенных.

Задача целевой выборки – изучить пациентов, получающих терапию четырьмя группами препаратов, – совмещена с задачей приблизиться к реальной картине представленности этих препаратов в регионах. Для решения этой задачи региональные квоты имели интервальные границы: в задании по регионам было условие: опросить по каждой из четырех групп препаратов 12±4 человека. Две наиболее распространенные группы препаратов при лечении РРС, по результатам исследования, – интерферон бета-1b и интерферон бета-1а 44 мкг. Сравнительно менее представлен среди препаратов первой линии ПИТРС был терифлуномид (см. таблицу).

Среди 300 включенных пациентов с РРС длительность заболевания свыше 10 лет была у 43% опрошенных, от 5 до 10 лет – у 33,8%, более 1 года, но менее 5 лет –

у 21,3%, менее 1 года – у 1,7%. Такое распределение, когда три группы с разным опытом заболевания имеют значительный «вес» в выборке, позволяет оценить значение фактора стажа болезни в формировании оценок пациентов: влияет ли продолжительность болезни на оценку самочувствия при замене препарата, на отношение к российским препаратам. Каждый второй опрошенный имеет опыт замены препарата более чем двухлетней давности; другая половина опрошенных переживала этот опыт сравнительно недавно (рис. 1).

Результаты. Один из субъективных, но важных показателей анкеты – изменение общего самочувствия пациентов при замене препарата, поскольку именно собственное самочувствие является для пациента первым мериллом в оценке того, подходит ли ему новое лекарство. По данным этого исследования, большинство пациентов не замечают никаких изменений при замене препарата с оригинального на воспроизведенный (63% участников исследования). В то же время число испытывающих ухудшение самочувствия остается довольно большим – 27,7% опрошенных пациентов, а улучшение состояния отмечают лишь 7% (рис. 2). Оценка изменений в самочувствии при замене препарата не зависела от пола или уровня образования, от типа препарата или стажа болезни. При этом молодые пациенты (до 30 лет) сравнительно ре-

Распределение опрошенных пациентов с РРС в соответствии с принимаемыми ими препаратами
Distribution of interviewed patients with RRMS according to the prescribed medication

Препарат	Число пациентов, n (%)
Интерферон бета-1а 44 мкг	80 (26,7)
Интерферон бета-1b	82 (27,3)
Глатирамера ацетат	72 (24,0)
Терифлуномид	66 (22,0)
Всего...	300 (100)

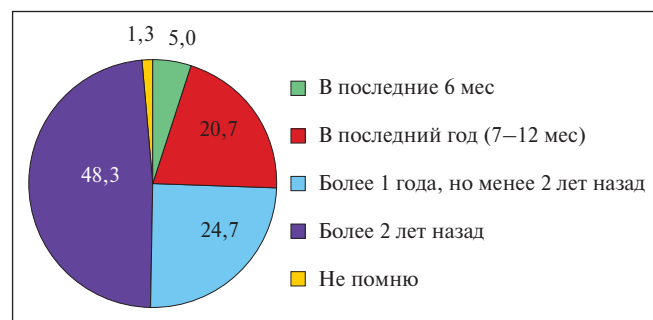


Рис. 1. Распределение пациентов с РРС в зависимости от того, как давно они поменяли препарат с оригинального на воспроизведенный, %

Fig. 1. Distribution of RRMS patients depending on how long ago they changed the drug from the original to the generic one, %

¹Терифлуномид относится к химическим молекулам, к нему применимо понятие «дженерик».

же отмечают ухудшение самочувствия при замене препарата (рис. 3).

Среди факторов, влияющих на оценку изменений в самочувствии при замене препарата, можно выделить давность и обстоятельства этого события. Пациенты с РРС, у которых замена препарата была более 2 лет назад, гораздо чаще отмечают, что их состояние при этом ухудшилось: 43% опрошенных в этой группе указали на ухудшение самочувствия. Для сравнения: среди тех, у кого замена произошла в последний год, почувствовали себя хуже лишь 9%; подавляющее же большинство указали на отсутствие каких-либо изменений в самочувствии. Это, по крайней мере частично, связано с внедрением в последние годы в клиническую практику новых воспроизведенных препаратов с лучшей степенью очистки, что улучшило переносимость инъекций. По данным опроса, ухудшение состояния на фоне замены препарата значительно чаще испытывают те пациенты, кому эта замена была осуществлена в аптеке (в 38,1% случаев), а не лечащим врачом (только в 19,1% случаев ухудшения).

По данным этого исследования, большинство пациентов с РРС (87%) не прекращали прием препарата, о прекращении приема препарата сообщили 13% опрошенных. Среди них преобладают те, кому замену осуществили в аптеке, а не по рекомендации врача (более 80% от числа всех таких случаев). Это указывает на важность прямого контакта с лечащим врачом-неврологом при замене ПИТРС с оригинального препарата на воспроизведенный.

Среди тех пациентов, которые прекратили лечение (13%, или 40 человек), основная причина прекращения курса по собственной инициативе, со слов опрошенных, — это недоверие в ситуации, когда препарат меняет фармацевт в аптеке, а не лечащий врач (эту причину указали 18 человек из 40, т. е. 45%). Недоверие к фармацевту как неспециалисту в области РС, не несущему ответственность за назначение, становится ключевым фактором, определяющим сомнения и страхи в этой ситуации. Побочные реакции на новый препарат — другая причина отказа от препарата: в опросе она названа восемью опрошенными из 40 (20% от всех случаев отказа), несколько раз упомянуты уплотнения и болезненность в местах инъекций, по одному разу были названы анафилактическая реакция и усиление панических атак. Еще восемь пациентов (20%) отметили, что общее недоверие ко всем воспроизведенным препаратам в сравнении с оригиналами было мотивом прекращения приема воспроизведенного препарата.

В отношении к российским воспроизведенным препаратам у пациентов с РРС нет единодушия. Явно отрицательное отношение имеет место примерно у трети пациентов (35,7% опрошенных), сравнительно больше среди пациентов тех, кто относится к российским препаратам нейтрально (42,3%), а позитивное отношение к отечественной фарминдустрии демонстрируют 16,7% опрошенных (рис. 4). Молодые пациенты чаще более категоричны в оценках: в возрастной группе до 30 лет больше как положительных (21% в сравнении с 8,6% в старшей возрастной группе), так и негативных оценок (46% в сравнении с 34–40% в других группах). Пациенты среднего и старшего возраста более лояльны в оценках отечественных ПИТРС: в этих группах преобладают нейтральные суждения (42–45%). Чаще отри-

цательное отношение отмечается у пациентов с продолжительностью болезни до 5 лет (47% отрицательных оценок по сравнению с 31–36% при большей длительности РС), а пациенты с продолжительностью болезни свыше 5 лет чаще лояльны в отношении к отечественным ПИТРС (41–52% по сравнению с 26% нейтральных оценок у недавно заболевших).

В зависимости от того, какой препарат применяется для лечения РРС, также зафиксированы различия в отношении к отечественным лекарствам. У пациентов, получающих интерферон бета-1b, на порядок выше негатив к отечественным ПИТРС: 52% опрошенных дали им отрицательную оценку (по сравнению с 20–35% в других группах). Сравнительно выше лояльность к российским ПИТРС у пациентов, принимающих интерферон бета-1a (20% негативных оценок в этой группе — заметно меньше, чем в других) и терифлуномид (здесь сравнительно выше доля положительных оценок российских препаратов — 25% по сравнению с 11–16% в других группах).

Данное исследование показало, что ситуация замены препарата для лечения РС сама по себе потенциально может



Рис. 2. Распределение частоты ответов пациентов с РРС на вопрос: «Ощутили ли Вы разницу при переходе с оригинального препарата на воспроизведенный?», %

Fig. 2. Distribution of the frequency of responses of patients with RRMS to the question: «Did you feel the difference when switching from the original drug to the generic one?», %

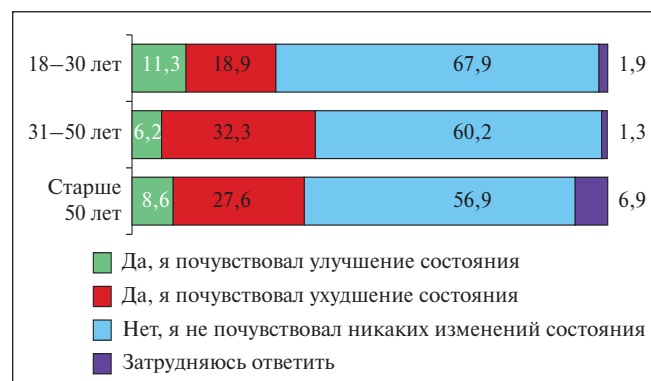


Рис. 3. Распределение частоты ответов пациентов с РРС на вопрос об оценке изменений в самочувствии после замены препарата в зависимости от возраста, %

Fig. 3. Distribution of the frequency of responses of patients with RRMS to the question assessing changes in well-being after drug replacement, depending on age, %

быть стрессогенной для пациентов. Только 22% опрошенных не испытывали сомнений при переходе с оригинального на воспроизведенный препарат. Большинство участников исследования (65%) ответили, что их беспокоит замена препарата, к которому они привыкли. Влияние окружения, прежде всего пациентского сообщества, — важный фактор формирования мнения пациентов. Примерно 20% опрошенных, отвечая на вопрос об отношении к замене препарата, ссылались на чужой негативный опыт в подобной ситуации (то, что они слышали от других пациентов), а на сомнения лечащего врача относительно эффективности воспроизведенных лекарств указали единицы — только 4% в исследовании. Эти данные позволяют утверждать, что врачи-неврологи не оказывают негативного влияния на формирование отношения пациентов с РС к российским препаратам.

Информированность о препаратах для лечения РС — основа для формирования отношения к ним. Заинтересованность пациентов в информации довольно высока. Большинство опрошенных (76%) отметили, что им интересно узнавать о разработке и регистрации новых российских препаратов. Профильный невролог в местном центре или отделении РС — основной источник информации о препаратах для пациентов с РРС (75% опрошенных). Другой сравнительно популярный источник информации — интернет-сообщества и форумы пациентов с РС, но он существенно уступает первому каналу информирования (24% опрошенных). На третьем месте по распространенности среди источников информации стоят общение с аналогичными пациентами в медицинских учреждениях (15%), научные публикации в интернете (14%), лечащий врач в поликлинике (12%). Дополнительная оценка доверия к информации, получаемой пациентами по разным каналам, позволяет сделать вывод о том, что именно врачи-неврологи профильных отделений РС являются основным и непрерываемым референтным источником информации для пациентов: именно им доверяют в том числе те, кто не обращается самостоятельно к этому источнику информации (всего 84% опрошенных).

Обсуждение. Исследование показало, что большинство пациентов с РРС не склонны негативно относиться к российским ПИТРС. По всем стереотипным утверждениям о препаратах, тестированным в исследовании,

удельный вес оценок в пользу российских ПИТРС превышает вес оценок против них. Отношение к российским ПИТРС складывается под влиянием объективных и субъективных факторов, под воздействием социального окружения. Объективным фактором формирования отношения к воспроизведенным препаратам является реальный личный опыт замены препарата; субъективное его проявление — оценка изменений в собственном самочувствии. Сама по себе ситуация замены препарата при лечении РС потенциально может быть стрессогенной: 65% опрошенных указали, что их беспокоит замена препарата, к которому они привыкли.

Высокая вероятность побочных реакций при использовании воспроизведенных препаратов — устойчивое представление относительно российских ПИТРС (отмечено у 39% опрошенных), закрепленное в сознании значительной части пациентов, хотя ухудшение состояния, возможно связанное с переносимостью воспроизведенных препаратов, отметили только 28% от числа опрошенных. Предубеждения, касающиеся побочных эффектов от российских препаратов, не зависят от пола, возраста, образования, стажа болезни, давности замены препарата, а также типа препарата для лечения РС. В то же время не вызывает сомнений эффективность препаратов, особенно если они рекомендованы лечащим врачом, а не заменяются в аптеке без дополнительных объяснений.

Чаше испытывают сомнения при замене препарата молодые пациенты с опытом болезни менее 5 лет. Чужой негативный опыт имеет большее значение для людей среднего возраста (31–50 лет). Давность замены препарата также определяет различия в оценках изменений в самочувствии. Пациенты, у которых замена препарата была более 2 лет назад, гораздо чаще отмечали, что им стало хуже (43% опрошенных в этой группе по сравнению с 9% в группе тех, у кого замена была в последний год). Стаж болезни — другой значимый показатель, определяющий различия в отношении к российским ПИТРС. Больше негатива демонстрируют пациенты с продолжительностью болезни до 5 лет, тогда как пациенты с продолжительностью болезни свыше 5 лет и заменой препарата более года назад чаще лояльны к отечественным ПИТРС. Можно сказать, что с опытом болезни и опытом прохождения через замену препарата уменьшаются опасения и развенчиваются мифы относительно проблем российских препаратов, которые сравнительно сильны у недавно заболевших.

Врачи-неврологи профильных территориальных отделений РС являются сегодня основным и непрерываемым референтным источником информации для пациентов. Именно им в наибольшей степени доверяют пациенты, в том числе те, кто не обращается самостоятельно к этому источнику информации (по данным опроса, обращаются к врачам 74%, доверяют врачам — 84% опрошенных). Доверяют неврологам все пациенты, независимо от пола, возраста, образования и обстоятельств болезни. Форумы и другие интерактивные интернет-площадки как источник информации использует довольно узкий круг пациентов, чаще молодого возраста (всего 24% опрошенных, среди молодежи — 32%).

Выявленные наблюдения относительно стереотипов массового сознания позволяют предположить, что потен-

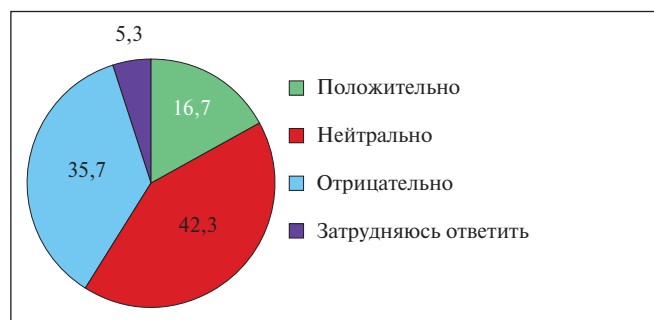


Рис. 4. Распределение ответов на вопрос о том, как пациенты относятся к воспроизведенным ПИТРС российского производства, %

Fig. 4. Distribution of answers to the question of how patients relate to reproduced Russian-made DMTs, %

циал положительного отношения к российским ПИТРС есть, но, вероятно, сегодня он недостаточно используется в их продвижении. И основная работа при формировании лояльности к российским ПИТРС должна проводиться в сфере изменения представлений о побочных реакциях.

Самовольно прекращали прием воспроизведенного препарата 13% опрошенных. Другое проявление низкой приверженности терапии ПИТРС — это пропуск инъекций или приемов таблетированных препаратов. Приверженность медикаментозному лечению является ключом к успешному лечению РС [10–13]. Неблагоприятные побочные эффекты и проблемы с переносимостью ПИТРС снижают качество жизни и приверженность терапии [6] и часто связаны со снижением приверженности.

Низкая приверженность терапии ПИТРС снижает потенциальные выгоды пациента от лечения [13, 14] и увеличивает расходы на здравоохранение [15]. Поведение, связанное с приемом лекарств, имеет два основных аспекта: приверженность и настойчивость [16]. Приверженность относится к степени соответствия между поведением при приеме лекарств и рекомендациями, сделанными врачом в отношении сроков, дозы и частоты, в то

время как настойчивость относится к продолжению лечения (того же) [17]. Внедрение воспроизведенных препаратов потенциально может влиять на оба этих фактора. Приверженность и настойчивость последовательно ассоциировались в перспективе с факторами, связанными с пациентом, в частности с восприятием лекарств как эффективных и безопасных, что повышает важность постоянного контакта невролога и пациента с РС, поскольку мнение невролога — специалиста по РС является определяющим в формировании отношения к воспроизведенным формам препаратов, особенно отечественного производства. Также важно использовать высокую заинтересованность пациентов в получении информации о новых российских препаратах.

Заключение. Большинство пациентов с РС не склонны негативно относиться к российским ПИТРС. Удельный вес оценок в пользу российских ПИТРС превышает вес оценок против них. Основная работа при формировании лояльности к российским ПИТРС должна проводиться в области изменения представлений о побочных реакциях. Это позволит существенно повысить приверженность терапии и качество оказываемого лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* 2020;133(12):1380–90.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.05.049
- Kobelt G, Thompson A, Berg J, et al; MSCOI Study Group; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler.* 2017;23(8):1123–36. doi: 10.1177/1352458517694432
- Boyko A, Kobelt G, Berg J, et al.; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Russia. *Mult Scler.* 2017 Aug;23(2 suppl):155–65. doi: 10.1177/1352458517708668
- Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis — a review. *Eur J Neurol.* 2019;26(1):27–40. doi: 10.1111/ene.13819
- Boyko A, Melnikov M. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies. *Brain Sci.* 2020;10(5):E305. doi: 10.3390/brain-sci10050305
- Gran-Ruaz S, Mani A, O'Quinn S. An overview of biosimilars and non-biologic complex drugs in Europe, the United States, and Canada and their relevance to multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(14):1824–9. doi: 10.1177/1352458517739976
- Бойко АН, Бахтиярова КЗ, Дудин ВА и др. Новый пегилированный интерферон бета-1а (сампегинтерферон бета-1а, BCD-054) в терапии ремиттирующего рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(10–2):100–10. doi: 10.17116/jnevro2019119102100 [Boyko AN, Bakhtiarova KZ, Dudin VA, et al. New pegylated interferon beta1a (sampeginterferon beta1a, BCD054) in the treatment of remitting multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019;119(10–2):100–10. doi: 10.17116/jnevro2019119102100 (In Russ.)].
- Бойко АН, Босенко ЛП, Василовский ВВ и др. Эффективность, переносимость и безопасность терапии препаратом Тебериф: результаты двухлетнего клинического исследования у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом, ранее не получавших ПИТРС, и при переключении с другого интерферона β-1а. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(2–2):73–85. doi: 10.17116/jnevro20191192273 [Boyko AN, Bosenko LP, Vasilovskiy VV, et al. Efficacy, tolerability and safety of the treatment with teberif: the results of a 2-year randomized clinical trial of treatment naive patients with remitting multiple sclerosis, who have not received DMT, after switching from other interferon β-1a. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019;119(2–2):73–85. doi: 10.17116/jnevro20191192273 (In Russ.)].
- Бойко АН, Лашч НЮ, Шаранова СН и др. Сравнительное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препаратов глатирамер ацетата 20 мг у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты первого года наблюдения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(10–2):61–7. doi: 10.17116/jnevro201611610261-67 [Boyko AN, Lashch NYu, Sharanova SN, et al. Comparative, placebo-controlled clinical study of efficacy and safety of glatiramer acetate 20 mg in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of the first year of the study. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2016;116(10–2):61–7. doi: 10.17116/jnevro201611610261-67 (In Russ.)].
- Boyko AN. Clinical effects and tolerability of high-dose, high-frequency recombinant interferon β-1a in patients with multiple sclerosis: maximizing therapy through long-term adherence. *Expert Opin Biol Ther.* 2010 Apr;10(4):653–66. doi: 10.1517/14712591003702361
- Neter E, Glass-Marmor L, Wolkowitz A, et al. Beliefs about medication as predictors of medication adherence in a prospective cohort study among persons with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2021;21(1):136. doi: 10.1186/s12883-021-02149-0
- Menzin J, Caon C, Nichols C, et al. Narrative Review of the Literature on Adherence to Disease-Modifying Therapies Among Patients with Multiple Sclerosis. *J Manag Care Pharm.* 2013;19(1 Supp A):S24–S40. doi: 10.18553/jmcp.2013.19.s1.S24
- Giovannoni G, Southam E, Waubant E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Mult Scler J.* 2012;18(7):932–46. doi: 10.1177/1352458511433302

14. Usherwood T. Encouraging adherence to long-term medication. *Aust Prescr.* 2017;40(4):147-50. doi: 10.18773/austprescr.2017.050
15. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int.* 2015;2015:217047. doi: 10.1155/2015/217047. Epub 2015 Oct 11.
16. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Heal.* 2008;11(1):44-7. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
17. Hugtenburg J, Timmers L, Elders P, et al. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc.* 2011;86(4):304-14. doi: 10.4065/mcp.2010.0575

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.07.2021/18.08.2021/22.0.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование спонсировалось ЗАО «БИОКАД». 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 paper has been sponsored by BIOCAD. 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.

Власов Я.В. <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>

Чураков М.В. <https://orcid.org/0000-0002-8210-9717>

Синеок Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-3390-0553>

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

Острая псевдотуморозная воспалительная демиелинизация у пациентки, перенесшей COVID-19

Якушина Т.И., Якушин Д.М., Штанг И.О.

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

Наличие одиночного фокуса демиелинизации с признаками нарушения целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), выявленными при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ), при отсутствии клинической симптоматики чаще всего является случайной рентгенологической находкой и требует тщательного дообследования и уточнения анамнеза для постановки диагноза. Такой очаг может знаменовать дебют рассеянного склероза, быть проявлением острого рассеянного энцефаломиелита, острой воспалительной псевдотуморозной демиелинизации, опухоли головного мозга, энцефалита и т. д. Сложности дифференциальной диагностики при радиологически изолированном синдроме отражены в представленном клиническом случае пациентки 26 лет, переболевшей COVID-19, у которой при проведении МРТ выявлен крупный одиночный очаг в левой лобной доле с признаками активности процесса.

Ключевые слова: рассеянный склероз; острый рассеянный энцефаломиелит; псевдотуморозный очаг; опухоль центральной нервной системы; COVID-19.

Контакты: Татьяна Игоревна Якушина; yakutanya@mail.ru

Для ссылки: Якушина ТИ, Якушин ДМ, Штанг ИО. Острая псевдотуморозная воспалительная демиелинизация у пациентки, перенесшей COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(Прил. 1):57–61. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-57-61

Acute inflammatory demyelinating pseudotumor after COVID-19

Yakushina T.I., Yakushin D.M., Shtang I.O.

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

The presence of a single demyelinating focus with signs of the blood-brain barrier (BBB) disruption, revealed during magnetic resonance imaging (MRI), in the absence of clinical symptoms, is most often an accidental finding and requires careful follow-up and anamnesis clarification for diagnosis. Such a focus can be a sign of multiple sclerosis onset, be a symptom of acute disseminated encephalomyelitis, inflammatory demyelinating pseudotumor, brain tumor, encephalitis, etc. Difficulties of differential diagnosis in a radiologically isolated syndrome are reflected in the presented clinical case of a 26-year-old woman who had recovered from COVID-19, in whom an MRI revealed a large single focus in the left frontal lobe with signs of active process.

Keywords: multiple sclerosis; acute disseminated encephalomyelitis; pseudotumor focus; central nervous system tumor; COVID-19.

Contact: Tatiana Igorevna Yakushina; yakutanya@mail.ru

For reference: Yakushina TI, Yakushin DM, Shtang IO. Acute inflammatory demyelinating pseudotumor after COVID-19. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(Suppl. 1):57–61. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-57-61

Несмотря на значительный прогресс в понимании процессов этиологии и патогенеза аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), связанных с первичной демиелинизацией, постановка достоверного диагноза зачастую вызывает определенные трудности, особенно при дифференциальной диагностике процессов, проявляющихся радиологически изолированным синдромом (РИС): наличие очагов демиелинизации по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) при отсутствии клинической симптоматики. Зачастую такие очаги являются случайной находкой, что еще больше затрудняет диагностику

и требует тщательного уточнения анамнеза и дополнительного обследования для выявления причинно-следственных взаимосвязей. Особые сложности возникают при обнаружении одиночных фокусов демиелинизации с признаками нарушения целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Что это может быть? Дебют рассеянного склероза (РС), проявляющийся единственным асимптомным очагом аутоиммунного воспаления, острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), острая воспалительная демиелинизация с псевдотуморозным течением, опухоль ЦНС, инфекционный энцефалит, концентрический склероз Бало (КСБ)?

Все перечисленные формы могут проявляться фокальным поражением головного мозга. Зачастую процессы дифференциальной диагностики РИС с единичным фокусом сложны, требуют применения множества дополнительных методов обследования, а также длительного времени наблюдения за динамикой состояния пациента и метаморфозами, происходящими в очаге поражения. В качестве примера приводим описание клинического наблюдения: РИС, развившийся у пациентки после перенесенной инфекции COVID-19.

Пациентка С., 26 лет, поступила в неврологическое отделение Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) в январе 2021 г. для уточнения диагноза. При поступлении активных жалоб не предъявляла.

Анамнез заболевания: пациентка наблюдается у врача-репродуктолога в связи с повышением уровня пролактина в крови до 53,1 нг/мл (норма — 6–29,9 нг/мл). Для исключения патологии гипофиза 10.01.2021 г. была выполнена МРТ головного мозга и гипофиза с контрастированием: в левой лобной доле в белом веществе паравентрикулярно определяется крупный очаг размером 23×25 мм, с нечеткими ровными контурами, гиперинтенсивный в T2- и T2-FLAIR-режимах и гипоинтенсивный в T1-режиме. Других дополнительных образований в веществе головного мозга не выявлено. Гипофиз в размерах не увеличен. Стволовые структуры и область мостомозжечковых углов без особенностей. Субарахноидальные пространства в конвексимальных отделах обоих полушарий головного мозга умеренно неравномерно расширены. На серии постконтрастных МР-томограмм головного мозга отмечается интенсивное неоднородное накопление контрастного вещества выявленным очагом, больше в центральных и периферических его отделах. Дополнительных очагов накопления не обнаружено. На серии постконтрастных МР-томограмм гипофиза накопление контрастного вещества в структуре аденогипофиза не определяется. Заключение: МР-картина одиночного очага в левой лобной доле, вероятно демиелинизирующего характера (нельзя исключить

КСБ). Данных МРТ, свидетельствующих о наличии микроаденомы гипофиза, не получено (рис. 1).

При уточнении анамнеза было выяснено, что в декабре 2020 г. пациентка перенесла инфекционное заболевание — COVID-19. Заболела остро: 8 декабря появились слабость, озноб, через 2 ч зарегистрировано повышение температуры тела до 38,8 °С, которая сохранялась в течение 4 сут. На третий день присоединился сухой кашель. В анализе крови от 12.12.2020 г. выявлены IgM к SARS-CoV-2 — 4,68 Ед/мл (норма <1 Ед/мл). В мазках из носоглотки выявлена РНК SARS-CoV-2. Применяла муколитические, отхаркивающие препараты, антипиретики, антибиотики. КТ легких — без патологии (КТ-0). Через 5 сут температура тела нормализовалась, кашель сохранялся около 2 мес.

Анамнез жизни: аллергоанамнез неотягощен. Наследственность: у старшей сестры (1991 г. р.) — РС, ремиттирующее течение.

Неврологический статус: обнаружено снижение вибрационной чувствительности до 7 градиентов (во всех конечностях).

Дополнительные обследования: пациентке были проведены люмбальная пункция (клинический и биохимический анализ цереброспинальной жидкости — ЦСЖ, исследование на наличие олигоклональных полос), МРТ шейного отдела позвоночника с контрастированием, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Пациентка проконсультирована нейрохирургом, офтальмологом.

Данные лабораторно-инструментальных исследований: ЦСЖ от 12.01.2021 г. — клинический анализ без патологических отклонений. Реакция Панди — отрицательная. Глюкоза — 3,8 ммоль/л (норма — 2,75–3,75 ммоль/л). Хлор ионизированный — 124 ммоль/л (норма — 113–125 ммоль/л). Анализ на олигоклональные антитела (ОАТ) от 14.01.2021 г. выявил поликлональные IgG в ЦСЖ и сыворотке крови (тип синтеза I).

Клинический и биохимический анализы крови и мочи от 12.01.2021 г. — без отклонений.

МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга с контрастированием от 14.01.2021 г.: объемных и очаговых образований вещества спинного мозга на уровне шейного отдела не выявляется. Остеохондроз шейного отдела позвоночника с формированием заднебоковой правосторонней протрузии межпозвоночного диска CIII–IV, размером до 2 мм.

Консультация офтальмолога от 18.01.2021 г.: правый глаз — миопия слабой степени; левый глаз — миопия средней степени. Со стороны ДЗН патологии не выявлено.

Консультация нейрохирурга от 15.01.2021 г.: объемное образование глубинных отделов левой лобной доли головного мозга. Оперативное лечение в настоящее время не показано. С целью дифференциальной диагностики между демиелинизирующим заболеванием и объемным образованием головного мозга рекомендовано выполнение ПЭТ головного мозга, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), МРТ головного мозга с контрастом в динамике через 2–3 мес.

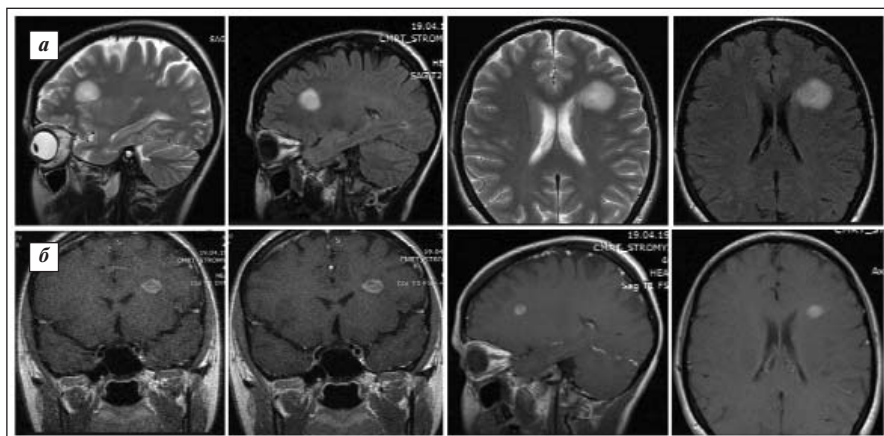


Рис. 1. Изображения, полученные при МРТ головного мозга и прицельно гипофиза пациентки С. с контрастированием (от 10.01.2021 г.).

a — T2 FSE, FLAIR; б — T1 FSE, FLAIR
Fig. 1. MRI of the brain and targeting the pituitary gland with contrast (01/10/2021).
a — T2 FSE, FLAIR; б — T1 FSE, FLAIR

Диагноз: демиелинизирующее заболевание ЦНС. РИС. Псевдотуморозное образование в левой лобной доле головного мозга. Дифференциальная диагностика между дебютом РС, ОРЭМ, КСБ, новообразованием ЦНС (пролактинома? астроцитом? глиома?).

Лечение: метилпреднизолон по 1000 мг/сут внутривенно капельно в суммарной дозе 5000 мг, аспаркам по 175 мг 3 раза в день, омега-3 по 20 мг 2 раза в день.

Пациентка выписана из отделения в удовлетворительном состоянии, без отрицательной динамики, рекомендовано проведение ПЭТ и МРТ головного мозга с контрастированием через 2–3 мес.

ПЭТ-КТ от 04.02.2021 г.: на серии томограмм головного мозга (в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях) патологических очагов гиперметаболической активности не выявлено. В левой лобной доле, соответственно паравентрикулярному участку контрастирования, выявленному при МРТ от 10.01.2021 г., нет признаков патологического гиперметаболизма. Заключение: данных, свидетельствующих о наличии активной специфической ткани, не получено (рис. 2).

МРТ головного мозга с контрастным усилением от 10.04.2021 г.: в левой лобной доле вещества головного мозга паравентрикулярно определяется крупный очаг размером

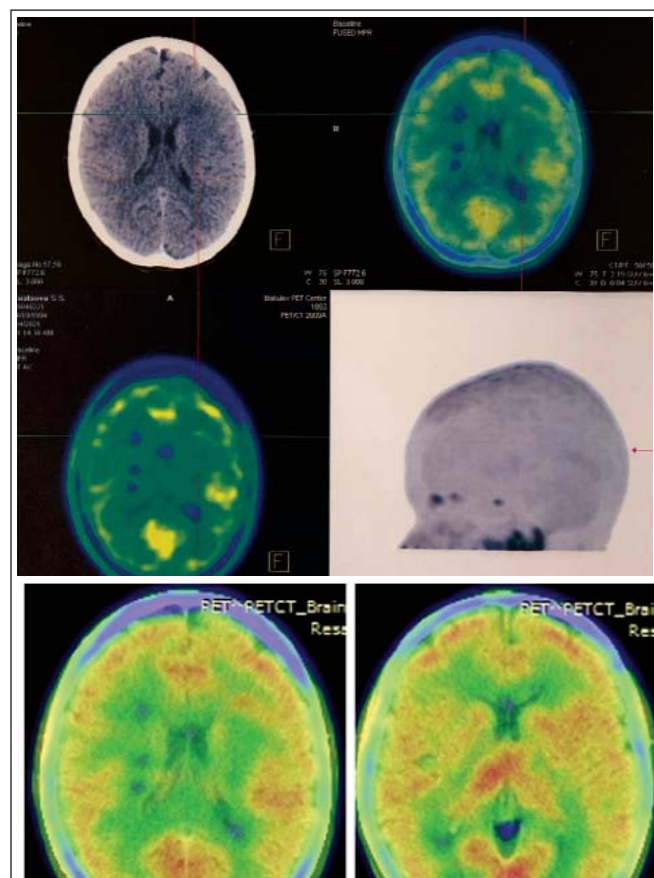


Рис. 2. Изображения, полученные при ПЭТ-КТ головного мозга пациентки С. (от 04.02.2021 г.)
Fig. 2. PET images of the brain, combined with CT (02/04/2021)

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

23×22 мм, с нечеткими контурами, гиперинтенсивный в T2- и T2-FLAIR-режимах и гипоинтенсивный в T1-режиме. Стволовые структуры и область мостомозжечковых углов — без особенностей. На серии постконтрастных МР-томограмм головного мозга накопления контрастного вещества выявленным очагом не отмечается. Дополнительные очагов накопления нет. Заключение: МР-картина одиночного очага в левой лобной доле, вероятно, демиелинизирующего характера. В сравнении со снимками от 10.01.2021 г. отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров очага и отсутствия накопления контрастного вещества (рис. 3).

Обсуждение

Наличие у пациентки бессимптомного крупного одиночного очага в головном мозге, выявленного на МРТ после перенесенной вирусной инфекции — COVID-19, обозначило проведение дополнительного диагностического поиска для дифференциальной диагностики между острым инфекционным энцефалитом, дебютом РС, КСБ, ОРЭМ и новообразованием головного мозга.

Диагноз РС является достоверным, если, в соответствии с критериями McDonald, доказана диссеминация процесса в пространстве и во времени. Наличие единственного фокуса в головном мозге не соответствует ни одному из указанных условий. Возможно, РИС, как случайная рентгенологическая находка, представляет собой бессимптомный дебют заболевания. В таком случае для окончательного подтверждения диагноза необходимо ждать новых эпизодов обострений или появления дополнительных очагов на МРТ, на что могут уйти месяцы или даже годы. Ускорить процесс может обнаружение олигоклональных полос в ЦСЖ, что в 95% случаев подтверждает наличие РС. Однако отсутствие ОАТ в ЦСЖ до конца не исключает наличие заболевания, поскольку они не всегда выявляются на ранних стадиях развития процесса и/или могут отсутствовать после проведения пульс-терапии глюкокортикоидами [1–3].

Интенсивное накопление контрастного вещества очагом, выявленным при проведении МРТ головного мозга, позволило предположить у пациентки наличие острого аутоиммунного воспаления, в связи с чем было принято решение о проведении пульс-терапии метилпреднизолоном.

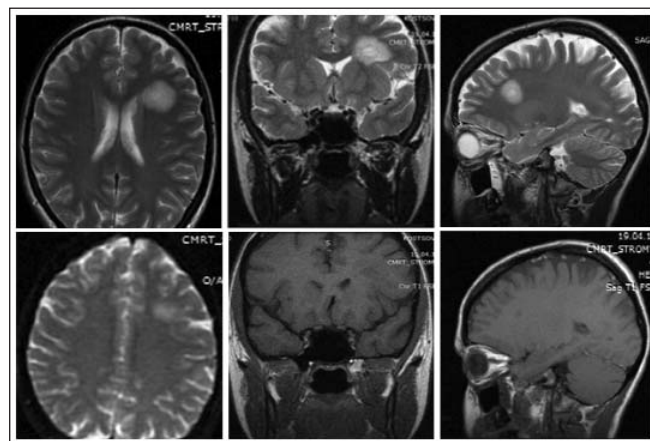


Рис. 3. Изображения, полученные при МРТ головного мозга пациентки С. с контрастным усилением (от 10.04.2021 г.)
Fig. 3. Contrast-enhanced MRI images of the brain (04/10/2021)

Данная тактика не только способствовала положительной динамике в виде закрытия ГЭБ и уменьшения площади поражения, но и облегчила диагностический поиск.

ОРЭМ чаще является монофазным процессом с острым или подострым течением, зачастую спровоцированным вирусной инфекцией. При этом в ЦСЖ в 2/3 случаев отмечаются лимфоцитарный плеоцитоз и повышение уровня белка. В клинической картине помимо неврологической симптоматики наблюдаются неспецифические симптомы, такие как головная боль, сонливость, апатия и другие признаки энцефалопатии. Кроме того, сам термин «рассеянный» предполагает наличие множества крупных, склонных к слиянию очагов в ЦНС, большинство из которых накапливают контрастное вещество [3, 4]. В случае монофокального поражения головного мозга можно думать о наличии острого воспалительного демиелинизирующего процесса с псевдотуморозным течением. До сих пор дискуссионным остается вопрос: является ли этот процесс самостоятельной нозологической единицей, либо это вариант ОРЭМ с единичным фокусом поражения, либо это дебют РС? J. Keres показал, что при данной патологии никаких дополнительных образований в ЦНС, кроме одиночного демиелинизирующего поражения головного мозга, может и не наблюдаться [5, 6]. В биопсийном материале определяются признаки острого демиелинизирующего процесса без глиозных и репаративных изменений, без признаков ремиелинизации. W. Scott в 2002 г. предложил выделить эту форму в отдельную группу первичных демиелинизирующих заболеваний, наряду с РС, и обозначил ее как «острый воспалительный демиелинизирующий процесс с псевдотуморозным течением» [7]. Использование глюкокортикоидной терапии может привести либо к полному регрессу патологических изменений, либо к последующей кистозно-глиозной трансформации очага [6–9]. Однако дальнейшие наблюдения за такими пациентами показали, что у каждого десятого из них со временем появлялись многоочаговые изменения на МРТ, характерные для РС [3, 6]. Наличие крупного активного очага демиелинизации, возникшего после перенесенной вирусной инфекции, определило направление диагностического поиска в плане ОРЭМ. Однако отсутствие у пациентки неврологической и общемозговой симптоматики, характерной для данной патологии, изменений в ЦСЖ (лимфоцитарный плеоцитоз и повышение уровня белка), а также множественных, склонных к слиянию очагов в ЦНС с симметричным паттерном расположения при исходном и повторно выполненном МРТ-исследовании позволило исключить диагноз ОРЭМ.

Инфекционный очаговый энцефалит может иметь сходную картину при нейровизуализации, однако при этом будут наблюдаться признаки текущей инфекции. Трудности возникают в случаях атипичного течения вирусных энцефалитов с постепенным развитием симптоматики и слабовыраженными проявлениями заболевания. Диагноз инфекционного энцефалита подтверждается наличием цитоза и клеточно-белковой диссоциации в ЦСЖ, обнаружением РНК или ДНК вируса при ПЦР-диагностике, выявлением специфических антител в сыворотке крови [10]. Отсутствие признаков текущей инфекции (повышения температуры тела, общемозговой, неврологической и инфекционной симптоматики, воспалительных изменений в периферической крови и в ликворе), положительная МРТ-динамика на фоне

глюкокортикоидной терапии позволили исключить у пациентки наличие инфекционного (вирусного) энцефалита.

КСБ морфологически характеризуется концентрическими участками демиелинизации, перемежающимися с относительно сохранными участками миелина. В настоящее время это заболевание принято считать РС с атипичным течением. КСБ — редкое заболевание, чаще встречающееся в странах Дальневосточной Азии и представляющее собой острейший процесс со злокачественным течением, при котором, как показали недавние исследования, все концентрические круги поражения формируются одновременно. На МРТ выявляются фокусы со специфичной слоистой структурой, напоминающие «годовые кольца» на спиле дерева или луковицу с чередующимися участками частичной и полной демиелинизации. Перифокальный отек вокруг очагов может вызывать масс-эффект прилежащих структур. Клинические проявления развиваются остро, проявляются признаками энцефалопатии, гипертензионного синдрома, очаговой неврологической симптоматикой, быстро прогрессируют и в большинстве случаев заканчиваются летально. В ЦСЖ выявляются лимфоцитарный плеоцитоз и повышенное содержание белка. Олигоклеточные полосы в ЦСЖ могут появляться, но значительно реже, чем при типичной форме РС [3, 11, 12]. Диагноз КСБ в представленном случае опровергнут отсутствием прогрессирующей неврологической симптоматики и положительной динамикой со стороны очага после пульс-терапии метилпреднизолоном.

При глиальной опухоли ЦНС изменения на МРТ зачастую также проявляются фокальным поражением вещества головного мозга с признаками нарушения целостности ГЭБ и внешне напоминают острый воспалительный демиелинизирующий псевдотуморозный очаг. Однако перифокальный отек с масс-эффектом по отношению к прилежащим структурам, наблюдающийся при новообразовании, обычно более выражен, чем при демиелинизирующих процессах. Полушарная опухоль крупных размеров приводит к значительному смещению срединных структур головного мозга, что реже наблюдается при аутоиммунных поражениях. Дифференциальная диагностика в этом случае предполагает проведение дополнительных нейровизуализационных и лабораторно-инструментальных обследований: исследования ЦСЖ, определения типа синтеза ОАТ, ПЭТ с метионином, стереотаксической биопсии. Наличие демиелинизации при относительной сохранности аксонов — обязательное условие постановки диагноза демиелинизирующего заболевания, являющееся определяющим в плане диагностики. Проведение глюкокортикоидной пульс-терапии способствует закрытию ГЭБ при демиелинизирующих процессах, при опухолевом же поражении очаг будет продолжать накапливать контрастное вещество [7]. Данные ПЭТ (отсутствие признаков патологического гиперметаболизма в очаге) и динамический МРТ-контроль, выявивший положительную динамику (закрытие ГЭБ), позволили исключить у пациентки наличие опухолевого процесса головного мозга.

Заключение

В представленном случае у пациентки диагностирована острая псевдотуморозная воспалительная демиелинизация, развившаяся через несколько недель после перенесен-

ного вирусного заболевания — COVID-19. Динамическое наблюдение, проведение дополнительных обследований, повторная МРТ-диагностика и положительная динамика после курса глюкокортикоидной терапии позволили исключить наличие острого инфекционного (вирусного) энцефалита, опухоли головного мозга, КСБ и ОРЭМ. Возможно, данный эпизод явился бессимптомным дебютом РС. Согласно данным исследований, проведенных J. Keres

[5], у каждого десятого пациента с одиночным фокусом демиелинизации со временем появляются изменения на МРТ, характерные для РС. Отсутствие олигоклональных полос в ликворе при дебюте РС не исключает наличия данного заболевания. Для окончательного диагноза рекомендовано динамическое МРТ-исследование головного мозга с контрастным усилением через 3–6 мес и повторное исследование типа синтеза ОАТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойко АН, Быков ОВ, Сиверцева СА. Рассеянный склероз у детей и подростков. Клиника, диагностика и лечение. Москва: МИА; 2016. С. 113–20. [Boiko AN, Bykov OV, Sivertseva SA. *Rasseyannyi skleroz u detey i podrostkov. Klinika, diagnostika i lecheniye* [Multiple sclerosis in children and adolescents. Clinic, diagnosis and treatment]. Moscow: MIA; 2016. P. 113–20 (In Russ.)].
2. Шмидт ТЕ, Яхно НН. Рассеянный склероз. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 267 с. [Shmidt TE, Yakhno NN. *Rasseyannyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 267 p. (In Russ.)].
3. Гусев ЕИ, Завалишина ИА, Бойко АН, редакторы. Рассеянный склероз. Клиническое руководство. Москва: Реал Тайм; 2011. С. 219–77. [Guseva EI, Zavalishin IA, Boiko AN, editors. *Rasseyannyi skleroz. Klinicheskoe rukovodstvo* [Multiple sclerosis. Clinical guidelines]. Moscow: Real Taim; 2011. P. 219–77 (In Russ.)].
4. Завалишин ИА, Пирадов МА, Бойко АН и др., редакторы. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Клиническое руководство. Москва; 2014. Т. 1. С. 16–29. [Zavalishin IA, Piradov MA, Boiko AN, et al., editors. *Autoimmunnyye zabolevaniya v nevrologii. Klinicheskoye rukovodstvo* [Autoimmune diseases in neurology. Clinical guidelines]. Moscow; 2014. Vol. 1. P. 16–29 (In Russ.)].
5. Keres JJ. Large focal tumor like demyelination lesion of the brain: intermediate entity between multiple sclerosis and disseminated encephalomyelitis? A study of 31 patients. *Ann Neurol*. 1993 Jan;33(1):18–27. doi: 10.1002/ana.410330105
6. Бембеева РЦ, Серков СВ, Пронин ИН, Коршунов АГ. Случай острого воспалительного демиелинизирующего процесса с псевдотуморозным течением. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2007;(2/1):63–7. [Bembeyeva RTs, Serkov SV, Pronin IN, Korshunov AG. A case of an acute inflammatory demyelinating process with a pseudotumorous course. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2007;(2/1):63–7 (In Russ.)].
7. Scott W. Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine: Atlas. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
8. Панова ИН, Степанова ИН. Рассеянный склероз. Объединенная больница ЛСО, Москва. *Лечащий врач*. 1999;(4):3–5. [Panova IN, Stepanova IN. Multiple sclerosis. Combined hospital, LSO, Moscow. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*. 1999;(4):3–5 (In Russ.)].
9. Paley RJ, Persing JA, Doctor A, et al. Multiple sclerosis and brain tumor: a diagnostic challenge. *J Emerg Med*. May-Jun 1989;7(3):241–4. doi: 10.1016/0736-4679(89)90353-3
10. Скрипченко НВ, Иванова ГП, Алексеева ЛА, Говорова ЛВ. Критерии диагностики неблагоприятного прогноза при лейкоэнцефалитах у детей: новая медицинская технология. В кн.: Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей: Сборник научных трудов. Санкт-Петербург; 2011. Т. 1. С. 5–29. [Skrichenko NV, Ivanova GP, Alekseyeva LA, Govorova LV. Criteria for the diagnosis of an unfavorable prognosis in leukoencephalitis in children: a new medical technology. In: *Sovremennyye podkhody k diagnostike, terapii i profilaktike infektsionnykh zabolevaniy u detey: Sbornik nauchnykh trudov* [Modern approaches to the diagnosis, therapy and prevention of infectious diseases in children: Collection of scientific papers]. St. Petersburg; 2011. Vol. 1. P. 5–29 (In Russ.)].
11. Брюхов ВВ, Куликова СН, Кротенкова ИА и др. МРТ в диагностике рассеянного склероза. *Медицинская визуализация*. 2014;(2):10–21. [Bryukhov VV, Kulikova SN, Krotchenkova IA, et al. MRI in the diagnosis of multiple sclerosis. *Meditinskaya vizualizatsiya*. 2014;(2):10–21 (In Russ.)].
12. Белова ЮА, Якушина ТИ, Рудакова ИГ. Псевдотуморозная форма рассеянного склероза с симптоматическими судорожными приступами (клиническое наблюдение). *Русский журнал детской неврологии*. 2015;10(4):55–60. [Belova YuA, Yakushina TI, Rudakova IG. Pseudotumorous form of multiple sclerosis with symptomatic seizures (clinical observation). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii*. 2015;10(4):55–60 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

5.07.2021/20.08.2021/22.08.2021

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.

Якушина Т.И. <https://orcid.org/0000-0002-2245-039X>

Якушин Д.М. <https://orcid.org/0000-0001-9540-1859>

Штанг И.О. <https://orcid.org/0000-0003-0355-9443>

Влияние фактора Виллебранда на общие патофизиологические механизмы цереброваскулярной патологии и рассеянного склероза

Кольцов И.А.^{1,2}, Мартынов М.Ю.^{1,2}, Ясаманова А.Н.¹, Шукин И.А.^{1,2}, Фидлер М.С.¹, Бойко А.Н.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет

им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²отдел нейроиммунологии

ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва;

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

Эндотелиальная дисфункция — универсальный патологический механизм, лежащий в основе или вносящий вклад в развитие/прогрессирование множества заболеваний, включая цереброваскулярные болезни и рассеянный склероз. Фактор Виллебранда — мультимерный гликопротеин, который синтезируется клетками эндотелия и мегакариocyтами и участвует в целом спектре физиологических и патологических процессов, в частности в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном гемостазе, а также регулирует секрецию и транспортировку множества веществ, оказывает провоспалительный эффект, модулирует ангиогенез и митогенную активность гладкой мускулатуры сосудов, влияет на течение атеросклероза. В настоящем обзоре рассматриваются особенности образования, выделения, регуляции активности фактора Виллебранда во взаимосвязи с эндотелиальной дисфункцией и другими общими механизмами, играющими важную роль в повреждении вещества головного мозга при цереброваскулярной патологии и рассеянном склерозе.

Ключевые слова: фактор Виллебранда; эндотелиальная дисфункция; цереброваскулярные заболевания; инсульт; рассеянный склероз.

Контакты: Иван Алексеевич Кольцов; i-koltsov@mail.ru

Для ссылки: Кольцов ИА, Мартынов МЮ, Ясаманова АН и др. Влияние фактора Виллебранда на общие патофизиологические механизмы цереброваскулярной патологии и рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(Прил. 1):62–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-62-68

Influence of von Willebrand factor on common pathophysiological mechanisms of cerebrovascular diseases and multiple sclerosis

Koltsov I.A.^{1,2}, Martynov M.Yu.^{1,2}, Yasamanova A.N.¹, Shchukin I.A.^{1,2}, Fidler M.S.¹, Boyko A.N.^{1,2}

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

²Department of Neuroimmunology, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow

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

Endothelial dysfunction is a universal pathological mechanism underlying or contributing to the development/progression of many diseases, including cerebrovascular disease and multiple sclerosis. Von Willebrand factor is a multimeric glycoprotein synthesized by endothelial cells and megakaryocytes that participates in a range of physiological and pathological processes, including primary hemostasis and coagulation. It also regulates secretion and transport of a variety of molecules, exerts a proinflammatory effect, modulates angiogenesis and smooth muscle mitotic activity, influences atherogenesis. In this review, we discuss the synthesis, secretion, and regulation of the von Willebrand factor within the context of endothelial dysfunction and other common mechanisms that play a significant role in brain tissue damage in cerebrovascular diseases and multiple sclerosis.

Keywords: von Willebrand factor; endothelial dysfunction; cerebrovascular diseases; stroke; multiple sclerosis.

Contact: Ivan Alekseevich Koltsov; i-koltsov@mail.ru

For reference: Koltsov IA, Martynov MYu, Yasamanova AN, et al. Influence of von Willebrand factor on common pathophysiological mechanisms of cerebrovascular diseases and multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(Suppl. 1):62–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-62-68

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) — универсальный патологический механизм, лежащий в основе или вносящий вклад в развитие/прогрессирование множества заболеваний, включая цереброваскулярные болезни [1–3] и рассеянный склероз (РС) [4]. Одним из важных компонентов системы гемостаза и плазмы крови является фактор Виллебранда (ФВ), который взаимодействует с сосудистой стенкой, участвует в процессах тромбообразования, регулирует сек-

рецию и транспортировку целого ряда соединений, влияет на воспаление, апоптоз, ангиогенез и атерогенез [5, 6]. Изменение его активности даже в пределах верхних и нижних границ нормальных значений может влиять на риски тромбозов, кровотечений и иных осложнений при различных заболеваниях, а сам ФВ является эндотелий-специфическим маркером ЭД [7]. В настоящем обзоре рассматриваются особенности образования, выделения, регуляции

активности ФВ во взаимосвязи с ЭД и другими общими механизмами, играющими важную роль в повреждении вещества головного мозга при цереброваскулярной патологии и РС.

Синтез, секреция и регуляция активности ФВ

ФВ — мультимерный гликопротеин, который синтезируется клетками эндотелия и мегакариоцитами [6]. В эндотелиоцитах ФВ содержится в тельцах Вейбеля—Паладе [8]. Большая часть синтезируемого эндотелиоцитами ФВ непрерывно секретируется в кровотоки и не обладает высокой активностью [6]. При стимуляции эндотелия тельца Вейбеля—Паладе сливаются в крупные гранулы, где происходит образование высокотромбогенного высокомолекулярного ФВ (ВМФВ), после чего происходит экзоцитоз этих гранул [9]. В мегакариоцитах синтезируется только ВМФВ, который совместно с молекулами адгезии, митогенами, некоторыми факторами свертывания, ингибиторами протеаз направляется в α -гранулы тромбоцитов [10, 11]. При активации тромбоцитов содержимое α -гранул попадает в плазму [12]. Поскольку секреция ФВ в значительной степени обеспечивается именно эндотелиоцитами, ФВ является одним из специфических биомаркеров ЭД [7].

В плазме существует несколько механизмов обратной связи, меняющих активность ФВ. Первым таким механизмом является воздействие гемодинамических параметров на конформацию ФВ. В участках сосудистой системы с высоким напряжением сдвига молекулы ФВ меняют форму: вытягиваются и становятся способны активно взаимодействовать с сосудистой стенкой и тромбоцитами [6]. Также от степени напряжения сдвига напрямую зависит и уровень секреции ФВ эндотелием [13]. Вторым механизмом регуляции является протеолитическое расщепление ФВ в плазме крови, укорачивающее его длину и ограничивающее его активность [14] за счет воздействия протеазы ADAMTS13 [15]. В физиологических условиях ADAMTS13 неактивна вследствие аутоингибирования, но при высоком напряжении сдвига происходит ее аллостерическая активация с последующим протеолизом ФВ [16, 17]. Взаимодействие ADAMTS13 с ФВ прямо зависит от таких немодифицируемых факторов, как группа крови, возраст, пол и расовая принадлежность, наибольшая активность ФВ наблюдается у пациентов с группами крови В и АВ [18]. Не менее значимым фактором, влияющим на активность ФВ, является возраст: уровень ФВ в плазме крови повышается на 1–2% каждый год [19], а активность ADAMTS13, напротив, с возрастом снижается [20]. Кроме того, активность ФВ в определенной степени связана с индексом массы тела, курением, артериальной гипертензией и сахарным диабетом [18].

Роль ФВ в гемостазе и его взаимодействие с сосудистой стенкой

ФВ является соединением, участвующим в сосудистотромбоцитарном и коагуляционном гемостазе, которое обеспечивает сохранение тонкого динамического равновесия между тромбозом и кровотечением. ФВ обеспечивает адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке и дальнейшее формирование тромбоцитарного тромба [21, 22]. Также ФВ нековалентно связывает VIII фактор свертывания, стабилизируя и защищая его от протеолиза, а также ограничивает его тромбогенный потенциал за счет ингибирования взаи-

модействия с IX фактором свертывания [22], т. е. ФВ обеспечивает транспортировку VIII фактора свертывания непосредственно к месту повреждения сосудистой стенки [23].

Особой формой компонентов крови являются микрочастицы, участвующие в том числе в процессах активации эндотелия, тромбообразования, воспаления и способные связываться с коллагеном I типа, фибриногеном и ФВ [24]. Имеются данные, что прикрепление тромбоцитов к ФВ может приводить к формированию тромбоцитарных микрочастиц [25]. Описывается потенциальная связь повышенной концентрации тромбоцитарных микрочастиц с тяжестью состояния при ишемическом (ИИ) и геморрагическом (ГИ) инсульте [26, 27], различных формах РС и клинически изолированном синдроме [28]. Кроме того, на поверхности эндотелиальных CD62E⁺ микрочастиц, обладающих проагрегантными и прокоагулянтными свойствами и выделяющихся при активации эндотелия, обнаруживаются молекулы ВМФВ, за счет которых агрегаты таких микрочастиц становятся резистентными к диссоциации [29].

Значимой особенностью ФВ является его опосредованное влияние на сосудистую стенку. Вместе с ФВ из телец Вейбеля—Паладе секретируется ангиопоэтин-2, участвующий в ремоделировании сосудов [30]; кроме того, молекулы ФВ способны связываться с этим соединением [5, 22]. Снижение синтеза ФВ или его концентрации в плазме приводит к усилению миграции и пролиферации эндотелиоцитов, повышению плотности капиллярной сети и повышению секреции ангиопоэтина-2; также известно, что у пациентов с болезнью Виллебранда чаще встречается ангиодисплазия [22, 31]. Ингибирование в эксперименте сигнального пути ангиопоэтина-2 приводило к уменьшению миграции лейкоцитов в центральную нервную систему [32], это может косвенно свидетельствовать о том, что в некоторых случаях низкая активность ФВ, приводящая к дестабилизации эндотелиальной выстилки сосудов, может быть опосредованно связана с воспалением. Влияние ФВ на сосудистую стенку не исчерпывается ограничением ангиогенного потенциала эндотелиоцитов: он способен самостоятельно проникать внутрь сосудистой стенки как в местах ее повреждения, так и в областях с интактным эндотелием и усиливать пролиферацию гладких миоцитов, вызывая утолщение комплекса интима—медиа [33, 34]. Некоторые исследователи связывают ФВ-зависимую пролиферацию миоцитов с возникновением синдрома CADASIL [5, 22].

Взаимосвязь ФВ с воспалением и окислительным стрессом

Такие патофизиологические механизмы, как нейровоспаление и окислительный стресс, являются важными звеньями патогенеза цереброваскулярной патологии и демиелинизирующих заболеваний, включая РС. Р-селектин, участвующий в прикреплении лейкоцитов к эндотелию, содержится в α -гранулах тромбоцитов и тельцах Вейбеля—Паладе, в которые он направляется в процессе внутриклеточной сортировки благодаря взаимодействию с ФВ [35]. При дефиците ФВ экспрессия Р-селектина на поверхности эндотелия становится недостаточной, что приводит к дефекту адгезии лейкоцитов и ограничению воспалительного ответа [36]. Возможно, ФВ также напрямую участвует в адгезии и экстравазации лейкоцитов [37]. Дополнительное влияние на этот механизм оказывает ADAMTS13: при сниже-

нии ее концентрации в плазме крови или уменьшении ее протеолитической активности отмечается повышение ФВ-опосредованной адгезии лейкоцитов в моделях ИИ [5, 38]. Кроме того, сегментоядерные нейтрофилы и моноциты способны прикрепляться к ФВ так же эффективно, как и к фибриногену [39]. Нейтрофильные внеклеточные ловушки, образуемые нейтрофилами в процессе нетоза под воздействием множества соединений, в том числе свободных радикалов кислорода и интерлейкина 8 (ИЛ8), также способны связываться с ФВ [40] и ингибировать функцию ADAMTS13 [37].

Внутриклеточная сортировка ИЛ8 (фактора хемотаксиса нейтрофилов), выделяемого эндотелием из телец Вейбеля–Паладе [41], напрямую регулируется внутриклеточным ФВ [42], а сам ИЛ8 вызывает секрецию ВМФВ клетками эндотелия [43]. Аналогичным образом секрецию ВМФВ вызывает и фактор некроза опухоли α [43]. В небольших количествах в тельцах Вейбеля–Паладе также определяется ИЛ6, препятствующий ADAMTS13-опосредованному протеолизу ВМФВ и в комплексе с растворимым рецептором ИЛ6 стимулирующий секрецию ВМФВ эндотелием [43, 44].

Другой причиной воспалительной реакции в веществе головного мозга является активация системы комплемента. В связи с этим важным патогенетическим механизмом является взаимодействие ее компонентов с ФВ [45]. Компоненты альтернативного пути системы комплемента способны прикрепляться к нитям ВМФВ и, вероятно, активироваться на них [46]. Фактор Н системы комплемента усиливает протеолиз ФВ посредством ADAMTS13 [47], а ФВ плазмы способен выступать в качестве кофактора для фактора I, расщепляющего и инактивирующего комплекс C3b [48]. В ряде исследований была показана роль активации системы комплемента в патогенезе нейровоспаления при ИИ, ГИ [45], РС [49], церебрального вазоспазма при субарахноидальном кровоизлиянии [45].

Окислительный стресс, также являющийся одним из ключевых механизмов вторичного повреждения вещества головного мозга, может нарушать регуляцию активности ФВ. Супероксид-анион, нарушающий ауторегуляцию мозгового кровотока [50], и тромбин, оказывающий нейротоксическое воздействие [51], вызывают Ca^{2+} -зависимый экзоцитоз ФВ, сопровождающийся увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [41].

ФВ как фактор риска острой и хронической сосудистой патологии

Влияние ФВ на риск возникновения cerebrovascularной и сердечно-сосудистой патологии было изучено в нескольких крупных многоцентровых наблюдательных исследованиях. Была показана роль повышения активности ФВ как фактора риска впервые возникшего и повторного ИИ, инфаркта миокарда [1–3]. У участников Роттердамского исследования, имевших сниженный уровень ADAMTS13 или повышенный уровень ФВ, наблюдался более высокий риск летального исхода вследствие острой cerebrovascularной или сердечно-сосудистой патологии [52–54].

Изменение активности ФВ в динамике наблюдается при формировании и прогрессировании отдельных факторов риска ИИ и ГИ. Хроническое повышение систолического и диастолического артериального давления усиливает

повреждение эндотелия и приводит к повышению активности ФВ и усилению ЭД [55, 56].

В субанализе данных 3799 пациентов Фрамингемского исследования, страдавших сахарным диабетом 2-го типа, изучалась связь концентрации ФВ в плазме крови с риском развития сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца, в том числе стенокардии напряжения и инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта и перемежающейся хромоты) [57]. Период наблюдения за пациентами составил 11 лет. Было выявлено, что более высокая концентрация ФВ при сахарном диабете 2-го типа связана с формированием ЭД и развитием сосудистых заболеваний, при этом взаимосвязь оставалась статистически значимой при коррекции моделей по демографическим характеристикам, сосудистым факторам риска и принимаемым препаратам.

У животных с дефицитом ФВ (в том числе у свиней с болезнью Виллебранда, у инбредной линии мышей RIIS/J с болезнью Виллебранда 1-го типа и мышей линии C57BL/6J с выключенным геном ФВ) атеросклеротическое поражение артериального русла происходит в меньшей степени в сравнении со здоровыми животными [58], а дефицит ADAMTS13 приводит не только к увеличению уровня ФВ, но и к усилению атеросклеротического поражения [59]. У пациентов с повышенным уровнем ФВ отмечается более выраженное атеросклеротическое поражение дуги аорты и сонных артерий [60]. В норме высокое физиологическое напряжение сдвига оказывает на сосудистую стенку атеропротекторный эффект. В областях, наиболее подверженных атеросклеротическому поражению из-за более низкого напряжения сдвига, эндотелиоциты теряют вытянутую форму [61], вследствие чего уменьшается экспрессия атеропротекторного фактора транскрипции KLF2, который в том числе ограничивает длину секретируемого ФВ и уменьшает содержание в тельцах Вейбеля–Паладе дестабилизирующих эндотелий соединений, включая ангиопоэтин-2 и провоспалительные агенты [62, 63]. Предполагаемый механизм участия ФВ в атеросклерозе заключается в постепенном ФВ-опосредованном усилении инфильтрации макрофагами атеросклеротических бляшек [59], а также в стимулировании пролиферации гладких миоцитов с гиперплазией интимы [33].

При фибрилляции предсердий отмечается повышение концентрации ФВ в плазме [64]. Увеличение активности ФВ у таких пациентов связано как с наличием других факторов риска и совокупным риском развития ишемического инсульта [65], так и со степенью выраженности ЭД; при этом наличие ЭД не зависит от формы фибрилляции предсердий, а лечение варфарином при неклапанной форме фибрилляции не уменьшало у больных активность ФВ [66]. Показано, что активность ФВ коррелирует с риском развития кардиоэмболического инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc [67].

Роль ФВ в остром и отдаленном периодах инсульта

При ИИ и ГИ наблюдается тенденция к увеличению активности ФВ в остром периоде заболевания [68], отмечается взаимосвязь между повышенной концентрацией ФВ и неблагоприятным исходом [69]. В остром периоде ИИ повышение уровня ФВ, как в сочетании с повышением уров-

ня VIII фактора свертывания, так и изолированно, было связано с возникновением более неблагоприятных исходов заболевания [70]. В исследованиях с учетом патогенетических подтипов ИИ было показано, что активность ФВ при лакунарном ИИ повышается в меньшей степени, чем при атеротромботическом или кардиоэмболическом ИИ [71–73]. Предполагается, что наряду с размерами очага и соматическими осложнениями вклад в тяжесть состояния при ИИ может вносить взаимодействие ФВ с коллагеном и гликопротеином GpIb α : у мышей с дефицитом ФВ размер ишемического очага при экспериментальном ИИ был на треть меньше, чем в контрольной группе, в очаге ИИ отмечалось меньшее количество фибрина, оказывающего нейротоксическое действие, а экспериментальное ингибирование взаимодействия GpIb α и ФВ защищало вещество головного мозга от фокальной ишемии, не увеличивая частоту геморагических трансформаций [74]. Напротив, животные с дефицитом ADAMTS13 были более подвержены повреждению головного мозга в моделях ИИ [74]. При наблюдении в динамике за пациентами, перенесшими ИИ или транзиторную ишемическую атаку, было отмечено, что в течение первой недели заболевания выявляется падение уровня ADAMTS13 в сочетании с увеличением уровня ФВ, а к концу первого месяца отмечается частичное восстановление нормальных показателей активности этих двух соединений [75]. Кроме того, было показано, что дефицит ADAMTS13 у детей (в том числе связанный с наличием редких однонуклеотидных полиморфизмов rs2285489 и rs28793911 гена *ADAMTS13*) не только связан с тромботической тромбоцитопенической пурпурой, но и является фактором риска возникновения ИИ и субарахноидального кровоизлияния в педиатрической практике [76, 77].

В экспериментальных и клинических исследованиях ГИ также отмечалось повышение активности ФВ [78, 79]. Введение экзогенного ФВ при экспериментальном ГИ приводило к усилению нейровоспаления, увеличению проницаемости ГЭБ, нарастанию перифокального отека [79]. У пациентов в остром периоде полушарного ГИ, возникшего на фоне артериальной гипертензии, отмечалась корреляция между повышением активности ФВ и неблагоприятным исходом заболевания [80]. При этом повышенная активность ФВ и ЭД сохранялись даже к концу первого года после ГИ. Оценка уровня ФВ нашла свое применение и при субарахноидальном кровоизлиянии, при котором отмечалось повышение активности ФВ, коррелировавшее с выраженностью отсроченного ишемического повреждения [81]. Кроме того, ФВ в сочетании с другими биомаркерами может служить предиктором церебрального вазоспазма [82].

Взаимосвязь ФВ и РС

В ранней работе G. Giovannoni и соавт. [83] изначально не была найдена взаимосвязь между системной концентрацией ФВ и клиническим обострением или активностью РС по данным МРТ. При этом авторы отметили, что уровень ФВ был несколько более высоким при вторично-прогрессирующем течении РС по сравнению с другими подгруппами пациентов, хотя различия не были статистически значимыми.

В настоящее время, напротив, усиление ЭД при РС, включая повышение концентрации ФВ, рассматривается как один из важных элементов патогенеза обострения РС

[4]. Так, на модели РС у мышей (экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите) была показана роль ФВ и телец Вейбеля–Паладе как фактора, усиливающего проницаемость ГЭБ [84]. У пациентов, которые не получали препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), или же принимали ПИТРС в течение короткого срока, содержание ФВ в крови было выше, чем у пациентов, которые получали терапию ПИТРС более 1 года. Это потенциально позволяет использовать оценку активности ФВ в качестве непрямого маркера эффективности патогенетической терапии РС [85]. Кроме того, при обострении РС по сравнению с ремиссией отмечается повышение содержания CD62E⁺ эндотелиальных микрочастиц, несущих на своей поверхности нити ВМФВ, что потенциально позволяет применять данную субпопуляцию эндотелиальных микрочастиц при верификации обострения заболевания [86].

При экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите было отмечено угнетение активности ADAMTS13 и значительное увеличение концентрации ВМФВ в плазме крови, а введение ADAMTS13 приводило не только к ограничению активности ФВ, но и к уменьшению проницаемости ГЭБ, уменьшению инфильтрации спинного мозга Т-лимфоцитами, нейтрофилами и моноцитами, формированию очагов демиелинизации меньшего объема с менее тяжелой клинической симптоматикой по сравнению с контрольной группой [87]. В работе N. Ziliotto и соавт. [88] были изучены данные 138 больных различными формами РС (из них 85 — с ремиттирующе-рецидивирующим РС) и 42 условно здоровых подобранных по полу и возрасту добровольцев. Было показано, что системная концентрация ADAMTS13 у больных РС была ниже, чем в группе контроля. Кроме того, у больных РС, имевших церебральные микрокровоизлияния, концентрация ADAMTS13 также была ниже, чем у больных РС без церебральных микрокровоизлияний. Уровень ADAMTS13 в группе контроля с наличием церебральных микрокровоизлияний связан не был.

Заключение

ФВ напрямую и косвенно участвует в широком спектре физиологических и патологических процессов, в частности, в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном гемостазе, а также регулирует секрецию и транспортировку множества веществ, оказывает провоспалительный эффект, модулирует ангиогенез и митогенную активность гладкой мускулатуры сосудов, влияет на течение атеросклероза. Его секреция зависит от функционирования как эндотелиоцитов и мегакариоцитов, так и соединений, секретлируемых клетками различных органов и тканей. Его активность в плазме крови регулируется комплексом сбалансированных взаимодействий, в которых участвуют гемодинамические параметры крови, протеолитические ферменты и некоторые лиганды ФВ. В исследованиях, проводившихся как в лабораторных, так и в клинических условиях, была показана роль ФВ как соединения, являющегося клинически значимым при цереброваскулярной патологии и РС. Как при РС, так и при сосудистых заболеваниях головного мозга в большинстве случаев отмечаются сходные изменения в системе «ФВ — ADAMTS13». Кроме того, в некоторых случаях не только высокая, но и низкая активность ФВ может оказывать отрицательное влияние на течение заболевания.

Однако до сих пор нет общепринятой точки зрения на роль ФВ в этих заболеваниях. Некоторые исследователи придерживаются мнения, что ФВ является лишь клинически значимым биомаркером ЭД, по уровню активности которого можно косвенно судить о тяжести состояния паци-

ентов, другие считают, что его можно использовать в качестве терапевтической мишени. В настоящее время продолжается активное изучение ФВ, открываются новые аспекты его взаимодействий с рецепторами и белками, и его важность для практической медицины будет уточняться.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, et al. Fibrin D-Dimer, Tissue-Type Plasminogen Activator, von Willebrand Factor, and Risk of Incident Stroke in Older Men. *Stroke*. 2012;43(5):1206-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.636373
2. Williams SR, Hsu F-C, Keene KL, et al. Genetic Drivers of von Willebrand Factor Levels in an Ischemic Stroke Population and Association With Risk for Recurrent Stroke. *Stroke*. 2017;48(6):1444-50. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015677
3. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, et al. Relative value of inflammatory, hemostatic, and rheological factors for incident myocardial infarction and stroke — The Edinburgh Artery Study. *Circulation*. 2007;115(16):2119-27. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635029
4. Dubchenko E, Ivanov A, Spirina N, et al. Hyperhomocysteinemia and Endothelial Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Brain Sci*. 2020;10(9):E637. doi: 10.3390/brain-sci10090637
5. Lenting PJ, Casari C, Christophe OD, Denis CV. Von Willebrand factor: the old, the new and the unknown. *J Thromb Haemost*. 2012;10(12):2428-37. doi: 10.1111/jth.12008
6. Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem*. 1998;67:395-424. doi: 10.1146/annurev.biochem.67.1.395
7. Vischer UM. Von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost*. 2006;4(6):1186-93. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01949.x
8. Wagner D, Olmsted J, Marder V. Immunolocalization of Von-Willebrand Protein in Weibel-Palade Bodies of Human-Endothelial Cells. *J Cell Biol*. 1982;95(1):355-60. doi: 10.1083/jcb.95.1.355
9. Romani de Wit T, Rondaij MG, Hordijk PL, et al. Real-time imaging of the dynamics and secretory behavior of Weibel-Palade bodies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(5):755-61. doi: 10.1161/01.ATV.0000069847.72001.E8
10. Harrison P, Cramer E. Platelet Alpha-Granules. *Blood Rev*. 1993;7(1):52-62. doi: 10.1016/0268-960X(93)90024-X
11. Veljkovic DK, Cramer EM, Alimardani G, et al. Studies of alpha-granule proteins in cultured human megakaryocytes. *Thromb Haemost*. 2003;90(5):844-52. doi: 10.1160/TH03-02-0125
12. Lenting PJ, Christophe OD, Denis CV. Von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood*. 2015;125(13):2019-28. doi: 10.1182/blood-2014-06-528406
13. Galbusera M, Zoja C, Donadelli R, et al. Fluid shear stress modulates von Willebrand factor release from human vascular endothelium. *Blood*. 1997;90(4):1558-64.
14. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008;112(1):11-8. doi: 10.1182/blood-2008-02-078170
15. Zhou WH, Inada M, Lee TP, et al. ADAMTS13 is expressed in hepatic stellate cells. *Lab Invest*. 2005;85(6):780-8. doi: 10.1038/labinvest.3700275
16. Feys HB, Anderson PJ, Vanhoorelbeke K, et al. Multi-step binding of ADAMTS-13 to von Willebrand factor. *J Thromb Haemost*. 2009;7(12):2088-95. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03620.x
17. Muia J, Zhu J, Gupta G, et al. Allosteric activation of ADAMTS13 by von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(52):18584-9. doi: 10.1073/pnas.1413282112
18. Song J, Chen F, Campos M, et al. Quantitative Influence of ABO Blood Groups on Factor VIII and Its Ratio to von Willebrand Factor, Novel Observations from an ARIC Study of 11,673 Subjects. *Plos One*. 2015;10(8):e0132626. doi: 10.1371/journal.pone.0132626
19. Konkle BA. Von Willebrand Factor and Aging. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(6):640-4. doi: 10.1055/s-0034-1389079
20. Kokame K, Sakata T, Kokubo Y, Miyata T. Von Willebrand factor-to-ADAMTS13 ratio increases with age in a Japanese population. *J Thromb Haemost*. 2011;9(7):1426-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04333.x
21. Inoue O, Suzuki-Inoue K, Ozaki Y. Redundant mechanism of platelet adhesion to laminin and collagen under flow — Involvement of von Willebrand factor and glycoprotein Ib-IX-V. *J Biol Chem*. 2008;283(24):16279-82. doi: 10.1074/jbc.C700241200
22. Rauch A, Wöhner N, Christophe OD, et al. On the Versatility of von Willebrand Factor. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1):e2013046. doi: 10.4084/MJHID.2013.046
23. Bendetowicz AV, Wise RJ, Gilbert GE. Collagen-bound von Willebrand factor has reduced affinity for factor VIII. *J Biol Chem*. 1999;274(18):12300-7. doi: 10.1074/jbc.274.18.12300
24. Keuren JFW, Magdeleyns EJP, Bennaghmouch A, et al. Microparticles adhere to collagen type I, fibrinogen, von Willebrand factor and surface immobilised platelets at physiological shear rates. *Br J Haematol*. 2007;138(4):527-33. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06650.x
25. Reininger AJ. Platelet function under high shear conditions. *Hämostaseologie*. 2009;29(1):21-4. doi: 10.1055/s-0037-1616934
26. Chen Y, Xiao Y, Lin Z, et al. The Role of Circulating Platelets Microparticles and Platelet Parameters in Acute Ischemic Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(10):2313-20. doi: 10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2015.06.018
27. Huang M, Hu Y-Y, Dong X-Q. High concentrations of procoagulant microparticles in the cerebrospinal fluid and peripheral blood of patients with acute basal ganglia hemorrhage are associated with poor outcome. *Surg Neurol*. 2009;72(5):481-9. doi: 10.1016/j.surneu.2008.12.016
28. Marcos-Ramiro B, Oliva Nacarino P, Serrano-Pertierra E, et al. Microparticles in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: effect on endothelial barrier function. *BMC Neurosci*. 2014;15:110. doi: 10.1186/1471-2202-15-110
29. Jy W, Jimenez JJ, Mauro LM, et al. Endothelial microparticles induce formation of platelet aggregates via a von Willebrand factor/ristocetin dependent pathway, rendering them resistant to dissociation. *J Thromb Haemost*. 2005;3(6):1301-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01384.x
30. Scharpfenecker M, Fiedler U, Reiss Y, Augustin HG. The Tie-2 ligand angiopoietin-2 destabilizes quiescent endothelium through an internal autocrine loop mechanism. *J Cell Sci*. 2005;118(4):771-80. doi: 10.1242/jcs.01653
31. Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood*. 2011;117(3):1071-80. doi: 10.1182/blood-2010-01-264507
32. Li Z, Korhonen EA, Merlini A, et al. Angiopoietin-2 blockade ameliorates autoimmune neuroinflammation by inhibiting leukocyte recruitment into the CNS. *J Clin Invest*. 2020;130(4):1977-90. doi: 10.1172/JCI130308
33. Qin F, Impeduglia T, Schaffer P, Dardik H. Overexpression of von Willebrand factor is an independent risk factor for pathogenesis of intimal hyperplasia: Preliminary studies. *J Vasc Surg*. 2003;37(2):433-9. doi: 10.1067/mva.2003.63

34. Zhang X, Meng H, Blaivas M, et al. Von Willebrand Factor Permeates Small Vessels in CADASIL and Inhibits Smooth Muscle Gene Expression. *Transl Stroke Res*. 2012;3(1):138-45. doi: 10.1007/s12975-011-0112-2
35. Michaux G, Pullen TJ, Habichter SL, Cutler DF. P-selectin binds to the D'-D3 domains of von Willebrand factor in Weibel-Palade bodies. *Blood*. 2006;107(10):3922-4. doi: 10.1182/blood-2005-09-3635
36. Denis CV, Andre P, Saffaripour S, Wagner DD. Defect in regulated secretion of P-selectin affects leukocyte recruitment in von Willebrand factor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(7):4072-7. doi: 10.1073/pnas.061307098
37. Gragnano F, Sperlongano S, Golia E, et al. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:5620314. doi: 10.1155/2017/5620314
38. Khan MM, Motto DG, Lentz SR, Chauhan AK. ADAMTS13 reduces VWF-mediated acute inflammation following focal cerebral ischemia in mice. *J Thromb Haemost*. 2012;10(8):1665-71. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04822.x
39. Pendu R, Terraube V, Christophe OD, et al. P-selectin glycoprotein ligand 1 and beta 2-integrins cooperate in the adhesion of leukocytes to von Willebrand factor. *Blood*. 2006;108(12):3746-52. doi: 10.1182/blood-2006-03-010322
40. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(36):15880-5. doi: 10.1073/pnas.1005743107
41. Rondaij MG, Bierings R, Kragt A, et al. Dynamics and Plasticity of Weibel-Palade Bodies in Endothelial Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(5):1002-7. doi: 10.1161/01.ATV.0000209501.56852.6c
42. Bierings R, van den Biggelaar M, Kragt A, et al. Efficiency of von Willebrand factor-mediated targeting of interleukin-8 into Weibel-Palade bodies. *J Thromb Haemost*. 2007;5(12):2512-9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02768.x
43. Bernardo A, Ball C, Nolasco L, et al. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. *Blood*. 2004;104(1):100-6. doi: 10.1182/blood-2004-01-0107
44. Knipe L, Meli A, Hewlett L, et al. A revised model for the secretion of tPA and cytokines from cultured endothelial cells. *Blood*. 2010;116(12):2183-91. doi: 10.1182/blood-2010-03-276170
45. Arumugam TV, Woodruff TM, Lathia JD, et al. Neuroprotection in Stroke by Complement Inhibition and Immunoglobulin Therapy. *Neuroscience*. 2009;158(3):1074-89. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.07.015
46. Turner NA, Moake J. Assembly and Activation of Alternative Complement Components on Endothelial Cell-Anchored Ultra-Large Von Willebrand Factor Links Complement and Hemostasis-Thrombosis. *Plos One*. 2013;8(3):e59372. doi: 10.1371/journal.pone.0059372
47. Feng S, Liang X, Cruz MA, et al. The Interaction between Factor H and Von Willebrand Factor. *Plos One*. 2013;8(8):e73715. doi: 10.1371/journal.pone.0073715
48. Feng S, Liang X, Kroll MH, et al. Von Willebrand factor is a cofactor in complement regulation. *Blood*. 2015;125(6):1034-7. doi: 10.1182/blood-2014-06-585430
49. Ingram G, Hakobyan S, Robertson NP, Morgan BP. Complement in multiple sclerosis: its role in disease and potential as a biomarker. *Clin Exp Immunol*. 2009;155(2):128-39. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03830.x
50. Zagorac D, Yamaura K, Zhang C, et al. The effect of superoxide anion on autoregulation of cerebral blood flow. *Stroke*. 2005;36(12):2589-94. doi: 10.1161/01.STR.0000189997.84161.95
51. Chen B, Cheng Q, Yang K, Lyden PD. Thrombin Mediates Severe Neurovascular Injury During Ischemia. *Stroke*. 2010;41(10):2348-52. doi: 10.1161/STROKEA-HA.110.584920
52. Sonneveld MAH, Franco OH, Ikram MA, et al. Von Willebrand Factor, ADAMTS13, and the Risk of Mortality – The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(12):2446-51. doi: 10.1161/ATVBA-HA.116.308225
53. Wieberdink RG, van Schie MC, Koudstaal PJ, et al. High von Willebrand Factor Levels Increase the Risk of Stroke – The Rotterdam Study. *Stroke*. 2010;41(10):2151-6. doi: 10.1161/STROKEA-HA.110.586289
54. Sonneveld MAH, de Maat MPM, Portegies MLP, et al. Low ADAMTS13 activity is associated with an increased risk of ischemic stroke. *Blood*. 2015;126(25):2739-46. doi: 10.1182/blood-2015-05643338
55. Blann AD, Naqvi T, Waite M, McCollum CN. Von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 1993;7(2):107-11.
56. Brandes RP. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Hypertension*. 2014;64(5):924-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA.114.03575
57. Frankel DS, Meigs JB, Massaro JM, et al. Von Willebrand Factor, Type 2 Diabetes and Risk of Cardiovascular Disease: The Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2008;118(24):2533-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONA.108.792986
58. Van Galen KPM, Tuinenburg A, Smeets EM, Schutgens REG. Von Willebrand factor deficiency and atherosclerosis. *Blood Rev*. 2012;26(5):189-96. doi: 10.1016/j.blre.2012.05.002
59. Gandhi C, Ahmad A, Wilson KM, Chauhan AK. ADAMTS13 modulates atherosclerotic plaque progression in mice via a VWF-dependent mechanism. *J Thromb Haemost*. 2014;12(2):255-60. doi: 10.1111/jth.12456
60. Sonneveld MAH, van Dijk AC, van den Herik EG, et al. Relationship of Von Willebrand Factor with carotid artery and aortic arch calcification in ischemic stroke patients. *Atherosclerosis*. 2013;230(2):210-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.046
61. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *Jama-J Am Med Assoc*. 1999;282(21):2035-42. doi: 10.1001/jama.282.21.2035
62. Van Agtmaal EL, Bierings R, Dragt BS, et al. The Shear Stress-Induced Transcription Factor KLF2 Affects Dynamics and Angiopoietin-2 Content of Weibel-Palade Bodies. *Plos One*. 2012;7(6):e38399. doi: 10.1371/journal.pone.0038399
63. Van Thienen JV, Fledderus JO, Dekker RJ, et al. Shear stress sustains atheroprotective endothelial KLF2 expression more potently than statins through mRNA stabilization. *Cardiovasc Res*. 2006;72(2):231-40. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.07.008
64. Scridon A, Girerd N, Rugeri L, et al. Progressive endothelial damage revealed by multilevel von Willebrand factor plasma concentrations in atrial fibrillation patients. *Europace*. 2013;15(11):1562-6. doi: 10.1093/europace/eut121
65. Conway DSG, Pearce LA, Chin BSP, et al. Plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation – Relationship to stroke risk factors. *Circulation*. 2002;106(15):1962-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000033220.97592.9A
66. Cortes GM, Sandoval MEV, Martinez CAA, et al. Von Willebrand Factor plasma levels variability in nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2014;7(4):99-105. doi: 10.4022/jafib.1124
67. Rewiuk K, Grodzicki T. Correlations of C-reactive protein, von Willebrand factor, and carotid artery intima-media thickness with CHA2DS2-VASc in patients with acute atrial fibrillation. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(11):835-44. doi: 10.20452/pamw.3162
68. Kraft P, Drechsler C, Gunreben I, et al. Von Willebrand Factor Regulation in Patients with Acute and Chronic Cerebrovascular Disease: A Pilot, Case-Control Study. *Plos One*. 2014;9(6):e99851. doi: 10.1371/journal.pone.0099851
69. Lynch JR, Blessing R, White WD, et al. Novel diagnostic test for acute stroke. *Stroke*. 2004;35(1):57-63. doi: 10.1161/01.STR.0000105927.62344.4C

70. Samai A, Monlezun D, Shaban A, et al. Von Willebrand Factor Drives the Association Between Elevated Factor VIII and Poor Outcomes in Patients With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2014;45(9):2789-91. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006394
71. Hanson E, Jood K, Karlsson S, et al. Plasma levels of von Willebrand factor in the etiologic subtypes of ischemic stroke. *J Thromb Haemost*. 2011;9(2):275-81. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04134.x
72. Tobin WO, Kinsella JA, Kavanagh GF, et al. Profile of von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor propeptide in an overall TIA and ischaemic stroke population and amongst subtypes. *J Neurol Sci*. 2017;375:404-10. doi: 10.1016/j.jns.2017.02.045
73. Wiseman S, Marlborough F, Doubal F, et al. Blood Markers of Coagulation, Fibrinolysis, Endothelial Dysfunction and Inflammation in Lacunar Stroke versus Non-Lacunar Stroke and Non-Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37(1):64-75. doi: 10.1159/000356789
74. De Meyer SF, Stoll G, Wagner DD, Kleinschnitz C. Von Willebrand Factor an Emerging Target in Stroke Therapy. *Stroke*. 2012;43(2):599-606. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628867
75. McCabe DJH, Murphy SJX, Starke R, et al. Relationship between ADAMTS13 activity, von Willebrand factor antigen levels and platelet function in the early and late phases after TIA or ischaemic stroke. *J Neurol Sci*. 2015;348(1-2):35-40. doi: 10.1016/j.jns.2014.10.035
76. Lambers M, Goldenberg NA, Kenet G, et al. Role of Reduced ADAMTS13 in Arterial Ischemic Stroke: A Pediatric Cohort Study. *Ann Neurol*. 2013;73(1):58-64. doi: 10.1002/ana.23735
77. Stoll M, Ruehle F, Witten A, et al. Rare Variants in the ADAMTS13 Von Willebrand Factor-Binding Domain Contribute to Pediatric Stroke. *Circ-Cardiovasc Genet*. 2016;9(4):357-67. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001184
78. Bath PMW, Blann A, Smith N, Butterworth RJ. Von Willebrand factor, P-selectin and fibrinogen levels in patients with acute ischaemic and haemorrhagic stroke, and their relationship with stroke sub-type and functional outcome. *Platelets*. 1998;9(3-4):155-9. doi: 10.1080/09537109876618
79. Zhu X, Cao Y, Wei L, et al. Von Willebrand factor contributes to poor outcome in a mouse model of intracerebral haemorrhage. *Sci Rep*. 2016;6:35901. doi: 10.1038/srep35901
80. Гусев ЕИ, Мартынов МЮ, Кольцов ИА и др. Прогностическое значение дисфункции эндотелия и фактора фон Виллебранда в остром и отдаленном периодах геморрагического инсульта полушарной локализации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8-2):46-52. doi: 10.17116/jnevro201911908246
- [Gusev EI, Martynov MYu, Koltsov IA, et al. Prognostic value of endothelial dysfunction and von Willebrand factor in acute and chronic hemispheric intracerebral hemorrhage. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(8-2):46-52. doi: 10.17116/jnevro201911908246 (In Russ.)].
81. Boluijt J, Meijers JCM, Rinkel GJE, Vergouwen MDI. Hemostasis and fibrinolysis in delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(5):724-33. doi: 10.1038/jcbfm.2015.13
82. McGirt MJ, Lynch JR, Blessing R, et al. Serum von Willebrand factor, matrix metalloproteinase-9, and vascular endothelial growth factor levels predict the onset of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2002;51(5):1128-34. doi: 10.1227/01.NEU.0000031751.23324.38
83. Giovannoni G, Thorpe JW, Kidd D, et al. Soluble E-selectin in multiple sclerosis: raised concentrations in patients with primary progressive disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(1):20-6. doi: 10.1136/jnnp.60.1.20
84. Noubade R, del Rio R, McElvany B, et al. Von-Willebrand factor influences blood brain barrier permeability and brain inflammation in experimental allergic encephalomyelitis. *Am J Pathol*. 2008;173(3):892-900. doi: 10.2353/ajpath.2008.080001
85. Спиринов НН, Спирина НН, Бойко АН. Фактор фон Виллебранда и молекулы адгезии у пациентов с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(2-2):35-9. [Spirin NN, Spirina NN, Boiko AN. Von Willebrand factor and adhesion molecules in patients with multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(2-2):35-9 (In Russ.)].
86. Saenz-Cuesta M, Osorio-Querejeta I, Otaegui D. Extracellular Vesicles in Multiple Sclerosis: What are They Telling Us? *Front Cell Neurosci*. 2014;8:100. doi: 10.3389/fncel.2014.00100
87. Lu K, Liu L, Xu X, et al. ADAMTS13 ameliorates inflammatory responses in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):67. doi: 10.1186/s12974-020-1713-z
88. Ziliotto N, Bernardi F, Jakimovski D, et al. Hemostasis biomarkers in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(9):1169-76. doi: 10.1111/ene.13681

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

5.07.2021/20.08.2021/22.08.2021

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.

Кольцов И.А. <https://orcid.org/0000-0002-9900-4073>

Мартынов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-2797-7877>

Ясаманова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4618-922X>

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

Фидлер М.С. <https://orcid.org/0000-0001-6464-521X>

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

Актуальные этические вопросы проведения научных клинических исследований препаратов для патогенетической терапии рассеянного склероза в условиях пандемии COVID-19

Ивашкова Е.В., Петров А.М., Вотинцева М.В., Столяров И.Д.

ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук», Санкт-Петербург
Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9

Распространение пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 стало серьезным вызовом для научных и клинических медицинских учреждений при проведении исследований новых методов терапии рассеянного склероза (РС). В обзоре обсуждается взаимосвязь коронавирусной инфекции и РС, приводятся данные об особенностях патогенетической терапии РС в период пандемии. Проведен анализ этических аспектов клинических исследований, проблем, с которыми сталкиваются исследователи и пациенты, особенно при использовании иммуносупрессивной терапии РС. Приведены примеры нарушений при проведении исследований, обусловленных влиянием пандемии, а также пути их решения. Совершенствование этических норм является существенной составляющей обеспечения безопасности терапии РС и других иммуноопосредованных заболеваний.

Ключевые слова: рассеянный склероз; научные клинические исследования; этические аспекты; COVID-19.

Контакты: Елена Владимировна Ивашкова; ivashkova@ihb.spb.ru

Для ссылки: Ивашкова ЕВ, Петров АМ, Вотинцева МВ, Столяров ИД. Актуальные этические вопросы проведения научных клинических исследований препаратов для патогенетической терапии рассеянного склероза в условиях пандемии COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(Прил. 1):69–72. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-69-72

Current ethical issues of clinical trials of drugs for the pathogenetic therapy of multiple sclerosis in the context of the COVID-19 pandemic
Ivashkova E.V., Petrov A.M., Votintseva M.V., Stolyarov I.D.

N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences,
Saint Petersburg 9, Acad. Pavlov St., Saint Petersburg 197376, Russia

The spread of the COVID-19 pandemic posed a serious challenge for scientific and clinical medical institutions in terms of research for new multiple sclerosis (MS) treatments. In this review we discuss the associations between coronavirus infection and MS and provide data on the features of MS pathogenetic therapy during a pandemic. We also analyze the ethical aspects of clinical trials, the problems faced by researchers and patients, especially when using immunosuppressive therapy for MS. We provide examples of violations during research caused by the influence of a pandemic, as well as ways of solving them. Improving ethical standards is an essential component of ensuring the safety of MS and other immune-mediated diseases treatment.

Keywords: multiple sclerosis; clinical trials; ethical aspects; COVID-19.

Contact: Elena Vladimirovna Ivashkova; ivashkova@ihb.spb.ru

For reference: Ivashkova EV, Petrov AM, Votintseva MV, Stolyarov ID. Current ethical issues of clinical trials of drugs for the pathogenetic therapy of multiple sclerosis in the context of the COVID-19 pandemic. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(Suppl. 1):69–72. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-69-72

В декабре 2019 г. была зарегистрирована вспышка коронавирусной инфекции, а уже в марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале пандемии COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2.

Пандемия COVID-19 внесла изменения во все области нашей жизни. Возникли этические вопросы, связанные с ограничением личных свобод граждан во имя защиты общественной безопасности, доступностью медицинской помощи в условиях ограниченных ресурсов, необходимостью выполнения медицинскими работниками своих профессиональных обязанностей в условиях угрозы их здоровью.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(Прил. 1):69–72

В отсутствие данных и организационного опыта сбалансированно оценить данную ситуацию не представляется возможным без учета различных этических аспектов [1, 2].

Рассеянный склероз (РС), как и новая коронавирусная инфекция, является иммуноопосредованным заболеванием. Роль вирусов, ответственных за развитие РС, обсуждается очень давно. Считается, что некоторые нейротропные вирусы, эндогенные ретровирусы, вирус Эпштейна–Барр и др. могут прямо или опосредованно влиять на развитие и/или прогрессирование РС [3].

В последние годы, несмотря на существенный прогресс в понимании механизмов развития РС и наличие пре-

паратов с доказанной эффективностью, способных уменьшать частоту обострений, в рамках клинических исследований (КИ) ведется активный поиск новых высокоэффективных и безопасных методов лечения РС.

Пандемия COVID-19 нанесла ощутимый удар по индустрии КИ во всем мире, в том числе и в нашей стране: снизилось как количество новых КИ, так и число участвующих в исследованиях пациентов. Позитивные аспекты, наблюдаемые в III и IV кварталах 2020 г., в основном обусловлены появлением большого количества исследований, связанных с COVID [4]. К положительным аспектам можно также отнести то, что население больше узнало о КИ, правилах их организации и проведения, соблюдении и поддержании высоких стандартов получаемых результатов.

Как показали анализ данных литературы и собственные наблюдения, значительное влияние на этическую сторону проведения КИ оказывает расширившееся за счет средств массовой информации и интернета информационное поле, включающее в том числе неполную и/или искаженную информацию относительно показаний, противопоказаний и побочных эффектов применения новых исследуемых препаратов, их взаимодействия и взаимовлияния с коронавирусной инфекцией. Для улучшения информирования как специалистов, так и населения проводятся различные семинары, школы, конференции, на которых рассматриваются вопросы терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), и сохранения приверженности лечению в современных условиях, особенности и возможности проведения КИ во время пандемии.

Соблюдение этических принципов при проведении КИ в новых условиях пандемии является приоритетным требованием. В этом направлении работы ключевая роль для правильной организации проведения КИ, выполнения процедур протокола, управления рисками принадлежит этическим комитетам [5].

В частности, комитет по этике Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН (ИМЧ РАН) постоянно взаимодействует с главными исследователями. На заседаниях комитета по этике ИМЧ РАН, проводимых в период пандемии в 2020–2021 гг., рассматривались вопросы дополнительной документации: согласия на доставку исследуемого препарата на дом пациенту для соблюдения непрерывности терапии и получения устного согласия пациента на передачу его персональных данных курьерской службе по доставке препарата, забора анализов на дому для оценки безопасности; информационные письма о возможности вакцинации пациентов с РС; возможность использования телефонного опроса для оценки неврологического статуса по расширенной шкале степени инвалидизации с целью своевременного подтверждения подозрений о рецидивах РС, которые могут возникнуть во время пандемии COVID-19 [2].

В условиях напряженной эпидемической ситуации во время первой волны пандемии Минздравом России опубликовано письмо №20-1/И/2-3651 «По вопросам проведения клинических исследований лекарственных препаратов в условиях пандемии коронавируса COVID-19». В нем отмечается, что условия пандемии могут повлиять на процессы проведения КИ лекарственных препаратов, привести к трудностям в выполнении процедур протокола КИ. В письме отмечается, что приоритетное значение имеет обеспечение безопасности участников КИ [6].

В письме рекомендовано «...организаторам клинических исследований направить усилия на следующие аспекты:

- рассмотреть возможность использования альтернативных методов мониторинга пациентов клинического исследования (например, телефонный контакт, виртуальное посещение, альтернативное местоположение для оценки, включая местные лаборатории или центры визуализации) при условии, что это не увеличит риски для субъектов исследования и не приведет к ущемлению их прав и законных интересов;
- расширить возможности взаимодействия с пациентами на дому (например, организовать доставку препаратов участнику исследования на дом сотрудниками медицинских центров, организовать сбор биологических образцов по месту жительства), при условии, что организатор исследования способен обеспечить должный уровень качества этого процесса (т. е. соблюдение стандартов учета препарата, обеспечение надлежащего качества образцов и т. п.);
- принять меры по минимизации воздействия на целостность клинического исследования, по предотвращению отклонений от протокола, за исключением случаев, когда они направлены на устранение непосредственной угрозы субъектам исследования или когда изменения касаются только административных и материально-технических аспектов исследования, а также уделять особое внимание документированию каждого факта и причин такого отклонения;
- принять меры, направленные на обеспечение максимально возможной защиты вовлеченного в клиническое исследование персонала».

Контрактным исследовательским организациям было необходимо быстро перенастроить все этапы работы. Это разработка памяток, инструкций для врачей-исследователей, организация централизованной доставки препарата на дом пациентам, забора лабораторных образцов на дому для контроля основных параметров безопасности, проведения визитов удаленно, в том числе с использованием телемедицины, при невозможности выполнения обязательств по протоколу — перевод пациентов в другие центры. Возникли ситуации, когда невозможно контролировать проведение КИ со стороны контрактных исследовательских организаций из-за закрытия центров, перепрофилирования медицинских учреждений, административных запретов мониторинга.

Особое значение в современных условиях приобретает этика взаимоотношений лечащего врача и пациента в рамках КИ. Особенность работы врача-невролога при лечении РС в условиях пандемии заключается в том, что он должен своевременно не только получать новую, стремительно меняющуюся информацию, но и решать вопросы доступности терапии и приверженности ей в рамках исследования.

Вопрос набора пациентов в КИ тесно взаимосвязан с получением информированного согласия. Объем предоставляемой в нем информации должен быть максимально полным; необходимо, чтобы были четко прописаны цели и задачи исследования, ожидаемая польза, а также риски и последствия участия в исследовании; текст должен быть написан доступным, понятным языком, без использования специальных терминов.

Пациенты и их родственники должны быть проинформированы не только о возможных преимуществах данной терапии, но и о рисках серьезных осложнений. Однако уверенность в понимании пациентами всей предоставленной информации иногда может быть сомнительной. Важно уделять достаточно времени таким беседам.

Большое значение имеет выбор модели отношений между врачом и пациентом. Е. Emanuel и L. Emanuel [7] на основе социально-психологических характеристик данного процесса выделяют четыре модели отношений: патерналистскую, совещательную, информационную и интерпретационную.

Р. Витч [8], изучая проблемы медицинской этики, также систематизировал возможные виды контактов и выделил четыре основные модели: техническую, патерналистскую, коллегиальную, контрактную.

По нашему мнению, при проведении КИ следует считать приемлемой коллегиальную модель взаимоотношений врача и пациента. Пациент имеет возможность выбора метода лечения после детального обсуждения с врачом всех возможных вариантов. Основная задача врача — не только осуществление рутинных диагностических и лечебных мероприятий, но и разъяснение информации для принятия пациентом добровольного решения об участии в КИ в условиях пандемии, реализация принципа взаимопонимания в процессе исследования и последующей терапии. Эффективность данной модели особенно хорошо проявляется при хронических заболеваниях.

В настоящее время активно разрабатываются и обновляются рекомендации для ведения больных РС в условиях пандемии в зависимости от возраста пациента, активности процесса, продолжения или назначения новой терапии [9]. Вопросы ведения пациентов с РС должны решаться в зависимости от активности демиелинизирующего процесса и эпидемиологической ситуации с COVID-19 [10–13].

В условиях пандемии исследователи испытывают трудности при выполнении своих привычных обязанностей, связанных с осуществлением визитов пациентов в рамках КИ. Врачи нередко вынуждены общаться с пациентами дистанционно, проводить визиты удаленно и при этом корректно оценивать состояние больного, нежелательные явления, назначать дополнительную терапию, оказывать психологическую поддержку.

Пациенты, включенные в КИ, также испытывают огромные трудности и опасения. В одних случаях они не могут попасть в центры на плановый прием из-за запрета или ограничения посещений в связи с перепрофилированием. С другой стороны, пациенты с РС, получающие иммуносупрессорную терапию, опасаются дополнительных контактов и не всегда готовы посещать исследовательские центры из-за опасения заразиться коронавирусной инфекцией. Пациенты также высказывают сомнения в возможности дальнейшего проведения исследования, участия в нем, корректной оценки их состояния удаленно и доступности терапии. Огромное значение имеет ощущение неопределенности, неуверенности в завтрашнем дне.

В связи с пандемией при проведении КИ могут возникать отклонения от протокола исследования. Для корректировки проведения КИ и лечения пациентов в условиях пандемии COVID-19 Минздравом России, Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных

средств (Food and Drug Administration, FDA) США и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) выпускаются руководства, инструкции для спонсоров КИ. В них отмечается, что в условиях пандемии могут возникать трудности в выполнении процедур исследований, важно проводить различия между отклонениями от протокола, обусловленными пандемией COVID-19, и отклонениями, не связанными с пандемией [6, 14].

Для проведения различий между несоблюдением требований надлежащей клинической практики (good clinical practice, GCP) и воздействием пандемии, а также для оценки соблюдения требований протокола исследования спонсорами КИ для помощи исследовательским центрам выпускаются руководства, инструкции, памятки. В данной ситуации важно тесное сотрудничество с этическими комитетами, предоставление отчетов о влиянии COVID-19 на соблюдение требований протокола.

Важный аспект при регистрации отклонений от протокола — учет причин несоблюдения требований протокола и анализ взаимосвязи этих отклонений с пандемией по сравнению со всеми отклонениями от протокола. К отклонениям от протокола могут проводить различные ситуации: состояние здоровья пациента, связанное с COVID-19, нахождение в режиме самоизоляции или карантина, невозможность попасть в центр из-за закрытия/перепрофилирования, доставка исследуемого препарата на дом пациенту из-за невозможности предоставления его в центре и др. В данной ситуации важно обеспечить, чтобы при рассмотрении вопроса о продолжении исследования учитывалась прежде всего безопасность пациентов.

Получение объективных данных об использовании вакцинации в рамках КИ у пациентов с РС, получающих ПИТРС, возможно только в рамках КИ, которые в настоящее время находятся на этапе планирования. Полученные другими способами данные могут носить предварительный или спекулятивный характер.

Проблемы, которые возникли во время пандемии, «спровоцировали» появление новых возможностей для решения вопросов, связанных с организацией и проведением КИ. Население больше узнало о том, что такое КИ, какова их специфика. Исследовательским центрам, регуляторным органам, заказчикам КИ пришлось активно внедрять виртуальный документооборот, быстрый запуск КИ, разрабатывать новые процедуры их проведения. Многие аспекты этих процессов не имеют правового регулирования и определяются этическими правилами и нормами.

К современным аспектам проведения КИ во время пандемии можно отнести появление виртуальных исследований, приоритетами которых являются удаленное взаимодействие, самостоятельность, прозрачность при сохранении надежности и достоверности получаемых данных.

Перспективными направлениями развития КИ ПИТРС в России являются совершенствование электронных сервисов КИ, внедрение пациент-ориентированного подхода при планировании и реализации исследований. В рамках КИ, особенно в ситуации с дополнительным влиянием пандемии COVID-19, необходимо постоянное совершенствование этических норм и соблюдение их государством, фирмами — производителями препаратов и организациями КИ, врачами-исследователями, пациентами.

Существующая ситуация требует пересмотра этических составляющих государственного и коммерческого обеспечения безопасности больных иммуноопосредованными заболеваниями в условиях пандемии.

В центре этических проблем в условиях пандемии остаются отношения больного и лечащего врача, на плечи которого ложится необходимость использования новых технологий лечения и профилактики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Нежметдинова ФТ, Гурылёва МЭ. Медико-социальные и этические проблемы, связанные с COVID-19. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(6):841-51. doi: 10.17816/KMJ2020-841
2. [Nezhmetdinova FT, Guryleva ME. Medical social and ethical issues related to COVID-19. *Kazanskij medicinskij zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2020;101(6):841-51. doi: 10.17816/KMJ2020-841 (In Russ.)].
3. Ивашкова ЕВ, Вотинцева МВ, Петров АМ, Столяров ИД. Этические, клинические и научные аспекты исследований лекарственных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на современном этапе. *Вестник Росздрава*. 2019;(3):63-9. doi: 10.35576/article_5d135f4a66dc90.50757456 [Ivashkova EV, Votintseva MV, Petrov AM, Stolyarov ID. Ethical, clinical and scientific aspects of a research of medicinal drugs that alter progress of a multiple sclerosis at the current staging point. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2019;(3):63-9. doi: 10.35576/article_5d135f4a66dc90.50757456 (In Russ.)].
4. Гусев ЕИ, Бойко АН, Столяров ИД. Рассеянный склероз. Москва: Здоровье человека; 2015. 448 с.
5. [Gusev EI, Boyko AN, Stolyarov ID. *Rasseyannyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Moscow: Zdorov'e cheloveka; 2015. 448 p. (In Russ.)].
6. ClinicalTrials. Available from: <https://ClinicalTrials.gov>
7. Хохлов АЛ, Полозова ЕА, Комисарова ВА и др. Риски, сопряженные с этическими аспектами проведения клинических исследований. *Качественная клиническая практика*. 2020;(1):61-8. [Khokhlova AL, Polozova EA, Komissarova VA, et al. Risks associated with the ethical aspects of conducting clinical trials. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;(1):61-8 (In Russ.)].
8. Письмо МЗ РФ №20-1/И/2-3651 от 27.03.2020 «По вопросам проведения клинических исследований лекарственных препаратов в условиях пандемии коронавируса COVID-19». [Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 20-1/И/2-3651 of 27.03.2020 «On the issues of conducting clinical trials of drugs in the context of the COVID-19 coronavirus pandemic» (In Russ.)].
9. Emanuel E, Emanuel L. Four models of the Physician-patient Relationship. *JAMA*. 1992 Apr 22-29;267(16):2221-6.
10. Витч Р. Модели моральной медицины в эпоху революционных изменений. *Вопросы философии*. 1994;(3):67-72. [Vitch R. Models of moral medicine in the era of revolutionary changes. *Voprosy filosofii*. 1994;(3):67-72 (In Russ.)].
11. Бойко АН, Лаш НЮ, Спирин НН и др. Ведение пациентов с рассеянным склерозом в условиях пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 1 от 19.04.2020 г. Доступно по ссылке: https://www.ructrims.org/files/2020/PC_и_COVID-19_Рекомендации_ВОН.pdf [Boyko AN, Lasch NU, Spirin N, et al. Management of patients with multiple sclerosis in the context of the COVID-19 pandemic. Temporary guidelines. Version 1 of 19.04.2020 Available from: https://www.ructrims.org/files/2020/PC_и_COVID-19_Рекомендации_ВОН.pdf (In Russ.)].
12. ABN Guidance on DMTs for MS and COVID-19 (British Association of Neurologists). Available from: https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/6750BAE6-4CBC-4DDBA684-116E03BFE634/ABN_Guidance_on_DMTs_for_MS_and_COVID19.pdf
13. ABN guidance on the use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis in response to the threat of a coronavirus epidemic. Available from: https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/6750BAE6-4CBC-4DDBA684-116E03BFE634/ABN_Guidance_on_DMTs_for_MS_and_COVID19_AP-PROVED_11_March.pdf
14. Coronavirus SARS-CoV-2: Hinweise zur Anwendung von MS-Immuntherapeutika. Stellungnahme des Kompetenznetz Multiple Sklerose. Available from: https://www.ructrims.org/files/2020/KKNMS-Stellungnahme_MS-Immuntherapeutika_Covid-19_web_frei.pdf
15. Петров АМ, Ивашкова ЕВ, Столяров ИД. Новые возможности терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):125-9. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-125-129 [Petrov AM, Ivashkova EV, Stolyarov ID. New opportunities for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):125-9. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-125-129 (In Russ.)].
16. Clinical Trial Conduct During the COVID-19 Pandemic. March 2020, updated June 2020. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/coronavirus-covid-19-drugs/clinical-trial-conduct-during-covid-19-pandemic>

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

2.07.2021/20.08.2021/22.08.2021

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.

Ивашкова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-0201-0136>

Петров А.М. <https://orcid.org/0000-0001-9648-5492>

Вотинцева М.В. <https://orcid.org/0000-0002-0728-8903>

Столяров И.Д. <https://orcid.org/0000-0001-8154-9107>