

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

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в два месяца

# НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Заместитель главного редактора

д.м.н., проф. Н.А. Тювина

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. 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.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 (Назень)

д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)

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

д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)

д.м.н., проф. Е.Н. Попова (Москва)

д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)

д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)

д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)

д.м.н., проф. А.В. Фоянкин (Москва)

## EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editor-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

## EDITORIAL BOARD

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

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

A.G. Merkin, PhD (Moscow)

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

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

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

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

Prof. E.N. Popova, 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)

## FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Jes Olsen, MD, Professor of Neurology, Director of Center for

Experimental Headache Research Danish Headache Center

of Department of Neurology, Rigshospitalet –

Glostrup, Denmark

Evzen Ruzicka, MD, Professor and Chairman at the Department

of Neurology, Charles University, Prague, Czech Republic

Valery Feigin, MD is Professor of Neurology and Epidemiology,

National Institute for Stroke and Applied Neurosciences,

Auckland University of Technology, New Zealand

Emilio Perucca, MD, PhD, Director Clinical Trial Center

C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

Журнал включен  
в реферативную базу  
Scopus (Q3)

Спецвыпуск №1, 2022:  
РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

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

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:

115093, Москва, Партиный 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.

2022;14(Прил. 1):1–44.

Подписано в печать 20.07.2022.

Отпечатано в типографии ООО «Бипринт».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ**

*Сиверцева С.А., Анфилофьева К.С., Зотова А.В.,*

*Белкин А.А., Шерман М.А.*

**Реабилитация пациентов с прогрессирующими формами рассеянного склероза . . . . . 4**

*Бойко А.Н., Бахтиярова К.З., Шерман М.А., Гончарова З.А., Смагина И.В.,*

*Хайбуллин Т.И., Бабичева Н.Н., Спирина Н.Н., Ямпольская-Гостева И.А.,*

*Соколова И.А., Грешнова И.В., Никитенкова В.Е., Лукашевич И.Г.,*

*Инжинова А.В., Малкова Н.А., Коробко Д.С., Бойко О.В., Лозовская И.С.*

**Результаты исследования качества жизни у больных с высокоактивным рассеянным склерозом в России . . . . . 9**

*Козин М.С., Баулина Н.М., Киселев И.С., Кабаева А.Р.,*

*Бойко А.Н., Фаворова О.О., Кулакова О.Г.*

**Снижение экспрессии гена фактора некроза опухоли в мононуклеарных клетках крови при радиологически изолированном синдроме – валидация результатов транскриптомного анализа. . . . . 16**

**КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

*Козлова А.О., Елисеева Д.Д., Симанив Т.О., Брюхов В.В.,*

*Байдина Е.В., Захарова М.Н.*

**Аутоиммунные поражения спинного мозга, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией . . . . . 21**

**ОБЗОРЫ**

*Омарова М.А., Козин М.С., Бойко А.Н.*

**Свободная циркулирующая микроРНК как потенциальный диагностический маркер при рассеянном склерозе . . . . . 29**

*Бойко А.Н.*

**Пути повышения приверженности длительной инъекционной терапии при рассеянном склерозе на примере пегилированного интерферона-бета-1a (сампэгинтерферон-бета-1a). . . . . 34**

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

**Обзор интерферонов человека и потенциал их применения в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19. . . . . 38**

# C O N T E N T S

## ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

*Sivertseva S.A., Anfilofyeva K.S., Zotova A.V.,*

*Belkin A.A., Sherman M.A.*

**Rehabilitation of patients with progressive forms of multiple sclerosis . . . . . 4**

*Boiko A.N., Bakhtiyarova K.Z., Sherman M.A., Goncharova Z.A., Smagina I.V.,*

*Khaibullin T.I., Babicheva N.N., Spirina N.N., Yampolskaya-Gosteva I.A.,*

*Sokolova I.A., Greshnova I.V., Nikitenkova V.E., Lukashevich I.G.,*

*Inzhinova A.V., Malkova N.A., Korobko D.S., Boyko O.V., Lozovskaya I.S.*

**Results of a study of the quality of life in patients with highly active multiple sclerosis in Russia . . . . . 9**

*Kozin M.S., Baulina N.M., Kiselev I.S., Kabaeva A.R.,*

*Boyko A.N., Favorova O.O., Kulakova O.G.*

**Reduced expression of the tumor necrosis factor gene in blood mononuclear cells in radiologically isolated syndrome – validation of transcriptome analysis results . . . . . 16**

## CLINICAL OBSERVATIONS

*Kozlova A.O., Eliseeva D.D., Simaniv T.O., Bryukhov V.V.,*

*Baidina E.V., Zakharova M.N.*

**Autoimmune spinal cord lesions associated with novel coronavirus infection . . . . . 21**

## REVIEWS

*Omarova M.A., Kozin M.S., Boyko A.N.*

**Free circulating miRNA as a potential diagnostic marker in multiple sclerosis (review) . . . . . 29**

*Boyko A.N.*

**Ways to improve adherence to long-term injection therapy in multiple sclerosis using the example of pegylated interferon- $\beta$ 1a (sampeginterferon  $\beta$ -1a) . . . . . 34**

*Granatov E.V., Abashev A.R., Khabirov F.A., Dykhanov A.Ya., Khaibullin T.I.*

**Review of human interferons and the potential of their use in the complex therapy of a new coronavirus infection COVID-19 . . . . . 38**

# Реабилитация пациентов с прогрессирующими формами рассеянного склероза

Сиверцева С.А.<sup>1,2</sup>, Анфилофьева К.С.<sup>1</sup>, Зотова А.В.<sup>1</sup>, Белкин А.А.<sup>3</sup>, Шерман М.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тюменский областной центр рассеянного склероза, АО МСЧ «Нефтяник», Тюмень;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров;

<sup>3</sup>ООО «Клиника института мозга», Свердловская обл., Березовский

<sup>1</sup>Россия, 625000, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1; <sup>2</sup>Россия, 610027, Киров, ул. К. Маркса, 112;

<sup>3</sup>Россия, 623702, Свердловская обл., г. Березовский, ул. Шиловская, 28–6

Реабилитация занимает важное место в лечении и ведении пациентов с рассеянным склерозом (РС). В настоящий момент проводятся активные исследования в области телереабилитации, продленной реабилитации и этапной реабилитации.

**Целью** исследования стало изучение результатов этапной двигательной реабилитации – комбинации методов стационарной реабилитации, телереабилитации и домашней реабилитации как звеньев одной цепи для сохранения реабилитационного потенциала на более длительный срок и, по возможности, сохранения уровня физической активности и качества жизни пациентов.

**Пациенты и методы.** В исследование включено 53 пациента с прогрессирующими формами РС, которые были разделены на основную (n=28) и контрольную (n=25) группы. Проведена интенсивная реабилитация, дополненная телереабилитацией и домашней реабилитацией. Состояние всех пациентов было оценено по валидированным шкалам: Опросник Бека, суицидальная шкала, Опросник по качеству жизни при рассеянном склерозе (Multiple Sclerosis Quality of Life-54, MsQol-54), Шкала Рэнкина, индекс мобильности Ривермид, индекс Бартел. Проведены тесты двигательной активности – тест с использованием Шкалы баланса Берга, тесты 25-футовой и 6-минутной ходьбы, 5 приседаний, 9 колышков. Для оценки когнитивных функций использовалась Монреальская шкала когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест), символно-цифровой модальный тест (Symbol Digit Modalities Test, SDMT).

**Результаты и обсуждение.** Статистически значимое улучшение по прошествии 12 нед после окончания интенсивной реабилитации было отмечено по результатам теста 9 колышков, теста 5 приседаний, Шкалы баланса Берга, индекса мобильности Ривермид, а также по уровню боли по визуальной аналоговой шкале.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют предположить, что проведение этапной реабилитации пациентов с прогрессирующими формами РС помогает длительно сохранять реабилитационный потенциал.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; прогрессирующие формы рассеянного склероза; реабилитация; реабилитационный потенциал.

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

**Для ссылки:** Сиверцева СА, Анфилофьева КС, Зотова АВ и др. Реабилитация пациентов с прогрессирующими формами рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(Прил. 1):4–8. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1S-4-8

## Rehabilitation of patients with progressive forms of multiple sclerosis

Sivertseva S.A.<sup>1,2</sup>, Anfilofyeva K.S.<sup>1</sup>, Zotova A.V.<sup>1</sup>, Belkin A.A.<sup>3</sup>, Sherman M.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tyumen Regional Multiple Sclerosis Center, Medical sanitary unit “Neftyannik”, Tyumen; <sup>2</sup>Kirov State Medical University,

Ministry of Health of Russia, Kirov; <sup>3</sup>Brain Institute Clinic, Berezovskiy

<sup>1</sup>8/1, Yuriy Semovskikh St., Tyumen 625000, Russia; <sup>2</sup>112, K. Marx St., Kirov 610027, Russia; <sup>3</sup>28-6, Shilovskaya St., Berezovskiy 623702, Sverdlovsk region, Russia

Rehabilitation has an important place in the treatment and management of patients with multiple sclerosis (MS). Currently, active research is being carried out in the field of telerehabilitation, extended rehabilitation and staged rehabilitation.

**Objective:** to study the results of staged motor rehabilitation, which is a combination of methods of inpatient rehabilitation, telerehabilitation and home rehabilitation, as links in a chain to maintain rehabilitation potential for a longer period and, if possible, maintain the level of physical activity and quality of life of patients.

**Patients and methods.** The study included 53 patients with progressive forms of MS, who were divided into the main (n=28) and control (n=25) groups. Intensive rehabilitation was carried out, supplemented by telerehabilitation and home rehabilitation. The condition of all patients was assessed using validated scales: the Beck questionnaire, the suicide scale, the Multiple Sclerosis Quality of Life-54 Questionnaire (MsQol-54), the Rankin scale, the Rivermead mobility index, the Barthel index. Physical activity tests were performed – Berg’s balance test, 25-foot and 6-minute walk test, five squats, nine-hole peg tests. Cognitive functions were assessed using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA test), Symbol Digit Modalities Test (SDMT).

**Results and discussion.** Statistically significant improvement 12 weeks after the end of intensive rehabilitation was noted in the nine-hole peg test, the five squats test, the Berg balance test, the Rivermead mobility index, and the pain level on the visual analog scale.

**Conclusion.** *The obtained results suggest that the staged rehabilitation of patients with progressive forms of MS helps to maintain the rehabilitation potential for a long time.*

**Keywords:** *multiple sclerosis; progressive forms of multiple sclerosis; rehabilitation; rehabilitation potential.*

**Contact:** *Stella Anatolyevna Sivertseva; sivertseva@gmail.com*

**For reference:** *Sivertseva SA, Anfilofyeva KS, Zotova AV, et al. Rehabilitation of patients with progressive forms of multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(Suppl 1):4–8. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1S-4-8*

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное заболевание нервной системы, поражающее преимущественно пациентов молодого возраста. Чаще всего заболевание приобретает прогрессирующий характер в связи с нарастанием явлений нейродегенерации, возникающих уже в начале заболевания. Дополнительно к фармакологической терапии РС все более активно применяются нефармакологические методы лечения РС, в частности реабилитация [1], эффективность которой доказана большим количеством международных исследований [2–5]. Этапная реабилитация всегда была актуальной. Была доказана необходимость продолженной реабилитации, когда пациент для более полного восстановления продолжает реабилитацию и после курса лечения в клинике или дневном стационаре. По данным завершеного мультицентрового исследования, включавшего 150 пациентов с прогрессирующими формами РС после стационарной и амбулаторной реабилитации, на фоне реабилитации происходит улучшение координации. Оценку проводили на основании Шкалы баланса Берга, проведенный анализ показал клинически значимое улучшение координации, при исходно низком балле шкалы, во время прохождения стационарной реабилитации и при использовании средств поддержки во время ходьбы. Положительные результаты во время прохождения курса реабилитации были связаны и с получением специфической медикаментозной терапии [6]. Пандемия коронавирусной инфекции вносит свои коррективы и в процесс реабилитации пациентов. Необходимость длительной реабилитации в условиях самоизоляции дала всплеск количества исследований в области телереабилитации, компьютерной и робот-ассистированной реабилитации с использованием виртуальной реальности. Проведено исследование эффективности компьютерно-ассистированной двигательной и когнитивной реабилитации у 150 пациентов с вторично-прогрессирующим РС, в котором установлено, что эффективность реабилитации возрастает в сравнении с традиционными методами [7]. Установлена необходимость корректного целеполагания и совместного с пациентом обсуждения этапов, целей и пунктов двигательной реабилитации прогрессирующих форм РС [8]. Нейропластичность у пациентов с прогрессирующим РС в процессе реабилитации была показана в исследовании P. Rehan и соавт. [9]: группе пациентов выполнялась функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) трижды – на этапе включения в исследование, через 3 мес от начала исследования и через 3 мес после завершения курса мультидисциплинарной реабилитации. В ходе исследования установлена активация зон головного мозга, ранее не вовлеченных в выполнение типичных задач. Сходное рандомизированное исследование было проведено на меньшей выборке пациентов, но с проведением оценки

двигательной функции (тест двухминутной ходьбы) и баланса (Шкала баланса Берга) [10]. Было также установлено появление новых нейронных связей по данным фМРТ и функциональных шкал сразу по завершении реабилитации, однако данные изменения не сохранились при отсроченном исследовании через 3 мес. Нейропротективный эффект упражнений при прогрессирующих формах РС в настоящий момент изучается в исследовании Exercise PRO-MS [11]. Еще одно рандомизированное контролируемое исследование, завершено в 2017 г., показало эффективность мультимодальных физических упражнений для повышения толерантности к физическим нагрузкам и улучшения когнитивных способностей пациентов с прогрессирующими формами РС [12]. В настоящий момент продолжаются исследования по данной проблематике – многоцентровое исследование COGEx было начато в 2018 г. и направлено на изучение влияния физических упражнений на когнитивные функции (основная конечная точка – результат символично-цифрового модального теста; Symbol Digit Modalities Test, SDMT), изменение ходьбы и показателей МРТ [13]. В ходе еще одного одноцентрового исследования с участием 54 женщин с РС установлено положительное влияние любых физических упражнений на проявления тревожности, депрессии и парестезий: депрессии в 3,5 раза реже развивались среди женщин, регулярно занимающихся физическими упражнениями [14]. В исследовании F. Manfredini и соавт. [15] показано улучшение метаболизма митохондрий в ходе реабилитации прогрессирующих форм РС с применением робот-ассистированной тренировки ходьбы. Использование виртуальной реальности в реабилитации прогрессирующих форм РС в настоящий момент набирает обороты в связи с необходимостью разнообразить реабилитационные методы для повышения приверженности пациентов реабилитации. Группа авторов спроектировала три различные игры для восстановления функции верхних конечностей – игра на пианино, игровая уборка стола и игровая сортировка [16]. После тестирования пациентами все три игры получили позитивные отзывы и были внедрены в практику восстановительных центров.

Несмотря на доказательства безопасности и положительного эффекта (включая снижение утомляемости) физической активности при РС, пациенты с РС менее активны, чем здоровые люди в контрольной группе [17]. Между тем отказ от физической активности, связанный с бездействием, имеет множество негативных последствий, в том числе ухудшение функциональной готовности и усиление симптомов усталости. Из-за широкого спектра симптомов и тяжести заболевания последние рекомендации по физической активности для пациентов с РС включают различные стратегии упражнений и рекомендации по физической ак-

тивности в зависимости от степени инвалидизации на основе диапазона Расширенной шкалы статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) [18]. Чаще всего при РС рекомендуется умеренная интенсивность выполнения упражнений, однако исследования показывают, что высокоинтенсивные тренировки с отягощением [19] и высокоинтенсивные аэробные тренировки [20] являются безопасными и могут привести к еще более выраженному улучшению многих аспектов функционирования, включая уровень утомляемости у пациентов с РС.

Исследования эффективности двигательной реабилитации прогрессирующих форм РС проводятся повсеместно, но в настоящий момент нет данных о результатах этапной двигательной реабилитации.

**Целью** исследования стало изучение результатов этапной двигательной реабилитации — комбинации методов стационарной реабилитации, телереабилитации и домашней реабилитации как звеньев одной цепи для сохранения реабилитационного потенциала на более длительный срок и, по возможности, сохранения уровня физической активности и качества жизни пациентов.

**Пациенты и методы.** В исследование включено 53 пациента с прогрессирующими формами РС (первично-прогрессирующий РС — ППРС, вторично-прогрессирующий РС — ВППРС); 28 пациентов получили этапную реабилитацию — курс интенсивной (более 3 ч в день) реабилитации на базе Клинического института мозга (Екатеринбург), затем, в условиях дневного стационара Областного центра рассеянного склероза г. Тюмени, курс телереабилитации с инструкторами Клинического института мозга и курс домашней реабилитации. Составившие контрольную группу 25 пациентов, соответствующие основной группе по полу, возрасту, длительности заболевания и клиническим характеристикам, проходили реабилитацию в условиях дневного стационара Центра рассеянного склероза. До начала курса и после каждого этапа была произведена оценка когнитивных функций и качества жизни, двигательной активности и координации с использованием валидизированных шкал: Опросника Бека, суицидальной шкалы, Опросника по качеству жизни при рассеянном склерозе (Multiple Sclerosis Quality of Life-54, MsQoL-54), шкалы Рэнкина, индекса мобильности Ривермид, индекса Бартел. Проведены тесты двигательной активности — тест с использованием Шкалы баланса Берга, тесты 25-футовой и 6-минутной ходьбы, тест 5 приседаний, тест 9 колышков. Для оценки когнитив-

ных функций использовались Монреальская шкала когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест), SDMT.

**Статистическая обработка результатов** проведена с использованием программного компонента Statistica 8.0.

**Клиническая характеристика групп.** Основную группу составили 28 пациентов, из них 12 мужчин и 16 женщин (1:1,3), средний возраст —  $38,6 \pm 7,45$  года, средний возраст дебюта РС —  $25,5 \pm 8,64$  года, средняя длительность заболевания —  $13,6 \pm 8,0$  года; у семи пациентов был ППРС, у 21 пациента — ВППРС, средний балл по шкале EDSS —  $4,7 \pm 1,19$ . Контрольная группа состояла из 25 пациентов (10 мужчин и 15 женщин; соотношение 1:1,5), соответствующих основной группе по полу, возрасту, длительности заболевания и клиническим характеристикам. Средний возраст пациентов контрольной группы —  $48 \pm 13$  лет, средний возраст дебюта —  $32,6 \pm 12,0$  года, средняя длительность заболевания —  $15,5 \pm 13,0$  года; у шести пациентов был ППРС, у 19 пациентов — ВППРС, средний балл по шкале EDSS —  $4,9 \pm 1,6$ .

**Результаты.** Статистически значимое улучшение в ходе интенсивной реабилитации было отмечено в отношении мелкой моторики (по результатам теста 9 колышков, в работе как доминантной, так и недоминантной руки), при этом в группе контроля данное улучшение отсутствовало.

Что касается двигательной функции, статистически значимое улучшение отмечено в тесте 5 приседаний: время, затрачиваемое на задание, уменьшилось на 14%. Результаты теста с использованием Шкалы баланса Берга после прохождения курса реабилитации улучшились на 12%. Индекс мобильности Ривермид также увеличился в среднем на 1 балл. Уровень боли по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 см — отсутствие боли, а 10 см — нестерпимая боль, значимо снизился и составил 1,5 см (незначительный уровень боли).

В таблице представлены результаты тестов, имеющие значимые изменения в основной группе по результатам курса реабилитации, со сравнительными данными группы контроля.

Данные результаты отмечены по прошествии 12 нед после окончания интенсивной реабилитации, что говорит о сохранности реабилитационного потенциала на протяжении некоторого времени, при условии продолжения выполнения упражнений в другом режиме.

**Обсуждение.** В настоящий момент отсутствуют данные о подобных исследованиях изолированно для прогрес-

*Результаты оценки статуса пациентов контрольной и основной групп,  $M \pm SD$   
The results of the status assessment of patients in the control and main groups,  $M \pm SD$*

Тесты и шкалы	Контрольная группа		p	Основная группа		p	
	1-я проба	2-я проба		1-я проба	2-я проба		
Тест 9 колышков:							
	доминирующая рука	$25,50 \pm 8,03$	$25,53 \pm 10,26$	0,937	$33,82 \pm 14,31$	$29,10 \pm 9,70$	0,010
	недоминирующая рука	$28,78 \pm 18,84$	$27,25 \pm 13,72$	0,583	$39,42 \pm 21,68$	$35,66 \pm 22,85$	0,003
Тест 5 приседаний	$9,92 \pm 2,79$	$9,43 \pm 1,86$	0,173	$10,93 \pm 7,34$	$9,58 \pm 6,15$	0,017	
Шкала баланса Берга	$45,52 \pm 12,07$	$47,53 \pm 11,76$	0,006	$37,53 \pm 10,84$	$43,53 \pm 9,23$	0,007	
Индекс мобильности Ривермид	$14,05 \pm 1,38$	$14,23 \pm 1,17$	0,157	$11,53 \pm 2,48$	$12,55 \pm 2,29$	0,021	
ВАШ боли, см	$2,50 \pm 2,00$	$2,20 \pm 1,60$	0,67	$2,34 \pm 2,10$	$1,55 \pm 1,90$	0,03	

**Примечание.** 1-я проба — исходные значения, 2-я проба — значения по прошествии 12 нед после окончания интенсивной реабилитации.

сирующих форм РС. В 2021 г. был опубликован призыв к исследованию эффективности реабилитации именно прогрессирующих форм РС от международного альянса пациентов с данной формой заболевания и был начат набор пациентов в исследование [21]. В исследование С.Д. Мауо и соавт. [22] были включены пациенты с ремиттирующим РС, и в результате физических упражнений на протяжении 12 нед было отмечено улучшение когнитивных функций в отношении скорости обработки информации (SDMT). Есть несколько исследований, посвященных изучению изменений на фМРТ после проведения физической реабилитации, которые показывают уровень изменений в белом веществе головного мозга и подтверждают нейропластичность [23]. Сохранность реабилитационного потенциала и необходимость постоянного выполнения упражнений в разных режимах подтверждены и в исследовании PRISMA [24], в которое было включено 109 пациентов с РС и в котором была доказана эффективность рекомендуемой частоты физических упражнений и их меняющейся интенсивности. В 2021 г. в метаанализе Е. Zasadzka и соавт. [25] опубликованы сводные данные различных подходов к домашнему этапу реабилитации разных форм РС и подтверждена эффективность методов телереабилитации и виртуальной реальности для сохранения непрерывности реабилитации и приверженности пациентов ей. Дополнительным подтверждением наших данных о влиянии реабилитации на сохранение реабилитационного потенциала является исследование влияния реабилитации на функциональную и структурную нейропластичность [10, 26], оцененную по данным фМРТ. В одном из исследований [26] подтверждена гипоте-

за, что пластичность мозга, вызванная тренировкой, конкретно связана с тренируемой областью. Другое рандомизированное контролируемое исследование влияния ходьбы на нейропластичность [10] подтверждает предположение о сохранении реабилитационного потенциала посредством постоянной физической реабилитации.

Проводимое исследование подтвердило факт позитивного влияния мультимодальности точек приложения реабилитации — использования нескольких этапов реабилитации для непрерывной работы. Сходные данные получили исследователи из разных стран [2–5, 7, 9, 12, 19, 20, 24], что позволяет говорить о необходимости внедрения данного подхода в практику. Совмещение в одной программе стационарного, амбулаторного и домашнего этапов соответствует существующей эпидемиологической обстановке (пациент не прерывает реабилитацию, несмотря на карантинные меры и ограничения) и учитывает особенности российского здравоохранения в отношении оптимизации финансирования (телереабилитационный и домашний этапы реабилитации исключают затраты на нахождение пациента в стационаре, не приводя к падению реабилитационного потенциала).

**Заключение.** Полученные результаты позволяют предположить, что проведение этапной реабилитации пациентов с прогрессирующими формами РС может улучшить координацию, мелкую моторику, скорость и расстояние, преодолеваемое пациентом, и при этом позволяет длительно сохранять реабилитационный потенциал. Однако необходимы дальнейшие исследования на большем количестве пациентов и в течение более длительного времени для оценки сохранности реабилитационного потенциала.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stenager E. A global perspective on the burden of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2019; 18:227–8. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30498-8
2. Khan F, Amartya B. Rehabilitation in multiple sclerosis: a systematic review of systematic reviews. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017 Feb; 98(2):353–67. doi: 10.1016/j.apmr.2016.04.016. Epub 2016 May 20.
3. Pappalardo A, D'Amico E, Leone C, et al. Inpatient versus outpatient rehabilitation for multiple sclerosis patients: effects on disability and quality of life. *Mult Scler Demyelinating Disord.* 2016;1:3. doi: 10.1186/s40893-016-0005-z
4. Boesen F, Norgaard M, Trenel P, et al. Longer term effectiveness of inpatient multidisciplinary rehabilitation on health-related quality of life in MS patients: a pragmatic randomized controlled trial — The Danish MS Hospitals Rehabilitation Study. *Mult Scler.* 2018 Mar; 24(3):340–9. doi: 10.1177/1352458517735188. Epub 2017 Oct 6.
5. Freeman J, Hendrie W, Jarrett L, et al. Assessment of a home-based standing frame programme in people with progressive multiple sclerosis (SUMS): a pragmatic, multi-centre, randomised, controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet Neurol.* 2019 Aug;18(8): 736–47. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30190-5
6. Cattaneo D, Coote S, Rasova K, et al. Factors influencing balance improvement in multiple sclerosis rehabilitation: A pragmatic multicentric trial. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020 Mar;63(2):93–8. doi: 10.1016/j.rehab.2019.05.007. Epub 2019 Jun 15.
7. Messinis L, Kosmidis MH, Nasios G, et al. Do Secondary Progressive Multiple Sclerosis patients benefit from Computer- based cognitive neurorehabilitation? A randomized sham controlled trial. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jan 7;39:101932. doi: 10.1016/j.msard.2020.101932. Epub ahead of print.
8. Playford ED. Beyond standard rehabilitation programmes: Working with people with MS for adequate goal setting and rehabilitation treatment evaluation. *Mult Scler.* 2019 Sep;25(10): 1394–401. doi: 10.1177/1352458519864930
9. Peran P, Nemmi F, Dutilleul C, et al. Neuroplasticity and brain reorganization associated with positive outcomes of multidisciplinary rehabilitation in progressive multiple sclerosis: A fMRI study. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jul;42:102127. doi: 10.1016/j.msard.2020.102127. Epub 2020 May 6.
10. Tavazzi E, Bergsland N, Cattaneo D, et al. Effects of motor rehabilitation on mobility and brain plasticity in multiple sclerosis: a structural and functional MRI study. *J Neurol.* 2018 Jun; 265(6):1393–401. doi: 10.1007/s00415-018-8859-y. Epub 2018 Apr 7.
11. Gravesteijn AS, Beckerman H, de Jong BA, et al. Neuroprotective effects of exercise in people with progressive multiple sclerosis (Exercise PRO-MS): study protocol of a phase II trial. *BMC Neurol.* 2020 May 11;20(1):177. doi: 10.1186/s12883-020-01765-6
12. Sandroff BM, Bollaert RE, Pilutti LA, et al. Multimodal exercise training in multiple sclerosis: A randomized controlled trial in persons with substantial mobility disability. *Contemp Clin Trials.* 2017 Oct;61:39–47. doi: 10.1016/j.cct.2017.07.016. Epub 2017 Jul 19.
13. Feinstein A, Amato MP, Bricchetto G, et al; CogEx Research Team. Study protocol: improving cognition in people with progressive multiple sclerosis: a multi-arm, randomized, blinded, sham-controlled trial of cognitive rehabilitation and aerobic exercise (COGEx). *BMC Neurol.* 2020 May 22;20(1):204. doi: 10.1186/s12883-020-01772-7
14. Razazian N, Yavari Z, Farnia V, et al. Exercising Impacts on Fatigue, Depression, and Paresthesia in Female Patients with Multiple Sclerosis. *Med Sci Sports Exerc.* 2016 May;48(5): 796–803. doi: 10.1249/MSS.0000000000000834
15. Manfredini F, Straudi S, Lamberti N, et al. Rehabilitation Improves Mitochondrial Energetics in Progressive Multiple Sclerosis: The Significant Role of Robot-Assisted Gait Training and of the Personalized Intensity. *Diagnostics (Basel).* 2020 Oct 17;10(10):834. doi: 10.3390/diagnostics10100834
16. Soomal HK, Poyade M, Rea PM, Paul L.

Enabling More Accessible MS Rehabilitation Training Using Virtual Reality. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1262:95-114. doi: 10.1007/978-3-030-43961-3\_5

17. Kinnett-Hopkins D, Adamson B, Rougeau K, Motl RW. People with MS are less physically active than healthy controls but as active as those with other chronic diseases: An updated meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2017 Apr;13:38-43. doi: 10.1016/j.msard.2017.01.016. Epub 2017 Feb 1.

18. Kalb R, Brown TR, Coote S, et al. Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. *Mult Scler.* 2020 Oct;26(12):1459-69. doi: 10.1177/1352458520915629. Epub 2020 Apr 23.

19. Kierkegaard M, Lundberg IE, Olsson T, et al. High-intensity resistance training in multiple sclerosis – An exploratory study of effects on immune markers in blood and cerebrospinal fluid, and on mood, fatigue, health-related

quality of life, muscle strength, walking and cognition. *J Neurol Sci.* 2016 Mar 15;362:251-7. doi: 10.1016/j.jns.2016.01.063. Epub 2016 Feb 3.

20. Campbell E, Coulter EH, Paul L. High intensity interval training for people with multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2018 Aug;24:55-63. doi: 10.1016/j.msard.2018.06.005. Epub 2018 Jun 13.

21. Zackowski KM, Freeman J, Brichtetto G, et al. Prioritizing progressive MS rehabilitation research: A call from the International Progressive MS Alliance. *Mult Scler.* 2021 Jun;27(7):989-1001. doi: 10.1177/1352458521999970. Epub 2021 Mar 15.

22. Mayo CD, Harrison L, Attwell-Pope K, et al. A pilot study of the impact of an exercise intervention on brain structure, cognition, and psychosocial symptoms in individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Pilot Feasibility Stud.* 2021 Mar 8;7(1):65. doi: 10.1186/s40814-021-00806-2

23. Buckova B, Kopal J, Rasova K, et al. Open

Access: The Effect of Neurorehabilitation on Multiple Sclerosis—Unlocking the Resting-State fMRI Data. *Front Neurosci.* 2021 May 28;15:662784. doi: 10.3389/fnins.2021.662784

24. Kim Y, Lai B, Mehta T, et al. Exercise training guidelines for multiple sclerosis, stroke, and Parkinson's disease: Rapid review and synthesis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2019 Jul;98(7):613-21. doi: 10.1097/PHM.0000000000001174

25. Zasadzka E, Trzmiel T, Pieczynska A, Hojan K. Modern Technologies in the Rehabilitation of Patients with Multiple Sclerosis and Their Potential Application in Times of COVID-19. *Medicina (Kaunas).* 2021 May 30;57(6):549. doi: 10.3390/medicina57060549

26. Prosperini L, Piattella MC, Gianni C, Pantano P. Functional and Structural Brain Plasticity Enhanced by Motor and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *Neural Plast.* 2015;2015:481574. doi: 10.1155/2015/481574. Epub 2015 May 6.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.02.2022/13.05.2022/16.05.2022

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

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

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

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

Анфилофьева К.С. <https://orcid.org/0000-0002-0298-5128>

Зотова А.В. <https://orcid.org/0000-0003-1822-809X>

Белкин А.А. <https://orcid.org/0000-0002-0544-1492>

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

# Результаты исследования качества жизни у больных с высокоактивным рассеянным склерозом в России

Бойко А.Н.<sup>1,2</sup>, Бахтиярова К.З.<sup>3</sup>, Шерман М.А.<sup>4</sup>, Гончарова З.А.<sup>5</sup>, Смагина И.В.<sup>6</sup>, Хайбуллин Т.И.<sup>7</sup>, Бабичева Н.Н.<sup>7</sup>, Спирина Н.Н.<sup>8</sup>, Ямпольская-Гостева И.А.<sup>9</sup>, Соколова И.А.<sup>10</sup>, Грешнова И.В.<sup>11</sup>, Никитенкова В.Е.<sup>12</sup>, Лукашевич И.Г.<sup>13</sup>, Инжинова А.В.<sup>14</sup>, Малкова Н.А.<sup>15</sup>, Коробко Д.С.<sup>15</sup>, Бойко О.В.<sup>2</sup>, Лозовская И.С.<sup>16</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>Институт клинической неврологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону; <sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул; <sup>7</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический неврологический центр», Казань; <sup>8</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; <sup>9</sup>ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница», Оренбург; <sup>10</sup>ООО «МЕДИС», Нижний Новгород; <sup>11</sup>ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; <sup>12</sup>ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск; <sup>13</sup>ГАУЗ «Городская клиническая больница №1 г. Челябинск», Челябинск; <sup>14</sup>ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №3», Волгоград; <sup>15</sup>ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск; <sup>16</sup>Российский комитет исследователей рассеянного склероза, Москва  
<sup>1</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>2</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;  
<sup>3</sup>Россия, 450008, Уфа, ул. Заки Валиди, 47; <sup>4</sup>Россия, 610027, Киров, ул. К. Маркса, 112; <sup>5</sup>Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29; <sup>6</sup>Россия, 656038, Барнаул, просп. Ленина, 40; <sup>7</sup>Россия, 420021, Казань, ул. Ватутина, 13; <sup>8</sup>Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; <sup>9</sup>Россия, 460018, Оренбург, ул. Аксакова, 23; <sup>10</sup>Россия, 603137, Нижний Новгород, ул. Тропинина, 4а; <sup>11</sup>Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; <sup>12</sup>Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28; <sup>13</sup>Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 16; <sup>14</sup>Россия, 400001, Волгоград, ул. им. Циолковского, 1; <sup>15</sup>Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130; <sup>16</sup>Россия, 119421, Москва, Ленинский просп., 105, корп. 4

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное воспалительное демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы. Сейчас в мире РС болеют 2,8 млн человек, с 2000 г каждые 5 лет отмечается увеличение числа больных РС на 10%. При этом нарастает количество случаев с высокоактивным РС (ВАРС), т. е. случаев РС с наличием двух и более обострений без приема специфической патогенетической терапии или одного обострения на фоне принимаемых препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), что сопровождается соответствующими данными МРТ головного и спинного мозга (наличие новых или активных очагов). Ранее в мире не проводились исследования качества жизни (КЖ) в этой подгруппе пациентов.

**Цель** исследования – сравнение показателей КЖ пациентов с ВАРС с аналогичными показателями здоровых людей и пациентов с типичным течением ремиттирующего РС (РРС).

**Пациенты и методы.** В исследование были включены данные о 518 пациентах из 14 регионов Российской Федерации за 2020–2021 гг., у которых при повторном осмотре был подтвержден ВАРС. Использованы результаты анализа клинической информации от неврологов и данные заполненных пациентами с ВАРС опросников. В работе использованы два опросника – общий (неспецифический) Опросник по оценке качества жизни SF-36 (The MOS 36-item Short-Form Health Survey) и специальный опросник для больных РС – MusiQoL (Multiple sclerosis Quality of Life).

**Результаты и обсуждение.** Практически все показатели КЖ при ВАРС были ниже контрольных. При сравнении с типичным течением РРС отмечены более выраженное снижение показателей дневной активности, значительное влияние клинических симптомов на КЖ, негативное отношение пациентов к системе здравоохранения, низкий общий индекс здоровья. Корреляционный анализ по Пирсону выявил более сильное влияние на показатели КЖ частоты обострений при ВАРС, чем при РРС.

**Заключение.** Полученные в исследовании данные указывают на необходимость более активного ведения пациентов с ВАРС с использованием ПИТРС второй линии.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; лечение; высокоактивный рассеянный склероз; качество жизни.

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

**Для ссылки:** Бойко АН, Бахтиярова КЗ, Шерман МА и др. Результаты исследования качества жизни у больных с высокоактивным рассеянным склерозом в России. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(Прил. 1):9–15. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1S-9-15

*Results of a study of the quality of life in patients with highly active multiple sclerosis in Russia*

Boiko A.N.<sup>1,2</sup>, Bakhtiyarova K.Z.<sup>3</sup>, Sherman M.A.<sup>4</sup>, Goncharova Z.A.<sup>5</sup>, Smagina I.V.<sup>6</sup>, Khaibullin T.I.<sup>7</sup>, Babicheva N.N.<sup>7</sup>, Spirina N.N.<sup>8</sup>, Yampolskaya-Gosteva I.A.<sup>9</sup>, Sokolova I.A.<sup>10</sup>, Greshnova I.V.<sup>11</sup>, Nikitenkova V.E.<sup>12</sup>, Lukashevich I.G.<sup>13</sup>, Inzhinova A.V.<sup>14</sup>, Malkova N.A.<sup>15</sup>, Korobko D.S.<sup>15</sup>, Boyko O.V.<sup>2</sup>, Lozovskaya I.S.<sup>16</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Institute of Clinical Neurology, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow; <sup>3</sup>Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; <sup>4</sup>Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kirov; <sup>5</sup>Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; <sup>6</sup>Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia, Barnaul; <sup>7</sup>Republican Clinical Neurological Center, Kazan; <sup>8</sup>Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; <sup>9</sup>Orenburg Regional Clinical Hospital, Orenburg; <sup>10</sup>“MEDIS” LLC, Nizhny Novgorod; <sup>11</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; <sup>12</sup>Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Smolensk; <sup>13</sup>Chelyabinsk City Clinical Hospital №1, Chelyabinsk; <sup>14</sup>Volgograd Regional Clinical Hospital №3, Volgograd; <sup>15</sup>Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk; <sup>16</sup>Russian Committee of Multiple Sclerosis Researchers, Moscow  
<sup>1</sup>1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; <sup>2</sup>1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; <sup>3</sup>47, Zaki Validi St., Ufa 450008, Russia; <sup>4</sup>112, K. Marx St., Kirov 610027, Russia; <sup>5</sup>29, Nakhichevskiy Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia; <sup>6</sup>40, Lenina Prosp., Barnaul 656038, Russia; <sup>7</sup>13, Vatutina St., Kazan 420021, Russia; <sup>8</sup>5, Revoliionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia; <sup>9</sup>23, Aksakov St., Orenburg 460018, Russia; <sup>10</sup>4a, Tropinina St., Nizhny Novgorod 603137, Russia; <sup>11</sup>7, The Third International St., Ulyanovsk 432017, Russia; <sup>12</sup>28, Krupskaya St., Smolensk 214019, Russia; <sup>13</sup>16, Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia; <sup>14</sup>1, Tsiolkovsky St., Volgograd 400001, Russia; <sup>15</sup>130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia; <sup>16</sup>105, Leninsky Prosp., Build. 4, Moscow 119421, Russia

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune inflammatory demyelinating and neurodegenerative disease of the central nervous system. Now 2.8 million people in the world suffer from MS, since 2000 every 5 years there has been an increase in the number of MS patients by 10%. At the same time, the number of cases with highly active MS (HAMS) is increasing, i.e. cases of MS with two or more exacerbations without taking specific pathogenetic therapy or one exacerbation during taking MS disease-modifying therapies (DMTs/MS), which is accompanied by the corresponding MRI data of the brain and spinal cord (presence of new or active lesions). Previously, there were no studies of quality of life (QoL) in this subgroup of patients in the world.

**Objective:** to compare the QoL indicators of patients with HAMS with those of healthy people and patients with a typical course of relapsing-remitting MS (RRMS).

**Patients and methods.** The study included data on 518 patients from 14 regions of the Russian Federation for 2020–2021 years, in whom HAMS was confirmed during a second examination. We used the results of the analysis of clinical data from neurologists and data from questionnaires filled out by patients with HAMS. Two questionnaires were used in the work – the general (non-specific) Questionnaire for assessing the QoL, SF-36 (The MOS 36-item Short-Form Health Survey) and a special questionnaire for MS patients – MusiQoL (Multiple sclerosis Quality of Life).

**Results and discussion.** Almost all indicators of QoL in HAMS were below the control. When compared with the typical course of RRMS, a more pronounced decrease in daily activity indicators, a significant impact of clinical symptoms on QoL, a negative attitude of patients towards the healthcare system, and a low overall health index were noted. Pearson correlation analysis revealed a stronger effect on QoL parameters of the frequency of exacerbations in HAMS than in RRMS.

**Conclusion.** The data obtained in the study indicate the need for more active management of patients with HAMS using second-line DMTs/MS.

**Keywords:** multiple sclerosis; treatment; highly active multiple sclerosis; the quality of life.

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

**For reference:** Boiko AN, Bakhtiyarova KZ, Sherman MA, et al. Results of a study of the quality of life in patients with highly active multiple sclerosis in Russia. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(Suppl 1):9–15.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2022-1S-9-15

В последние годы в медицине широко используется понятие качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем. Этот интегративный показатель является субъективным, поскольку отражает состояние больного человека путем самооценки им изменения своего физического, эмоционального и социального благополучия под влиянием заболевания, а также в процессе его лечения. Для этого пациент заполняет специальные анкеты, в том числе и адаптированные к конкретным заболеваниям. За годы исследований сформировалось понятие о КЖ как мультидисциплинарной концепции, определяющей четыре направления, связанных

со здоровьем человека: физическое состояние, социальная активность, психологические/эмоциональные функции и финансовое состояние. Эти направления в той или иной степени связаны с инвалидностью и имеют огромное влияние на пациентов. Это понятие шире, чем просто физические ограничения, которые в первую очередь оцениваются врачами и социальными работниками. В 1958 г. Всемирной организацией здравоохранения определено, что психологическое и социальное состояние пациентов наряду с физическим состоянием составляют основу оценки КЖ человека, связанного со здоровьем. Большое влияние на КЖ пациен-

тов оказывают и разнообразные социальные факторы, в том числе отношения в семье и с друзьями, сохранение трудоспособности и социальной активности. КЖ характеризует, каким образом физическое, эмоциональное и социальное благополучие больного изменяется под влиянием заболевания или его лечения. В некоторых случаях это понятие включает также экономические и духовные аспекты функционирования больного.

В медицине всегда существовали заболевания, больше других снижающие уровень общего здоровья, работоспособности и продолжительность жизни человека. Одновременное развитие нарушений в нескольких функциональных системах приводит больного к ограничению жизнедеятельности в различных сферах: двигательной, познавательной, коммуникативной, профессиональной и др. Поэтому очевидна необходимость всесторонней оценки влияния болезни на важнейшие функции человека с возможностью количественного их измерения и наблюдения за ними в процессе лечения [1, 2]. До последнего времени оценка состояния больного проводилась с учетом лишь клинических данных, но в последнее время все шире применяются параметрические методы, которые позволяют самому пациенту оценить свое состояние. К таким методам оценки относятся исследование КЖ. При определенных заболеваниях оценка пациентом своего состояния является самым важным показателем здоровья.

При рассеянном склерозе (РС) для оценки состояния больных используются в первую очередь клинические показатели: частота обострений, индексы тяжести состояния (Расширенная шкала оценки степени инвалидизации; Expanded Disability Status Scale, EDSS, и др.), скорость прогрессирования инвалидности, выраженность отдельных симптомов (Шкала оценки функциональных систем Куртцке; Functional Systems, FS, и др.), данные магнитно-резонансной томографии (МРТ). Среди недостатков практически всех клинических шкал при РС следует отметить: а) субъективность с точки зрения невролога; б) нелинейность (изменение на 1 или 0,5 балла у пациентов с различной степенью тяжести заболевания занимает разное время); в) при РС имеется множество клинических проявлений, которые мало влияют (нарушения зрения и тазовых функций) или совсем не влияют (хроническая усталость, депрессия и другие нейропсихологические изменения, преходящие нарушения чувствительности, пароксизмальные и сексуальные нарушения и т. д.) на оценку по шкале EDSS. Самое главное — эти шкалы не учитывают степень адаптации пациента к РС, изменения его жизни в связи с заболеванием.

Разработаны общие опросники КЖ, связанного со здоровьем, направленные на оценку здоровья населения в целом, независимо от патологии, и специальные — для конкретных заболеваний. Преимущество *общих опросников* в том, что их валидность (степень, с которой измерение отражает то, что оно должно измерить, а не что-либо другое) установлена для различных нозологий, это позволяет проводить сравнительную оценку влияния разнообразных медицинских программ на КЖ как отдельных субъектов, так и всей популяции. Общие опросники применяются для оценки тактики здравоохранения в целом и при проведении эпидемиологических исследований. *Специальные опросники* направлены на конкретную нозологию и ее лечение. Они позволяют уловить изменения в КЖ пациентов с определен-

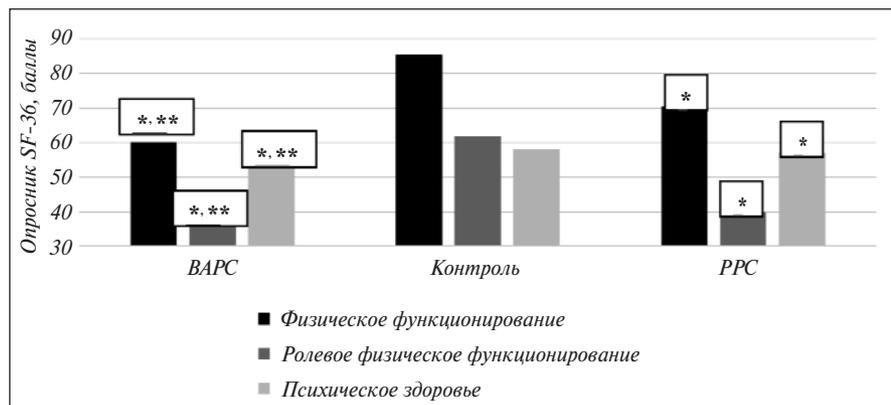
ным заболеванием, выявить специфику изменений, произошедших за относительно короткий промежуток времени. Специальные опросники применяются для оценки эффективности конкретного метода ведения данного заболевания, их чаще используют при клинических исследованиях фармакологических препаратов. В последнее время актуально стало сочетанное использование общего и специфического опросников для комплексной оценки изменений КЖ пациентов [3, 4]. В данной работе использованы два опросника: общий (неспецифический) Опросник по оценке качества жизни SF-36 и специальный опросник для больных РС — MusiQoL. Ранее в мире не проводились исследования КЖ у пациентов с высокоактивным РС (ВАРС).

**Цель** исследования — сравнение показателей КЖ у пациентов с ВАРС с аналогичными показателями здоровых людей и пациентов с типичным течением ремиттирующего РС (РРС).

**Пациенты и методы.** В исследовании приняли участие 518 пациентов из 14 регионов Российской Федерации, у которых при повторном осмотре был подтвержден ВАРС. Использованы результаты анализа клинической информации от неврологов и данные заполненных опросников от пациентов с ВАРС за 2020–2021 гг.

**Опросник SF-36** (The MOS 36-item Short-Form Health Survey) был разработан в Центре изучения медицинских результатов США (MOS) в 1992 г. докторами John E. Ware и Cathy D. Sherburne. Опросник создавался на основе уже существующих инструментов по оценке КЖ. Более 20 лет до момента его создания широко использовались такие инструменты, как General Psychological Well-Being Inventory (учет общего психологического благополучия), различные средства измерения физического и психологического функционирования (Health Perceptions Questionnaire — анкета восприятия здоровья).

Второй опросник, который использовался в нашем исследовании, — *специфический опросник MusiQoL* (Multiple sclerosis Quality of Life) — оригинальный опросник, созданный в 2007–2008 гг. группой специалистов, занимающихся изучением КЖ при РС. В него были внесены многие специфические для РС вопросы, касающиеся социальной жизни пациентов, изменений в их общении в семье и с друзьями, оценки ими качества оказываемых медицинских услуг. Этот мультидисциплинарный опросник создавался одновременно на 14 языках, включая русский. В результате были выделены 9 доменов, которые включали 71% от общего числа вариантов. Внутренняя консистенция и воспроизводимость для них были достаточными для информативного анализа. Тестирование внешней валидности подтвердило, что показатели по этим доменам значимо коррелируют с показателями всех шкал SF-36, но дают более точную дискриминацию в зависимости от возраста, пола, socioeconomic status и состояния здоровья. Показана значимая корреляция между повседневной активностью пациентов и клиническими показателями. Этот анализ показал высокую валидность и надежность MusiQoL как принятой на международном уровне специфической шкалы для оценки КЖ у больных с РС [5]. В последующем эта шкала прошла дополнительную валидизацию в исследованиях в 9 странах Европы на разных языках (Германия, Франция, Испания, Италия, Нидерланды, Бельгия, Сербия, Хорватия и Россия). Результаты этих исследований за-



**Рис. 1.** Основные различия в показателях пациентов с ВАРС, с РРС и лиц контрольной группы по данным неспецифического опросника SF-36. \* – статистически значимые отличия от контрольной группы ( $p < 0,05$ ); \*\* – статистически значимые отличия от группы РРС ( $p < 0,05$ )

**Fig. 1.** The main differences in the parameters of patients with HAMS, with RRMS and subjects in the control group according to the non-specific questionnaire SF-36. \* – statistically significant differences from the control group ( $p < 0.05$ ); \*\* – statistically significant differences from the RRMS group ( $p < 0.05$ )

тем были обобщены и сравнивались с данными неспецифических шкал [6].

Специфический для РС опросник КЖ, связанного со здоровьем, MusiQoL состоит из 31 вопроса, позволяющего за короткое время оценить КЖ больного РС суммарно и по 9 шкалам: «Дневная активность», «Психологическое самочувствие», «Клинические симптомы», «Отношения с друзьями», «Отношения с семьей», «Личная и сексуальная жизнь», «Копинг», «Отношения с социумом», «Отношение к системе здравоохранения» – и объединяющего общего индекса. По результатам опроса рассчитываются показатели по каждой шкале и общий объединенный показатель. Среднее

время заполнения вопросника составляло 18 мин при первом визите и по 15 мин на последующих визитах.

В нашем исследовании неспецифический и специфический опросники заполняли все пациенты. Сравнивались результаты пациентов группы ВАРС, контрольной группы и пациентов с РРС по данным литературы [2, 7, 8]; для контрольной группы не использовался специфический опросник MusiQoL.

У включенных в исследование 518 пациентов с ВАРС был установлен диагноз РС по критериям McDonald (версия 2017 г.) [9]. Средний возраст пациентов составил 34,7 года, средняя длительность РС – 5,65 года, среднее количество обострений за последний год – 2,11, средний балл по шкале EDSS – 3,50. По данным последнего МРТ, сделанного не позже чем за 3 мес до включения в исследование,

среднее количество активных очагов, накапливающих гадолиний (Gd+), – 2,31.

**Статистические методы.** При анализе результатов опросников, заполненных во всех исследованиях, использовалась единая методология. Для сравнения интервальных и ординальных значений (подшкал, общих показателей) и для непараметрического сравнения средних значений использовался тест Манна–Уитни. Оценка различий между выборками на уровне количественных параметров проводилась с использованием теста Манна–Уитни (U-тест Манна–Уитни). При большом числе сравнений применялась коррекция по Бонферрони, в связи с чем пороговый уровень

Таблица 1. Результаты исследования КЖ у пациентов с ВАРС, с РРС и лиц контрольной группы  
Table 1. The results of the study of QoL in patients with HAMS, with RRMS and in the control group

Опросники и подшкалы	Группа		
	ВАРС (n=518)	контрольная [2, 8, 10, 11] (n=150)	РРС [8, 10, 12] (n=1420)
<b>Опросник SF-36, баллы:</b>			
физическое функционирование	60,1* **	85,4	70,3
ролевое физическое функционирование	35,7* **	61,9	39,7
телесная боль	68,2*	71,5	65,0
общее благополучие	45,9*	54,6	48,9
жизнеспособность	52,4*	57,3	53,4
социальное функционирование	66,1*	70,8	68,9
ролевое эмоциональное функционирование	54,9*	63,3	50,3
психическое здоровье	52,7* **	58,0	57,0
<b>Опросник MusiQoL, баллы:</b>			
дневная активность	52,1**		54,4
психологическое самочувствие	61,8		60,2
клинические симптомы	60,1**		63,2
отношения с друзьями	62,4		60,7
отношения с семьей	68,3		67,1
личная и сексуальная жизнь	56,9		57,8
копинг	60,2		59,2
отношения с социумом	64,2		65,4
отношение к системе здравоохранения	66,1**		69,8
общий индекс	55,2**		58,7

**Примечания.** Для контрольной группы специфический опросник MusiQoL не использовался. \* – статистически значимые отличия от контрольной группы ( $p < 0,05$ ); \*\* – статистически значимые отличия от группы РРС ( $p < 0,05$ ).

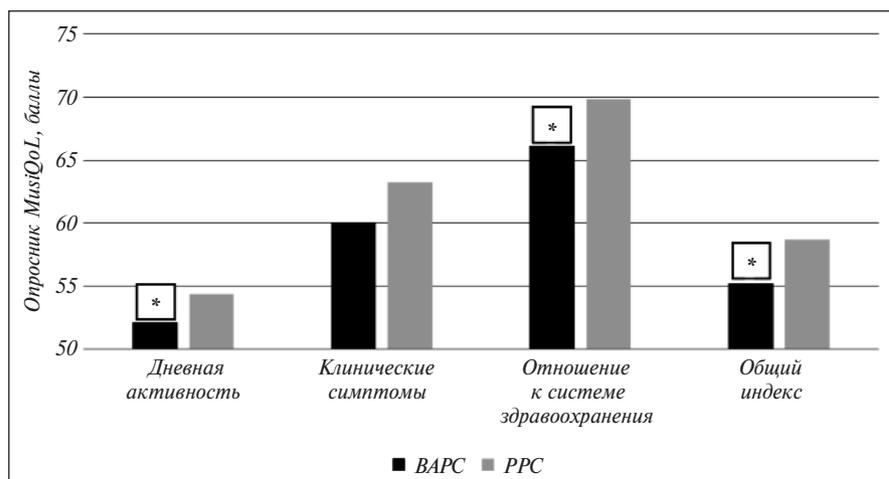
выявления статистически значимых корреляций составлял  $p < 0,001$ .

Для оценки зависимости между показателями шкал медицинских аспектов КЖ, с одной стороны, и клиническими, а также демографическими параметрами, с другой стороны, проводился корреляционный анализ с вычислением непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистическая обработка данных в основном проводилась с использованием программного обеспечения SPSS 11.0.

**Результаты.** При оценке показателей неспецифического опросника SF-36 отмечено снижение всех показателей, характеризующих физическое и психическое состояние пациентов, по сравнению с данными контрольной группы. При сравнении с пациентами с типичным РРС по данным неспецифического опросника SF-36 выявлено снижение показателей физического функционирования, ролевого физического функционирования и психического здоровья (рис. 1, табл. 1).

При сравнении показателей КЖ с использованием специфического опросника MusiQoL при ВАРС и РРС отмечено снижение дневной активности и зависимости от клинических симптомов, отношения к системе здравоохранения и общего индекса здоровья. Снижение последних двух показателей отражает отношение пациентов к тому, что сохраняются частые обострения РС вне зависимости от принимаемой терапии (рис. 2; см. табл. 1).

При проведении корреляционного анализа при ВАРС, в отличие от РРС, отмечено более значимое влияние



**Рис. 2.** Сравнение показателей пациентов с ВАРС и с РРС по данным специфического опросника MusiQoL. \* – статистически значимые отличия от группы РРС ( $p < 0,05$ )  
**Fig. 2.** Comparison of indicators of patients with HAMS and with RRMS according to the specific MusiQoL questionnaire. \* – statistically significant differences from the RRMS group ( $p < 0.05$ )

частоты обострений на показатели КЖ (табл. 2). Отмечена значимая связь показателей КЖ при ВАРС с длительностью и тяжестью РС по данным специфического и неспецифического опросников, с показателями физического функционирования, ролевого физического и эмоционального функционирования, а также с дневной активностью и общим индексом здоровья. Но только при ВАРС отмечена связь между частотой обострений и показателем психологического самочувствия пациентов, что указывает на существенное влияние высокой частоты обострений (несмотря на терапию) на психологическое состояние пациентов, что необходимо учитывать при планировании патогенетической терапии, основной целью которой должно быть эффективное снижение частоты обострений при ВАРС.

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа по методу Пирсона между количеством обострений, длительностью заболевания и его тяжестью по шкале EDSS

Table 2. The results of the correlation analysis using the Pearson method between the number of exacerbations, the duration of the disease and its severity according to the EDSS scale

Показатель	Количество обострений за последний год	Длительность РС	EDSS
<b>Опросник SF-36:</b>			
физическое функционирование	Нд	-0,29	-0,42
ролевое физическое функционирование	Нд	Нд	-0,37
телесная боль	Нд	Нд	Нд
общее благополучие	Нд	Нд	Нд
жизнеспособность	Нд	Нд	Нд
социальное функционирование	Нд	Нд	Нд
ролевое эмоциональное функционирование	Нд	Нд	-0,28
психическое здоровье	Нд	Нд	Нд
<b>Опросник MusiQoL:</b>			
дневная активность	Нд	-0,21	-0,30
психологическое самочувствие	-0,30	Нд	Нд
клинические симптомы	Нд	Нд	Нд
отношения с друзьями	Нд	Нд	Нд
отношения с семьей	Нд	Нд	Нд
личная и сексуальная жизнь	Нд	Нд	Нд
копинг	Нд	Нд	Нд
отношения с социумом	Нд	Нд	Нд
отношение к системе здравоохранения	Нд	Нд	Нд
общий индекс	Нд	-0,26	Нд

**Примечание.** Нд – не достоверно.

**Обсуждение.** Наиболее выраженные изменения КЖ при ВАРС отмечены по показателям физического функционирования, а также психического состояния пациентов (по данным специфического опросника), на которое влияет высокая частота обострений. Больные с частыми обострениями и быстро нарастающим неврологическим дефицитом психологически не готовы к восприятию болезни.

Пациенты с РРС во время ремиссий могут адаптироваться к остаточным проявлениям обострений. Для них нарушения функций являются временными и не становятся причиной такого психологического стресса, как для больных с неуклонным прогрессированием заболевания. Существенно ухудшаются показатели КЖ при нарастании частоты обострений, что показано во многих предшествующих исследованиях [1, 12, 13]. По данным неспецифического опросника, при РС наибольшее снижение при повышении тяжести и длительности РС значимо в отношении физического, ролевого физического и ролевого эмоционального функционирования, т. е. и физического, и психического компонентов КЖ. По данным специфического опросника MusiQoL, нарастание степени инвалиди-

зации приводит к снижению адаптации к клиническим симптомам, общего индекса КЖ и, особенно, физической активности пациентов.

Важно отметить существенное влияние частоты обострений на показатели КЖ при ВАРС, в отличие от РРС. По полученным данным, с увеличением частоты обострений, как и с нарастанием тяжести и длительности РС, снижаются и показатели КЖ, особенно это касается психического состояния пациентов. Это, скорее всего, связано с потерей больным надежды на выздоровление или на положительную динамику в течении болезни. Мультицентровые исследования с использованием специфической шкалы MusiQoL показали, что нарастание инвалидизации по шкале EDDS в большей степени обусловлено снижением дневной активности, с которым также связано увеличение длительности РС и возраста пациентов, т. е. эти изменения связаны между собой [2, 8, 14].

**Заключение.** Выявленные изменения показателей КЖ при ВАРС по сравнению с РРС указывают на необходимость более активного ведения этих пациентов с ранним использованием препаратов, изменяющих течение РС, второй линии, в первую очередь кладрибина в таблетках.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баязин ВА, Гончарова ЗА, Руденко ОЮ. Факторы, влияющие на качество жизни больных рассеянным склерозом. *Современные проблемы науки и образования*. 2012 Окт 16;(5):56. Доступно по ссылке: <https://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=7160> [Balyazin VA, Goncharova ZA, Rudenko OYu. The factors which influence the multiply sclerosis patients' quality of life. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012 Oct 16;(5):56. Available from: <https://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=7160> (In Russ.)].
2. Бойко ОВ. Исследование качества жизни больных рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2014;114(10-2):105-13. [Boyko OV. Quality of life in patients with multiple sclerosis (a review). *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(10-2):105-13 (In Russ.)].
3. Fasczewski KS, Rothberger SM, Gill DL. Why do they do it? Assessing self-report physical activity behavior and quality of life in individuals with multiple sclerosis. *J Health Psychol*. 2020 Jun;25(7):964-75. doi: 10.1177/1359105317739965. Epub 2017 Nov 27.
4. 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
5. 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.
6. 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 Oct;17(10):1238-49. doi: 10.1177/1352458511407951. Epub 2011 Jun 13.
7. Бойко ОВ, Бойко АН, Гусева МР. Изменение качества жизни больных рассеянным склерозом, получающих натализумаб. *Неврологический журнал*. 2018;(1):42-6. [Boyko OV, Boyko AN, Guseva MR. Changes in the quality of life of patients with multiple sclerosis receiving natalizumab. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2018;(1):42-6 (In Russ.)].
8. Бойко ОВ. Качество жизни пациентов с рассеянным склерозом, получающих патогенетическую терапию: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва; 2019. [Boyko OV. *Kachestvo zhizni patsiyentov s rasseyannym sklerozom, poluchayushchikh patogeneticheskuyu terapiyu: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk* [Quality of life in patients with multiple sclerosis receiving pathogenetic therapy. Abstract dis. ... doc. med. sci.]. Moscow; 2019 (In Russ.)].
9. 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.
10. Бойко ОВ, Хорошилова ИИ, Петров СВ и др. Изменения качества жизни пациентов с рассеянным склерозом на фоне курса окрелизумаба. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(10-2):120-7. doi: 10.17116/jnevro201911910120 [Boyko OV, Khoroshlyova II, Petrov SV, Mel'nikov MV, Boyko AN. Changes in the quality of life in patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(10-2):120-7. doi: 10.17116/jnevro201911910120 (In Russ.)].
11. Малкова НА, Рябухина ОВ, Ионова ТИ, Киштович АВ. Исследование качества жизни больных рассеянным склерозом в г. Новосибирске. *Неврологический журнал*. 2005; 10(4):17-20. [Malkova NA, Ryabukhina OV, Ionova TI, Kishtovich AV. The assessment of quality of life of patients with multiple sclerosis living in Novosibirsk. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2005; 10(4):17-20 (In Russ.)].
12. Татаринова МЮ, Фокин ИВ, Бойко АН. Качество жизни больных рассеянным склерозом и некоторые подходы к фармакоэкономическим исследованиям. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2002; 2(2):76-80. [Tatarinova MYu, Fokin IV, Boyko AN. Quality

of life in patients with multiple sclerosis and some approaches to pharmacoeconomic studies. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2002;2(2):76-80 (In Russ.)].  
13. Попова ЕВ, Бойко АН, Давыдовская МВ и др. Натализумаб в терапии рассеянного склероза. Опыт применения в Московском

городском центре рассеянного склероза. *Медицинский совет*. 2014;(10):52-5. doi: 10.21518/2079-701X-2014-10-52-55  
[Popova EV, Boyko AN, Davydovskaya MV, et al. Natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. Experience of the Moscow Multiple Sclerosis Center (MMS). *Meditsinskiy sovet* =

*Medical Council*. 2014;(10):52-5. doi: 10.21518/2079-701X-2014-10-52-55 (In Russ.)].

14. Martinez-Martin P. What is quality of life and how do we measure it? Relevance to Parkinson's disease and movement disorders. *Mov Disord*. 2017 Mar;32(3):382-92. doi: 10.1002/mds.26885. Epub 2016 Dec 2.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.03.2021/04.05.2022/10.05.2022

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

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

This article has been supported by Merck. 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.

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>  
Бахтиярова К.З. <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>  
Шерман М.А. <https://orcid.org/0000-0001-5740-1022>  
Гончарова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-7093-9548>  
Смагина И.В. <http://orcid.org/0000-0002-7947-4529>  
Хайбуллин Т.И. <https://orcid.org/0000-0002-5009-6683>  
Бабичева Н.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5562-5065>  
Спирина Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5883-1216>  
Ямпольская-Гостева И.А. <https://orcid.org/0000-0003-4818-6476>  
Соколова И.А. <https://orcid.org/0000-0002-8047-6310>  
Грешнова И.В. <https://orcid.org/0000-0003-3092-5381>  
Никитенкова В.Е. <https://orcid.org/0000-0003-2597-9887>  
Лукашевич И.Г. <https://orcid.org/0000-0003-0237-8624>  
Инжинова А.В. <https://orcid.org/0000-0002-2261-835X>  
Малкова Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-1255-8525>  
Коробко Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>  
Бойко О.В. <https://orcid.org/0000-0001-9347-3832>  
Лозовская И.С. <https://orcid.org/0000-0001-6224-1430>

# Снижение экспрессии гена фактора некроза опухоли в мононуклеарных клетках крови при радиологически изолированном синдроме – валидация результатов транскриптомного анализа

Козин М.С.<sup>1,2</sup>, Баулина Н.М.<sup>1</sup>, Киселев И.С.<sup>1</sup>, Кабаева А.Р.<sup>1,3</sup>, Бойко А.Н.<sup>1,3</sup>, Фаворова О.О.<sup>1</sup>, Кулакова О.Г.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва  
<sup>1</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>2</sup>Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а; <sup>3</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Радиологически изолированный синдром (РИС) – нозологическая форма, при которой у индивидов при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) обнаруживаются поражения белого вещества головного и/или спинного мозга, характерные для рассеянного склероза (РС), при отсутствии клинических симптомов заболевания. Среди исследований, посвященных РИС, число работ, направленных на изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе его формирования, весьма мало. Ранее с помощью секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) мы впервые выявили значимые различия в профилях экспрессии ряда генов в мононуклеарных клетках (МНК) периферической крови лиц с РИС и здоровых обследованных, составивших контрольную группу.

**Цель исследования** – провести валидационный анализ изменений экспрессии генов *CCR2*, *CX3CR1* и *TNF*, которые наблюдались при NGS в МНК лиц с РИС, по сравнению со здоровыми обследуемыми.

**Пациенты и методы.** Анализ экспрессии генов *CCR2*, *CX3CR1* и *TNF* проводили на независимых валидационных выборках (в МНК 14 человек с РИС и 14 – без РИС) методом обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией в реальном времени.

**Результаты и обсуждение.** В МНК обследованных с РИС значимо понижена экспрессия гена *TNF* по сравнению со здоровыми ( $p=0,035$ ;  $FC=0,78$ ). Для других генов значимых различий в уровнях экспрессии не обнаружено.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о предшествующих клиническим проявлениям РС нарушениях экспрессии гена *TNF*, по меньшей мере у индивидов с РИС, что может приводить к дальнейшим нарушениям регуляции ряда процессов.

**Ключевые слова:** радиологически изолированный синдром; рассеянный склероз; экспрессия генов; фактор некроза опухоли; ген *TNF*.

**Контакты:** Максим Сергеевич Козин; [kozinmax1992@gmail.com](mailto:kozinmax1992@gmail.com)

**Для ссылки:** Козин МС, Баулина НМ, Киселев ИС и др. Снижение экспрессии гена фактора некроза опухоли в мононуклеарных клетках крови при радиологически изолированном синдроме – валидация результатов транскриптомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(Прил. 1):16–20. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1S-16-20

## Reduced expression of the tumor necrosis factor gene in blood mononuclear cells in radiologically isolated syndrome – validation of transcriptome analysis results

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

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

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

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

<sup>1</sup>1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; <sup>2</sup>15A, Third Cherepkovskaya St., Moscow 121552, Russia;

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

Radiologically isolated syndrome (RIS) is a nosological form in which magnetic resonance imaging (MRI) reveals lesions of the white matter of the brain and/or spinal cord characteristic of multiple sclerosis (MS) in individuals in the absence of clinical symptoms of the disease. Among the studies devoted to RIS, the number of works aimed at studying the molecular mechanisms underlying its formation is very small. Previously, using next generation sequencing (NGS), we for the first time revealed significant differences in the expression profiles of several genes in peripheral blood mononuclear cells (MNCs) of individuals with RIS and healthy controls.

**Objective:** to conduct a validation analysis of changes in the expression of the *CCR2*, *CX3CR1*, and *TNF* genes that were observed during NGS in the MNCs of individuals with RIS compared with healthy individuals.

**Patients and methods.** Analysis of the expression of the *CCR2*, *CX3CR1*, and *TNF* genes was performed on independent validation cohorts (in MNCs of 14 subjects with RIS and 14 without RIS) by reverse transcription followed by real-time PCR.

**Results and discussion.** In MNCs of subjects with RIS, the TNF gene expression was significantly reduced compared to healthy controls ( $p=0.035$ ;  $FC=0.78$ ). No significant differences in expression levels were found for other genes.

**Conclusion.** The obtained data shows that disturbances of TNF gene expression preceding the clinical manifestations of MS, at least in individuals with RIS, which can lead to further dysregulation of several processes.

**Keywords:** radiologically isolated syndrome; multiple sclerosis; gene expression; tumor necrosis factor; TNF gene.

**Contact:** Maxim Sergeevich Kozin; [kozimax1992@gmail.com](mailto:kozimax1992@gmail.com)

**For reference:** Kozin MS, Baulina NM, Kiselev IS, et al. Reduced expression of the tumor necrosis factor gene in blood mononuclear cells in radiologically isolated syndrome – validation of transcriptome analysis results. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(Suppl 1):16–20. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1S-16-20

Радиологически изолированный синдром (РИС) – нозологическая форма, при которой у индивидов при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) мозга обнаруживаются поражения белого вещества головного и/или спинного мозга, характерные для рассеянного склероза (РС), при отсутствии клинических симптомов этого заболевания и других причин, способных объяснить изменения на МРТ [1, 2]. Как правило, у этих людей отсутствуют специфические неврологические жалобы, а МРТ проводится по другим причинам: диспансерные осмотры, нетяжелые травмы головы, головная боль и пр. [3]. Термин «радиологически изолированный синдром» и критерии для постановки этого диагноза впервые были введены в 2009 г. Д.Т. Okuda и соавт. [1]. Позднее критерии были модифицированы в согласительном докладе группы MAGNIMS и частично включены в пересмотр критериев McDonald 2017 г. [4].

К настоящему времени проведено несколько когортных исследований, в которых установлено, что лица с РИС находятся в группе высокого риска развития РС [2, 5]. Обнаружено, что РС развивается у 34% лиц с РИС в течение 5 лет с момента постановки диагноза и у 51,2% – в течение 10 лет [2, 5]. В связи с этим возникают важные вопросы о причинах возникновения РИС, вариативности его течения и причинах перехода в РС, а также принципиальный для клинической практики вопрос об использовании препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, для индивидов с РИС [6, 7].

Исследования последних лет в основном были сосредоточены на выявлении признаков, позволяющих прогнозировать высокую вероятность перехода этого состояния в РС. По данным крупного мультицентрового исследования, включающего 451 человека с РИС, факторами риска перехода РИС в РС служат наличие очагов демиелинизации в спинном мозге, молодой возраст и мужской пол [2, 5]. Наличие олигоклональных иммуноглобулинов класса G [8] легких цепей нейрофиламентов [8], програнулина [9], интерлейкина 8 [10] и антител к сорцину [11] в цереброспинальной жидкости также ассоциировано с более высоким риском развития РС у лиц с РИС.

В то же время исследований молекулярных механизмов, лежащих в основе развития РИС, в литературе почти не представлено. Ранее с помощью секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) мы впервые выявили значимые различия в профилях экспрессии

генов в мононуклеарных клетках (МНК) периферической крови индивидов с РИС и здоровых представителей контрольной группы и провели анализ перепредставленности дифференциально экспрессированных генов в наборах генов, аннотированных в базе Gene Ontology (GO) [12]. В связи с большим количеством гипотез, одновременно проверяемых при использовании NGS, эти данные нуждаются в валидации.

**Цель** исследования – провести на независимой выборке пациентов с РИС и здоровых индивидов валидацию методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) результатов транскриптомного профилирования для генов, наиболее представленных в выявленных наборах генов, аннотированных в GO: генов рецепторов хемокинов – *CCR2*, *CX3CR1* и гена фактора некроза опухоли (ФНО) – *TNF*.

**Пациенты и методы.** В исследование включены 14 неродственных индивидов с РИС (10 женщин и 4 мужчины) и 14 соответствующих им по полу и возрасту здоровых индивидов контрольной группы. Обследуемые с РИС наблюдались в «Федеральном центре мозга и нейротехнологий». Демографические и клинические характеристики исследуемых групп представлены в табл. 1. Исследование одобрено этическим комитетом РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России. Все участники давали информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз РИС ставился согласно критериям Д.Т. Okuda и соавт. 2009 г. [1]. Все индивиды с РИС проходили МРТ-исследование на одном приборе, магнитное поле не менее 1,5 Тл, по единому протоколу, включающему последовательности FLAIR, T1, T2, SWAN, DWI и STIR.

МНК выделяли из периферической крови методом центрифугирования на градиенте фиколл-гистопак (Sigma-Aldrich, США) спустя не более 3 ч с момента забора крови. Затем клетки лизировали при помощи QIAzol Lysis Reagent (Qiagen, Германия) и хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  до дальнейших манипуляций. Для выделения из клеточных лизатов тотальной РНК применяли набор RNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия). Анализ уровней экспрессии генов *CCR2*, *CX3CR1* и *TNF* в МНК проводили методом обратной транскрипции с последующей количественной ПЦР в реальном времени (ОТ-ПЦР). Обратную транскрипцию выполняли с использованием набора SuperScript VILO cDNA Synthesis Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Оценку уровней экспрессии методом

Таблица 1. Клиническая и демографическая характеристика обследованных группы РИС и контрольной группы

Table 1. Clinical and demographic characteristics of individuals with RIS and of control group

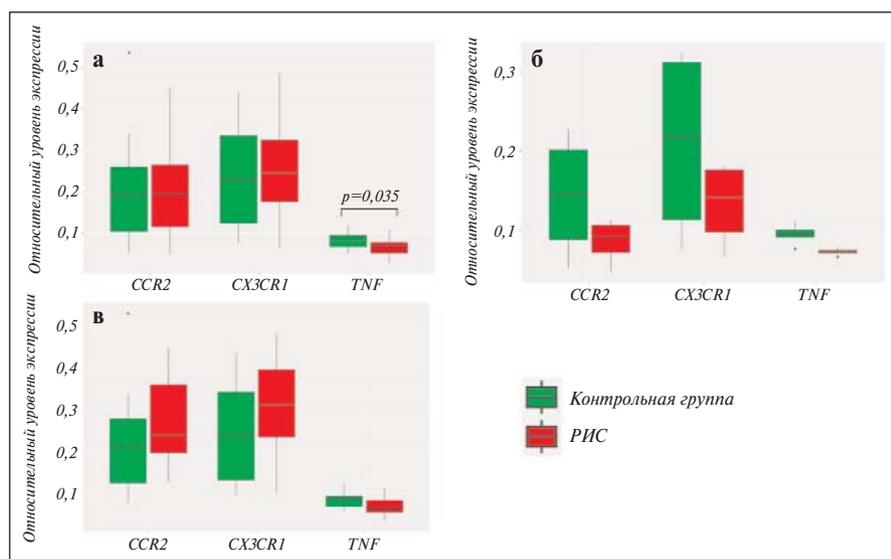
Показатель	Группа РИС (n=14)	Контрольная группа (n=14)
Мужчины/женщины	4/10	4/10
Возраст, годы, M±SD	35,3±6,4	35,2±8,4
Причина проведения МРТ, n:		—
диспансерный осмотр	3	
головная боль	6	
травма головы	2	
головокружение	2	
астения	1	
Результаты МРТ, n:		—
спинальные очаги	4	
корковые очаги	10	
очаги в стволе мозга	1	

**Примечание.** M – среднее значение; SD – стандартное отклонение.

Таблица 2. Праймеры, использованные для количественной ПЦР

Table 2. Primers used for quantitative PCR

Ген	Прямой праймер	Обратный праймер
<i>CCR2</i>	5' GACCAGGAAAAGTGTGAAAGTGA 3'	5' GCTCTGCCAATTGACTTTCCTT 3'
<i>CX3CR1</i>	5' GTGGTGCTGACAAAGCTTGGAA 3'	5' TCACTGGGTGCCATCGTAAGAA 3'
<i>TNF</i>	5' GTCAACCTCTCTCTGCCAT 3'	5' CCAAAGTAGACCTGCCCAAGA 3'
<i>GAPDH</i>	5' GACTCATGACCACAGTCCATGC 3'	5' AGAGGCAGGGATGATGTTCT 3'



Уровни экспрессии генов *CCR2*, *CX3CR1* и *TNF* в группе РИС и в контрольной группе по результатам количественной ПЦР в реальном времени в объединенной выборке (а), у мужчин (б) и женщин (в)

Expression levels of the *CCR2*, *CX3CR1* and *TNF* genes in the RIS group and in the control group according to the results of quantitative real-time PCR in the pooled sample (a), in men (b) and women (c)

ПЦР в реальном времени проводили с помощью SYBR™ Green PCR Master Mix (Applied Biosystems™) с использованием праймеров, представленных в табл. 2.

Уровень экспрессии исследуемых генов нормализовали на экспрессию гена *GAPDH*. Вычисление относительной экспрессии (fold change, FC) исследуемых генов проводили с использованием метода дельта-дельта Ct ( $\Delta\Delta Ct$ ) [13]. Значимость различий в уровнях экспрессии генов между исследуемыми группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали изменения при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** При сравнении уровней экспрессии генов *CCR2*, *CX3CR1* и *TNF* в МНК включенных в исследование обследуемых с РИС и

лиц контрольной группы значимые различия наблюдались для гена *TNF* (см. рисунок, а). Его экспрессия была снижена в группе РИС ( $p=0,035$ ;  $FC=0,78$ ), что воспроизводит результаты транскриптомного профилирования в работе [12]. При аналогичном сравнении отдельно для мужчин (см. рисунок, б) и женщин (см. рисунок, в) уровни экспрессии гена *TNF* при РИС также были ниже, чем у обследуемых контрольной группы, однако значимых различий обнаружено не было ( $p=0,57$ ;  $FC=0,77$  и  $p=0,14$ ;  $FC=0,79$  соответственно).

Для генов *CCR2* и *CX3CR1* значимых различий не выявлено ни в общей группе ( $p=0,70$ ;  $FC=1,09$  и  $p=0,84$ ;  $FC=1,09$ ; см. рисунок, а), ни отдельно у мужчин ( $p=0,49$ ;  $FC=0,66$  и  $p=0,49$ ;  $FC=0,69$ , см. рисунок, б), ни отдельно у женщин ( $p=0,35$ ;  $FC=1,32$  и  $p=0,53$ ;  $FC=1,31$ ; см. рисунок, в). При этом обращает на себя внимание факт, что для этих генов наблюдаются разнонаправленные изменения в группах мужчин ( $FC=0,69$ ) и женщин ( $FC=1,31$ ).

**Обсуждение.** В нашей предыдущей работе [12] мы впервые провели сравнение методом NGS профилей транскрипции в МНК обследуемых с РИС и здоровых индивидов контрольной группы и наблюдали значимые различия в уровнях экспрессии 57 генов. Анализ перепредставленности в наборах генов, аннотированных в GO, позволил найти 16 наборов, значимо перепредставленных этими генами; оказалось, что большая часть этих наборов связаны с процессами миграции лейкоцитов, с регуляцией иммунной системы, а также с цитокиновым и хемокиновым сигналингом. Среди дифференциально экспрессирующихся генов три были представлены почти во всех найденных наборах GO: гены *TNF* и *CCR2* входили в 15 наборов, а ген *CX3CR1* – в 13 наборов. Эти гены были выбраны для последующей валидации как наиболее репрезентативные.

Проведенный нами валидационный анализ данных NGS [12] методом ОТ-ПЦР подтвердил, что в МНК индивидов с РИС значимо понижена экспрессия гена *TNF* по сравнению со здоровыми. В то же время нам не удалось подтвердить данные NGS о дифференциальной экспрессии генов хемокиновых рецепторов *CCR2* и *CX3CR1*; это может быть связано с большими разбросами в индивидуальном уровне экспрессии указанных генов, что можно преодолеть только путем увеличения размера выборки.

Ранее было показано, что одним из основных цитокинов, играющих ключевую роль в РС, является ФНО, кодируемый геном *TNF* [14]. Полученные в настоящей работе результаты показывают, что нарушение экспрессии гена *TNF* происходит еще до клинического дебюта РС, по крайней мере у пациентов с РИС. Уменьшение уровня экспрессии гена *TNF* также показано в работе [15], где сравнивали транскриптом МНК индивидов за 9 лет до развития РС с транскриптомом обследуемых, которые через 9 лет после транскрипционного профилирования оставались здоровыми. Это наблюдение согласуется с нашими данными и позволяет предположительно распространить сделанный нами вывод о предшествующем РС нарушении экспрессии гена *TNF* на любых больных РС, независимо от наличия у них

РИС, поскольку трудно представить, что все участники описываемого проспективного исследования проходили через стадию РИС.

Долгое время ФНО рассматривали исключительно в качестве одного из ключевых регуляторов воспалительных реакций. Однако в настоящее время признано, что ФНО – плейотропный цитокин; спектр его известных функций значительно расширился [14]. Показано, что ФНО участвует не только в разнонаправленной регуляции аутоиммунных реакций, включая поддержание популяции регуляторных Т-лимфоцитов [16], но и в процессах нейрональной передачи сигнала, миелинизации нейронов и регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера [17].

Система ФНО-сигналинга включает как минимум два лиганда (растворимый и трансмембранный ФНО) и два рецептора (TNFR1 и TNFR2). И лиганды, и рецепторы по-разному экспрессируются и регулируются в разных типах клеток и могут участвовать в процессах, вовлеченных в патогенез РС. Можно предположить, что выявленное нами снижение экспрессии гена *TNF* у индивидов с РИС способствует уменьшению передачи сигнала через TNFR2, который участвует в поддержании гомеостаза клеток нервной системы. Это предположение находится в соответствии с опубликованными ранее результатами анти-ФНО-терапии при лечении аутоиммунных заболеваний, при которой в качестве побочных эффектов отмечались нейровоспалительные процессы и демиелинизация в центральной нервной системе [18–21], при этом использование анти-ФНО-терапии для лечения РС не приводило к улучшению состояния больных, а в некоторых случаях вызывало ускорение прогрессирования заболевания [22–24].

**Заключение.** В целом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о предшествующих клиническим проявлениям РС нарушениях экспрессии гена *TNF*, по меньшей мере в МНК индивидов с РИС. Для других генов, рассматриваемых в настоящей работе, по-видимому, необходимы дополнительные исследования на расширенной выборке.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009 Mar 3;72(9):800-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a. Epub 2008 Dec 10.
- Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, et al; 10-year RISC study group on behalf of SFSEP, OFSEP. Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event. *Ann Neurol*. 2020 Aug;88(2):407-17. doi: 10.1002/ana.25799. Epub 2020 Jun 29.
- Кабаева АР, Бойко АН, Кулакова ОГ, Фаворова ОО. Радиологически изолированный синдром: прогноз и предикторы трансформации в рассеянный склероз. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020;120(7-2):7-12. doi: 10.17116/jnevro20201200727
- [Kabaeva AR, Boyko AN, Kulakova OG, Favorova OO. Radiologically isolated syndrome: prognosis and predictors of conversion to multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(7-2):7-12. doi: 10.17116/jnevro20201200727 (In Russ.)].
- De Stefano N, Giorgio A, Tintore M, et al; MAGNIMS study group. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Mult Scler*. 2018 Feb;24(2):214-21. doi: 10.1177/1352458517717808
- Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al; Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC); Club Francophone de la Sclerose en Plaques (CFSEP). Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014 Mar 5;9(3):e90509. doi: 10.1371/journal.pone.0090509. eCollection 2014.
- Labiano-Fontcuberta A, Benito-Leon J. Radiologically isolated syndrome should be treated with disease-modifying therapy – No. *Mult Scler*. 2017 Dec;23(14):1820-1. doi: 10.1177/1352458517726385. Epub 2017 Sep 14.
- Thouvenot E. Should we treat patients with radiologically isolated syndrome (RIS)? Yes. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Dec;174(10):689-92. doi: 10.1016/j.neurol.2018.05.001. Epub 2018 Jul 2.
- Matute-Blanch C, Villar LM, Alvarez-Cermeno JC, et al. Neurofilament light chain and oligoclonal bands are prognostic biomarkers in radiologically isolated syndrome. *Brain*. 2018 Apr 1;141(4):1085-93. doi: 10.1093/brain/awy021
- Pawlitzi M, Sweeney-Reed CM, Bittner D, et al. CSF-Progranulin and Neurofilament Light Chain Levels in Patients With Radiologically Isolated Syndrome – Sign of

- Inflammation. *Front Neurol.* 2018 Dec 18;9:1075. doi: 10.3389/fneur.2018.01075
10. Rossi S, Motta C, Studer V, et al. Subclinical central inflammation is risk for RIS and CIS conversion to MS. *Mult Scler.* 2015 Oct; 21(11):1443-52. doi: 10.1177/1352458514564482. Epub 2015 Jan 12.
11. Sehittoglu E, Cavus F, Ulusoy C, et al. Sorcin antibody as a possible predictive factor in conversion from radiologically isolated syndrome to multiple sclerosis: a preliminary study. *Inflamm Res.* 2014 Oct;63(10):799-801. doi: 10.1007/s00011-014-0754-0. Epub 2014 Jul 8.
12. Kozin M, Kiselev I, Baulina N, et al. Global transcriptome profiling in peripheral blood mononuclear cells identifies dysregulation of immune processes in individuals with radiologically isolated syndrome. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Feb;58:103469. doi: 10.1016/j.msard.2021.103469. Epub 2021 Dec 20.
13. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods.* 2001 Dec;25(4):402-8. doi: 10.1006/meth.2001.1262
14. Fresegna D, Bullitta S, Musella A, et al. Re-Examining the Role of TNF in MS Pathogenesis and Therapy. *Cells.* 2020 Oct 14;9(10):2290. doi: 10.3390/cells9102290
15. Achiron A, Grotto I, Balicer R, et al. Microarray analysis identifies altered regulation of nuclear receptor family members in the pre-disease state of multiple sclerosis. *Neurobiol Dis.* 2010 May;38(2):201-9. doi: 10.1016/j.nbd.2009.12.029. Epub 2010 Jan 14.
16. Ronin E, Pouchy C, Khosravi M, et al. Tissue-restricted control of established central nervous system autoimmunity by TNF receptor 2-expressing Treg cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Mar 30;118(13):e2014043118. doi: 10.1073/pnas.2014043118
17. Probert L. TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience.* 2015 Aug 27;302:2-22. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.038. Epub 2015 Jun 24.
18. Kaltsonoudis E, Zikou AK, Voulgari PV, et al. Neurological adverse events in patients receiving anti-TNF therapy: a prospective imaging and electrophysiological study. *Arthritis Res Ther.* 2014 Jun 17;16(3):R125. doi: 10.1186/ar4582
19. Kunchok A, Aksamit AJ, Davis JM 3rd, et al. Association Between Tumor Necrosis Factor Inhibitor Exposure and Inflammatory Central Nervous System Events. *JAMA Neurol.* 2020 Aug 1;77(8):937-46. doi: 10.1001/jama-neurol.2020.1162
20. Cortese R, Prosperini L, Stasolla A, et al. Clinical course of central nervous system demyelinating neurological adverse events associated with anti-TNF therapy. *J Neurol.* 2021 Aug;268(8):2895-9. doi: 10.1007/s00415-021-10460-6. Epub 2021 Feb 20.
21. Kopp TI, Delcoigne B, Arkema EV, et al. Risk of neuroinflammatory events in arthritis patients treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors: a collaborative population-based cohort study from Denmark and Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2020 May;79(5):566-72. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216693. Epub 2020 Mar 11.
22. Skurkovich S, Boiko A, Beliaeva I, et al. Randomized study of antibodies to IFN-gamma and TNF-alpha in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2001 Oct;7(5):277-84. doi: 10.1177/135245850100700502
23. Van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology.* 1996 Dec;47(6):1531-4. doi: 10.1212/wnl.47.6.1531
24. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology.* 1999 Aug 11;53(3):457-65.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.03.2021/20.05.2022/22.05.2022

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

Работа поддержана грантом РФФИ № 20-015-00073. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This work was supported by Russian Foundation for Basic Research grant № 20-015-00073. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

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

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

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

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

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

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

# Аутоиммунные поражения спинного мозга, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией

Козлова А.О., Елисеева Д.Д., Симанов Т.О., Брюхов В.В., Байдина Е.В., Захарова М.Н.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва  
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

*Поражение спинного мозга, согласно различным источникам, является нередким осложнением новой коронавирусной инфекции. В статье описаны различные варианты патологии спинного мозга при COVID-19, их потенциальные механизмы развития, подходы к лечению и исходы заболевания. Подробно рассмотрены три пациента, которые наблюдались в «Научном центре неврологии» и представляют наиболее интересные случаи классического поперечного миелита, миелита с преимущественным вовлечением боковых и задних канатиков и продольного распространенного миелита, ассоциированного с антителами к миелиновому олигодендропроцитному гликопротеину (MOG). Данные клинические наблюдения демонстрируют важность ранней диагностики и подбора адекватной терапии для благоприятного исхода заболевания.*

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция; аутоиммунные поражения; спинной мозг; миелит.

**Контакты:** Мария Николаевна Захарова; [zakharova@neurology.ru](mailto:zakharova@neurology.ru)

**Для ссылки:** Козлова АО, Елисеева ДД, Симанов ТО и др. Аутоиммунные поражения спинного мозга, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(Прил. 1):21–28. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1S-21-28

## *Autoimmune spinal cord lesions associated with novel coronavirus infection*

*Kozlova A.O., Eliseeva D.D., Simanov T.O., Bryukhov V.V., Baidina E.V., Zakharova M.N.*

*Research Center of Neurology, Moscow  
80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia 80*

*Spinal cord affection, according to various sources, is a common complication of a new coronavirus infection. The article describes various variants of spinal cord pathology in COVID-19, their potential mechanisms of development, approaches to treatment and outcomes of the disease. Three patients who were observed at the Research Center of Neurology and represent the most interesting cases of classic transverse myelitis, myelitis with predominant involvement of the lateral and posterior cords, and longitudinal widespread myelitis associated with antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) are considered in detail. These clinical observations demonstrate the importance of early diagnosis and selection of adequate therapy for a favorable outcome of the disease.*

**Keywords:** coronavirus infection; autoimmune lesions; spinal cord; myelitis.

**Contact:** Maria Nikolaevna Zakharova; [zakharova@neurology.ru](mailto:zakharova@neurology.ru)

**For reference:** Kozlova AO, Eliseeva DD, Simanov TO, et al. Autoimmune spinal cord lesions associated with novel coronavirus infection. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(Suppl 1):21–28. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1S-21-28

COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) – инфекционное мультисистемное заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2. Вирусы семейства коронавирусов, включая SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV, преимущественно вызывают респираторные вирусные заболевания, которые при тяжелом течении могут приводить к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [1]. Однако, согласно многочисленным исследованиям, помимо поражения дыхательных органов [2], коронавирусы способны вызывать мультиорганную патологию в виде нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы [3], желудочно-кишечного тракта [4], системы свертывания крови [5], различные поражения кожи [6], глаз [7], а также нервной системы [8–10].

Согласно международным наблюдательным программам, среди различных осложнений при COVID-19 признаки поражения центральной нервной системы (ЦНС) встречаются у 36%, периферической нервной системы (ПНС) – у

12% больных [11]. В международном мультицентровом исследовании на базе регистров GCS-NeuroCOVID и ENERGY было показано, что наиболее частыми симптомами поражения ЦНС являются острая энцефалопатия (304 из 687 пациентов; 44,2%) и острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу (128 из 683 пациентов; 18,7%), в то время как менингит/энцефалит и миелит встречаются достаточно редко (15 из 688 пациентов; 2,1%, и 19 из 687 пациентов; 2,7% соответственно) [12]. Наиболее частыми проявлением вовлечения ПНС являются периферическая невропатия (31 из 137 пациентов; 22,6%) и синдром Гийена–Барре (17 из 137; 12,4%) [13].

Помимо острого поражения нервной системы, SARS-CoV-2 может также вызывать длительно сохраняющиеся неврологические и психиатрические симптомы. Чаще всего пациенты сообщали о хронической усталости, нарушении сна, затяжной головной боли, длительных обонятельных и вкусовых нарушениях, когнитивных нарушениях по типу

«тумана в голове». Кроме того, сообщается о ряде психических расстройств у пациентов с постковидным синдромом, включая впервые выявленную депрессию, тревогу и посттравматическое стрессовое расстройство [14].

Нейротропизм вируса SARS-CoV-2, т. е. его способность инфицировать нервные клетки, был продемонстрирован в различных исследованиях. Так, описано несколько путей его проникновения в ЦНС: транссинаптический (через обонятельный нерв и луковицу); аксональный ретроградный путь (входными воротами могут служить свободные нервные окончания, расположенные на коже или слизистой оболочке тонкого кишечника); гематогенный (за счет миграции инфицированных лейкоцитов через гематоэнцефалический барьер); через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2), локализованные на спинномозговых корешках [15–17]. Помимо нейротропизма, на модели животных была показана способность вируса длительно персистировать в головном мозге [18].

Поражение ЦНС может как быть обусловлено прямым цитотоксическим действием вируса на нервные клетки, так и развиваться опосредованно за счет аутоиммунного пара- и постинфекционного процесса. Механизм развития аутоиммунных реакций связан с гипертропией в ответ на инвазию вируса, гиперактивностью врожденной иммунной системы, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как интерлейкины 2, 6, 7, 10, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , их токсическим действием на миелиновую оболочку нейронов, а также выработкой специфических антител к поверхностным белкам миелина по механизму молекулярной мимикрии [8, 19].

Одно из проявлений поражения ЦНС, ассоциированного с COVID-19, – патология спинного мозга. Описаны различные варианты интрамедуллярного поражения у пациентов после коронавирусной инфекции, включая острые поперечные миелиты [20–22], миелиты в рамках острого рассеянного миелита (ОРЭМ) [23], острые вялые миелиты (полиомиелитическая форма) [24], некротические миелиты [25], гипоксическая миелопатия [26], миелиты с преимущественным поражением боковых и задних канатиков [27], инфаркт спинного мозга [28], спинальный эпидуральный абсцесс [28]. Кроме того, на фоне активации аутоиммунитета могут дебютировать ассоциированные с аквапорином-4 и миелиновым олигодендроцитарным гликопротеином (MOG) миелиты [29–31]. На долю поперечных миелитов, согласно обзорному исследованию R. Garg и соавт. [32], приходится наибольшее количество случаев – 18 пациентов из 33 (54,5%).

Развитие поперечного миелита может быть обусловлено как прямым цитотоксическим действием вируса (в этом случае симптомы миелита могут развиваться в самом начале инфекционного заболевания или даже быть первыми симптомами COVID-19), так и иммуноопосредованными механизмами, с развитием миелита через 2–8 нед после перенесенной инфекции. Клинически различить вирусный и аутоиммунный поперечный миелит крайне сложно, обоснование диагноза проводится с помощью выявления SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

Клиническая картина постинфекционного острого поперечного миелита при COVID-19 не имеет существенных отличий от миелитов, развивающихся при других ви-

русных заболеваниях (вызванных вирусами ветряной оспы, простого герпеса, Эпштейна–Барр и др.). Миелит характеризуется быстрым прогрессированием, наличием на магнитно-резонансных томограммах центрально расположенного очага, занимающего около 2/3 поперечника спинного мозга, и клинически проявляется нарушениями поверхностной и глубокой чувствительности, как правило, двусторонними моторными нарушениями в виде вялого пареза с постепенным переходом в спастический, и нарушением функции тазовых органов [33, 34].

Особенностями миелитов при COVID-19 являются протяженность очага длиной более четырех сегментов и локализация преимущественно в шейно-грудном отделе. Очаги длиной в один-три сегмента встречаются лишь в 30% случаев [32, 35, 36]. Выявляемые протяженные поперечные миелиты требуют проведения дифференциальной диагностики с ассоциированными с аквапорином-4 и MOG заболеваниями, которые более чем в 50% случаев имеют рецидивирующий характер течения [37, 38] и требуют назначения дополнительных иммуносупрессивных препаратов с целью предотвращения рецидивов.

Кроме того, при COVID-19 описаны случаи изолированного поражения боковых и/или задних канатиков, что является нетипичным для вирусных миелитов [39]. Данная патология характеризуется подострым развитием прогрессирующей мышечной слабости, сенситивной атаксии и парестезий, а также более поздним появлением спастичности и тазовых нарушений. При этом роль SARS-CoV-2 в развитии данного типа миелитов остается неясной. Предполагается, что SARS-CoV-2 может косвенно влиять на цикл метилирования, в ходе которого происходит перенос метильной группы от метилтетрагидрофолата к различным макромолекулам, включая белки миелина, что обеспечивает их стабильность. В пользу данного предположения свидетельствует тяжелое течение коронавирусной инфекции у пациентов с мутацией гена *MTHFR*, кодирующего метилентетрагидрофолат редуктазу, ответственную за метаболизм фолиевой кислоты [27].

В данной статье будут рассмотрены несколько случаев миелитов, ассоциированных с COVID-19, представлена их клиническая симптоматика, нейровизуализационная картина и ответ на терапию.

*Пациентка Л., 42 лет, перенесла новую коронавирусную инфекцию, подтвержденную ПЦР-диагностикой, в июле 2020 г. Первые симптомы заболевания появились 10.07.2020, когда на фоне полного благополучия пропали обоняние и вкус, появилась общая слабость. В течение последующих семи дней произошло самопроизвольное разрешение anosмии и дисгевзии. 08.08.2020 впервые появилось ощущение онемения IV и V пальцев левой кисти. 24.08.2020 после значительной физической нагрузки онемение распространилось на всю левую половину тела, присоединилось ощущение жжения.*

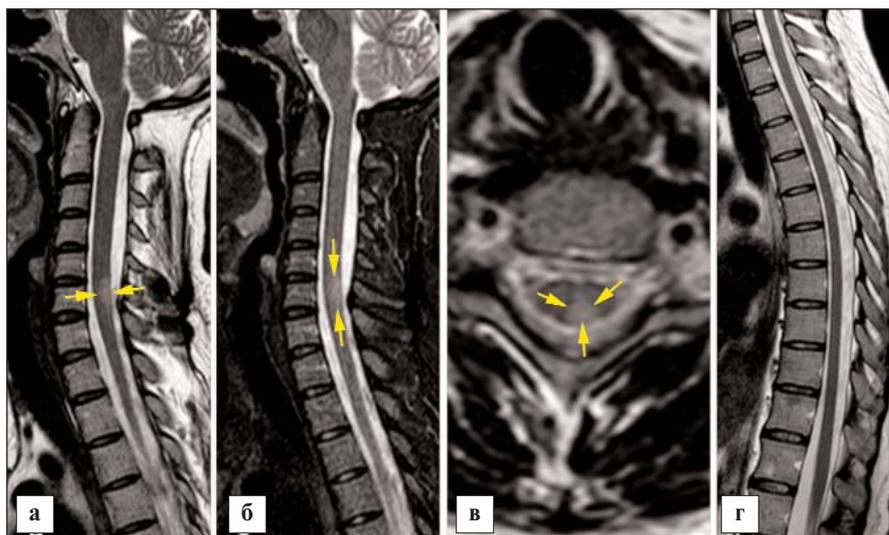
*При неврологическом осмотре на момент поступления в стационар отмечалось снижение мышечной силы в левой руке проксимально и дистально до 4 баллов по Шкале количественной оценки мышечной силы (Medical Research Council, MRC), в ногах: сгибатели и разгибатели бедра слева – до 4,5 балла, справа – до 4 баллов, в мышцах голени мышечная сила сохранена, симметричное оживление сухожильных рефлексов в руках и ногах, клонусы стоп с двух сторон, положительный симптом Лермитта, снижение поверхностной чувствитель-*

ности слева по проводниковому типу с уровня  $C_{V-VI}$ .

При проведении МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением (04.09.2020): интрамедуллярный очаг на уровне  $C_{VI}$ , гиперинтенсивный в режимах T2 и FLAIR, накапливающий контрастное вещество по кольцевидно-му типу. Очаговых изменений в белом веществе головного мозга не выявлено (рис. 1, 2).

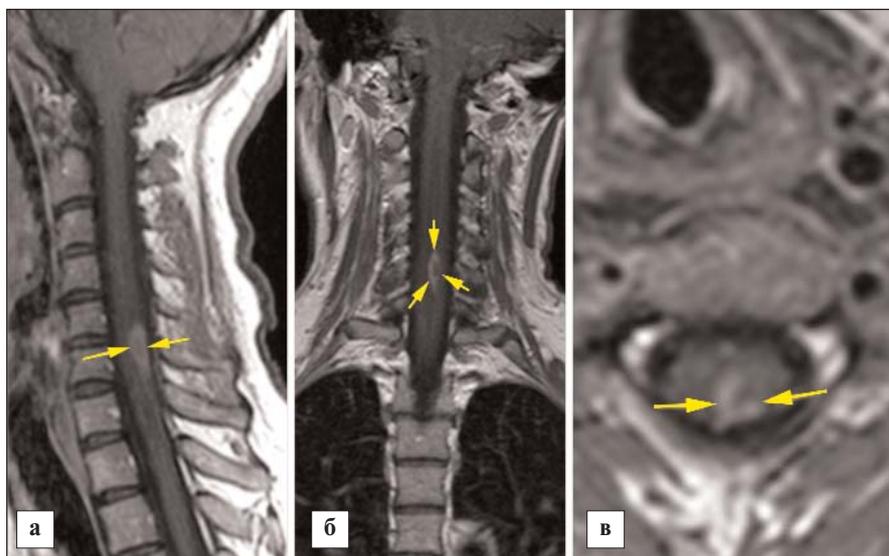
На основании клинической картины и данных МРТ установлен диагноз: острый миелит на уровне  $C_{VI}$ . Для уточнения генеза заболевания было проведено дообследование. В первую очередь на основании МРТ-изображений были исключены компрессионная миелопатия и наличие объемного образования. Клинически на момент осмотра у пациентки отсутствовали признаки инфекционных (температура, менингеальные знаки, сыпь, аденопатия) и системных заболеваний (артрит, серозит, кератит, аденопатия), тем не менее был проведен полный лабораторный скрининг. Были последовательно исключены бактериальный (туберкулез, боррелиоз, сифилис), вирусный (ВИЧ, вирусы герпеса, Эпштейн–Барр, цитомегаловирус) генез заболевания, повреждение спинного мозга при системных заболеваниях: ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела (иммуноблот), антитела к цитоплазме нейтрофилов,  $\beta 2$ -гликопротеин, ангиотензинпревращающий фермент – отрицательно. Исследование крови на аквапирин-4/MOG-ассоциированные патологии – отрицательно. Проведен ПЦР-анализ ЦСЖ на SARS-CoV-2 – отрицательно. Учитывая нормальные показатели исследований крови и ЦСЖ, а также перенесенную коронавирусную инфекцию (на основании ПЦР-анализа и высокого титра IgG при поступлении в стационар), наиболее вероятным признан иммуноопосредованный генез миелита на фоне перенесенной COVID-19.

Пациентке проводилась пульстерапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 5 г с последующим переходом на пероральный прием преднизолона по схеме 65 мг/сут через день в течение 3 мес. Отмечена положительная динамика в виде восстановления мышечной силы в ногах и частичного регресса чувствительных нарушений. При повторном МРТ-исследовании через 3 мес наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения объема очага.



**Рис. 1.** Пациентка Л., 42 лет. МРТ спинного мозга от 04.09.2020 в сагиттальной плоскости в режимах T2 (а, д) и T2 STIR (б), а также в аксиальной плоскости в режиме T2 (в). Интрамедуллярно, в центральных и задних отделах спинного мозга на уровне  $C_{VI}$  определяется очаг демиелинизации (стрелки). На остальном протяжении, включая грудной уровень, спинной мозг обычной формы, с однородной интенсивностью МР-сигнала

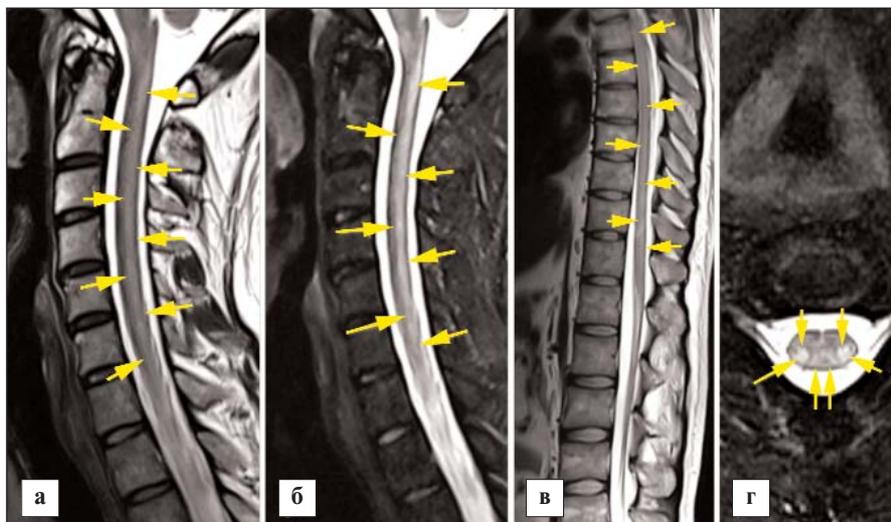
**Fig. 1.** Patient L., 42 years old. MRI of the spinal cord dated September 04, 2020 in the sagittal plane in T2 (a, d) and T2 STIR (b) modes, as well as in the axial plane in T2 mode (c). Intramedullary, in the central and posterior sections of the spinal cord at the level of  $C_{VI}$ , a focus of demyelination is detected (arrows). For the rest of the length, including the thoracic level, the spinal cord is of a normal shape, with a uniform intensity of the MR signal



**Рис. 2.** Пациентка Л., 42 лет. МРТ шейного отдела спинного мозга от 04.09.2020 в режиме T1 после введения контрастного вещества в сагиттальной (а), корональной (б) и аксиальной (в) плоскостях. Интрамедуллярно, в центральных и задних отделах спинного мозга на уровне  $C_{VI}$  определяется очаг демиелинизации, кольцевидно накапливающий контрастное вещество (стрелки)

**Fig. 2.** Patient L., 42 years old. MRI of the cervical spinal cord dated September 04, 2020 in T1 mode after injection of a contrast agent in the sagittal (a), coronal (b) and axial (c) planes. Intramedullary, in the central and posterior sections of the spinal cord at the level of  $C_{VI}$ , a focus of demyelination is detected, annularly accumulating a contrast agent (arrows)

**Пациент А.**, 37 лет, перенес новую коронавирусную инфекцию в июне 2021 г. Вечером 15.06.2021 поднялась температура до 39 °С и сохранялась в течение трех дней. На фоне гипертермии развились аносмия и дисгевзия, общая слабость. ПЦР на COVID-19 от 18.06.2021 — положительно. Проводилась симптоматическая терапия с полным выздоровлением в течение 2 нед. Спустя месяц, 13.07.2021, пациент впервые отметил ощущение нестерпимого холода в ногах. Через два дня присоединились нарушения функции тазовых органов в виде эпизодов недержания мочи. 01.08.2021 пациент почувствовал онемение в стопах, распространившееся в течение недели до уровня ребер. 14.08.2021 появилась и стала прогрессировать слабость в ногах.



**Рис. 3.** Пациент А., 37 лет. МРТ спинного мозга от 28.08.2021 в сагиттальной плоскости в режимах T2 (а, в) и T2 STIR (б), а также в аксиальной плоскости в режиме T2 с функцией жироподавления (г). Интрамедуллярно, в боковых и задних столбах спинного мозга на шейном и грудном уровнях определяются симметричные протяженные зоны (стрелки)

**Fig. 3.** Patient A., 37 years old. MRI of the spinal cord dated August 28, 2021 in the sagittal plane in T2 (a, c) and T2 STIR (b) modes, as well as in the axial plane in T2 mode with fat suppression (d). Intramedullary, in the lateral and posterior columns of the spinal cord at the cervical and thoracic levels, symmetrical extended zones are detected (arrows)

На момент поступления в стационар, 24.08.2021, в неврологическом статусе отмечались снижение мышечной силы в ногах до 3 баллов, мышечная гипотония, сухожильная гиперрефлексия, расстройство поверхностной и глубокой чувствительности по проводниковому типу с уровня Thv-vi, гиперестезия голеней и стоп, симптом Лермитта, тазовые нарушения: императивные позывы к мочеиспусканию.

Проведена МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением (28.08.2021): очаги повышения МР-сигнала в T2 и FLAIR от боковых и задних канатиков на всем протяжении спинного мозга, патологии головного мозга не выявлено. При проведении электронейромиографии данных, свидетельствующих о поражении периферических нервов, нет (рис. 3).

Учитывая клиническую картину и локализацию поражения по данным МРТ, в первую очередь был предположен диагноз подострой комбинированной дегенерации спинного мозга; проведено дообследование. Анализ крови не выявил

снижения уровней витаминов B3, B6, B12, меди, цинка, метилмалоновой кислоты и витамина E. В общем и биохимическом анализе ЦСЖ без отклонений от нормы: белок — 0,36 г/л, цитоз — 30 кл. (лимфоциты — 25 кл., нейтрофилы — 5 кл.), глюкоза — 3,8 ммоль/л. Для исключения вирусного поражения проведено исследование крови на ВИЧ, сифилис (реакция иммунофлюоресценции, реакция иммобилизации бледных трепонем), анализ ЦСЖ на вирусы герпеса, Эпштейна–Барр, цитомегаловирус — отрицательно. Системный генез заболевания был маловероятен, тем не менее проведено исследование крови на маркеры системных заболеваний: ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела (иммуноблот), антитела к цитоплазме нейтрофилов, β2-гликопротеин — без отклонений от нормы. Учитывая протяженные очаги поражения спинного мозга, выполнен анализ на антитела к аквапорину-4, анти-MOG (метод точечной презентации) — отрицательно. Выявлен 1-й тип синтеза олигоклональных антител.

Таким образом, были последовательно исключены инфекционный и метаболический генез заболевания, повреждение спинного мозга при системных и аквапорин-4/MOG-ассоциированных заболеваниях. Учитывая нормальные показатели всех исследований крови и ЦСЖ, а также перенесенную коронавирусную инфекцию (на основании ПЦР-анализа и высокого титра IgG при поступлении в стационар), предварительным диагнозом пациента был миелит, ассоциированный с COVID-19.

Пациенту была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 5 г с последующим переходом на пероральный прием по схеме 72 мг/сут в течение месяца с постепенным снижением — на одну таблетку (4 мг) 1 раз в 3 дня. Несмотря на нормальные показатели витаминов группы B, проводилось их дополнительное внутримышечное введение. За время госпитализации слабость в ногах нарасла до глубокого парапареза, пациент стал передвигаться с двусторонней опорой.

В течение месяца состояние пациента продолжало ухудшаться: слабость в ногах нарасла до плечей, перестал самостоятельно сидеть, не мог переворачиваться в постели. Тазовые нарушения прогрессировали до полного недержания мочи и кала. Заключительным диагнозом пациента остается миелит, ассоциированный с COVID-19. Пациент был направлен на восстановительное физиотерапевтическое лечение. Через 2 мес реабилитационных мероприятий пациент стал передвигаться в пределах помещения с двусторонней опорой.

**Пациентка М.**, 26 лет, в июле 2021 г. перенесла коронавирусную инфекцию, подтвержденную ПЦР-диагностикой от 10.07.2021. Клинически инфекция проявлялась повышением температуры тела до 37,5 °С в течение двух дней, а также потерей вкуса и обоняния с формированием стойкой гипосмии

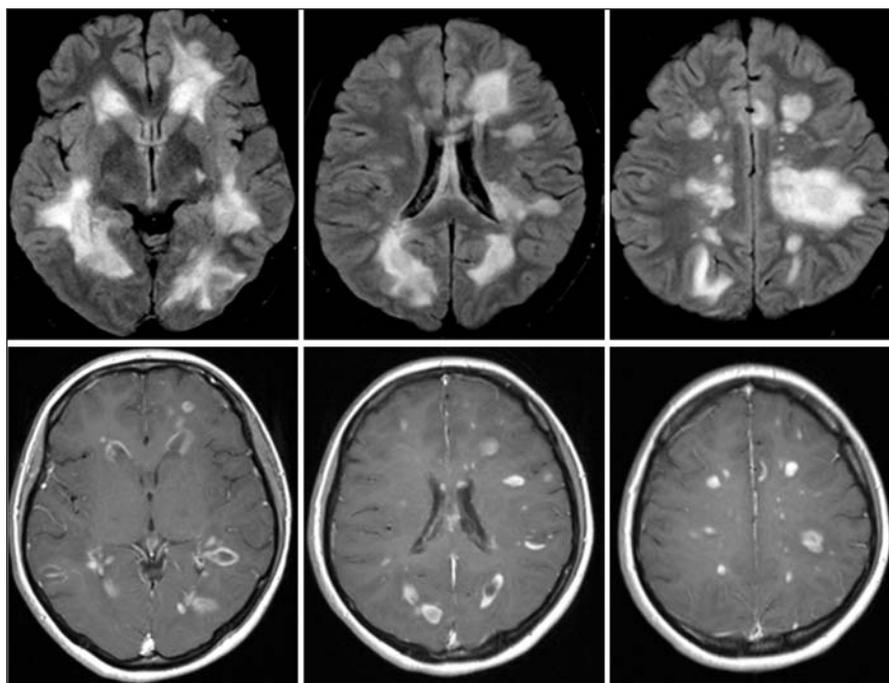
и гипогевзии. Через 2 нед после перенесенной инфекции, 27.07.2021, женщина отметила появление «пелены» на правом глазу, в течение последующих суток присоединилась слабость в левых конечностях.

На момент поступления в стационар в неврологическом статусе отмечались легкие когнитивные нарушения, легкая дизартрия, легкий левосторонний гемипарез, левосторонняя гемигипестезия, координаторные нарушения.

Была консультирована окулистом (26.07.2021): диск зрительного нерва бледно-розовый (больше на правом глазу), границы четкие, артерии умеренно сужены, калибр вен в норме, очаговой патологии нет, острота зрения: правым глазом — 0,6; левым — 0,9–1,0. МРТ головного мозга с контрастным усилением (29.07.2021): множественные крупнокалиберные, сливные гиперинтенсивные на T2 и FLAIR очаги, расположенные супратенториально, в супра- и паравентрикулярном белом веществе большого мозга, в мозолистом теле, а также в полушариях мозжечка. Наблюдалось накопление контрастного вещества всеми очагами, преимущественно по кольцевидному типу (рис. 4). МРТ спинного мозга не проводилась.

На основании клинической картины, а также данных нейровизуализации пациентке был установлен диагноз ОРЭМ и проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в общей дозе 5 г. На фоне лечения состояние улучшилось: увеличилась острота зрения, уменьшилась выраженность чувствительных и двигательных нарушений. Однако через 3 нед пациентка вновь отметила нарастание онемения и слабости в левых конечностях, появились замедленность речи, снижение памяти. МРТ головного мозга в динамике (20.09.2021): отмечается разнонаправленная динамика в виде уменьшения в размерах старых очагов и появления новых очагов, накапливающих контрастное вещество, в обоих полушариях большого мозга, в валике мозолистого тела и в стволе. МРТ спинного мозга (20.09.2021): множественные интрамедуллярные очаги во всех отделах спинного мозга, включая конус и эпиконус, накапливающие контрастное вещество (рис. 5). Проведена повторная пульс-терапия метилпреднизолоном (5 г) с последующим переходом на пероральный прием преднизолона в дозе 65 мг в течение 2 нед с постепенным уменьшением дозы на одну таблетку (5 мг) ежедневно до полной отмены.

В ноябре 2021 г. пациентка была госпитализирована в Научный центр неврологии с целью уточнения диагноза. Были последовательно исключены вирусный генез заболевания (вирусы герпеса, кори, краснухи), повреждение ЦНС при системных и аквапорин-4-ассоциированных заболеваниях. Обнаружены антитела к MOG (метод клеточной презентации) — резко положительно (>1:100). Выявлен 1-й тип синтеза олигоклональ-



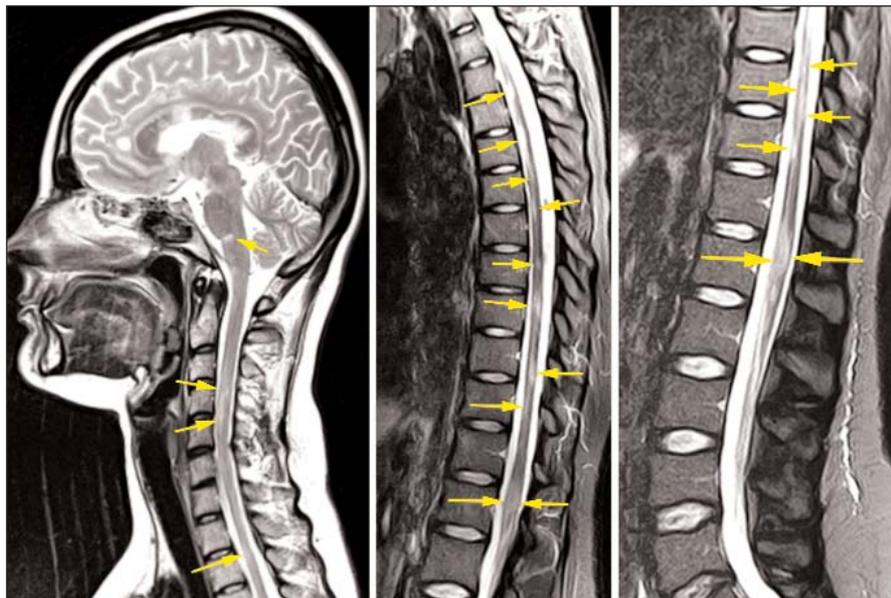
**Рис. 4.** Пациентка М., 26 лет. МРТ головного мозга от 29.07.2021 в аксиальной плоскости в режимах T2 FLAIR (верхний ряд) и T1 после введения контрастного вещества (нижний ряд). В глубоких (преимущественно) и субкортикальных отделах белого вещества обоих полушарий большого мозга перивентрикулярно определяются множественные очаги демиелинизации, местами сливного характера, окруженные перифокальным отеком. После введения контрастного вещества отмечается его однородное и кольцевидное накопление всеми вышеописанными очагами

**Fig. 4.** Patient M., 26 years old. MRI of the brain dated July 29, 2021 in the axial plane in T2 FLAIR (upper row) and T1 modes after administration of a contrast agent (lower row). In the deep (mainly) and subcortical regions of the white matter of both cerebral hemispheres, multiple foci of demyelination are detected periventricularly, in some areas they merge together, surrounded by perifocal edema. After the introduction of a contrast agent, its homogeneous and ring-shaped accumulation is noted by all the above-described foci

ных антител. Учитывая перенесенную месяц назад коронавирусную инфекцию, проведен ПЦР-анализ ликвора на SARS-CoV-2 — отрицательно.

Учитывая клиническую и МРТ-картину (оптический неврит, распространенный поперечный миелит), рецидивирующее течение заболевания, высокий титр антител к MOG, пациентке был установлен заключительный диагноз: MOG-ассоциированный энцефаломиелит на фоне новой коронавирусной инфекции.

Проведены два сеанса высокообъемного плазмафереза, пульс-терапия метилпреднизолоном (5 г). На фоне терапии состояние оставалось стабильным с положительной динамикой в виде улучшения зрения, ходьбы. С учетом агрессивного течения MOG-ассоциированного энцефаломиелита пациентке было рекомендовано начать терапию моноклональными антителами (ритуксимаб). Однако через 2 нед после выписки, 15.12.2021, остро развились головокружение, тошнота, рвота при перемене положения тела. МРТ головного мозга в динамике (21.12.2021): появление новых очагов в обоих полушариях большого мозга и правой мозжечковой ножке с накоплением контрастного вещества. Проведена повторная пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 5 г с последующим пере-



**Рис. 5.** Пациентка М., 26 лет. МРТ спинного мозга от 20.09.2021 в сагиттальной плоскости в режиме T2. Интрамедуллярно во всех отделах спинного мозга, включая конус и эпиконус, определяются множественные разнокалиберные очаги демиелинизации (стрелки). Обращает на себя внимание наличие очагов и в стволе головного мозга

**Fig. 5.** Patient M., 26 years old. MRI of the spinal cord dated September 20, 2021 in the sagittal plane in T2 mode. Intramedullary in all parts of the spinal cord, including the cone and epiconus, multiple different-sized foci of demyelination are determined (arrows). Note the presence of foci in the brain stem

Note the presence of foci in the brain stem

ходом на преднизолон по 65 мг через день с положительной динамикой в виде частичного регресса вестибуло-атактического синдрома.

## Обсуждение

Приведенные случаи представляют собой три различных варианта повреждения спинного мозга, ассоциированных с коронавирусной инфекцией: поперечный миелит в первом случае, миелит с преимущественным вовлечением боковых и задних канатиков во втором случае и продольный распространенный миелит, ассоциированный с антителами к MOG, – в третьем.

Прежде всего, необходимо уточнить, что ни у одного из описанных пациентов в ЦСЖ не был выявлен вирус SARS-CoV-2. Таким образом, наиболее вероятным механизмом развития поражения спинного мозга в их случае является иммуноопосредованный путь. Кроме того, слабо выраженный цитоз по данным анализа ЦСЖ, хороший ответ на терапию глюкокортикоидами в двух случаях также больше свидетельствуют в пользу иммуноопосредованного механизма.

В первом клиническом примере представлен постковидный миелит на уровне сегмента С<sub>vi</sub>, развившийся через месяц после перенесенной инфекции. Клинико-нейровизуализационная картина в описанном случае сходна с типичными случаями идиопатических и постинфекционных поперечных миелитов, когда очаг чаще имеет небольшую протяженность и ограничивается одним-двумя сегментами спинного мозга. Согласно обзорному исследованию R. Garg и соавт. [32], для миелитов при COVID-19 в большей степени характерны продольно распространенные очаги, захва-

тывающие более трех сегментов (18 случаев из 33), в то время как очаги длиной в один-два сегмента встречаются реже. В описанном нами клиническом случае на фоне введения метилпреднизолона наблюдалось почти полное восстановление, однако, по данным литературы, при постковидных миелитах наблюдался недостаточный ответ на гормональную терапию и в большинстве случаев у пациентов сохранялись остаточная мышечная слабость или чувствительные нарушения [32].

Пациент с преимущественным поражением боковых и задних канатиков, описанный во втором клиническом примере, представляет большой интерес. В литературе описаны единичные случаи поражения боковых и задних канатиков у пациентов с миелопатией, ассоциированной с Т-клеточным лимфотропным вирусом человека типа 1 [40], однако чаще всего подобные симптомы развиваются при подострой комбинированной дегенерации, ассоциированной в первую очередь с недостаточностью витамина В<sub>12</sub>, а также, в редких случаях, с дефицитом витамина Е, фолиевой кислоты

или меди. У представленного пациента концентрация витаминов группы В, Е, меди в сыворотке крови была в пределах референсных значений. Тем не менее при первой госпитализации ему неоднократно проводилась терапия витамином В<sub>12</sub> без положительной динамики. В исследовании Н. Huang и соавт. [27] описаны пять случаев подобного поражения спинного мозга при COVID-19. В неврологическом статусе у пациентов преимущественно наблюдалось снижение глубокой чувствительности (три пациента из пяти), моторные (три из пяти) и тазовые нарушения (два из пяти). В разных случаях пациентам проводилась терапия высокообъемным плазмаферезом в сочетании с иммуноглобулинами или гормональной терапией либо изолированно гормональная терапия, при этом в двух случаях из пяти терапия не привела к клиническому улучшению. Несмотря на то что патогенетические основы данного поражения при COVID-19 остаются неясными и требуют дальнейшего изучения, необходимо знать, что коронавирусная инфекция может приводить к подобным нарушениям.

В третьем клиническом наблюдении описана пациентка с MOG-ассоциированным энцефаломиелитом. В литературе приведены случаи развития MOG-ассоциированных патологий у пациентов после коронавирусной инфекции, чаще всего оптические невриты или продольные миелиты. Однако интересно, что в представленном случае можно выявить одновременно несколько фенотипов MOG-ассоциированных заболеваний, таких как острый рассеянный миелит, оптический неврит и продольный распространенный миелит. Кроме того, у больной отмечалось крайне агрессивное течение заболевания, с обострениями каждый месяц, несмотря на многократные инфузии метилпредни-

золон и пероральный прием преднизолона. Данный клинический пример демонстрирует важность своевременной диагностики анти-MOG-антител для назначения правильной схемы терапии. Учитывая рецидивирующее течение заболевания, данной когорте пациентов целесообразно назначение иммуносупрессивной терапии (азатиоприн, микофенолата мофетил и ритуксимаб) [41].

На примере представленных пациентов можно увидеть, что прогноз при миелите, ассоциированном с COVID-19, различается у пациентов в зависимости от этиологии, локализации поражения, наличия специфических антител. В случае поражения миелита наблюдалось монофазное течение с хорошим ответом на гормональную терапию и практически полным восстановлением. При MOG-ассоциированном энцефаломиелите наблюдалось рецидивирующее течение, сопровождающееся полным регрессом симптоматики после гормональной терапии при каждом обострении. И, наконец, в случае поражения боковых и задних канатиков течение заболевания имело монофазный прогрессиру-

ющий характер и эффект от терапии (гормональной, витаминами группы В) отсутствовал полностью.

## Заключение

Несмотря на большое количество описанных случаев по всему миру, поражения спинного мозга при COVID-19 встречаются достаточно редко и могут быть обусловлены множественными механизмами. У небольшого числа пациентов миелиты возникают остро как параинфекционный процесс, но в большинстве случаев миелит, ассоциированный с SARS-CoV-2, развивается в более отдаленные сроки, что предполагает его аутоиммунный генез. Хотя в большинстве случаев поражение ЦНС при COVID-19 является потенциально излечимым, глобально отмечается недостаточный ответ на проводимую терапию. Таким образом, для правильного ведения, обследования и лечения данных пациентов необходимо дальнейшее изучение этиологии и механизмов неврологического поражения при COVID-19.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Al-Salihi KA, Khalaf JM. The emerging SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2: An insight into the viruses zoonotic aspects. *Vet World*. 2021 Jan;14(1):190-9. doi: 10.14202/vetworld.2021.190-199. Epub 2021 Jan 23.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24.
- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):819-824. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096
- Zoghi G, Moosavy SH, Yavarian S, et al. Gastrointestinal implications in COVID-19. *BMC Infect Dis*. 2021 Nov 4;21(1):1135. doi: 10.1186/s12879-021-06824-y
- Gomez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Munoz Martin AJ. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol*. 2021 Mar;46(3):100742. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100742. Epub 2020 Nov 2.
- Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci*. 2020 May;98(2):75-81. doi: 10.1016/j.jderm.2020.04.011. Epub 2020 Apr 29.
- Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Apr 2;28(3):391-5. doi: 10.1080/09273948.2020.1738501. Epub 2020 Mar 16.
- Espindola OM, Gomes YCP, Brandao CO, et al. Inflammatory Cytokine Patterns Associated with Neurological Diseases in Coronavirus Disease 2019. *Ann Neurol*. 2021 May;89(5):1041-5. doi: 10.1002/ana.26041. Epub 2021 Feb 24.
- Bernard-Valnet R, Perriot S, Canales M, et al. Encephalopathies Associated With Severe COVID-19 Present Neurovascular Unit Alterations Without Evidence for Strong Neuroinflammation. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Jun 16;8(5):e1029. doi: 10.1212/NXI.0000000000001029
- Moody R, Wilson K, Flanagan KL, et al. Adaptive Immunity and the Risk of Autoreactivity in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 20;22(16):8965. doi: 10.3390/ijms22168965
- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28.
- Chou SH-Y, Beghi E, Helbok R, et al. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Hospitalized With COVID-19 – A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open*. 2021 May 3; 4(5):e2112131. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12131
- Rifino N, Corsori B, Agazzi E, et al. Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *J Neurol*. 2021 Jul; 268(7):2331-8. doi: 10.1007/s00415-020-10251-5. Epub 2020 Oct 7.
- Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol*. 2022 Feb;23(2):194-202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y. Epub 2022 Feb 1.
- Song E, Zhang C, Israelow B, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *BioRxiv Prepr Serv Biol*. 2020. doi: 10.1101/2020.06.25.169946
- Sanclemente-Alaman I, Moreno-Jimenez L, Benito-Martin MS, et al. Experimental Models for the Study of Central Nervous System Infection by SARS-CoV-2. *Front Immunol*. 2020 Aug 28;11:2163. doi: 10.3389/fimmu.2020.02163. eCollection 2020.
- Гусев ЕИ, Мартынов МЮ, Бойко АН и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(6):7-16. doi: 10.17116/jnevro20201200617 [Gusev EI, Martynov MYu, Boyko AN, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):7-16. doi: 10.17116/jnevro20201200617 (In Russ.)].
- Hu J, Jolkkonen J, Zhao C. Neurotropism of SARS-CoV-2 and its neuropathological alterations: Similarities with other coronaviruses. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 Dec;119: 184-93. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.10.012. Epub 2020 Oct 19.
- Blackburn KM, Wang C. Post-infectious neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020 Aug 30;13:1756286420952901. doi: 10.1177/1756286420952901. eCollection 2020.
- Zhao K, Huang J, Dai D, et al. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *MedRxiv*. 2020:2020.03.16.20035105. doi: 10.1101/2020.03.16.20035105
- Saberi A, Ghayeghran A, Hatamian H, et al. COVID-19-associated Myelitis, Para/Po Infectious or Infectious Myelitis. *J Neurol Sci*. 2020;6:21. doi: 10.32598/CJNS.6.21.1
- Sarma D, Bilello LA. A Case Report of Acute Transverse Myelitis Following Novel Coronavirus Infection. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2020 Aug;4(3):321-3. doi: 10.5811/cpcem.2020.5.47937
- Novi G, Rossi T, Pedemonte E, et al. Acute disseminated encephalomyelitis after

- SARS-CoV-2 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Jun 1;7(5):e797. doi: 10.1212/NXI.0000000000000797. Print 2020 Sep.
24. Abdelhady M, Elstouhy A, Vattoth S. Acute Flaccid Myelitis in COVID-19. *BJR Case Rep.* 2020 Jul 24;6(3):20200098. doi: 10.1259/bjrcr.20200098
25. Sotoca J, Rodriguez-Alvarez Y. COVID-19-associated acute necrotizing myelitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Jun 10;7(5):e803. doi: 10.1212/NXI.0000000000000803. Print 2020 Sep.
26. Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir (Wien).* 2020 Jul;162(7):1491-4. doi: 10.1007/s00701-020-04374-x. Epub 2020 May 4.
27. Huang HY, Shah LM, McNally JS, et al. COVID-19-Associated Myelitis Involving the Dorsal and Lateral White Matter Tracts: A Case Series and Review of the Literature. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021 Oct;42(10):1912-7. doi: 10.3174/ajnr.A7256. Epub 2021 Aug 19.
28. Sampogna G, Tessitore N, Bianconi T, et al. Spinal cord dysfunction after COVID-19 infection. *Spinal Cord Ser Cases.* 2020 Sep 30;6(1):92. doi: 10.1038/s41394-020-00341-x
29. Shaw VC, Chander G, Puttanna A. Neuromyelitis optica spectrum disorder secondary to COVID-19. *Br J Hosp Med.* 2020 Sep 2;81(9):1-3. doi: 10.12968/hmed.2020.0401. Epub 2020 Sep 5.
30. Batum M, Kisabay Ak A, Mavioglu H. COVID-19 infection-induced neuromyelitis optica: a case report. *Int J Neurosci.* 2020 Dec 30;1-7. doi: 10.1080/00207454.2020.1860036. Online ahead of print.
31. Zhou S, Jones-Lopez EC, Soneji DJ, Azevedo CJ, Patel VR. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Optic Neuritis and Myelitis in COVID-19. *J Neuroophthalmol.* 2020 Sep;40(3):398-402. doi: 10.1097/WNO.0000000000001049
32. Garg RK, Paliwal VK, Gupta A. Spinal cord involvement in COVID-19: A review. *J Spinal Cord Med.* 2021 Mar 11;1-15. doi: 10.1080/10790268.2021.1888022. Online ahead of print.
33. West TW, Hess C, Cree BAC. Acute transverse myelitis: demyelinating, inflammatory, and infectious myelopathies. *Semin Neurol.* 2012 Apr;32(2):97-113. doi: 10.1055/s-0032-1322586. Epub 2012 Sep 8.
34. Marx A, Glass JD, Sutter RW. Differential diagnosis of acute flaccid paralysis and its role in poliomyelitis surveillance. *Epidemiol Rev.* 2000;22(2):298-316. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a018041
35. Roman GC, Gracia F, Torres A, et al. Acute Transverse Myelitis (ATM): Clinical Review of 43 Patients With COVID-19-Associated ATM and 3 Post-Vaccination ATM Serious Adverse Events With the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222). *Front Immunol.* 2021 Apr 26;12:653786. doi: 10.3389/fimmu.2021.653786. eCollection 2021.
36. Ахмеджанова ЛТ, Воскресенская ОН, Исайкин АИ и др. Острый рассеянный энцефаломиелит и миелит на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив.* 2021;93(11):1375-80. doi: 10.26442/00403660.2021.11.201168 [Akhmedzhanova LT, Voskresenskaia ON, Isaikin AI, et al. Acute disseminated encephalomyelitis and myelitis associated with new coronavirus infection COVID-19. Case report. *Терапевтический архив.* 2021;93:1375-80. doi: 10.26442/00403660.2021.11.201168 (In Russ.)].
37. Royston M, Kielhorn A, Weycker D, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Clinical Burden and Cost of Relapses and Disease-Related Care in US Clinical Practice. *Neurol Ther.* 2021 Dec;10(2):767-83. doi: 10.1007/s40120-021-00253-4. Epub 2021 May 27.
38. Epstein SE, Levin S, Onomichi K, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-mediated disease: The difficulty of predicting relapses. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Nov;56:103229. doi: 10.1016/j.msard.2021.103229. Epub 2021 Aug 28.
39. Kranz PG, Amrhein TJ. Imaging Approach to Myelopathy: Acute, Subacute, and Chronic. *Radiol Clin North Am.* 2019;57:257-79. doi: 10.1016/j.rcl.2018.09.006
40. Umehara F, Nose H, Saito M, et al. Abnormalities of spinal magnetic resonance images implicate clinical variability in human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *J Neurovirol.* 2007 Jun;13(3):260-7. doi: 10.1080/13550280701258431
41. Cobo-Calvo A, Sepulveda M, Rollot F, et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. *J Neuroinflamm.* 2019 Jul 2;16(1):134. doi: 10.1186/s12974-019-1525-1

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
06.03.2022/10.05.2022/16.05.2022

### 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.

Козлова А.О. <http://orcid.org/0000-0002-2992-0199>  
Елисеева Д.Д. <http://orcid.org/0000-0003-2173-927X>  
Симанив Т.О. <http://orcid.org/0000-0001-7256-2668>  
Брюхов В.В. <http://orcid.org/0000-0002-1645-6526>  
Байдина Е.В. <http://orcid.org/0000-0001-5911-5855>  
Захарова М.Н. <http://orcid.org/0000-0002-1072-9968>

# Свободная циркулирующая микроРНК как потенциальный диагностический маркер при рассеянном склерозе

Омарова М.А.<sup>1,2</sup>, Козин М.С.<sup>1,3</sup>, Бойко А.Н.<sup>1,2</sup>

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

Цереброспинальная жидкость (ЦСЖ), которая омывает всю центральную нервную систему и часто находится в прямом контакте с участком повреждения, может служить ценным источником биомаркеров различных состояний нервной системы. В то же время известно, что микроРНК – малые некодирующие РНК, участвующие в процессе посттранскрипционной регуляции экспрессии белок-кодирующих генов, – присутствуют в ЦСЖ и могут рассматриваться в качестве потенциальных маркеров. В настоящее время в литературе опубликовано несколько исследований, посвященных оценке различий концентрации микроРНК в ЦСЖ больных рассеянным склерозом (РС) и пациентов с другими неврологическими заболеваниями (ДНЗ), а также возможности использования микроРНК в качестве прогностических маркеров для оценки вероятности перехода радиологически и клинически изолированных синдромов (РИС и КИС соответственно) в РС.

Проведен анализ уже имеющихся работ по вопросу возможности использования микроРНК для диагностики РС и прогнозирования его течения.

Поиск статей по теме ассоциации ликворной микроРНК с развитием РС осуществлялся при помощи ресурсов PubMed, Elsevier, Medline, Google Scholar. Для анализа были использованы оригинальные статьи. В каждой статье отбирались данные о микроРНК в ликворе пациентов с РС, КИС и лиц с РИС.

При сравнении содержания микроРНК в ЦСЖ в группах РС и ДНЗ у пациентов с РС выявлено повышение содержания miR-181c, miR-633, miR-150, miR-328, miR-30a-5p, miR-645, miR-922 и снижение – miR-21, miR-199a-3p, miR-191, miR-365, miR-106a, miR-146a; miR-219 в ликворе пациентов с РС отсутствовал. При аналогичном сравнении в группах КИС и ДНЗ у пациентов с КИС отмечено повышение концентрации miR-150; при сравнении между группами пациентов с КИС, у которых впоследствии развилась ремиттирующий РС (PPC), и тех, у кого длительное время оставался КИС, получены следующие результаты: для группы КИС–PPC было характерно повышение концентрации miR-922, miR-181c. При сравнении в группах РИС–РС и РИС–РИС в группе РИС–РС (переход за 5 лет наблюдения) отмечалось повышение содержания miR-144-3p, miR-448, miR-653-3p. При сравнении в группах PPC и вторично-прогрессирующего РС у пациентов с PPC отмечено повышение концентрации miR-181c, miR-633. При сравнении в группах РС Gd+ и Gd- группа РС Gd+ характеризовалась более высоким содержанием miR-21, miR-146a/b. При сравнении групп PPC и первично-прогрессирующего РС в группе PPC отмечено повышение уровня let-7b-5p, а при сравнении в группах PPC в стадии обострения и PPC в ремиссии в группе с обострениями отмечено снижение концентрации этой микроРНК, из чего был сделан вывод, что let-7b-5p может являться защитным фактором при РС. Также интересен факт, что терапевтический ответ пациентов с низким содержанием miR-142-3p в ЦСЖ на диметилфумарат был выше, чем у пациентов с высоким уровнем miR-142-3p.

Опубликованные на настоящий момент данные позволяют заключить, что микроРНК действительно может быть перспективным маркером для диагностики и прогнозирования течения РС. Но в данное время эти исследования находятся в зачаточном состоянии. На текущий момент для РС не исследован весь пул микроРНК (miRNome) ЦСЖ, в том числе одновременно с помощью высокопроизводительных методов, в частности методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS). Необходимо расширение пула микроРНК, дальнейшее исследование с использованием более крупных групп пациентов и данных более длительного периода наблюдения.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; радиологически изолированный синдром; клинически изолированный синдром; цереброспинальная жидкость; ликвор; микроРНК.

**Контакты:** Максим Сергеевич Козин; [kozinmax1992@gmail.com](mailto:kozinmax1992@gmail.com)

**Для ссылки:** Омарова МА, Козин МС, Бойко АН. Свободная циркулирующая микроРНК как потенциальный диагностический маркер при рассеянном склерозе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(Прил. 1):29–33. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1S-29-33

*Free circulating miRNA as a potential diagnostic marker in multiple sclerosis (review)*Omarova M.A.<sup>1,2</sup>, Kozin M.S.<sup>1,3</sup>, Boyko A.N.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow; <sup>3</sup>National Medical Research Center for Cardiology, Ministry of Health of Russia, Moscow<sup>1</sup>1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; <sup>2</sup>1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia;<sup>3</sup>15A, Third Cherepkovskaya St., Moscow 121552, Russia

Cerebrospinal fluid (CSF), which bathes the entire central nervous system and is often in direct contact with the site of injury, can serve as a valuable source of biomarkers for various conditions of the nervous system. At the same time, miRNAs, small noncoding RNAs involved in post-transcriptional regulation of the expression of protein coding genes, are known to be present in CSF and can be considered as potential markers. Currently, in the literature several studies have been published on the assessment of differences in the concentration of miRNAs in the CSF of patients with multiple sclerosis (MS) and patients with other neurological diseases (OND), as well as the possibility of using miRNAs as prognostic markers to assess the likelihood of transition from radiologically and clinically isolated syndromes (RIS and CIS respectively) to MS. An analysis of the existing works on the possibility of using miRNAs for the diagnosis of MS and the prediction of its course was carried out. The search for articles on the association of CSF microRNA with the development of MS was carried out using PubMed, Elsevier, Medline, Google Scholar resources. The original articles were used for the analysis. In each article, data on miRNAs in the CSF of patients with MS, CIS, and individuals with RIS were selected.

When comparing the content of microRNA in CSF in the MS and OND groups, in patients with MS was found an increase in the content of miR-181c, miR-633, miR-150, miR-328, miR-30a-5p, miR-645, miR-922 and a decrease in miR-21, miR-199a-3p, miR-191, miR-365, miR-106a, miR-146a; miR-219 was absent in the CSF of patients with MS. In a similar comparison in the CIS and OND groups, patients with CIS showed an increase in the concentration of miR-150; when compared between groups of patients with CIS who subsequently developed RMS – remitting multiple sclerosis, and those who had CIS for a long time, the following results were obtained: for the CIS-RMS group, an increase in the concentration of miR-922, miR-181c was characteristic. When compared in the RIS-MS and RIS-RIS groups, in the RIS-MS group (transition over 5 years of observation), an increase in the content of miR-144-3p, miR-448, miR-653-3p was noted. When compared in the groups of RMS and secondary progressive multiple sclerosis, patients with RMS showed an increase in the concentration of miR-181c, miR-633. When compared in the MS Gd+ and Gd- groups, the MS Gd+ group was characterized by a higher content of miR-21, miR-146a/b. When comparing the groups of RMS and primary progressive multiple sclerosis an increase in the level of let-7b-5p was noted in the RMS group, and when compared in the groups of RMS in the acute stage and RMS in remission, a decrease in the concentration of this miRNA was noted in the group with exacerbations, from which it was concluded that let-7b-5p may be a protective factor in MS. Also of interest is the fact that the therapeutic response of patients with low levels of miR-142-3p in CSF to dimethyl fumarate was higher than in patients with high levels of miR-142-3p.

The data published so far allow us to conclude that miRNA can indeed be a promising marker for diagnosing and predicting the course of MS. However, these studies are currently in their infancy. At the moment, the entire pool of CSF microRNAs (miRNome) has not been studied for MS, including simultaneously using high-throughput methods, in particular the next generation sequencing (NGS) method. It is necessary to expand the microRNA pool, and further study of the subject using larger groups of patients and data from a longer follow-up period.

**Keywords:** multiple sclerosis; radiologically isolated syndrome; clinically isolated syndrome; cerebrospinal fluid; liquor; miRNA.

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

**For reference:** Omarova MA, Kozin MS, Boyko AN. Free circulating miRNA as a potential diagnostic marker in multiple sclerosis (review). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(Suppl 1):29–33.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2022-1S-29-33

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое является одной из самых частых неврологических причин инвалидизации среди лиц молодого и среднего возраста [1]. В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению распространенности заболевания: так, в 2016 г. в мире было зарегистрировано более 2 млн случаев РС, что на 10% больше, чем в 1990 г. [2].

Течение РС характеризуется выраженной клинической гетерогенностью. В большинстве случаев у больных наблюдается ремиттирующий вариант РС (РРС), характеризующийся сменой периодов обострения и ремиссии [3]. Однако у 10–15% пациентов непрерывное нарастание неврологического дефицита наблюдается с самого начала болезни – первично-прогрессирующий вариант РС (ППРС)

[4]. Без своевременной эффективной медикаментозной терапии почти у 50% пациентов с РРС в течение 10 лет от манифестации заболевания и еще у 30–40% больных в течение последующих 20 лет развивается вторично-прогрессирующий вариант РС (ВПРС), при котором происходит непрерывное нарастание неврологического дефицита независимо от обострений [5]. Также необходимо упомянуть о радиологически и клинически изолированных синдромах (РИС и КИС соответственно); оба состояния зачастую предшествуют РС, но не всегда переходят в него. При современном уровне развития медицины правильная оценка состояния пациента и своевременное начало лечения препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), позволяет сдерживать прогрессирование заболевания, что помогает больным существенно дольше вести активную жизнь. Принципиаль-

ной задачей становится поиск новых маркеров для диагностики и прогнозирования течения заболевания.

Цереброспинальная жидкость (ЦСЖ), которая омывает всю ЦНС и часто находится в прямом контакте с участком повреждения, может служить ценным источником биомаркеров различных состояний нервной системы, а микроРНК – малые некодирующие РНК, участвующие в процессе посттранскрипционной регуляции экспрессии белок-кодирующих генов, – потенциально могут рассматриваться в качестве таких маркеров. Уже неоднократно показано, что микроРНК, присутствующие в биологических жидкостях, могут быть полезны в качестве биомаркеров при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, опухолях ЦНС. Для РС в литературе также представлено несколько работ, исследующих концентрации микроРНК в ЦСЖ в сравнении с другими воспалительными и невоспалительными неврологическими заболеваниями, а также на разных этапах развития патологического процесса. Особый интерес представляют работы, посвященные возможности использования микроРНК в качестве маркеров перехода РИС и КИС в клинически достоверный РС.

Целью данного обзора стал анализ уже имеющихся работ по вопросу возможности использования микроРНК для диагностики РС и прогнозирования его течения.

Поиск статей по теме ассоциации ликворной микроРНК с развитием РС осуществлялся при помощи ресурсов PubMed, Elsevier, Medline, Google Scholar. Поиск в данных базах осуществлялся с использованием следующих ключевых слов и комбинаций: рассеянный склероз и циркулирующие микроРНК; исследование микроРНК ликвора. Для анализа были использованы оригинальные статьи, из общего числа найденных статей были исключены обзорные и неанглоязычные статьи. В каждой статье отбирались данные по полученным микроРНК в ликворе пациентов с РС, КИС и лиц с РИС.

В настоящее время опубликовано десять оригинальных работ, посвященных исследованию изменений концентрации свободной циркулирующей микроРНК в ЦСЖ больных РС, КИС и лиц с РИС. Все эти исследования можно разделить на три категории: 1) исследования, в которых проводится сравнение концентрации нескольких микроРНК в ЦСЖ больных РС и пациентов с другими неврологическими заболеваниями (ДНЗ); 2) работы, в которых микроРНК рассматривается в качестве прогностического маркера для перехода РИС в РС, КИС в РС и ожидаемого ответа на лечение диметилфумаратом (ДМФ); 3) исследования, в которых сравнивалась концентрация микроРНК в ЦСЖ у больных РС с разными вариантами клинического течения.

В таблице суммированы результаты этих исследований.

А. Naghikia и соавт. [6] в работе 2020 г. сравнивали содержание 380 микроРНК в составе miRNome microRNA Profilers QuantiMir Human PCR array между ЦСЖ больных РС и ЦСЖ группы пациентов, страдающих от 19 ДНЗ. Были показаны статистически значимые различия в концентрации для miR-922, miR-181c и miR-633 между ЦСЖ больных РС и группы больных ДНЗ. Также была показана разница в концентрации miR-181c и miR-633 при РРС и ВПРС.

В работе Р. Bergman и соавт. [7] при сравнении концентрации микроРНК между совокупной группой, включающей больных РС и с КИС, против группы, включающей

больных с ДНЗ (воспалительными и невоспалительными), было показано, что для больных РС и с КИС характерна повышенная концентрация miR-150 в ЦСЖ.

Е. Quintana и соавт. [8] в своем исследовании воспроизвели повышение содержания miR-150 в ЦСЖ больных РС. Наряду с miR-150 в этой работе выявлено увеличение концентрации miR-328, miR-30a-5p и miR-645, а также снижение miR-21, miR-199a-3p, miR-191, miR-365, miR-106a и miR-146a.

В работе S. Kramer и соавт. [9] проведена попытка валидации результатов А. Naghikia и соавт. [6]. Концентрации miR-181c, miR-633 и miR-922 были проанализированы в ликворе 218 пациентов с РС и 211 пациентов с ДНЗ. Подтверждено повышение концентрации miR-181c и miR-633 в ЦСЖ пациентов с РС. Использование этих микроРНК для построения классификатора дало чувствительность 62% и специфичность 89% для дифференцировки РС от ДНЗ, т. е. miR-181c и miR-633, полученные из ликвора, позволяют отличать пациентов с РС от пациентов с ДНЗ. Результаты А. Naghikia и соавт. в отношении miR-922 воспроизвести не удалось.

В исследовании I. V. Bruinsma и соавт. [10] определяли содержание miR-219 в ЦСЖ больных РС и лиц контрольной группы; miR-219 была выбрана для исследования в связи с тем, что она является фактором, необходимым для дифференцировки клеток-предшественников в зрелые миелинообразующие клетки (фактор ремиелинизации). В работе показано отсутствие этой микроРНК на детектируемом уровне в ЦСЖ пациентов с РС.

J. Ahlbrecht и соавт. [11] исследовали связь между miR-181c, miR-633 и miR-922 и переходом КИС в РРС. Авторы сравнили концентрации этих микроРНК в ЦСЖ и сыворотке крови у пациентов с КИС с переходом в РРС (КИС–РРС) и без перехода в РРС (КИС–КИС) в течение 1 года. По результатам исследования, у 30 из 58 пациентов развился РРС. Концентрации miR-922 в ЦСЖ, miR-922 в сыворотке и miR-181c в ЦСЖ были значительно выше в группе КИС–РРС по сравнению с группой КИС–КИС.

В исследовании 2020 г. М. Munoz-San Martin и соавт. [12] оценивали содержание 216 микроРНК у 15 пациентов с РИС с целью прогнозирования перехода последнего в РС через 5 лет наблюдения и обнаружили специфический профиль дерегуляции циркулирующих микроРНК. Концентрации в ЦСЖ miR-144-3p, miR-448 и miR-653-3p были ниже у пациентов, у которых за 5 лет наблюдения развился РС.

Е. De Vito и соавт. [13] провели анализ концентрации miR-142-3p в ЦСЖ 151 пациента с РС и обнаружили положительную корреляцию между уровнями miR-142-3p в ЦСЖ и клиническим прогрессированием заболевания. Также было показано, что терапевтический ответ на ДМФ у пациентов с «низким уровнем miR-142-3p» был выше, чем у пациентов с «высоким уровнем miR-142-3p». Авторы сделали вывод, что miR-142-3p является потенциальным негативным прогностическим маркером ЦСЖ при РС и может влиять на эффективность терапии ДМФ.

М. Munoz-San Martin и соавт. [14] в 2019 г. предприняли попытку исследовать микроРНК в ЦСЖ больных РС в качестве маркера активности заболевания. При сравнении концентраций в ликворе 28 микроРНК между группами больных РС с очагами, накапливающими контрастное вещество, и пациентов без накопления в очагах

Результаты опубликованных в настоящее время исследований микроРНК в ЦСЖ пациентов с РС  
 Results of currently published studies about miRNA in the CSF of MS patients

Источник	Исследованные группы пациентов	Группа сравнения	Полученные результаты
<b>Сравнение концентрации микроРНК между пациентами с РС и ДНЗ</b>			
A. Haghikia и соавт. (2012) [6]	РС	ДНЗ	miR-922 ↑ miR-181c ↑ miR-633 ↑
P. Bergman и соавт. (2016) [7]	РС КИС	ДНЗ ДНЗ	miR-150 ↑ miR-150 ↑
E. Quintana и соавт. (2017) [8]	РС	ДНЗ	miR-150 ↑ miR-328 ↑ miR-30a-5p ↑ miR-645 ↑ miR-21 ↓ miR-199a-3p ↓ miR-191 ↓ miR-365 ↓ miR-106a ↓ miR-146a ↓
S. Kramer и соавт. (2019) [9]	РС	ДНЗ	miR-181c ↑ miR-633 ↑ Повышение концентрации miR-922 у больных РС, полученное в исследовании [6], не было подтверждено
I.V. Bruinsma и соавт. (2020) [10]	РС	ДНЗ	Отсутствие miR-219 в ЦСЖ у пациентов с РС

**Исследование концентрации микроРНК в ЦСЖ в качестве прогностического маркера**

J. Ahlbrecht и соавт. (2016) [11]	КИС–РРС	КИС–КИС	miR-922 ↑ miR-181c ↑
M. Munoz-San Martin и соавт. (2020) [12]	РИС–РС	РИС–РИС	miR-144-3p ↑ miR-448 ↑ miR-653-3p ↑
F. De Vito и соавт. (2022) [13]	РС прогрессирующие варианты	РС	Повышение содержания miR-142-3p в ЦСЖ пациентов с прогрессирующими вариантами РС; терапевтический ответ пациентов с «низким уровнем miR-142-3p» на ДМФ был выше, чем у пациентов с «высоким уровнем miR-142-3p»

**Сравнение концентрации микроРНК в ЦСЖ у больных РС с разными вариантами клинического течения**

A. Haghikia и соавт. (2012) [6]	РРС	ВПРС	miR-181c ↑ miR-633 ↑
M. Munoz-San Martin и соавт. (2019) [14]	РС Gd+	РС Gd-	miR-21 ↑ miR-146a/b ↑
G. Mandolesi и соавт. (2021) [15]	РРС РРС обострение	ППРС РРС ремиссия	let-7b-5p ↑ let-7b-5p ↓

**Примечания.** ↑ – повышение содержания данной микроРНК в ЦСЖ исследованной группы пациентов по отношению к группе сравнения; ↓ – снижение содержания данной микроРНК в ЦСЖ исследованной группы пациентов по отношению к группе сравнения. РС Gd+ – пациенты с РС с контраст-позитивными очагами на МРТ; РС Gd- – пациенты с РС с контраст-негативными очагами на МРТ.

контрастного вещества обнаружено, что для первых характерно стабильное повышение концентраций miR-21 и miR-146a/b.

G. Mandolesi и соавт. [15] сравнивали уровень микроРНК let-7b-5p в ликворе пациентов с РС: сравнивались группы пациентов с РРС и ППРС, а также пациентов в стадии обострения и с ремиссией. Уровень let-7b-5p в ЦСЖ был

значительно ниже у пациентов с ППРС по сравнению с пациентами с РРС, а также в фазу обострения при РРС, в сравнении с ремиссией. Предполагают, что let-7b-5p является защитным фактором при РС – как при нейровоспалении, так и с точки зрения нейродегенерации и инвалидизации.

Как видно из приведенных данных, в последние годы уделяется большое внимание идентификации микроРНК в

биологических жидкостях для диагностики и прогнозирования РС, но исследования в данном направлении все еще находятся в зачаточном состоянии.

Практически все приведенные исследования выполнены с использованием одного и того же набора методов. На первом этапе авторы на ограниченной выборке искали микроРНК с измененной концентрацией в ЦСЖ при помощи «чипов низкой плотности», на втором этапе на расширенной выборке проводилась валидация результатов методами количественной ПЦР. Таким образом, разнообразие исследованных микроРНК весьма ограничено. На текущий момент для РС не опубликовано ни одной работы, в которой весь пул микроРНК (miRNome) в ЦСЖ исследовался одновременно с помощью высокопроизводительных методов, в частности методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS).

Суммируя данные опубликованных работ, мы имеем основания предположить, что микроРНК действительно может быть перспективным маркером для диагностики и прогнозирования течения РС. Несомненно, необходимы расширение пула исследованных микроРНК, дальнейшая проверка уже имеющихся в литературе данных, проведение исследований с использованием более крупных групп пациентов и данных более длительного периода наблюдения.

Отдельным направлением исследований должно стать выяснение биологической функции наблюдаемых изменений. Необходимо проведение биоинформатического анализа сетей молекулярных взаимодействий, в которые вовлечены белковые продукты генов-мишеней найденных микроРНК.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Beer S, Khan F, Kesselring J. Rehabilitation in multiple sclerosis: an overview. *J Neurol*. 2012 Sep;259(9):1994–2008. doi: 10.1007/s00415-012-6577-4. Epub 2012 Jul 8.
- 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
- Cree BAC, Arnold DL, Chataway J, et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: New Insights. *Neurology*. 2021 Aug 24;97(8):378–88. doi: 10.1212/WNL.0000000000012323. Epub 2021 Jun 4.
- Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 Dec 8;73(23):1996–2002. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c5b47f
- Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H; UBC MS Clinic Neurologists. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Sep;81(9):1039–43. doi: 10.1136/jnnp.2010.208173. Epub 2010 Jul 16.
- Haghikia A, Haghikia A, Hellwig K, et al. Regulated microRNAs in the CSF of patients with multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology*. 2012 Nov 27;79(22):2166–70. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182759621. Epub 2012 Oct 17.
- Bergman P, Piket E, Khademi M, et al. Circulating miR-150 in CSF is a novel candidate biomarker for multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Apr 20;3(3):e219. doi: 10.1212/NXI.0000000000000219. eCollection 2016 Jun.
- Quintana E, Ortega FJ, Robles-Cedeno R, et al. miRNAs in cerebrospinal fluid identify patients with MS and specifically those with lipid-specific oligoclonal IgM bands. *Mult Scler*. 2017 Nov;23(13):1716–26. doi: 10.1177/1352458516684213. Epub 2017 Jan 9.
- Kramer S, Haghikia A, Bang C, et al. Elevated levels of miR-181c and miR-633 in the CSF of patients with MS: A validation study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Oct 1;6(6):e623. doi: 10.1212/NXI.0000000000000623. Print 2019 Nov.
- Bruinsma IB, van Dijk M, Bridel C, et al. Regulator of oligodendrocyte maturation, miR-219, a potential biomarker for MS. *J Neuroinflammation*. 2017 Dec 4;14(1):235. doi: 10.1186/s12974-017-1006-3
- Ahlbrecht J, Martino F, Pul R, et al. Deregulation of microRNA-181c in cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome is associated with early conversion to relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Aug;22(9):1202–14. doi: 10.1177/1352458515613641. Epub 2015 Oct 22.
- Munoz-San Martin M, Torras S, Robles-Cedeno R, et al. Epigenomics. Radiologically isolated syndrome: targeting miRNAs as prognostic biomarkers. *Epigenomics*. 2020 Dec;12(23):2065–76. doi: 10.2217/epi-2020-0172. Epub 2020 Dec 8.
- De Vito F, Musella A, Fresegna D, et al. MiR-142-3p regulates synaptopathy-driven disease progression in multiple sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2022 Feb;48(2):e12765. doi: 10.1111/nan.12765. Epub 2021 Oct 6.
- Munoz-San Martin M, Reverter G, Robles-Cedeno R, et al. Analysis of miRNA signatures in CSF identifies upregulation of miR-21 and miR-146a/b in patients with multiple sclerosis and active lesions. *J Neuroinflammation*. 2019 Nov 14;16(1):220. doi: 10.1186/s12974-019-1590-5
- Mandolesi G, Rizzo FR, Balletta S, et al. The microRNA let-7b-5p Is Negatively Associated with Inflammation and Disease Severity in Multiple Sclerosis. *Cells*. 2021 Feb 5;10(2):330. doi: 10.3390/cells10020330

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.03.2022/17.05.2022/18.05.2022

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

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме Российского научного фонда № 22-15-00284. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The work received budget financing within Russian Science Foundation state task № 22-15-00284. 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.

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

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

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

# Пути повышения приверженности длительной инъекционной терапии при рассеянном склерозе на примере пегилированного интерферона-бета-1а (сампэгинтерферон-бета-1а)

Бойко А.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>Институт клинической неврологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>2</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Приверженность пациентов терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), во многих случаях определяют эффективность лечения. В обзоре обсуждаются причины низкой приверженности приему ПИТРС, пути ее повышения. Среди наиболее эффективных путей — уменьшение частоты приема препарата при сохранении высокой эффективности. Для иллюстрации обсуждается повышение приверженности лечению препаратами интерферона-β за счет пегилирования. Не теряя при этом в эффективности, сампэгинтерферон бета-1а (самПЭГ-ИФН-β1а) уменьшает частоту местных нежелательных реакций, в том числе за счет уменьшения частоты инъекций, что способствует повышению приверженности проводимому курсу.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; лечение; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; приверженность; сампэгинтерферон.

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

**Для ссылки:** Бойко АН. Пути повышения приверженности длительной инъекционной терапии при рассеянном склерозе на примере пегилированного интерферона-бета-1а (сампэгинтерферон-бета-1а). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(Прил. 1):34–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1S-34-37

## Ways to improve adherence to long-term injection therapy in multiple sclerosis using the example of pegylated interferon-β1a (sampeginterferon β-1a)

Boyko A.N.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Institute of Clinical Neurology, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

<sup>1</sup>1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; <sup>2</sup>1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

Patient adherence to therapy with multiple sclerosis disease-modifying treatments (MS DMTs) in many cases determine the effectiveness of therapy. The review discusses the reasons for low adherence to DMTs, ways to increase it. Among the most effective ways is to reduce the frequency of administration of the drug while maintaining its high efficiency. To illustrate this, the increase in adherence to treatment with interferon-β drugs due to pegylation is discussed. Without losing its effectiveness, sampeginterferon beta-1a (samPEG-IFN-β1a) administration reduces the frequency of local adverse reactions, partly due to reducing the frequency of injections, which contributes to higher adherence to the treatment.

**Keywords:** multiple sclerosis; treatment; multiple sclerosis disease-modifying treatments; adherence to therapy; sampeginterferon.

**Contact:** Alexey Nikolaevich Boyko; [boykoan13@gmail.com](mailto:boykoan13@gmail.com)

**For reference:** Boyko AN. Ways to improve adherence to long-term injection therapy in multiple sclerosis using the example of pegylated interferon-β1a (sampeginterferon β-1a). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14 (Suppl 1):34–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1S-34-37

Приверженность лечению (adherence), по определению Всемирной организации здравоохранения 2003 г., — это «степень, в которой поведение пациента (прием медикаментов, соблюдение диеты и/или изменение образа жизни) соответствует согласованным рекомендациям медицинских работников». Это определение подразумевает активное участие пациента, а не только его пассивное согласие. Считается, что низкая приверженность является главной причиной уменьшения выраженности терапевтического эффекта, су-

щественно повышает вероятность развития осложнений основного заболевания, что приводит к увеличению затрат на лечение.

Многие средства из группы препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), предназначены для длительного введения, приверженность лечению и переносимость/безопасность длительного курса лечения могут существенно влиять на его эффективность. По различным данным, до 25% больных РС могут прекратить

принимать ПИТРС во время первых 6 мес курса [1], уровень необоснованного прекращения курса может достигать 40% через 1 год лечения и 50% через 4 года терапии [2]. Прекращение курса ПИТРС из-за неэффективности или нереалистических ожиданий возникает позже (в среднем к 35-му месяцу курса), в отличие от прекращения из-за побочных эффектов, которые отмечаются ранее (в среднем на 13-й месяц терапии) [3]. По нашим данным, 73% пациентов с рассеянным склерозом (РС) пропускают по крайней мере одну инъекцию ПИТРС во время первых 6 мес терапии [4], «лекарственные каникулы» более часто отмечаются у молодых пациентов при слабой поддержке внутри семьи [4, 5].

Уровень приверженности курсу инъекций препаратов первой линии ПИТРС, таких как  $\beta$ -интерферон (ИФН- $\beta$ ) или глатирамера ацетат (ГА), варьирует от 41 до 88%, причем показатели, как правило, выше в исследованиях с проспективным дизайном, когда пациенты активно наблюдаются, по сравнению с исследованиями ретроспективного характера [4–6]. Для ПИТРС в инъекционной форме средний уровень приверженности выше для редких внутримышечных инъекций низкодозного ИФН- $\beta$ 1a (69,4%) и подкожных инъекций высокодозного ИФН- $\beta$ 1a (63,8%), чем для подкожных инъекций ИФН- $\beta$ 1b (58,4%) и ГА (56,8%) [6]. Было убедительно показано, что чем выше уровень приверженности, тем меньше риск обострений РС, госпитализаций по поводу РС и ниже общая стоимость лечения РС (исключая стоимость препаратов) [4, 7]. Улучшение показателей приверженности к ПИТРС прямо связано с улучшением результатов лечения, по крайней мере за счет снижения частоты обострений [8, 9].

Приверженность терапии ПИТРС рассматривается как совокупность таких понятий, как принятие, упорство и комплаентность. Среди пациентов с РС часто встречается некомплаентность, связанная с забывчивостью больных в отношении дозы или назначенного дня инъекции, либо с желанием устроить «лекарственные каникулы», чтобы скрыть следы аутоинъекций летом при ношении открытой одежды, либо с побочными реакциями на препарат. Препятствиями приверженности лечению могут быть уверенность в себе, самооценка, уровень надежды и степень инвалидизации [4, 5, 7]. Пациенты, самостоятельно принимающие решение о прекращении лечения ПИТРС или временно прекращающие курс («лекарственные каникулы») при отсутствии медицинских показаний, сознательно или неосознанно наносят непоправимый вред своему здоровью, что должно адекватно оцениваться курирующим их медицинским персоналом [7]. Пока недостаточно исследований, позволяющих всесторонне оценить роль всех этих факторов у каждого пациента.

Среди основных **факторов, снижающих приверженность**, надо перечислить следующие:

1. *Связанные с самим больным* — нереалистические ожидания и недостаточная эффективность терапии для коррекции нарушений, индивидуальная переносимость побочных эффектов, параллельные (коморбидные) заболевания, проблемы на работе, инвалидность, поиск «кардинальных» нетрадиционных методов лечения.

2. *Связанные с особенностями течения и клинических проявлений РС* — частые обострения, стойкая инвалидность, когнитивные и поведенческие нарушения, тревога и депрессия,

хроническая усталость, забывчивость, нарушения координации (особенно это касается инъекционных препаратов).

3. *Связанные с препаратом и опытом использования ПИТРС* — неудачи предшествующего лечения, неоптимальная эффективность лечения, отсутствие немедленного эффекта (предупреждение обострений и прогрессирования инвалидности при сохранной остаточной симптоматике), длительность терапии, побочные эффекты терапии (переносимость и безопасность), режим введения (таблетки или инъекции, частые или редкие), удобность применения курса.

4. *Связанные с особенностями деятельности медицинских работников и системы здравоохранения* — недостаточность обучения и информации, недостаточное участие пациентов в принятии решений, отсутствие регулярного контроля приверженности, специализированной помощи для РС, информационных систем (в том числе систем удаленного контроля).

5. Наконец, *финансовый аспект* — высокая стоимость препаратов и проблемы с их регулярным бесплатным получением.

Основные задачи по контролю за приверженностью лечению ПИТРС выполняют неврологи и медицинские сестры специализированных центров РС, при их активной работе возможно повысить приверженность курсу на 3-й и 12-й месяц терапии [10]. Внедрение специальных программ по контролю за приверженностью, регулярный мониторинг приверженности могут повысить средний показатель [11], что продемонстрировано, например, при внедрении в США системы Walgreens Connected Care Multiple Sclerosis (CCMS), позволившей резко повысить уровень приверженности терапии в первые 6 мес курса [12].

Основные **методы повышения приверженности** также делятся на пять групп:

1. *Связанные с самим пациентом* — понимание целей терапии, высокая переносимость курса, адекватное лечение коморбидных заболеваний, сохранение работоспособности, постоянная поддержка семьи.

2. *Связанные с РС* — регулярный скрининг и адекватное лечение когнитивных нарушений, хронической усталости, тревоги и депрессии.

3. *Связанные с препаратом* — улучшение формы и режима введения препаратов (менее частый прием, внедрение аутоинжекторов и систем контроля, например электронных систем-логов), повышение переносимости и безопасности курса лечения, более заметный и значимый клинический эффект.

4. *Связанные с особенностями деятельности медицинских работников и системы здравоохранения* — специальные знания и навыки по контролю за приверженностью, регулярный контроль при осмотрах, доступность информации и обучение пациентов, обсуждение плана лечения с пациентом, вовлечение его в принятие решений, специализированная помощь при РС (центры и отделения), создание междисциплинарной команды, внедрение дополнительных устройств и форм препаратов, повышающих приверженность, внедрение системы мониторинга приверженности.

5. *Финансовый аспект* — снижение стоимости препаратов, полное и регулярное покрытие стоимости необходимого лечения.

Было показано, что при РС повышение приверженности на 10% значительно снижает вероятность обращения для консультации или госпитализации (на 19%), сокращает количество дней нетрудоспособности (на 8%) и снижает расходы на лечение (на 5%; во всех случаях  $p < 0,01$ ) [13].

Ведется большая работа по улучшению переносимости и последующего повышения толерантности ПИТРС, особенно инъекционных. Терапия РС с применением ИФН- $\beta$  используется уже на протяжении более 20 лет и в настоящее время сохраняет свою актуальность в качестве ПИТРС первой линии [13]. Основными недостатками ИФН- $\beta$  являются необходимость его частого введения и высокая вероятность возникновения таких нежелательных реакций, как гриппоподобный синдром и реакции в месте инъекции, что часто является причиной низкой приверженности пациентов терапии [14]. Одним из путей повышения эффективности лекарственных препаратов (в том числе ИФН) является химическая модификация их молекулы, состоящая не в собственно изменении их структуры, а в физикохимической трансформации, достигаемой соединением нативной молекулы ИФН с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Данный процесс получил название «пегилирование». Подобная химическая модификация адресно направлена на улучшение переносимости, снижение иммуногенности, тогда как увеличение периода полувыведения ПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a существенно сокращает частоту инъекций, что может способствовать более высокой приверженности терапии [14–17]. Изменения фармакокинетических и фармакодинамических свойств пегилированных белков зависят как от массы молекулы ПЭГ, так и от специфических мест связи. В основном более длинные цепи ПЭГ обуславливают большую продолжительность периода полужизни конъюгата «ПЭГ–пептид» и его стабильность [15].

Инновационному отечественному препарату пегилированного ИФН- $\beta$ 1a (BCD-054, ЗАО «БИОКАД») для лечения РС присвоено собственное международное непатентованное наименование (МНН) — сампэгинтерферон бета-1a (самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a). Основным отличием самПЭГ-ИФН-

$\beta$ 1a является конъюгация с молекулой ПЭГ, имеющей молекулярную массу 30 кДа. Увеличение молекулярной массы ПЭГ в молекуле пегилированного ИФН- $\beta$ 1a снижает почечный клиренс и увеличивает его период полувыведения, а следовательно, и продолжительность действия пегилированного белка на организм [18]. Дополнительным преимуществом самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a является внутримышечный путь введения препарата, позволяющий снизить частоту развития местных реакций [18].

В рамках международного многоцентрового рандомизированного слепого сравнительного плацебоконтролируемого клинического исследования № BCD-054-2 (NCT02744222) был проведен итоговый анализ после одного года терапии самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a. Опубликованные данные исследования [19] позволили доказать гипотезу превосходства препарата самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a в дозе 240 мкг над препаратом низкодозного ИФН- $\beta$  по клиническому показателю «время до развития первого обострения». Среднегодовая частота обострений, в том числе с подтвержденной активностью по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, в группе самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a была достоверно ниже по сравнению с соответствующими показателями в группе сравнения (низкодозный ИФН- $\beta$ 1a). СамПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a имеет профиль безопасности, аналогичный таковому других препаратов ИФН. При сравнении с зарегистрированным пегилированным ИФН для подкожного введения внутримышечный путь введения самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a сопровождается меньшей частотой формирования нежелательных реакций в месте инъекции (10,5% против 62%) [18, 19]. Частота постинъекционных реакций была значительно меньше, в том числе из-за уменьшения частоты инъекций и внутримышечного пути введения.

Таким образом, применение нового самПЭГ-ИФН- $\beta$ 1a для внутримышечного введения в дозе 240 мкг приводит к улучшению течения заболевания, а его уникальные фармакокинетические характеристики дают возможность оптимизировать режим введения, что в итоге позволит повысить приверженность лечению ИФН [20].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tremlett HL, Oger J. Ten years of adverse drug reaction reports for the multiple sclerosis immunomodulatory therapies: a Canadian perspective. *Mult Scler*. 2008 Jan;14(1):94-105. doi: 10.1177/1352458507079658. Epub 2007 Sep 19.
2. Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, et al. Long-term adherence to interferon beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2008;59(3-4):131-5. doi: 10.1159/000111875. Epub 2007 Nov 30.
3. O'Rourke KET, Hutchinson M. Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns. *Mult Scler*. 2005 Feb;11(1):46-50. doi: 10.1191/1352458505ms1131oa
4. Сидоренко ТВ, Бойко АН, Гусев ЕИ. Приверженность к длительному лечению препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2009;109(7-2):107-13.
5. 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
6. [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 neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(10-2):48-52. doi: 10.17116/jnevro201711710248-52 (In Russ.)].
7. Sidorenko TV, Boyko AN, Gusev EI. Adherence to long-term treatment with drugs that change the course of multiple sclerosis (DMTs). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;109(7-2):107-13 (In Russ.)].
8. 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*. Jan-Feb 2013;19(1 Suppl A):S24-40. doi: 10.18553/jmcp.2013.19.s1.S24
9. Boyko AN. Clinical effects and tolerability of high-dose, high-frequency recombinant interferon  $\beta$ -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
10. Cutter G, Veneziano A, Grinspan A, et al. Higher satisfaction and adherence with glatiramer acetate 40 mg/mL TIW vs 20 mg/mL QD in RRMS. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Aug;33:13-21. doi: 10.1016/j.msard.2019.04.036. Epub 2019 May 9.
11. Cutter G, Veneziano A, Grinspan A, et al. Satisfaction and Adherence With Glatiramer Acetate 40 mg/mL TIW in RRMS After 12

- Months, and the Effect of Switching From 20 mg/mL. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 May;40:101957. doi: 10.1016/j.msard.2020.101957. Epub 2020 Jan 20.
10. Di Battista G, Bertolotto A, Gasperini C, et al. Multiple Sclerosis State of the Art (SMART): A Qualitative and Quantitative Analysis of Therapy's Adherence, Hospital Reliability's Perception, and Services Provided Quality. *Mult Scler Int*. 2014;2014:752318. doi: 10.1155/2014/752318. Epub 2014 Aug 26.
11. Freidel M, Ortler S, Fuchs A, et al. Acceptance of the extracare program by Beta interferon-treated patients with multiple sclerosis: results of the explore study. *Neurosci Nurs*. 2015 Feb;47(1):E31-9. doi: 10.1097/JNN.0000000000000100
12. DuChane J, Clark B, Staskon F, et al. Walgreens connected care: impact of managed therapy on adherence to medications used to treat multiple sclerosis and related comorbid conditions. *Int J MS Care*. Mar-Apr 2015; 17(2):57-64. doi: 10.7224/1537-2073.2013-051
13. Yermakov S, Davis M, Calnan M, et al. Impact of increasing adherence to disease-modifying therapies on healthcare resource utilization and direct medical and indirect work loss costs for patients with multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2015;18(9):711-20. doi: 10.3111/13696998.2015.1044276. Epub 2015 Jun 1.
14. Lublin F. History of modern multiple sclerosis therapy. *J Neurol*. 2005 Sep;252 Suppl 3:iii3-iii9. doi: 10.1007/s00415-005-2010-6
15. Reuss R. PEGylated interferon beta-1a in the treatment of multiple sclerosis – an update. *Biologics*. 2013;7:131-8. doi: 10.2147/BTT.S29948. Epub 2013 May 29.
16. Tolley K, Hutchinson M, You X, et al. A Network Meta-Analysis of Efficacy and Evaluation of Safety of Subcutaneous Pegylated Interferon Beta-1a versus Other Injectable Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *PLoS One*. 2015 Jun 3;10(6):e0127960. doi: 10.1371/journal.pone.0127960
17. Мельников МВ, Касаткин ДС, Волков АИ, Бойко АН. Пегилированная форма интерферона бета в терапии рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8):136-41. doi: 10.17116/jnevro2019119081136
- [Melnikov MV, Kasatkin DS, Volkov AI, Boyko AN. The pegylated form of interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(8):136-41. doi: 10.17116/jnevro2019119081136 (In Russ.)].
18. 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):100-9. doi: 10.17116/jnevro2019119102100
- [Boyko AN, Bakhtiyarova KZ, Dudin VA, et al. The new pegylated interferon beta-1a (sampeginterferon beta-1a, BCD-054) in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(10):100-9. doi: 10.17116/jnevro2019119102100 (In Russ.)].
19. Бойко АН, Бойко ОВ, Бахтиярова КЗ и др. Эффективность и безопасность сампегинтерферона β-1а для лечения ремиттирующего рассеянного склероза: результаты 52-недельного рандомизированного двойного слепого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):62-71. doi: 10.17116/jnevro202212201162
- [Boyko AN, Boyko OV, Bakhtiyarova KZ, et al. Efficacy and safety of sampeginterferon β-1a in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: results of 52 weeks of therapy in a randomized, double-blind clinical trial. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1):62-71. doi: 10.17116/jnevro202212201162 (In Russ.)].
20. Newsome SD, Scott TF, Arnold DL, et al. Long-term outcomes of peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: results from the ADVANCE extension study, ATTAIN. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418791143. doi: 10.1177/1756286418791143

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
19.04.2022/23.05.2022/27.05.2022

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

Статья спонсируется компанией «Биокад» Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by Biocad. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

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

# Обзор интерферонов человека и потенциал их применения в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19

Гранатов Е.В.<sup>1</sup>, Абашев А.Р.<sup>2</sup>, Хабиров Ф.А.<sup>1,3</sup>, Дыханов А.Я.<sup>4</sup>, Хайбуллин Т.И.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ГАОУЗ «Республиканский клинический неврологический центр», Казань; <sup>2</sup>Министерство здравоохранения Республики Татарстан, Казань; <sup>3</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; <sup>4</sup>НП «Эгида», Калининград

<sup>1</sup>Россия, 420021, Казань, ул. Ватутина, 13; <sup>2</sup>Россия, 420111, Казань, ул. Островского, 11/6;

<sup>3</sup>Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36; <sup>4</sup>Россия, Калининград, ул. Маяковского, 16/2

Интерфероны (ИФН) были впервые обнаружены более 60 лет назад в классическом эксперименте Айзекса и Линденмана, показавшем, что ИФН I типа обладают противовирусной активностью. ИФН нашли широкое применение в лечении рассеянного склероза, вирусных гепатитов В и С, а также некоторых форм онкологических заболеваний. Предварительные клинические данные подтверждают эффективность ИФН I типа против потенциальных пандемических вирусов, таких как Эбола и SARS. Тем не менее в лечении подобных заболеваний нашли свое место более эффективные и специфические лекарственные средства. В связи с развитием пандемии COVID-19 (SARS-CoV-2) вновь обсуждается возможность использования ИФН I типа в качестве одного из основных патогенетических препаратов, а первоначальные клинические испытания продемонстрировали многообещающие результаты в отношении снижения тяжести и продолжительности COVID-19. Хотя SARS-CoV-2 ингибирует продукцию ИФН-β и препятствует полноценному врожденному иммунному ответу на этот вирус, он чувствителен к противовирусной активности вводимого извне ИФН I типа. В обзоре приведены современные данные о классификации и механизмах действия ИФН. Обсуждаются возможные варианты оптимального использования ИФН в борьбе с COVID-19.

**Ключевые слова:** интерфероны человека; COVID-19; противовирусная активность; лечение.

**Контакты:** Евгений Валерьевич Гранатов; [rkbvl@i-set.ru](mailto:rkbvl@i-set.ru)

**Для ссылки:** Гранатов ЕВ, Абашев АР, Хабиров ФА и др. Обзор интерферонов человека и потенциал их применения в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(Прил. 1):38–44. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1S-38-44

## Review of human interferons and the potential of their use in the complex therapy of a new coronavirus infection COVID-19

Granatov E.V.<sup>1</sup>, Abashev A.R.<sup>2</sup>, Khabirov F.A.<sup>1,3</sup>, Dykhanov A.Ya.<sup>4</sup>, Khaibullin T.I.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Republican Clinical Neurological Center, Kazan; <sup>2</sup>Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan;

<sup>3</sup>Kazan State Medical Academy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan; <sup>4</sup>“Egida”, Kaliningrad

<sup>1</sup>13, Vatutina St., Kazan 420021, Russia; <sup>2</sup>11/6, Ostrovskiy St., Kazan 420111, Russia; <sup>3</sup>36, Butlerov St., Kazan 420012, Russia;

<sup>4</sup>16/2, Mayakovskiy St., Kaliningrad, Russia

Interferons (IFNs) were first discovered over 60 years ago in a classic experiment by Isaacs and Lindenman showing that type I IFNs have antiviral activity. IFNs are widely used in the treatment of multiple sclerosis, viral hepatitis B and C, and some forms of cancer. Preliminary clinical data support the efficacy of type I IFN against potential pandemic viruses such as Ebola and SARS. Nevertheless, more effective and specific drugs have found their place in the treatment of such diseases. As the COVID-19 (SARS-CoV-2) pandemic is evolving, type I IFN is being re-discussed as one of the main pathogenic drugs, and initial clinical trials have shown promising results in reducing the severity and duration of COVID-19. Although SARS-CoV-2 inhibits the production of IFN-β and prevents a full innate immune response to this virus, it is sensitive to the antiviral activity of externally administered type I IFN. The review presents current data on the classification and mechanisms of action of IFN. Possible options for the optimal use of IFN in the fight against COVID-19 are discussed.

**Keywords:** human interferons; COVID-19; antiviral activity; treatment.

**Contact:** Evgeniy Valerievich Granatov; [rkbvl@i-set.ru](mailto:rkbvl@i-set.ru)

**For reference:** Granatov EV, Abashev AR, Khabirov FA, et al. Review of human interferons and the potential of their use in the complex therapy of a new coronavirus infection COVID-19. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(Suppl 1):38–44. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1S-38-44

Интерфероны (ИФН; англ. IFN) – группа сигнальных белков, синтезируемых клетками в ответ на триггерные патогены (вирусные или бактериальные инфекции). В типичном сценарии инфицированная вирусом клетка выделяет ИФН, заставляя соседние клетки повышать свою противовирусную защиту [1].

ИФН принадлежат к большому классу белков, известных как цитокины – молекулы, используемые для межклеточного взаимодействия, участвующие в запуске защитных механизмов иммунной системы. ИФН получили свое название из-за их способности «мешать» (англ. interfere) репликации вирусов, защищая клетки от вирусных инфекций [2].

#### Классификация и функции ИФН человека

В зависимости от типа клеточного мембранного рецептора, посредством которого ИФН передают сигнал, ИФН человека подразделяются на три основных типа.

**ИФН I типа.** Все ИФН I типа связываются со специфическим рецепторным комплексом клеточной поверхности, известным как рецептор IFN- $\alpha/\beta$  (IFNAR), который состоит из цепей IFNAR1 и IFNAR2 [3]. К ИФН типа I относят ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$ , ИФН- $\epsilon$ , ИФН- $\kappa$  и ИФН- $\omega$  [4]. Как правило, ИФН типа I вырабатываются фибробластами и моноцитами в ответ на вирусную инфекцию. После высвобождения ИФН I типа связываются со специфическими рецепторами на клетках-мишенях, что приводит к экспрессии белков, которые не позволяют вирусу производить и реплицировать свою РНК и ДНК [5].

**ИФН II типа** (ИФН- $\gamma$ ), также известный как иммунный ИФН, активируется интерлейкином 12 (ИЛ12) [2]. ИФН II типа синтезируется цитотоксическими Т-клетками и Т-хелперами 1-го типа (Th1), блокирует пролиферацию Т-хелперов 2-го типа (Th2) и подавляет иммунный ответ Th2, смещая иммунный ответ в сторону Th1 [6]. ИФН II типа связывается с рецептором ИФН- $\gamma$  (IFNGR), который состоит из цепей IFNGR1 и IFNGR2 [2].

**ИФН III типа** (ИФН- $\lambda$ ) передают сигнал через рецепторный комплекс, состоящий из IL10R2 (также называемого CRF2-4) и IFNLR1 (также называемого CRF2-12) [7]. Новые данные демонстрируют важность ИФН типа III при некоторых типах вирусных или грибковых инфекций [8–10].

Как правило, ИФН I и II типа участвуют в регулировании и активации иммунного ответа. Экспрессия ИФН I и III типа может быть индуцирована практически во всех типах клеток при распознавании вирусных компонентов, особенно нуклеиновых кислот, цитоплазматическими и эндосомными рецепторами, тогда как ИФН II типа индуцируется цитокинами, такими как ИЛ12, и его экспрессия ограничена иммунными клетками, такими как Т-клетки и естественные киллерные (НК) клетки [2].

Синтез ИФН происходит в основном в ответ на вирусные и бактериальные инфекции. Связывание специфических вирусных и бактериальных антигенов [гликопротеины, вирусная РНК, бактериальный эндотоксин (липополисахариды), бактериальные жгутики, мотивы CpG] с рецепторами распознавания паттернов [мембранные Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR), цитоплазматические рецепторы RIG-I или MDA5] могут запускать продукцию ИФН. TLR3 важен для индукции ИФН в ответ на присутствие вирусов с двухцепочечной

РНК. После связывания двухцепочечной РНК этот рецептор активирует факторы транскрипции IRF3 и ядерный фактор  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), которые важны для инициации синтеза многих воспалительных белков [11]. Синтез ИФН клетками (особенно ИФН- $\gamma$  в лимфоидных клетках) также индуцируется митогенами. Другие цитокины, такие как ИЛ1, ИЛ2, ИЛ12, фактор некроза опухоли и колониестимулирующий фактор, также могут увеличивать выработку ИФН [12].

#### COVID-19 и терапевтический потенциал ИФН

Новая коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19), вызываемая вирусом SARS-CoV-2, в настоящее время представляет огромную проблему во всем мире. Вирус впервые зарегистрирован в Китае в декабре 2019 г. и быстро распространился во многих странах. COVID-19 способен становиться причиной поражения множества органов. Особенно опасно потенциальное свойство коронавируса COVID-19 вызывать воспалительный цитокиновый шторм, который необходимо своевременно предупредить либо купировать с применением таргетных препаратов.

Для сдерживания пандемии необходимы разработка и апробирование новых противовирусных препаратов. Некоторые кандидаты уже исследуются, в том числе ИФН I типа [13, 14]. Действительно, в контексте возникающих вирусных инфекций, до разработки более специфичных методов лечения, ИФН I типа часто рассматривают как препарат первого ряда (обычно в комбинации с другими лекарствами) [15–17].

Известно, что ИФН I типа играет важную роль в противовирусном иммунитете. Благодаря своим иммуномодулирующим свойствам ИФН I типа используется при лечении множества заболеваний: например, подкожные инъекции ИФН- $\beta$  более 20 лет используются для лечения пациентов с рассеянным склерозом. Роль ИФН- $\beta$  в лечении рассеянного склероза все еще обсуждается, и, вероятно, его действие частично является результатом подавления экспрессии главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II в антигенпрезентирующих клетках, индукции секреции ИЛ10 и ингибирования миграции Т-клеток [18].

MERS-CoV и SARS-CoV – коронавирусы, тесно связанные с SARS-CoV-2 и обладающие сходными свойствами, несмотря на различия их эпидемиологии, патологии и некоторых из их белков [19]. Действие ИФН I типа на MERS-CoV и SARS-CoV было изучено в многочисленных экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo* [20]; также изучалось их применение в комбинации с лопинавиром/ритонавиром или без них [16, 17, 21–26].

ИФН- $\alpha$  и - $\beta$  были систематически относительно эффективны *in vitro* и на определенных моделях животных [21], но в целом не смогли значительно улучшить течение болезни у людей [20]. Например, комбинация ИФН- $\beta$  с лопинавиром/ритонавиром при инфекции MERS-CoV улучшила легочную функцию, но незначительно уменьшила репликацию вируса или тяжесть патологии легких [22], тогда как комбинация ИФН- $\alpha$ 2a с рибавирином снижала смертность, не уменьшая ее в долгосрочной перспективе [17]. Точно так же комбинация ИФН- $\alpha$ 2b с рибавирином продемонстрировала отличные результаты на макаках-резусах [27], но не дала результатов при исследованиях на людях [28].

Отсутствие значительного эффекта от лечения ИФН I типа в многочисленных исследованиях можно объяснить механизмами ингибирования пути передачи сигналов ИФН, используемых MERS-CoV и SARS-CoV, ограниченным числом пациентов или животных, использованных в исследованиях, или трудностью определения того, было ли улучшение болезни вызвано ИФН I типа или лекарствами, используемыми в сочетании с ним. Кроме того, результаты часто существенно различаются из-за несоответствий экспериментальных или клинических условий в разных исследованиях [20]: например, исследование SARS-CoV выявило положительный эффект лечения ИФН I типа [16], в то время как другое исследование с большей когортой не обнаружило сколько-нибудь значительного эффекта [29].

Также было высказано предположение, что ИФН эффективен у пациентов только при отсутствии сопутствующих заболеваний [30, 31]. Разнообразие подтипов ИФН может быть еще одним объяснением несоответствий между исследованиями. Неоднократно было показано, что ИФН-β является более сильным ингибитором коронавирусов, чем ИФН-α [20, 26]: в зависимости от исследований ИФН-β1b или ИФН-β1a были наиболее мощными подтипами ИФН I типа в ингибировании SARS-CoV [32–35]. Следовательно, ИФН-β1 является наиболее подходящим для лечения коронавирусных инфекций.

Этот факт может быть связан с защитной активностью ИФН-β1 в легких: он активирует кластер дифференцировки 73 (CD73) в легочных эндотелиальных клетках, что приводит к секреции противовоспалительного аденозина и поддержанию функции эндотелиального барьера. Данный процесс объясняет, почему клинические данные указывают на уменьшение вазогенного отека при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) при лечении ИФН-β1a [36]. Однако этого эффекта недостаточно для снижения смертности от ОРДС [37]. На основании исследований *in vivo* на мышах было выдвинуто предположение, что время введения ИФН I типа играет решающую роль: положительные эффекты наблюдались, если ИФН I типа вводился вскоре после заражения, но он не подавлял репликацию вируса и имел побочные эффекты при более позднем введении [37].

Результаты, полученные в исследованиях с применением ИФН I типа против SARS-CoV и MERS-CoV, представляют большую ценность при выборе потенциальных методов лечения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. SARS-CoV и MERS-CoV способны нарушать путь передачи сигналов ИФН (см. рисунок). Например, белок Orf6 SARS-CoV нарушает транспорт кариоферина [40, 41] и, следовательно, ингибирует импорт в ядро транскрипционных факторов, таких как STAT1, что приводит к интерфероновому ответу. Точно так же белок Orf3b SARS-CoV ингибирует фосфорилирование IRF3 [41] – белка, участвующего в активации экспрессии ИФН. Однако белки Orf6 и Orf3b SARS-CoV-2 усечены и, возможно, утратили свои антиинтерфероновые свойства [42].

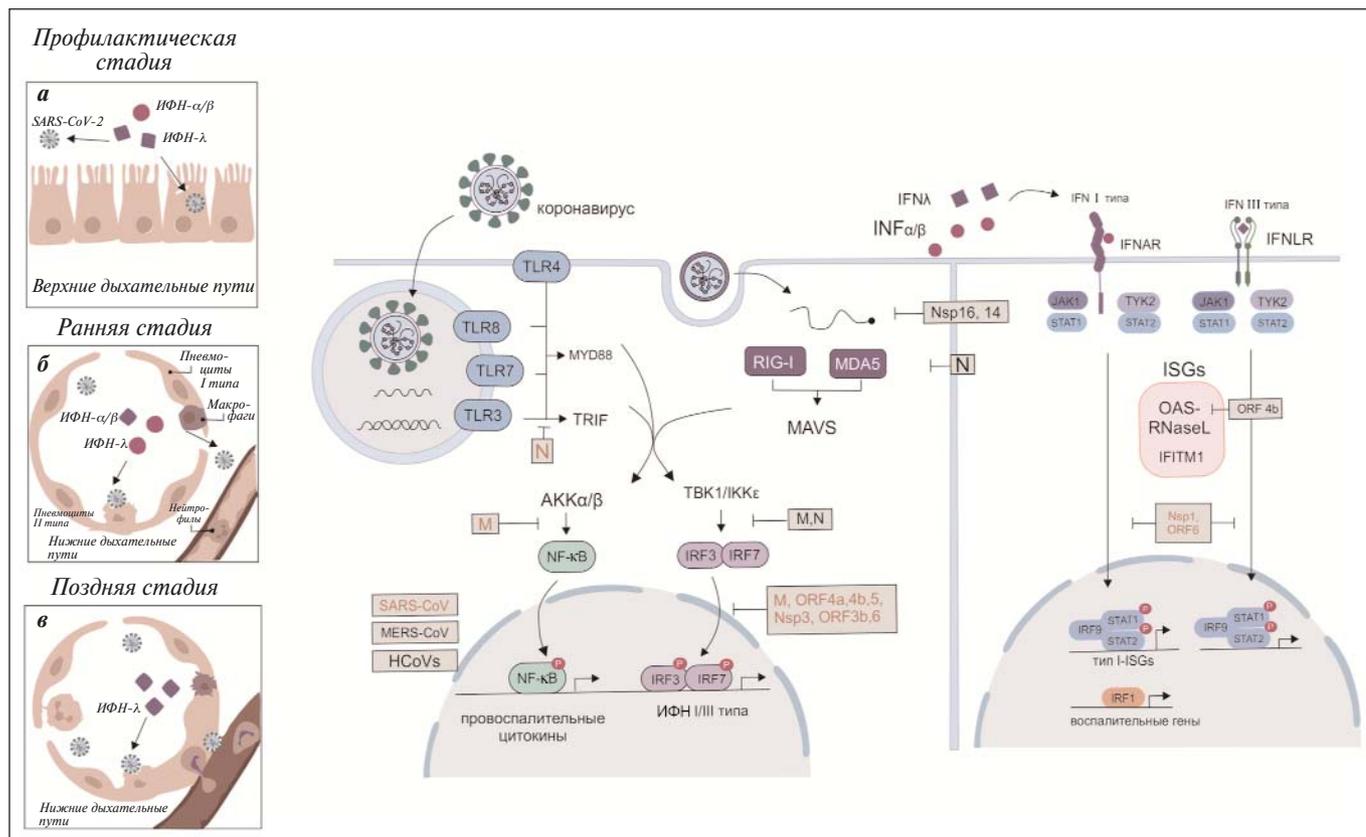
Данный факт мог бы объяснить, почему SARS-CoV-2 проявляет *in vitro* значительную чувствительность к ИФН-β [42]: хотя репликация SARS-CoV-2 не полностью подавляется ИФН, титры вирусов снижаются на несколько порядков. SARS-CoV2 значительно более чувствителен к ИФН I типа, чем SARS-CoV; это позволяет предположить, что ле-

чение ИФН I типа должно быть по крайней мере настолько же эффективным для первого, как для второго. В поддержку этой гипотезы было показано, что спреи с ИФН-α2b могут снизить уровень заражения SARS-CoV-2 [43]. Данное исследование показывает, что ИФН I типа можно использовать в качестве средства профилактики SARS-CoV-2; это подтверждается эффективностью предварительной обработки ИФН против вируса *in vitro* [42], в то время как репликация MERS-CoV [22] и SARS-CoV [44, 45], как сообщается, нечувствительна к профилактике ИФН I типа.

Из данных, представленных выше, следует, что ИФН I типа может быть безопасным и эффективным средством против SARS-CoV-2. Знания, полученные в ходе исследований MERS-CoV или SARS-CoV, будут иметь решающее значение с этой точки зрения: например, они указывают на то, что ИФН-β должен быть наиболее подходящим подтипом ИФН и что ИФН I типа следует вводить как можно раньше для оптимизации противовирусной терапии и чтобы избежать побочных эффектов [38]. Кроме того, патологический процесс при COVID-19, в основном состоящий из поражений легких, имеет сходные характеристики с интерферонопатиями: это может указывать на то, что SARS-CoV-2 вызывает чрезмерный противовирусный ответ, опосредованный ИФН I типа, приводящий к повреждению тканей (см. рисунок). Лечение ИФН I типа должно быть ограничено ранними фазами инфекции; эта гипотеза подтверждается и ранними клиническими данными, показывающими, что воспалительные биомаркеры связаны с повышенной смертностью [46, 47]. На поздних этапах возможно даже использование антиинтерфероновых препаратов для смягчения патологических проявлений [48].

В китайском руководстве по лечению COVID-19 рекомендуется вводить пациентам 5 млн ЕД ИФН-α путем ингаляции дважды в сутки в сочетании с рибавирином [34]. Недавно были зарегистрированы клинические испытания для оценки комбинации лопинавира/ритонавира и ИФН-α2b (ChiCTR2000029387) или комбинации лопинавира/ритонавира с рибавирином и ИФН-β1b, вводимых подкожно (NCT04276688) для лечения COVID-19. Введение путем ингаляции паров (данная форма препарата применяется в Китае) дает преимущество, направленное на дыхательные пути; однако, насколько известно, фармакодинамика и фармакокинетика этого способа введения никогда не оценивались. Напротив, внутривенный и подкожный способы введения хорошо описаны, уже доказали свою безопасность в нескольких клинических испытаниях и имеют сходные фармакодинамику и фармакокинетику [49]. Комбинация ИФН I типа с лопинавиром/ритонавиром, рибавирином или ремдесивиром может улучшить его эффективность, поскольку в исследованиях *in vitro* наблюдается эффективность таких комбинаций в отношении других коронавирусов [22]. Также может быть актуальна оценка эффективности ИФН III типа для лечения COVID-19 из-за защитного действия этого типа ИФН на дыхательные пути [42].

В настоящее время в исследовании DisCoVeRy (NCT04315948), которое является первым клиническим испытанием консорциума клинических испытаний солидарности Всемирной организации здравоохранения, применение ИФН-β1a в форме для подкожного введения в комбинации с лопинавиром/ритонавиром сравнивается с моноте-



Врожденное распознавание, передача сигналов ИФН и уклонение коронавирусов от иммунного ответа. При зондировании коронавирусов различными рецепторами распознавания патогенов TLR (TLR3, TLR4, TLR7, TLR8; синий цвет) и RLR (RIG-I, MDA5; фиолетовый цвет) NF-κB и регуляторный фактор ИФН3 и ИФН7 (IRF3, IRF7) стимулируют выработку провоспалительных цитокинов и ИФН I и III типа соответственно. ИФН секретируются аутокринным и паракринным образом, чтобы индуцировать экспрессию генов, стимулированных интерфероном (ISG), через сигнальный путь JAK-STAT. Многие вирусные белки, кодируемые коронавирусами (красный цвет – SARS-CoV, зеленый – MERS-CoV, черный – множественные коронавирусы человека), противодействуют различным этапам этого противовирусного ответа [38].

Терапевтическое использование ИФН I и III типа во время прогрессирования COVID-19: а) профилактическое интраназальное введение или ингаляция рекомбинантных ИФН, особенно ИФН III типа (ИФН-λ), может ограничивать репликацию вируса в верхних дыхательных путях, уменьшая проникновение вируса в легкие и его передачу; б) когда начальный контроль не удастся и вирус достигает легких (ранняя стадия), пациенту могут быть полезны дополнительные ИФН, включая более сильные ИФН I типа (ИФН-α, ИФН-β). Учитывая, что естественный ответ на ИФН может отсутствовать на этой стадии, экзогенные ИФН могут помочь контролировать инфекцию и предотвратить распространение вируса; в) на поздней стадии заболевания ИФН следует использовать с осторожностью, чтобы не усугубить воспаление и повреждение тканей. ИФН-λ может продолжать активировать локальную противовирусную защиту, не вызывая системного ответа [38]<sup>1</sup>

Innate recognition, IFN signaling, and immune response evasion of coronaviruses. When probing coronaviruses with various pathogen recognition receptors, TLR (TLR3, TLR4, TLR7, TLR8; blue light) and RLR (RIG-I, MDA5; purple light) NF-κB and regulatory factor IFN3 and IFN7 (IRF3, IRF7) stimulate the production of pro-inflammatory cytokines and IFN type I and III, respectively. IFNs are secreted in an autocrine and paracrine manner to induce the expression of interferon-stimulated genes (ISGs) via the JAK-STAT signaling pathway. Many viral proteins encoded by coronaviruses (red for SARS-CoV, green for MERS-CoV, black for multiple human coronaviruses) oppose various stages of this antiviral response [38].

Therapeutic use of type I and type III IFNs during the progression of COVID-19: a) prophylactic intranasal administration or inhalation of recombinant IFNs, especially type III IFNs (IFN-λ), may limit viral replication in the upper respiratory tract, reducing viral entry into the lungs and its transfer; b) when initial control fails and the virus reaches the lungs (early stage, the patient may benefit from additional IFNs, including stronger type I IFNs (IFN-α, IFN-β). Given that a natural response to IFN may not be present at this stage, exogenous IFN may help control infection and prevent spread of the virus; c) in advanced disease, IFN should be used with caution to avoid exacerbating inflammation and tissue damage. IFN-λ can continue to activate local antiviral defense without inducing a systemic response [38]

<sup>1</sup>Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: [npr.ima-press.net](http://npr.ima-press.net)

рапией лопинавиром/ритонавиром, гидроксихлорохином и ремдесивиром.

Таким образом, ИФН-β1 может демонстрировать высокую эффективность и безопасность в случае его применения против COVID-19 на ранних стадиях заболевания. Подобные методы лечения имели смешанную эффективность против вирусов MERS-CoV и SARS-CoV, но исследования *in vitro* показывают, что SARS-CoV-2, во всей видимости, более чувствителен к ИФН I типа, чем другие формы коронавируса. Отсутствие в настоящее время животной модели COVID-19 не должно препятствовать клинической оценке лечения ИФН I типа, поскольку его безопасность уже оценивалась в многочисленных независимых клинических испытаниях. Ожидаемая в ближайшем будущем публикация данных о лечении COVID-19 на основе ИФН, проведенном в Китае в начале 2020 г., должна дать более точную информацию о значимости этой терапии.

### Заключение

Прежде чем клинически применять опосредованный ИФН врожденный иммунный ответ в качестве противовирусной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19, необходимо найти ответы на несколько исследовательских вопросов, которые имеют значение для разработки и реализации терапии.

**Первый вопрос:** как сделать текущую терапию ИФН I типа более эффективной и лишенной побочных эффектов? Необходимо определить естественный ход передачи сигналов ИФН I типа во время инфекции SARS-CoV-2. Если мы сможем понять различие кинетики секреции ИФН I типа у пациентов с легкими симптомами и тяжелыми формами COVID-19 по сравнению с кинетикой репликации вируса, мы сможем определить окно терапевтических возможностей.

Основываясь на большом объеме доступных публикаций, можно утверждать, что раннее введение ИФН I типа (до вирусного пика) или профилактическое лечение позволяет обеспечить максимальную защиту (без заметной патологии). Можно предложить несколько мер, которые помогут проверить эффективность данного терапевтического подхода, а также повысить универсальность терапии ИФН I типа.

Во-первых, зарегистрированные профилактические эффекты ИФН должны быть подтверждены рандомизированными клиническими исследованиями. Раннюю терапию ИФН следует протестировать на медицинских работниках и других лицах, подверженных риску заражения SARS-CoV-2.

Во-вторых, для того, чтобы вводить ИФН на ранней стадии инфекции, необходимо разработать надежные меры общественного здравоохранения, включая тестирование и отслеживание контактов, чтобы быстро идентифицировать тех, кто подвергся воздействию, до появления симптомов. Кроме того, исследование клеточных мишеней, которые могут ограничивать или обращать вспять воспаление, связанное с ИФН I типа, будет иметь ценность для потенциального терапевтического применения препарата. Возможные механизмы включают ингибирование воспалительных генов, ассоциированных с ИФН I типа, и стимулирование отрицательной обратной связи ответа ИФН.

Наконец, определение у зараженного пациента предрасположенностей, которые приводят к задержке или снижению индукции ИФН I типа, может дать нам представление о группах пациентов, у которых может быть особенно эффективно лечение ИФН I типа или которым следует воздерживаться от такой терапии. Помимо возраста инфицированного пациента, на эффективность терапии ИФН могут влиять генетические полиморфизмы. Например, однонуклеотидный полиморфизм (SNP) рядом с геном *IL28B* (кодирующим ИФН-λ3) связан с усиленным ответом на лечение гепатита С пегилированным ИФН-α [50].

**Второй вопрос:** как мы можем расширить эффективные лечебные стратегии, усилив естественный противовирусный ответ? Одна из возможностей — использование синтетических агонистов PRR для увеличения индукции интерферонового ответа. Примечательно, что препарат хилтонол (мощный иммуномодулятор, представляет собой синтетическую двухцепочечную полирибоинозиновую полирибозидиловую кислоту, стабилизированную поли-L-лизинном и карбоксиметилцеллюлозой), который может активировать RLR и TLR3, обеспечивает защиту в двух разных мышиных моделях инфекции SARS-CoV [51].

В этом обзоре мы обсудили еще одну многообещающую цель — использование ИФН III типа в качестве профилактической, так и терапевтической меры при COVID-19. Выявление пространственно-временных различных ролей ответа ИФН I и III типа в отношении инфекции SARS-CoV-2 научит нас, когда лучше использовать один или, синергетически, два ответа. Интерфероновый ответ — сложная стратегия защиты пациента, которая при точном понимании ее биологии может быть преобразована в безопасные и эффективные противовирусные методы лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- De Andrea M, Ravera R, Gioia D, et al. The interferon system: an overview. *Eur J Paed Neurol*. 2002;6 Suppl A:A41-6; discussion A55-8. doi: 10.1053/ejpn.2002.0573
- Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet*. 2001 Jun 2; 357(9270):1777-89. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04904-7
- De Weerd NA, Samarajiva SA, Hertzog PJ. Type I interferon receptors: biochemistry and biological functions. *J Biol Chem*. 2007 Jul 13; 282(28):20053-7. doi: 10.1074/jbc.R700006200. Epub 2007 May 14.
- Liu YJ. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol*. 2005;23: 275-306. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115633
- Levy DE, Marie JJ, Durbin JE. Induction and function of type I and III interferon in response to viral infection. *Curr Opin Virol*. 2011 Dec; 1(6):476-86. doi: 10.1016/j.coviro.2011.11.001
- Kidd P. Th1/Th2 Balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev*. 2003 Aug;8(3):223-46.
- Kalliolias GD, Ivashkin LB. Overview of the biology of type I interferons. *Arthritis Res Ther*. 2010;12 Suppl 1(Suppl 1):S1. doi: 10.1186/ar2881. Epub 2010 Apr 14.
- Vilcek J. Novel interferons. *Nat Immunol*. 2003 Jan;4(1):8-9. doi: 10.1038/ni0103-8
- Hermant P, Michiels T. Interferon-λ in the context of viral infections: production, response and therapeutic implications. *J Innate Immun*. 2014;6(5):563-74. doi: 10.1159/000360084. Epub 2014 Apr 17.

10. Espinosa V, Dutta O, McElrath C, et al. Type III interferon is a critical regulator of innate antifungal. *Sci Immunol*. 2017 Oct 6;2(16):eaan5357. doi: 10.1126/sciimmunol.aan5357
11. Whitehead KA, Dahlman JE, Langer RS, Anderson DG. Silencing or stimulation? siRNA delivery and the immune system. *Annu Rev Chem Biomol Eng*. 2011;2:77-96. doi: 10.1146/annurev-chembioeng-061010-114133
12. Haller O, Kochs G, Weber F. Interferon, Mx, and viral countermeasures. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2007 Oct-Dec;18(5-6):425-33. doi: 10.1016/j.cytogfr.2007.06.001. Epub 2007 Aug 1.
13. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Apr 21;64(5):e00399-20. doi: 10.1128/AAC.00399-20. Print 2020 Apr 21.
14. Belhadi D, Peiffer-Smadja N, Yazdanpanah Y, et al. A brief review of antiviral drugs evaluated in registered clinical trials for COVID-19. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.18.20038190.2020.03.18.20038190
15. Gao LL, Yu S, Chen Q, et al. A randomized controlled trial of low-dose recombinant human interferons  $\alpha$ -2b nasal spray to prevent acute viral respiratory infections in military recruits. *Vaccine*. 2010 Jun 17;28(28):4445-51. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.062. Epub 2010 Apr 13.
16. Loufy MR, Blatt LM, Siminovich KA, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. *JAMA*. 2003 Dec 24;290(24):3222-8. doi: 10.1001/jama.290.24.3222
17. Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014 Nov;14(11):1090-5. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70920-X. Epub 2014 Sep 29. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2015 Jan 15;21(2):13.
18. Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, et al. Interferon  $\beta$  for multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Nov 1;8(11):a032003. doi: 10.1101/cshperspect.a032003
19. Lai CC, Shih TP, Ko WC, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar;55(3):105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924. Epub 2020 Feb 17.
20. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006 Sep;3(9):e343. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343
21. Chan JFW, Yao Y, Yeung ML, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- $\beta$ 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis*. 2015 Dec 15;212(12):1904-13. doi: 10.1093/infdis/jiv392. Epub 2015 Jul 21.
22. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020 Jan 10;11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6
23. Chen F, Chan KH, Jiang Y, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol*. 2004 Sep;31(1):69-75. doi: 10.1016/j.jcv.2004.03.003
24. Morgenstern B, Michaelis M, Baer PC, et al. Ribavirin and interferon-beta synergistically inhibit SARS-associated coronavirus replication in animal and human cell lines. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Jan 28;326(4):905-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.11.128
25. Sainz B Jr, Mossel EC, Peters CJ, Garry RF. Interferon-beta and interferon-gamma synergistically inhibit the replication of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV). *Virology*. 2004 Nov 10;329(1):11-7. doi: 10.1016/j.virol.2004.08.011
26. Scagnolari C, Vicenzi E, Bellomi F, et al. Increased sensitivity of SARS-coronavirus to a combination of human type I and type II interferons. *Antivir Ther*. 2004 Dec;9(6):1003-11.
27. Falzarano D, De Wit E, Martellaro C, et al. Inhibition of novel  $\beta$  coronavirus replication by a combination of interferon- $\alpha$ 2b and ribavirin. *Sci Rep*. 2013;3:1686. doi: 10.1038/srep01686
28. Arabi YM, Shalhoub S, Al-Omari A, et al. Effect of ribavirin and interferon on the outcome of critically ill patients with MERS. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:A6067.
29. Zhao Z, Zhang F, Xu M, et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol*. 2003 Aug;52(Pt 8):715-20. doi: 10.1099/jmm.0.05320-0
30. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Dib J, Memish ZA. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study. *Int J Infect Dis*. 2014 Mar;20:42-6. doi: 10.1016/j.ijid.2013.12.003. Epub 2014 Jan 6.
31. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. IFN- $\alpha$ 2a or IFN- $\beta$ 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jul;70(7):2129-32. doi: 10.1093/jac/dkv085. Epub 2015 Apr 21.
32. Hensley LE, Fritz EA, Jahrling PB, et al. Interferon- $\beta$  1a and SARS coronavirus replication. *Emerg Infect Dis*. 2004 Feb;10(2):317-9. doi: 10.3201/eid1002.030482
33. Chan JFW, Chan KH, Kao RYT, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect*. 2013 Dec;67(6):606-16. doi: 10.1016/j.jinf.2013.09.029. Epub 2013 Oct 3.
34. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58-60. doi: 10.5582/dtt.2020.01012
35. Hart BJ, Dyall J, Postnikova E, et al. Interferon- $\beta$  and mycophenolic acid are potent inhibitors of middle east respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J Gen Virol*. 2014 Mar;95(Pt 3):571-7. doi: 10.1099/vir.0.061911-0. Epub 2013 Dec 9.
36. Bellingan G, Maksimov M, Howell DC, et al. The effect of intravenous interferon-beta-1a (FP-1201) on lung CD73 expression and on acute respiratory distress syndrome mortality: an open-label study. *Lancet Respir Med*. 2014 Feb;2(2):98-107. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70259-5. Epub 2013 Dec 23.
37. Ranieri VM, Pettilä V, Karvonen MK, et al; INTEREST Study Group. Effect of Intravenous Interferon  $\beta$ -1a on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Feb 25;323(8):725-33. doi: 10.1001/jama.2019.22525
38. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest*. 2019 Jul 29;129(9):3625-39. doi: 10.1172/JCI126363
39. Park A, Iwasaki A. Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host Microbe*. 2020;27(6):870-8. doi:10.1016/j.chom.2020.05.008
40. Frieman M, Yount B, Heise M, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF6 antagonizes STAT1 function by sequestering nuclear import factors on the rough endoplasmic reticulum/golgi membrane. *J Virol*. 2007 Sep;81(18):9812-24. doi: 10.1128/JVI.01012-07. Epub 2007 Jun 27.
41. Kopecky-Bromberg SA, Martinez-Sobrido L, Frieman M, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame (ORF) 3b, ORF 6, and nucleocapsid proteins function as interferon antagonists. *J Virol*. 2007 Jan;81(2):548-57. doi: 10.1128/JVI.01782-06. Epub 2006 Nov 15.
42. Lokugamage KG, Schindewolf C, Menachery VD. SARS-CoV-2 sensitive to type I interferon pretreatment. *BioRxiv*. 2020;26:24-8. doi: 10.1101/2020.03.07.982264
43. Shen KL, Yang YH. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr*. 2020 Jun;16(3):219-21. doi: 10.1007/s12519-020-00344-6. Epub 2020 Feb 5.
44. Menachery VD, Yount BL Jr, Josset L, et al. Attenuation and restoration of severe acute respiratory syndrome coronavirus mutant lacking 2'-O-methyltransferase activity. *J Virol*. 2014 Apr;88(8):4251-64. doi: 10.1128/JVI.03571-13. Epub 2014 Jan 29.
45. Thiel V, Weber F. Interferon and cytokine responses to SARS-coronavirus infection. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2008 Apr;19(2):121-32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2008.01.001. Epub 2008 Mar 5.
46. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung*

*Transplant.* 2020 May;39(5):405-7. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012. Epub 2020 Mar 20.

47. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28; 395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038.

48. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current sta-

tus of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul;87:59-73. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.046. Epub 2020 Apr 22.

49. Mager DE, Jusko WJ. Receptor-mediated pharmacokinetic/pharmacodynamic model of interferon- $\beta$ 1a in humans. *Pharm Res.* 2002 Oct;19(10):1537-43. doi: 10.1023/a:1020468902694

50. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009

Sep 17;461(7262):399-401. doi: 10.1038/nature08309. Epub 2009 Aug 16.

51. Kumaki Y, Salazar AM, Wandersee MK, Barnard DL. Prophylactic and therapeutic intranasal administration with an immunomodulator, Hiltonol® (Poly IC:LC), in a lethal SARS-CoV-infected BALB/c mouse model. *Antiviral Res.* 2017 Mar;139:1-12. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.12.007

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.03.2022/24.05.2022/29.05.2022

#### **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.

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

Абашев А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6584-6803>

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

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

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