

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

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Заместитель главного редактора

д.м.н., проф. Н.А. Тювина

Deputy Editor-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. 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 (Казань)
д.п.н., проф. Ю.В. Минадзе (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. Фонакин (Москва)

EDITORIAL BOARD

Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)
Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)
Prof. A.N. Boyko, MD (Moscow)
D.S. Danilov, MD (Moscow)
Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)
Prof. M.A. 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. V.V. Mikadze, MD (Moscow)
Prof. O.D. Ostroumova, MD (Moscow)
Prof. E.V. Oschepkova, MD (Moscow)
Prof. E.N. Popova, MD (Moscow)
I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)
A.P. Rachin, MD (Smolensk)
Prof. L.V. Romasenko, MD (Moscow)
Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)
Prof. B.A. Volel, MD (Moscow)
L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)
Prof. T.G. Voznesenskaya, MD (Moscow)
V.V. Zakharov, MD (Moscow)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Джес Олесен, профессор неврологии, директор Центра экспериментальных исследований головной боли, Датский центр головной боли, Глоструп, Дания
Д-р Эвжен Ружичка, профессор и заведующий кафедрой неврологии Карлова Университета, Прага, Чешская Республика
Д-р Валерий Фейгин, профессор неврологии и эпидемиологии, Окленд, Новая Зеландия
Д-р Эмилио Перукка, директор Центра клинических исследований Национального института неврологии им. Мондино, Павия, Италия

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Jes Olesen, MD, Professor of Neurology, Director of Center for Experimental Headache Research Danish Headache Center of Department of Neurology, Rigshospitalet – Glostrup, Denmark
Evzen Ruzicka, MD, Professor and Chairman at the Department of Neurology, Charles University, Prague, Czech Republic
Valery Feigin, MD is Professor of Neurology and Epidemiology, National Institute for Stroke and Applied Neurosciences, Auckland University of Technology, New Zealand
Emilio Perucca, MD, PhD, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:
115093, Москва, Партийный пер., 1, корп. 58, оф. 45,
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Телефон: (495) 926-78-14; e-mail: info@ima-press.net

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. ПИ № ФС 77-35419 от 20 февраля 2009 г., перерегистрирован ПИ № ФС 77-44207 от 15 марта 2011 г.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(Прил. 1):1–75.

Подписано в печать 20.06.2023.

Отпечатано в типографии ООО «Бипринт».

Тираж 3000 экз.

2023, том 15,
приложение №

1

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

Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» — 41239

https://www.ppressa-rf.ru/cat/1/edition/y_e41239/

Л Е К Ц И Я

Баулина Н.М., Киселев И.С., Кулакова О.Г., Попова Е.В., Фаворова О.О., Бойко А.Н.

МикроРНК как биомаркеры прогрессирования рассеянного склероза.	4
---	---

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

Коржова Ю.Е., Фукс А.А., Ключков А.С., Хижникова А.Е., Супонева Н.А., Захарова М.Н.

Место виртуальной реальности в реабилитации пациентов с рассеянным склерозом	8
--	---

Сурякова Н.В., Куikliна Е.М., Байдина Т.В., Некрасова И.В., Трушников Т.Н.

Вклад В-лимфоцитов в продукцию интерлейкина 17 при рассеянном склерозе	15
--	----

Хайбуллина А.Р., Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И.

Особенности рассеянного склероза в детском возрасте в Республике Татарстан	22
--	----

Рябов С.А., Бойко А.Н.

Отличительные параметры ходьбы у пациентов с рассеянным склерозом, зависящие от профиля ее дисфункции	26
--	----

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

Джуккаева С.А., Ермилова Е.В., Набиев Ш.Р., Воскресенская О.Н.

Несвоевременная диагностика заболевания спектра оптиконевромиелита	31
--	----

Шермет Н.Л., Елисеева Д.Д., Брюхов В.В., Андреева Н.А., Жоржолладзе Н.В.,

Мураховская Ю.К., Калашникова А.К., Захарова М.Н.

Особенности клинического течения атипичных демиелинизирующих оптических невритов: серия клинических наблюдений	35
---	----

О Б З О Р Ы

Кукушкина А.Д., Бойко А.Н.

Вопросы контроля активности и безопасности при длительном наблюдении после применения кладрибина при рассеянном склерозе	43
---	----

Зайцева П.А., Бойко А.Н.

Заболевания спектра оптиконевромиелита: от патогенеза к таргетной терапии	49
---	----

Бойко О.В., Смирнова Н.Ф., Бойко А.Н.

Эволюция интерферонотерапии при рассеянном склерозе	58
---	----

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

Перспективы применения куркумина в комплексной терапии рассеянного склероза	65
---	----

Симанив Т.О., Бахтиярова К.З., Белова А.Н., Гончарова З.А.,

Сиверцева С.А., Спирин Н.Н., Тотолян Н.А., Трушников Т.Н.,

Турова Е.Л., Хайбуллин Т.И., Шерман М.А., Бойко А.Н.

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) – диагностические критерии и подходы к терапии	71
--	----

C O N T E N T S

LECTION

Baulina N.M., Kiselev I.S., Kulakova O.G., Popova E.V., Favorova O.O., Boyko A.N.

MicroRNAs as biomarkers of multiple sclerosis progression	4
---	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Korzhova Iu.E., Fuks A.A., Klochkov A.S., Khizhnikova A.E., Suponeva N.A., Zakharova M.N.

The place of virtual reality in the rehabilitation of patients with multiple sclerosis	8
--	---

Sursyakova N.V., Kuklina E.M., Baidina T.V., Nekrasova I.V., Trushnikova T.N.

Contribution of B-lymphocytes to the production of Interleukin-17 in multiple sclerosis.	15
---	----

Khaibullina A.R., Khabirov F.A., Khaibullin T.I.

Features of multiple sclerosis in childhood in the Republic of Tatarstan	22
--	----

Ryabov S.A., Boyko A.N.

Distinctive parameters of gait in patients with multiple sclerosis, depending on the profile of its dysfunction	26
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Dzhukkaeva S.A., Ermilova E.V., Nabiev Sh.R., Voskresenskaya O.N.

Delayed diagnosis of the neuromyelitis optica spectrum disorder	31
---	----

Sheremet N.L., Eliseeva D.D., Bryukhov V.V., Andreeva N.A., Zhorzholadze N.V.,

Murakhovskaya Yu.K., Kalashnikova A.K., Zakharova M.N.

Clinical course features of atypical demyelinating optic neuritis: case series	35
---	----

REVIEWS

Kukushkina A.D., Boyko A.N.

Prolonged observation after the use of cladribine in multiple sclerosis: efficacy and safety	43
--	----

Zaitseva P.A., Boyko A.N.

Neuromyelitis optic spectrum disorders (NMOSD): from pathogenesis to targeted therapy	49
---	----

Boyko O.V., Smirnova N.F., Boyko A.N.

The evolution of interferon therapy in multiple sclerosis	58
---	----

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

Prospects for the use of curcumin as an additional treatment for multiple sclerosis	65
---	----

Simaniv T.O., Bakhtiyarova K.Z., Belova A.N., Goncharova Z.A.,

Sivertseva S.A., Spirin N.N., Totolyan N.A., Trushnikova T.N.,

Turova E.L., Khaibullin T.I., Sherman M.A., Boyko A.N.

Diagnostic criteria and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD).	71
--	----

МикроРНК как биомаркеры прогрессирования рассеянного склероза

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

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; ³отдел нейроиimmunологии Института клинической неврологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 127015, Москва, ул. Писцовая, 10; ³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Рассеянный склероз (РС) — аутоиммунное воспалительное нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы. Заболевание характеризуется гетерогенностью клинического течения, что отражается в существовании его различных типов, таких как ремиттирующий РС, первично- и вторично-прогрессирующий РС. В настоящее время продолжается активный поиск биомаркеров РС, позволяющих с высокой чувствительностью и специфичностью предсказать и оценить темп прогрессирования заболевания, что существенно помогло бы в определении тактики лечения и оценке его эффективности. МикроРНК (miRNAs) представляют собой короткие (21–25 нуклеотидов) некодирующие молекулы РНК, которые в основном участвуют в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. МикроРНК играют существенную роль в развитии тканей, гомеостазе, регуляции иммунной системы и созревании иммунных клеток; было показано, что они вовлечены и в патофизиологию РС. Кроме того, на микроРНК возлагают большие надежды с точки зрения их использования в качестве биомаркеров заболевания, что в первую очередь обусловливается их стабильностью и возможностью высвобождаться из клеток во внеклеточное пространство и там длительно циркулировать. В статье рассмотрены опубликованные данные о микроРНК при различных формах РС, изменения в уровнях которых могут в перспективе быть использованы для составления панели прогностических маркеров прогрессирования заболевания. Проанализированы работы, посвященные изучению уровней микроРНК как в циркулирующих жидкостях (плазма, сыворотка, цереброспинальная жидкость), так и в ткани мозга больных РС. На основании совокупности рассматриваемых исследований можно констатировать, что накопленных данных вполне достаточно для утверждения, что регуляторные молекулы микроРНК участвуют в формировании патофизиологических механизмов, вовлеченных в прогрессирование РС. Однако для создания панели циркулирующих микроРНК, прогнозирующих темп прогрессирования РС, предстоит пройти еще немалый путь.

Ключевые слова: рассеянный склероз; микроРНК; прогрессирование заболевания; биомаркер.

Контакты: Наталья Михайловна Баулина; tasha.baulina@gmail.com

Для ссылки: Баулина НМ, Киселев ИС, Кулакова ОГ, Попова ЕВ, Фаворова ОО, Бойко АН. МикроРНК как биомаркеры прогрессирования рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(Прил. 1):4–7. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-4-7

MicroRNAs as biomarkers of multiple sclerosis progression

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

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

²City Clinical Hospital Twenty-Four, Moscow Healthcare Department, Moscow; ³Department of Neuroimmunology, Institute of Clinical Neurology, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²10, Pistsovaya St., Moscow

127015, Russia; ³1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune inflammatory neurodegenerative disease of the central nervous system. The disease is characterized by a heterogeneous clinical course, which is reflected in the fact that there are various types, such as relapsing–remitting MS (RRMS), primary and secondary progressive MS (PPMS and SPMS, respectively). Currently, there is an active search for MS biomarkers capable of predicting and assessing disease progression with high sensitivity and specificity, which would be of great benefit in determining treatment tactics and evaluating their efficacy. MicroRNAs (miRNAs) are short (21–25 nucleotides) non-coding RNA molecules that are primarily involved in post-transcriptional regulation of gene expression. miRNAs play an essential role in tissue development, homeostasis, immune system regulation, and immune cell maturation; they are also involved in the pathophysiology of MS. In addition, high hopes are pinned on miRNAs as disease biomarkers, mainly due to their stability and ability to be released from cells into the extracellular space and circulate there for a long time. The review considers published data on miRNAs in different types of MS. In the future, changes in their levels may be used to create a panel of prognostic markers for disease progression. Studies of miRNAs levels in both circulating fluids (plasma, serum, cerebrospinal fluid) and brain tissue of MS patients were reviewed. Based on the aggregated data from the studies reviewed, it can be confirmed that the accumulated data are quite sufficient to recognize that regulatory miRNAs molecules are involved in the pathophysiological mechanisms of MS progression. However, there is still a long way to go to establish a panel of circulating miRNAs that predict the rate of progression of MS.

Keywords: multiple sclerosis; miRNA; disease progression; biomarker.

Contact: Natalia Mikhailovna Baulina; tasha.baulina@gmail.com

For reference: Baulina NM, Kiselev IS, Kulakova OG, Popova EV, Favorova OO, Boyko AN. MicroRNAs as biomarkers of multiple sclerosis progression. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(Suppl. 1):4–7. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-4-7

МикроРНК (miRNAs) представляют собой короткие (21–25 нуклеотидов) некодирующие эндогенные молекулы РНК, которые в основном участвуют в регуляции экспрессии генов, особенно на посттранскрипционном уровне, путем связывания с мРНК-мишенями, что приводит либо к деградации мишени, либо к репрессии ее трансляции [1, 2]. Благодаря плеiotропности действия микроРНК модулируют экспрессию до 60% белок-кодирующих генов организма, а также, опосредованно, — генов других микроРНК. Они образуют сложную регуляторную систему, подобную цитокиновой сети, которая играет решающую роль в контроле функционирования многих биологических процессов, включая аутоиммунные и воспалительные реакции; при этом незначительные изменения в уровнях микроРНК могут влиять на экспрессию их генов-мишеней, что приводит к патологическим изменениям в функционировании контролируемых ими процессов [3, 4]. Было идентифицировано более 2500 микроРНК человека [3]. МикроРНК играют существенную роль в развитии тканей, гомеостазе, регуляции иммунной системы и созревании иммунных клеток; было показано, что они вовлечены в патофизиологию аутоиммунных заболеваний, к числу которых относится рассеянный склероз (РС) [3–5]. МикроРНК функционируют в клетках, но с помощью различных механизмов могут попадать во внеклеточное пространство (кровь, цереброспинальная жидкость — ЦСЖ — и пр.) и там длительно циркулировать, а впоследствии эндоцитироваться другими клетками. Стабильные, устойчивые к эндогенным РНКазам и несложные для определения циркулирующие микроРНК были изучены в качестве возможных биомаркеров прогрессирования РС [3, 4, 6].

МикроРНК и прогрессирование РС

В ряде исследований продемонстрирована различная экспрессия определенных микроРНК при ремиттирующем и прогрессирующем типах течения РС, вследствие чего эти микроРНК могут быть использованы в качестве ранних биомаркеров прогрессирования РС. Так, полное транскриптомное профилирование микроРНК в ЦСЖ 53 пациентов с различными типами РС (с ремиттирующим РС — РРС, вторично-прогрессирующим РС — ВПРС, первично-прогрессирующим РС — ППРС) и 39 пациентов с другими неврологическими патологиями позволило идентифицировать 50 микроРНК, уровень которых различался у больных РС и пациентов с другими неврологическими заболеваниями. Валидационный анализ пяти выбранных микроРНК подтвердил, что уровни miR-922, miR-181c и miR-633 значительно различаются между двумя группами пациентов. Было также показано, что уровни miR-633 и miR-181c в ЦСЖ значительно снижены при ВПРС по сравнению с РРС. Комбинация этих двух микроРНК с высокой чувствительностью и специфичностью (69 и 82% соответственно) дифференцировала эти типы течения РС

[7]. В следующей работе те же авторы подтвердили свои результаты об отличии уровней miR-181 и miR-633 в большей когорте пациентов с РС (n=218) от пациентов с различными другими неврологическими патологиями (n=211). Однако статистические различия были недостаточны, чтобы дифференцировать пациентов с РРС от пациентов с ВПРС и ППРС [8].

Другая группа авторов сравнивала уровни 368 циркулирующих в плазме крови микроРНК у пациентов с РРС, ВПРС и ППРС [9]. Уровни восьми микроРНК (hsa-miR-92a-1, hsa-miR-135a, hsa-miR-454, hsa-miR-500, hsa-miR-574-3p, hsa-let-7c, hsa-let-7d и hsa-miR-145) значительно различались у пациентов с РРС и ВПРС. Из этих микроРНК самую сильную ассоциацию с РРС наблюдали для miR-92a-1 (отношение шансов 1,35; p=0,022); уровень miR-92a-1 коррелировал также с тяжестью РС по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) и с продолжительностью заболевания [9].

Недавние исследования с помощью высокоточной магнитно-резонансной томографии (МРТ) показали, что поражения коры головного мозга намного чаще отмечаются при прогрессировании РС, однако при рутинной МРТ эти изменения выявить крайне сложно [10]. В попытке обойти это затруднение была исследована связь между наличием корковых очагов по данным МРТ и уровнями микроРНК, которые можно было бы использовать в качестве прогностических биомаркеров прогрессирования РС. В работе А. Tripathi и соавт. [11] была изучена экспрессия 27 микроРНК, которые были дифференциально экспрессированы в очагах в сером веществе по сравнению с «кажущимся нормальным» серым веществом, из которых 10 микроРНК характеризовались повышенным уровнем и 17 — пониженным уровнем экспрессии. При сопоставлении результатов исследования А. Tripathi и соавт. с другим исследованием, в котором была выявлена дифференциальная экспрессия 31 микроРНК в корковых очагах при РС в сравнении с контролем (здоровые лица) [12], идентифицированы четыре микроРНК со специфической экспрессией в очагах в сером веществе, наблюдавшиеся в обоих исследованиях: miR-1180-3p, miR-219a-2-3p, miR-328-3p и miR-432-5p. К. Regev и соавт. [13] идентифицировали 87 сывороточных микроРНК, уровни которых коррелировали со степенью атрофии коры головного мозга при РС. Четыре из этих микроРНК характеризовались измененной экспрессией в очагах в сером веществе согласно данным А. Tripathi и соавт. [11]: has-miR-149, has-miR-20a, has-miR-25 и has-miR-29c, а также ранее были обнаружены в лимфоцитах периферической крови при РС [14]. Эти результаты предполагают возможность использования этих четырех циркулирующих микроРНК в качестве биомаркеров прогрессирования РС в силу их специфической экспрессии в корковых очагах и связи с церебральной атрофией.

Проведен поиск ассоциаций между различными параметрами МРТ, такими как объем очагов на Т2-взвешенных изображениях (ВИ), отношение объема очагов на Т1- и Т2-ВИ, выраженность общей атрофии головного мозга и атрофии серого вещества, поражений шейного отдела спинного мозга, и уровнями циркулирующих в ЦСЖ микроРНК в двух когортах больных РС [13]. Выявлены две микроРНК (has-miR-375 и has-miR-629-5p), уровень которых в обеих когортах значимо коррелировал с церебральной атрофией, свидетельствующей о нейродегенеративных процессах, и две другие микроРНК (miR-486-5p и miR-92a-5p), для которых отмечалась корреляция их уровня с соотношением объемов очагов на Т1- и Т2-ВИ, отражающих изменения воспалительного и демиелинизирующего характера. Это наблюдение подтверждает гипотезу о том, что сывороточные микроРНК могут служить биомаркерами РС для мониторинга прогрессирования заболевания и выступать в качестве маркеров для выявления основных патологических процессов, таких как воспаление или разрушение тканей.

В исследовании К. Regev и соавт. [15] также проведен поиск циркулирующих микроРНК, которые можно было бы использовать для дифференциации фенотипов РРС (обострение) и прогрессирующего РС (ВППС + ППРС). На первом этапе была идентифицирована 21 микроРНК с различающимися уровнями между сравниваемыми группами пациентов, из которых на этапе валидации была идентифицирована только одна — miR-27a-3p, которая отличала пациентов с прогрессирующим РС от пациентов с РРС в фазе обострения (значение площади под кривой — 0,68). Принимая во внимание потенциальные различия между двумя типами прогрессирующего РС, авторы провели также сравнение уровней микроРНК при РРС и ВППС и выявили на первом этапе 27 микроРНК с различающимися уровнями, из которых были валидированы две — miR-27a-3p и miR-376b-3p, причем miR-27a-3p оказалась лучшим биомаркером (значение площади под кривой — 0,78). Дополнительные исследования продемонстрировали, что miR-27a-3p ингибирует дифференцировку Th1- и Th17-лимфоцитов и участвует в регуляции сигнального пути, активируемого нейротрофинами (обобщено в [3]). Уровни 10 микроРНК также коррелировали со степенью инвалидизации по EDSS, и самая высокая корреляция была для miR-199a-5p [15].

Те же авторы исследовали связь между уровнями циркулирующей в сыворотке микроРНК и инвалидизацией, измеренной с помощью EDSS, в международном мультицентровом исследовании и идентифицировали микроРНК miR-337-3p в качестве потенциального биомаркера уровня прогрессирования РС [16]. Кроме того, в этой когорте уровень miR-337-3p был значимо ниже у пациентов с ВППС по сравнению с пациентами с РРС [16]. Мишенью miR-337-3p служит мРНК гена *RAP1A*, который кодирует ключевой компонент активации и интегрин-опосредованной клеточной адгезии. Поскольку *RAP1A* является хорошо известным основным компонентом активации интегрина, эти результаты указывают на потенциальную роль hsa-miR-337-3p в качестве биомаркера для прогнозирования ответа на терапию натализумабом — ингибитором $\alpha 4\beta 1$ -интегрин [17].

При исследовании уровней циркулирующих микроРНК при различных демиелинизирующих заболеваниях, в том числе РС, было выявлено, что содержание в сы-

воротке miR-326-5p было увеличено при РРС по сравнению с ВППС [18]. Кроме того, оценки уровней этой микроРНК в различных сочетаниях с двумя другими (miR-145-5p + miR-326-5p, miR-223-3p + miR-326-5p и miR-145-5p + miR-223-3p + miR-326-5p) позволили более точно дифференцировать РРС и ВППС. Однако из-за небольшой когорты эти данные нуждаются в проверке на большей популяции.

Еще один пока мало изученный аспект, касающийся вовлечения микроРНК в механизмы прогрессирования микроРНК, связан с функционированием экзосом — внеклеточных везикул, выделяемых в межклеточное пространство клетками различных тканей и органов и участвующих в межклеточном транспорте и сигналинге. Установлено, что молекулы микроРНК в составе экзосом могут пересекать гематоэнцефалический барьер [19]. Была выдвинута гипотеза, что патофизиологические процессы, связанные с разными типами течения РС, могут отражать различную представленность экзосомальных микроРНК в сыворотке пациентов с ремиттирующей и прогрессирующей формами РС [20]. Авторы идентифицировали девять микроРНК (miR-15b-5p, miR-23a-3p, miR-223-3p, miR-374a-5p, miR-30b-5p, miR-433-3p, miR-485-3p, miR-342-3p, miR-432-5p), которые предложены для дифференциации пациентов с РРС от пациентов с ВППС и ППРС. Комбинация miR-223-3p + miR-485-3p + miR-30b-5p дифференцировала подтипы с точностью 95%. Результаты этого исследования открывают перспективу использования экзосомальных микроРНК для раннего выявления прогрессирования РС.

Собственные данные о связи микроРНК и прогрессирования РС

В нашем генетическом исследовании на большой группе обследуемых (110 пациентов с ППРС, 564 — с РРС и 424 здоровых индивидов в контрольной группе) был проведен анализ ассоциации полиморфных вариантов генов трех микроРНК с риском развития ППРС как по отдельности, так и в составе биаллельных сочетаний с вариантами 30 генов, вовлеченных в развитие иммунного ответа [21]. Показано, что в составе сочетаний с аллелями белок-кодирующих генов *CCL5*G* и *PSMB9*G* аллель *MIR196A2*C* ассоциирован с риском развития ППРС. Более того, аллель *MIR196A2*C* оказался дискриминирующим в отношении двух основных форм РС как по отдельности, так и (с большей значимостью) в составе сочетаний с аллелями генов *IFNAR2*, *IL7RA*, *IL6*, *PVT1*, *CD86*, *CCL5* и *PSMB9* [21]. Таким образом, не только уровни микроРНК, но и полиморфные варианты их генов в принципе могут служить маркерами прогрессирования РС. Для оценки такой возможности необходимы новые исследования.

Заключение

Подводя итоги сказанному в этом небольшом обзоре, можно констатировать, что накопленных данных вполне достаточно для утверждения, что регуляторные молекулы микроРНК участвуют в формировании патофизиологических механизмов, вовлеченных в прогрессирование РС. Однако для создания панели циркулирующих микроРНК, с помощью которых можно прогнозировать прогрессирование РС, предстоит пройти еще немалый путь.

1. Gao Y, Han D, Feng J. MicroRNA in multiple sclerosis. *Clin Chim Acta*. 2021 May;516:92-9. doi: 10.1016/j.cca.2021.01.020. Epub 2021 Feb 2.
2. Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Apr;141(4):1202-7. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.034. Epub 2017 Oct 23.
3. Pietrasik S, Dziedzic A, Miller E, et al. Circulating miRNAs as Potential Biomarkers Distinguishing Relapsing-Remitting from Secondary Progressive Multiple Sclerosis. A Review. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 2;22(21):11887. doi: 10.3390/ijms222111887
4. Baulina NM, Kulakova OG, Favorova OO. MicroRNAs: The Role in Autoimmune Inflammation. *Acta Naturae*. 2016 Jan-Mar;8(1):21-33.
5. Martinez B, Peplow PV. MicroRNAs in blood and cerebrospinal fluid as diagnostic biomarkers of multiple sclerosis and to monitor disease progression. *Neural Regen Res*. 2020 Apr;15(4):606-19. doi: 10.4103/1673-5374.266905
6. Baulina N, Kulakova O, Kiselev I, et al. Immune-related miRNA expression patterns in peripheral blood mononuclear cells differ in multiple sclerosis relapse and remission. *J Neuroimmunol*. 2018;317:67-76. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.01.005
7. 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.
8. 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
9. Gandhi R, Healy B, Gholipour T, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for disease staging in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013 Jun;73(6):729-40. doi: 10.1002/ana.23880. Epub 2013 Jul 8.
10. Park CC, Thongkham DW, Sadigh G, et al. Detection of Cortical and Deep Gray Matter Lesions in Multiple Sclerosis Using DIR and FLAIR at 3T. *J Neuroimaging*. 2021 Mar;31(2):408-14. doi: 10.1111/jon.12822. Epub 2020 Dec 22.
11. Tripathi A, Pandit I, Perles A, et al. Identifying miRNAs in multiple sclerosis gray matter lesions that correlate with atrophy measures. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Jun;8(6):1279-91. doi: 10.1002/acn3.51365. Epub 2021 May 12.
12. Fritsche L, Teuber-Hanselmann S, Soub D, et al. MicroRNA profiles of MS gray matter lesions identify modulators of the synaptic protein synaptotagmin-7. *Brain Pathol*. 2020 May;30(3):524-40. doi: 10.1111/bpa.12800. Epub 2019 Nov 17.
13. Regev K, Healy BC, Khalid F, et al. Association Between Serum MicroRNAs and Magnetic Resonance Imaging Measures of Multiple Sclerosis Severity. *JAMA Neurol*. 2017 Mar 1;74(3):275-85. doi: 10.1001/jama-neurol.2016.5197
14. Keller A, Leidinger P, Steinmeyer F, et al. Comprehensive analysis of microRNA profiles in multiple sclerosis including next-generation sequencing. *Mult Scler*. 2014 Mar;20(3):295-303. doi: 10.1177/1352458513496343. Epub 2013 Jul 8.
15. Regev K, Paul A, Healy B, et al. Comprehensive evaluation of serum microRNAs as biomarkers in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Aug 23;3(5):e267. doi: 10.1212/NXI.0000000000000267. Erratum in: *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Oct 07;3(6):e296.
16. Regev K, Healy BC, Paul A, et al. Identification of MS-specific serum miRNAs in an international multicenter study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Aug 20;5(5):e491. doi: 10.1212/NXI.0000000000000491
17. Morrow SA, Clift F, Devonshire V, et al. Use of natalizumab in persons with multiple sclerosis: 2022 update. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Sep;65:103995. doi: 10.1016/j.msard.2022.103995. Epub 2022 Jun 26.
18. Sharaf-Eldin WE, Kishk NA, Gad YZ, et al. Extracellular miR-145, miR-223 and miR-326 expression signature allow for differential diagnosis of immune-mediated neuroinflammatory diseases. *J Neurol Sci*. 2017 Dec 15;383:188-98. doi: 10.1016/j.jns.2017.11.014. Epub 2017 Nov 15.
19. Xu B, Zhang Y, Du XF, et al. Neurons secrete miR-132-containing exosomes to regulate brain vascular integrity. *Cell Res*. 2017 Jul;27(7):882-97. doi: 10.1038/cr.2017.62. Epub 2017 Apr 21.
20. Ebrahimkhani S, Vafaei F, Young PE, et al. Exosomal microRNA signatures in multiple sclerosis reflect disease status. *Sci Rep*. 2017 Oct 30;7(1):14293. doi: 10.1038/s41598-017-14301-3
21. Киселев ИС, Кулакова ОГ, Баулина НМ и др. Вариативность гена *MIR196A2* как фактор риск развития первично-прогрессирующего рассеянного склероза. *Молекулярная биология*. 2019;53(2):282-9. doi: 10.1134/S0026898419020071 [Kiselev IS, Kulakova OG, Baulina NM, et al. Variability of the *MIR196A2* Gene as a Risk Factor in Primary-Progressive Multiple Sclerosis Development. *Molekulyarnaya biologiya*. 2019;53(2):282-9. doi: 10.1134/S0026898419020071 (In Russ. and Engl.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

06.03.2023/30.05.2023/02.06.2023

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.

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

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

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

Попова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>

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

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

Место виртуальной реальности в реабилитации пациентов с рассеянным склерозом

Коржова Ю.Е., Фукс А.А., Клочков А.С., Хижникова А.Е., Супонева Н.А., Захарова М.Н.

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

Рассеянный склероз (РС) — это хроническое аутоиммунное заболевание, вследствие которого снижается трудоспособность и активная жизнедеятельность преимущественно молодого населения. Помимо лекарственной терапии, неотъемлемой частью жизни человека с РС становится физическая активность. За последние десятилетия реабилитация пациентов с РС шагнула вперед. Однако по-прежнему актуальна проблема приверженности реабилитации. Методы реабилитации с применением виртуальной реальности (ВР) позволяют не только повысить качество тренировочного процесса, но и увеличить приверженность реабилитационному процессу.

Цель исследования — изучить имеющиеся в литературе данные об эффективности методик с применением ВР в отношении уменьшения выраженности симптомов РС и улучшения качества жизни.

Материал и методы. Был проведен обзор литературы с использованием баз данных MEDLINE (PubMed), eLibrary, Google Scholar. В исследование включались работы, соответствующие двум критериям: исследуемая популяция — пациенты с РС; наличие хотя бы одной группы сравнения (стандартная терапия или без терапии).

Результаты. По результатам анализа были отобраны 44 статьи. Описана эффективность ВР в снижении таких проявлений РС, как усталость, нарушение равновесия, риск падений, мобильность, апраксия, нарушение функции рук, а также влияние на общее качество жизни и его составляющие.

Заключение. Методы реабилитации с применением ВР могут не только занять свое место в общей системе физической реабилитации, но и стать мощным инструментом в повышении мотивации и качества жизни на всех этапах восстановительного лечения.

Ключевые слова: рассеянный склероз; реабилитация; виртуальная реальность.

Контакты: Мария Николаевна Захарова; zakharova@neurology.ru

Для ссылки: Коржова ЮЕ, Фукс АА, Клочков АС, Хижникова АЕ, Супонева НА, Захарова МН. Место виртуальной реальности в реабилитации пациентов с рассеянным склерозом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(Прил. 1):8–14. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-8-14

The place of virtual reality in the rehabilitation of patients with multiple sclerosis

Korzhova Yu.E., Fuks A.A., Klochkov A.S., Khizhnikova A.E., Suponeva N.A., Zakharova M.N.

*Research Center of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia*

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease that limits the ability to work and lead an active lifestyle, mostly in young adults. Physical activity, along with drug therapy, is an essential part of the life of a person with MS. In the last decades, rehabilitation of MS patients has made great progress. However, the problem of compliance is still relevant. Virtual reality (VR) based rehabilitation can not only improve the quality of the training process but also increase patient compliance.

Objective: to study the literature data on the effectiveness of the techniques of VR in reducing the severity of symptoms of MS and improving the quality of life.

Materials and methods. A thorough literature search of the MEDLINE (PubMed), eLibrary, and Google Scholar databases was performed. Papers that met two criteria were included in the study: study population — patients with MS; presence of at least one comparison group (standard therapy or no therapy).

Results. Based on the results of the analysis, 44 articles were selected. The efficacy of VR in reducing symptoms of MS such as fatigue, balance disturbances, risk factors for falls, mobility, apraxia, impaired hand function was described, as well as the impact on overall quality of life and its components.

Conclusions. The VR rehabilitation can have its own place in the general system of physical rehabilitation and also become an effective tool to increase motivation and quality of life at all stages of rehabilitation.

Keywords: multiple sclerosis; rehabilitation; virtual reality.

Contact: Mariya Nikolaevna Zakharova; zakharova@neurology.ru

For reference: Korzhova YuE, Fuks AA, Klochkov AS, Khizhnikova AE, Suponeva NA, Zakharova MN. The place of virtual reality in the rehabilitation of patients with multiple sclerosis. Literature review. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(Suppl. 1):8–14. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-8-14

Рассеянный склероз (РС) — это хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание, которое поражает молодое трудоспособное население.

С течением болезни накапливается остаточный неврологический дефицит и нарастает уровень инвалидизации. При этом нарастание инвалидизации может быть связано как с наличием обострения, так и с прогрессированием заболевания [1].

Лечение препаратами, изменяющими течение РС, направлено на то, чтобы замедлить или отсрочить прогрессирование заболевания. Однако функциональное восстановление пациентов обеспечивается в первую очередь за счет ремиелинизации и функциональной реорганизации. Важную роль в этом процессе играет нейропластичность, сохраняющаяся у пациентов даже при обширном поражении [2, 3]. По данным М.А. Росса и соавт. [4], выраженность и тип нейропластических изменений различны на разных стадиях заболевания. В случае выполнения простой двигательной задачи при клинически изолированном синдроме наблюдается расширенное вовлечение контралатерального полушария. При рецидивирующе-ремиттирующем течении с инвалидизацией происходит сдвиг латерализации с усилением активации ипсилатеральных сенсомоторных сетей. В случае же вторичного прогрессирования функциональная реорганизация приводит к обширному билатеральному вовлечению сенсомоторных областей с высоким уровнем контроля (преимущественно ассоциативных).

Основным способом стимуляции нейропластичности является обучение, при этом также хорошо известно, что чем моложе обучающийся, тем быстрее сформируются изменения [5]. Было показано, что у пациентов с РС после физических упражнений в ходе реабилитации отмечается значимое повышение нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), связанного с нейропластичностью [6]. По данным некоторых исследователей, при прогрессирующих формах такое повышение отмечается кратковременно, непосредственно после упражнений, и не влияет на базовый уровень секреции BDNF [7].

Таким образом, достаточно интенсивное реабилитационное лечение должно регулярно проводиться на всех этапах терапии, особенно у молодых пациентов.

К основным методам двигательного обучения, способствующим стимуляции нейропластичности, относится большое количество методик лечебной гимнастики, основанных на базовых принципах двигательного контроля [8]. Усилить данные процессы во время двигательной тренировки позволяет использование дополнительной обратной связи (зрительная, слуховая, когнитивная и др.). К наиболее перспективным методам двигательной реабилитации, позволяющей стимулировать нейропластичность, относится виртуальная реальность (VR) [9]. Эта методика применяется при инсультах, болезни Паркинсона, а также при РС [10–14].

Взаимодействие с виртуальным миром основано на «погружении» (или иммерсии): различные особенности виртуальной среды позволяют обеспечить достаточный уровень реализма для формирования эффекта «присутствия» — психологического ощущения присутствия внутри виртуального сценария, похожего на реальный мир [15].

В зависимости от уровня погружения принято условно разделять тренировки с VR на типы [15]:

- 1) неиммерсивная — с сохранением контакта с окружающим миром: воспроизведение виртуальной среды на экране или при проекции на стену помещения (например, среда виртуальной реальности CAVE — «пещера»); последнее иногда называют VR с частичным погружением или полумиммерсивной VR [16, 17];
- 2) иммерсивная — с просмотром виртуальной среды на 360° с помощью очков или шлема VR.

VR обладает рядом преимуществ. В первую очередь, технология VR предоставляет наглядную и объективную обратную связь, необходимую при двигательном обучении. Во-вторых, сама концепция виртуального мира позволяет воссоздать в игровых сценариях элементы бытовой и профессиональной активности, реализуя принцип целенаправленного двигательного обучения. В-третьих, игровые сценарии способствуют повышению интенсивности и приверженности пациента реабилитации за счет роста мотивации [17].

К тому же VR позволяет продолжать реабилитацию в домашних условиях в формате телемедицинской помощи, что обеспечивает непрерывность процесса реабилитации [18–20].

В различных исследованиях оценивалось влияние VR на такие симптомы РС, как двигательные нарушения, нарушения ходьбы, равновесия, утомляемость, апраксия, на когнитивные функции, а также на качество жизни пациентов с РС [21–26].

В течение последних нескольких лет появляются данные об эффективности комбинированных протоколов VR и роботизированной терапии [27, 28] или стандартной двигательной реабилитации (СР) [29], а также о применении в реабилитации иммерсивных технологий.

В связи с этим **целью** настоящего исследования является определение места методики VR в системе реабилитации в настоящее время, а также определение возможных перспектив дальнейшего развития данной технологии.

Материал и методы. Поиск исследований проводился в марте 2023 г. с использованием баз данных MEDLINE (PubMed), eLibrary, Google Scholar по запросу (“virtual reality” or “VR”) AND “multiple sclerosis”. Ограничения по дате публикации и языку не применялись. Мы отбирали исследования, в которых проводили сравнение групп, получавших тренировки с использованием VR, и групп, получавших СР или не получавших восстановительного лечения. В анализ включались работы только с участием пациентов с РС. Все статьи оценивались по названию, тезисам и содержанию текста.

Таким образом, **критериями включения** работ в анализ были следующие: 1) исследуемая популяция — пациенты с РС; 2) наличие хотя бы одной группы сравнения (СР или только медикаментозная терапия).

Отбор работ производился в три этапа тремя независимыми исследователями. На первом этапе производился отбор работ по ключевым словам. На втором этапе было исключено большинство работ: исследования, не имевшие четких критериев оценки; дубликаты; исследования с участием пациентов с другими нозологиями; тезисы. На третьем этапе проводился качественный анализ текстового содержания работ.

Всего было найдено примерно 150 статей за последние 10 лет. После оценки релевантности и исключения неподходящих статей в обзор было включено 44 источника.

Результаты. Утомляемость. Утомляемость влияет на способность пациентов с РС к восстановлению двигательных навыков, в том числе и при выполнении тренировки в виртуальной среде [30].

Так, более высокие показатели утомляемости отрицательно коррелируют с уменьшением количества ошибок в течение тренировки при выполнении задания в виртуальной среде [30].

Среди исследований, включавших оценку влияния ВР на утомляемость, в большинстве оценивались неиммерсивные системы [26, 31–34], как игровые (например, Nintendo Wii Balance Board [31, 32]), так и разработанные специально для реабилитации (например, REACTIVE [33], Leap Motion Controller [34]). Иммерсивные системы встречались гораздо реже [35]. Оценку уровня утомляемости производили по Шкале оценки утомляемости (Fatigue Severity Scale) [32, 34, 35] и Модифицированной шкале оценки утомляемости (Modified Fatigue Impact Scale) [26, 31, 33]. По результатам исследований неиммерсивных систем были получены противоречивые данные. Было показано преимущество ВР по сравнению со стандартной терапией [31–33], однако данные исследования проводились на небольшой выборке и под СР подразумевались различные протоколы реабилитации, что не позволяет однозначно интерпретировать результаты. В исследовании С. Ozkul и соавт. [35] с применением иммерсивной ВР было показано статистически значимое преимущество ВР перед СР.

Качество жизни. Согласно проведенному I. Cortes-Perez и соавт. метаанализу [36], методики с применением ВР повышали качество жизни (КЖ) пациентов с РС.

Для оценки КЖ использовались опросники качества жизни для пациентов с РС (Multiple Sclerosis International Quality of Life, MusiQoL [24, 32]; Multiple Sclerosis Quality of Life-54, MSQOL-54 [17]) и опросник Short Form 36 questionnaire (SF-36) [26, 33].

Однако если в сравнении с группами, не получавшими терапию, эффект терапии с использованием ВР был подтвержден [24, 32], то в сравнении со стандартной реабилитационной терапией результаты не были однозначными: в некоторых исследованиях эффекта показано не было [24, 32, 33], в других — были показаны улучшения по SF-36 [26] или по MSQOL-54 [17]. Сочетание ВР-тренировок с СР улучшало КЖ больше, чем только ВР или только СР [17, 37].

Стоит отметить, что опросник SF-36 разделен на подразделы, отдельно оценивающие физический и психологический компоненты КЖ. В физический компонент входят физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья; в психический компонент — психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование, жизненная активность [38]. Опросник MSQOL-54 разделен на подразделы аналогичным образом [39]. Некоторые исследователи оценивали каждый аспект КЖ отдельно.

Физическая составляющая КЖ. Из исследований, оценивавших отдельные аспекты КЖ, M.G. Maggio и соавт. [17] описали улучшение физической составляющей при исполь-

зовании комбинации ВР с СР (при сравнении с изолированной СР), а H. Khalil и соавт. [26] — при изолированных ВР-тренировках (при сравнении с группой СР в домашних условиях). По данным D. Lamaugue и соавт. [33], несмотря на то что по результатам реабилитации и пациенты после ВР, и пациенты после СР показали улучшение физической составляющей по шкале SF-36, различий между группами, получавшими ВР, и группами, получавшими СР, найдено не было.

Психическая составляющая КЖ. Данные, аналогичные влиянию ВР на физическую составляющую КЖ, были продемонстрированы и для психической составляющей. При сравнении комбинации СР и ВР с изолированной СР было отмечено достоверное положительное влияние именно комбинированной тренировки [17]. При сравнении ВР и СР авторами был отмечен значимый эффект в улучшении психической составляющей КЖ только в группе тренировок с ВР [26, 33]. Однако качество этих доказательств было расценено как низкое [36], соответственно, полученные данные сложно однозначно интерпретировать.

Когнитивные функции. Были предприняты попытки применить ВР для оценки и потенциального восстановления когнитивных функций у пациентов с РС. В ряде исследований было обнаружено значительное улучшение в ряде когнитивных областей, включая внимание, исполнительные функции, обработку информации, способность к обучению, кратковременную вербальную память, облегчение доступа к значениям слов (лексического доступа) [25, 40]. В настоящий момент сложно однозначно говорить о пользе методики в связи с отсутствием стандартизированных подходов и малой доказательной базой.

Функциональная мобильность и ходьба. Достоверных данных об улучшении функции ходьбы при изолированном применении ВР, по результатам исследований Timed Up and Go Test (TUG) и Twelve Item MS Walking Scale (MSWS-12), не было обнаружено [41]. Результаты, полученные при исследовании сочетания тренировок в системе ВР с роботизированной тренировкой или беговой дорожкой, противоречивы. В некоторых работах влияние ВР на ходьбу было описано как незначительное, с преобладающим влиянием на вторичные факторы, например на скорость когнитивной обработки поступающей информации во время ходьбы [42]. По данным двухминутного теста ходьбы, сочетание неиммерсивной ВР с роботизированной тренировкой ходьбы положительно влияет на выносливость при ходьбе и на баланс [27]. Однако иммерсивная ВР в сочетании с ходьбой на беговой дорожке обеспечивала большее увеличение скорости ходьбы по сравнению с неиммерсивной ВР и с тренировкой без ВР [22, 43]; при этом методика проста в использовании, не вызывает побочных эффектов (по данным опросника Simulator Sickness Questionnaire, SSQ) и обеспечивает высокую мотивацию пациентов и приверженность тренировкам [43]. Усложненная тренировка на беговой дорожке (с преодолением препятствий в ВР) увеличивает диапазон движений и мощность подошвенного сгибателя лодыжки и сгибателя бедра с обеих сторон в фазе окончания опоры, что позволяет увеличить длину шага и, соответственно, скорость ходьбы [44]. Сочетание неиммерсивной ВР и роботизированной тренировки также продемонстрировало умеренные положительные результаты в отношении баланса по данным Шкалы баланса Берг и способности справляться с воз-

никающими проблемами по результатам опросника Coping Orientation to Problem Experienced (COPE) [45]. Также, по данным М. Russo и соавт. [28], сочетание неиммерсивной ВР и роботизированной тренировки обеспечивает более ранний эффект от реабилитации в виде более быстрого улучшения ходьбы. Перспективным направлением является имитация окружающей среды (например, пересечение оживленной улицы) с помощью технологий иммерсивной ВР. У пациентов с РС наблюдаются нарушения как в подготовительной фазе движения, так и непосредственно при осуществлении двигательной задачи. Тренировки в ВР-системе позволяют симитировать потенциально опасные для осуществления сценарии реальной жизни в безопасных условиях [46].

Равновесие и риски падений. В метаанализе А. Castellano-Aguilera и соавт. [47] подтверждено статистически значимое преимущество ВР по сравнению с СР с умеренным клиническим эффектом в восьми исследованиях.

При сравнении с группой, получавшей только фармакологическую терапию, было также показано значимое преимущество ВР в отношении улучшения равновесия у пациентов с РС [48].

Тренировки с использованием ВР сопоставимы по эффективности с традиционной баланс-терапией на стабильной платформе в том, что касается пострурального контроля, скорости ходьбы, улучшения мобильности, способности избегать препятствий и субъективного отношения к качеству собственного равновесия [41, 49]. При сравнении динамики по Шкале баланса Берг можно отметить более выраженное улучшение в группе ВР [41, 50]. По некоторым данным, ВР-тренировки меньше влияют на ходьбу и больше — на статическое и динамическое равновесие [51]. ВР эффективнее в отношении улучшения времени реакции, выполнения когнитивно-моторной задачи (способности выполнять когнитивную задачу при ходьбе) и уменьшения числа падений по результатам трехмесячного наблюдения по сравнению с традиционными методами тренировки равновесия, но традиционная реабилитация обеспечивает большее восстановление целенаправленного движения с уменьшением неустойчивости при наклоне [52]. При оценке параметра риска падений в семи исследованиях [22, 26, 28, 35, 37, 45, 53] было отмечено небольшое преимущество ВР по сравнению со стандартной терапией. Также, по данным ряда исследователей, ВР уменьшает страх падения [54].

Восстановление функции верхней конечности. ВР-технологии эффективны в том, что касается восстановления функций верхней конечности у пациентов с РС, однако отсутствует четкий консенсус в отношении того, какие подходы и протоколы являются наиболее эффективными [21]. Для реабилитации верхней конечности чаще используются неиммерсивные системы с захватом движения, нередко без использования контроллеров [34, 55]. В настоящий момент не совсем ясно, как уровень иммерсивности влияет на эффективность восстановления функций руки [21]. Есть данные об умеренной эффективности иммерсивных систем в отношении крупной моторики менее пораженной руки, однако эффект описан как не стойкий [23]. Описано также улучшение способности поднести руку ко рту у инвалидизированных пациентов [средний балл по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale,

EDSS) — 5,5] после тренировок с использованием иммерсивной ВР [56]. Сочетание ВР-терапии с эрготерапией несколько улучшает клинически определяемые точность движений, время выполнения тестов и эффективность выполнения функциональных задач, однако однозначная интерпретация затруднена в связи с малой выборкой в исследовании [55]. Сочетание СР с тренировками в системе ВР обеспечивает большее восстановление функции, чем только ВР-тренировки или только СР [29]. Интересно отметить, что как домашние тренировки с помощью технологий телемедицины, так и групповые целенаправленные ВР-тренировки обеспечивают увеличение функционального диапазона движений, динамического контроля устойчивости корпуса и уменьшают выраженность атаксии. Более выраженное улучшение отмечено при групповых тренировках [57]. Было высказано предположение, что тренировки в системе ВР могут восстановить функцию не только той руки, на которую непосредственно оказывается воздействие, но и не задействованной в активной реабилитации. Статистически значимых результатов в отношении этой гипотезы получено не было, хотя по результатам исследования небольшие улучшения в ловкости и общей функции незадействованной руки были выявлены [58].

Апраксия. Группа авторов в рандомизированном слепо-исследовании оценивала возможности неиммерсивной ВР в уменьшении проявлений идеомоторной апраксии у пациентов с вторично-прогрессирующим РС [59]. В группе, получавшей ВР-тренировки, было достигнуто улучшение когнитивных функций, а также уменьшение выраженности идеомоторной и конструктивной апраксии, улучшение зрительно-пространственной памяти. Кроме того, отмечались улучшение настроения и снижение выраженности депрессии. В контрольной группе было отмечено только уменьшение выраженности апраксии.

Обсуждение. По данным исследования, опубликованного Национальным обществом по изучению рассеянного склероза, пациенты с РС проявляют больший интерес к оздоровительным методикам, чем к фармакологической терапии заболевания [60]. Основными вопросами, волнующими пациентов, являются диета, физическая активность и эмоциональное благополучие. Наиболее популярный запрос, касающийся физической активности, — изменение течения заболевания с помощью различных упражнений.

С учетом положительного общего влияния тренировок на состояние пациентов с РС, постоянно разрабатываются новые методики, потенциально способные увеличить эффективность занятий. Одной из таких методик стала тренировка с использованием ВР.

В ходе данной работы было проанализировано влияние методик с использованием ВР на общее КЖ (и его составляющие) у пациентов с РС, а также на отдельные проявления заболевания: утомляемость, общую мобильность, равновесие и риск падения, нарушение функции рук, апраксию.

ВР призвана обеспечивать высокую мотивацию и приверженность прохождению курса реабилитации. Результаты проведенного анализа недостаточно для однозначных выводов, однако известно, что ВР обеспечивает мультисенсорную обратную связь и позволяет снижать восприятие физической нагрузки во время тренировочного процесса [13].

По эффективности в отношении мобильности и равновесия в целом ВР сопоставима с другими методиками. Но при оценке утомляемости и психической составляющей КЖ есть некоторое преимущество именно методик с применением ВР. Кроме того, уже появились предположения о том, что во время тренировок с ВР улучшения наблюдаются не только в тренируемой конечности [58]. Тем не менее эти данные были получены при анализе небольшой выборки пациентов и требуют дальнейших уточнений.

Также для ВР характерна большая доступность, поскольку существуют коммерческие системы для домашнего

использования, на базе которых возможны разработка и применение реабилитационных программ [31, 53].

Заключение. Тренировки с применением ВР могут быть использованы у пациентов с РС как в качестве основной методики, так и в сочетании с традиционной лечебной физкультурой. Стоит отметить, однако, что большинство исследований на эту тему были проведены на небольшой выборке и редко включали значительно инвалидизированных пациентов. Следовательно, в перспективе возможно проведение более крупных исследований для уточнения полученных результатов и разработки протоколов, позволяющих повысить эффективность реабилитации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Faissner S, Plemel JR, Gold R, Yong VW. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov.* 2019 Dec;18(12):905-22. doi: 10.1038/s41573-019-0035-2. Epub 2019 Aug 9.
2. Straudi S, Basaglia N. Neuroplasticity-Based Technologies and Interventions for Restoring Motor Functions in Multiple Sclerosis. In: Asea A, Geraci F, Kaur P (eds). *Multiple Sclerosis: Bench to Bedside: Global Perspectives on a Silent Killer.* Springer International Publishing; 2017. P. 171-85. doi: 10.1007/978-3-319-47861-6_11
3. Tomassini V, Matthews PM, Thompson AJ, et al. Neuroplasticity and functional recovery in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2012 Sep;8(11):635-46. doi: 10.1038/nrneurol.2012.179
4. Rocca MA, Colombo B, Falini A, et al. Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol.* 2005 Oct;4(10):618-26. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70171-X
5. Kleim JA, Jones TA. Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage. *J Speech Lang Hear Res.* 2008 Feb;51(1):S225-39. doi: 10.1044/1092-4388(2008/018)
6. Shobeiri P, Karimi A, Momtazmanesh S, et al. Exercise-induced increase in blood-based brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of exercise intervention trials. *PLoS One.* 2022 Mar 3;17(3):e0264557. doi: 10.1371/journal.pone.0264557
7. Briken S, Rosenkranz SC, Keminer O, et al. Effects of exercise on Irisin, BDNF and IL-6 serum levels in patients with progressive multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2016 Oct 15;299:53-8. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.08.007. Epub 2016 Aug 5.
8. Устинова КИ, Черникова ЛА, Хижникова АЕ и др. Теоретическое обоснование классических методов двигательной реабилитации в неврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018;12(3):54-60. doi: 10.25692/ACEN.2018.3.7
- [Ustinova KI, Chernikova LA, Khizhnikova AE, et al. Theoretical basis for classical methods of motor rehabilitation in neurology. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2018;12(3):54-60. doi: 10.25692/ACEN.2018.3.7 (In Russ.)].
9. Hao J, Xie H, Harp K, et al. Effects of Virtual Reality Intervention on Neural Plasticity in Stroke Rehabilitation: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022 Mar;103(3):523-41. doi: 10.1016/j.apmr.2021.06.024. Epub 2021 Aug 2.
10. Naro A, Calabro RS. What Do We Know about The Use of Virtual Reality in the Rehabilitation Field? A Brief Overview. *Electronics (Basel).* 2021;10(9). doi: 10.3390/electronics10091042
11. Laver KE, Lange B, George S, et al. Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 20;11(11):CD008349. doi: 10.1002/14651858.CD008349.pub4
12. Tieri G, Morone G, Paolucci S, Iosa M. Virtual reality in cognitive and motor rehabilitation: facts, fiction and fallacies. *Expert Rev Med Devices.* 2018 Feb;15(2):107-17. doi: 10.1080/17434440.2018.1425613. Epub 2018 Jan 10.
13. Maggio MG, Russo M, Cuzzola MF, et al. Virtual reality in multiple sclerosis rehabilitation: A review on cognitive and motor outcomes. *J Clin Neurosci.* 2019 Jul;65:106-11. doi: 10.1016/j.jocn.2019.03.017. Epub 2019 Mar 18.
14. Dockx K, Bekkers EM, Van den Bergh V, et al. Virtual reality for rehabilitation in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Dec 21;12(12):CD010760. doi: 10.1002/14651858.CD010760.pub2
15. Weiss PL, Kizony R, Feintuch U, et al. Virtual reality applications in neurorehabilitation. In: Kwakkel G, Cohen LG, Selzer ME, Miller RH, Clarke S (eds). *Textbook of Neural Repair and Rehabilitation.* Vol. 2: Medical Neurorehabilitation. 2nd ed. Cambridge University Press; 2014. P. 198-218. doi: 10.1017/CBO9780511995590.021
16. An CM, Park YH. The effects of semi-immersive virtual reality therapy on standing balance and upright mobility function in individuals with chronic incomplete spinal cord injury: A preliminary study. *J Spinal Cord Med.* 2018 Mar;41(2):223-9. doi: 10.1080/10790268.2017.1369217. Epub 2017 Sep 7.
17. Maggio MG, De Luca R, Manuli A, et al. Do patients with multiple sclerosis benefit from semi-immersive virtual reality? A randomized clinical trial on cognitive and motor outcomes. *Appl Neuropsychol Adult.* 2022 Jan-Feb;29(1):59-65. doi: 10.1080/23279095.2019.1708364. Epub 2020 Jan 10.
18. Truijten S, Abdullahi A, Bijsterbosch D, et al. Effect of home-based virtual reality training and telerehabilitation on balance in individuals with Parkinson disease, multiple sclerosis, and stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2022 May;43(5):2995-3006. doi: 10.1007/s10072-021-05855-2. Epub 2022 Feb 17.
19. Perrochon A, Borel B, Istrate D, et al. Exercise-based games interventions at home in individuals with a neurological disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2019 Sep;62(5):366-78. doi: 10.1016/j.rehab.2019.04.004. Epub 2019 May 9.
20. Llorens R, Noe E, Colomer C, Alcaniz M. Effectiveness, usability, and cost-benefit of a virtual reality-based telerehabilitation program for balance recovery after stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 Mar;96(3):418-425.e2. doi: 10.1016/j.apmr.2014.10.019. Epub 2014 Nov 13.
21. Webster A, Poyade M, Rooney S, Paul L. Upper limb rehabilitation interventions using virtual reality for people with multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Jan;47:102610. doi: 10.1016/j.msard.2020.102610. Epub 2020 Oct 31.
22. Peruzzi A, Cereatti A, Della Croce U, Mirelman A. Effects of a virtual reality and treadmill training on gait of subjects with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler Relat Disord.* 2016 Jan;5:91-6. doi: 10.1016/j.msard.2015.11.002. Epub 2015 Nov 6.

23. Bertoni R, Mestanza Mattos FG, Porta M, et al. Effects of immersive virtual reality on upper limb function in subjects with multiple sclerosis: A cross-over study. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Sep;65:104004. doi: 10.1016/j.msard.2022.104004. Epub 2022 Jun 30.
24. Ozdogar AT, Ertekin O, Kahraman T, et al. Effect of video-based exergaming on arm and cognitive function in persons with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 May;40:191966. doi: 10.1016/j.msard.2020.101966. Epub 2020 Jan 24.
25. Leonardi S, Maggio MG, Russo M, et al. Cognitive recovery in people with relapsing/remitting multiple sclerosis: A randomized clinical trial on virtual reality-based neurorehabilitation. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021 Sep;208:106828. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106828. Epub 2021 Jul 21.
26. Khalil H, Al-Sharman A, El-Salem K, et al. The development and pilot evaluation of virtual reality balance scenarios in people with multiple sclerosis (MS): A feasibility study. *NeuroRehabilitation.* 2018;43(4):473-82. doi: 10.3233/NRE-182471
27. Munari D, Fonte C, Varalta V, et al. Effects of robot-assisted gait training combined with virtual reality on motor and cognitive functions in patients with multiple sclerosis: A pilot, single-blind, randomized controlled trial. *Restor Neurol Neurosci.* 2020;38(2):151-64. doi: 10.3233/RNN-190974
28. Russo M, Dattola V, De Cola MC, et al. The role of robotic gait training coupled with virtual reality in boosting the rehabilitative outcomes in patients with multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res.* 2018 Jun;41(2):166-72. doi: 10.1097/MRR.0000000000000270
29. Norouzi E, Gerber M, Pühse U, et al. Combined virtual reality and physical training improved the bimanual coordination of women with multiple sclerosis. *Neuropsychol Rehabil.* 2021 May;31(4):552-69. doi: 10.1080/09602011.2020.1715231. Epub 2020 Jan 23.
30. Al-Sharman A, Khalil H, El-Salem K, et al. Motor performance improvement through virtual reality task is related to fatigue and cognition in people with multiple sclerosis. *Physiother Res Int.* 2019 Oct;24(4):e1782. doi: 10.1002/pri.1782. Epub 2019 May 23.
31. Brichtetto G, Spallarossa P, de Carvalho ML, Battaglia MA. The effect of Nintendo® Wii® on balance in people with multiple sclerosis: a pilot randomized control study. *Mult Scler.* 2013 Aug;19(9):1219-21. doi: 10.1177/1352458512472747. Epub 2013 Jan 15.
32. Yazgan YZ, Tarakci E, Tarakci D, et al. Comparison of the effects of two different exergaming systems on balance, functionality, fatigue, and quality of life in people with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Apr;39:101902. doi: 10.1016/j.msard.2019.101902. Epub 2019 Dec 21.
33. Lamargue D, Koubiyr I, Deloire M, et al. Effect of cognitive rehabilitation on neuropsychological and semicological testing and on daily cognitive functioning in multiple sclerosis: The REACTIV randomized controlled study. *J Neurol Sci.* 2020 Aug 15;415:116929. doi: 10.1016/j.jns.2020.116929. Epub 2020 May 20.
34. Cuesta-Gomez A, Sanchez-Herrera-Baeza P, Ona-Simbana ED, et al. Effects of virtual reality associated with serious games for upper limb rehabilitation inpatients with multiple sclerosis: randomized controlled trial. *J Neuroeng Rehabil.* 2020 Jul 13;17(1):90. doi: 10.1186/s12984-020-00718-x
35. Ozkul C, Guclu-Gunduz A, Yazici G, et al. Effect of immersive virtual reality on balance, mobility, and fatigue in patients with multiple sclerosis: A single-blinded randomized controlled trial. *Eur J Integr Med.* 2020 Apr;35:101092. doi: 10.1016/j.eujim.2020.101092
36. Cortes-Perez I, Sanchez-Alcala M, Nieto-Escamez FA, et al. Virtual Reality-Based Therapy Improves Fatigue, Impact, and Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis. A Systematic Review with a Meta-Analysis. *Sensors (Basel).* 2021 Nov 6;21(21):7389. doi: 10.3390/s21217389
37. Thomas S, Fazakarley L, Thomas PW, et al. Mii-vitaliSe: a pilot randomised controlled trial of a home gaming system (Nintendo Wii) to increase activity levels, vitality and well-being in people with multiple sclerosis. *BMJ Open.* 2017 Sep 27;7(9):e016966. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016966
38. Ware Jr. JE, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol.* 1998 Nov;51(11):903-12. doi: 10.1016/S0895-4356(98)00081-X
39. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, et al. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res.* 1995 Jun;4(3):187-206. doi: 10.1007/BF02260859
40. Mattioli F, Stampatori C, Scarpazza C, et al. Persistence of the effects of attention and executive functions intensive rehabilitation in relapsing remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2012 Oct;1(4):168-73. doi: 10.1016/j.msard.2012.06.004. Epub 2012 Jul 21.
41. Nascimento AS, Fagundes CV, Mendes FADS, Leal JC. Effectiveness of Virtual Reality Rehabilitation in Persons with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Sep;54:103128. doi: 10.1016/j.msard.2021.103128. Epub 2021 Jul 9.
42. Galperin I, Mirelman A, Schmitz-Hübsch T, et al. Treadmill training with virtual reality to enhance gait and cognitive function among people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *J Neurol.* 2023 Mar;270(3):1388-401. doi: 10.1007/s00415-022-11469-1. Epub 2022 Nov 11.
43. Winter C, Kern F, Gall D, et al. Immersive virtual reality during gait rehabilitation increases walking speed and motivation: a usability evaluation with healthy participants and patients with multiple sclerosis and stroke. *J Neuroeng Rehabil.* 2021 Apr 22;18(1):68. doi: 10.1186/s12984-021-00848-w
44. Peruzzi A, Zarbo IR, Cereatti A, et al. An innovative training program based on virtual reality and treadmill: effects on gait of persons with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2017 Jul;39(15):1557-63. doi: 10.1080/09638288.2016.1224935. Epub 2016 Nov 3.
45. Calabro RS, Russo M, Naro A, et al. Robotic gait training in multiple sclerosis rehabilitation: Can virtual reality make the difference? Findings from a randomized controlled trial. *J Neurol Sci.* 2017 Jun 15;377:25-30. doi: 10.1016/j.jns.2017.03.047. Epub 2017 Mar 29.
46. Stratton ME, Pilutti LA, Crowell JA, et al. Virtual street-crossing performance in persons with multiple sclerosis: Feasibility and task performance characteristics. *Traffic Inj Prev.* 2017 Jan 2;18(1):47-55. doi: 10.1080/15389588.2016.1195494. Epub 2016 Sep 7.
47. Castellano-Aguilera A, Bivia-Roig G, Cuenca-Martinez F, et al. Effectiveness of Virtual Reality on Balance and Risk of Falls in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Oct 30;19(21):14192. doi: 10.3390/ijerph192114192
48. Eftekharsadat B, Babaei-Ghazani A, Mohammadzadeh M, et al. Effect of virtual reality-based balance training in multiple sclerosis. *Neurol Res.* 2015 Jun;37(6):539-44. doi: 10.1179/1743132815Y.0000000013. Epub 2015 Feb 10.
49. Casuso-Holgado MJ, Martin-Valero R, Carazo AF, et al. Effectiveness of virtual reality training for balance and gait rehabilitation in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2018 Sep;32(9):1220-34. doi: 10.1177/0269215518768084. Epub 2018 Apr 13.
50. Calafiore D, Invernizzi M, Ammendolia A, et al. Efficacy of Virtual Reality and Exergaming in Improving Balance in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2021 Dec 10;12:773459. doi: 10.3389/fneur.2021.773459
51. Hao Z, Zhang X, Chen P. Effects of Different Exercise Therapies on Balance Function and Functional Walking Ability in Multiple Sclerosis Disease Patients – A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jun 11;19(12):7175. doi: 10.3390/ijerph19127175

52. Molhemi F, Monjezi S, Mehravar M, et al. Effects of Virtual Reality vs Conventional Balance Training on Balance and Falls in People With Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021 Feb;102(2):290-9. doi: 10.1016/j.apmr.2020.09.395. Epub 2020 Nov 5.
53. Lozano-Quilis JA, Gil-Gomez H, Gil-Gomez JA, et al. Virtual rehabilitation for multiple sclerosis using a kinect-based system: randomized controlled trial. *JMIR Serious Games*. 2014 Nov 12;2(2):e12. doi: 10.2196/games.2933
54. Akkan H, Kallem Seyyar G, Aslan B, Karabulut E. The effect of virtual reality-based therapy on fear of falling in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multi Scler Relat Disord*. 2022 Jul;63:103791. doi: 10.1016/j.msard.2022.103791. Epub 2022 Apr 10.
55. Walino-Paniagua CN, Gomez-Calero C, Jimenez-Trujillo MI, et al. Effects of a Game-Based Virtual Reality Video Capture Training Program Plus Occupational Therapy on Manual Dexterity in Patients with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *J Healthc Eng*. 2019 Apr 22;2019:9780587. doi: 10.1155/2019/9780587
56. Pau M, Porta M, Bertoni R, et al. Effect of immersive virtual reality training on hand-to-mouth task performance in people with Multiple Sclerosis: A quantitative kinematic study. *Multi Scler Relat Disord*. 2023 Jan;69:104455. doi: 10.1016/j.msard.2022.104455. Epub 2022 Dec 5.
57. Dogan M, Ayvat E, Kilinc M. Telerehabilitation versus virtual reality supported task-oriented circuit therapy on upper limbs and trunk functions in patients with multiple sclerosis: A randomized controlled study. *Multi Scler Relat Disord*. 2023 Mar;71:104558. doi: 10.1016/j.msard.2023.104558. Epub 2023 Feb 11.
58. Jonsdottir J, Perini G, Ascolese A, et al. Unilateral arm rehabilitation for persons with multiple sclerosis using serious games in a virtual reality approach: Bilateral treatment effect? *Multi Scler Relat Disord*. 2019 Oct;35:76-82. doi: 10.1016/j.msard.2019.07.010. Epub 2019 Jul 20.
59. Maggio MG, Stagnitti MC, Rizzo E, et al. Limb apraxia in individuals with multiple sclerosis: Is there a role of semi-immersive virtual reality in treating the Cinderella of neuropsychology? *Multi Scler Relat Disord*. 2023 Jan;69:104405. doi: 10.1016/j.msard.2022.104405. Epub 2022 Nov 9.
60. Motl RW, Mowry EM, Ehde DM, et al. Wellness and multiple sclerosis: The National MS Society establishes a Wellness Research Working Group and research priorities. *Multi Scler*. 2018 Mar;24(3):262-7. doi: 10.1177/1352458516687404. Epub 2017 Jan 12.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.03.2023/25.05.2023/27.05.2023

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.

Коржова Ю.Е. <https://orcid.org/0000-0003-1315-7587>

Фукс А.А. <https://orcid.org/0000-0002-4335-6344>

Клочков А.С. <https://orcid.org/0000-0002-4730-3338>

Хижникова А.Е. <https://orcid.org/0000-0003-1395-6645>

Супонева Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

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

Вклад В-лимфоцитов в продукцию интерлейкина 17 при рассеянном склерозе

Сурсякова Н.В.¹, Куклина Е.М.², Байдина Т.В.¹, Некрасова И.В.², Трушников Т.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; ²Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», Пермь
¹Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ²Россия, 614081, Пермь, ул. Голева, 13

Изучение патогенетических систем, участвующих в рассеянном склерозе (РС), необходимо для разработки новых подходов к терапии.

Цель исследования — определить вклад В-лимфоцитов в продукцию интерлейкина 17 (ИЛ17) при РС с оценкой способности В-клеток индуцировать дифференцировку Th17, собственной продукции ИЛ17 В-лимфоцитами при данной патологии.

Материал и методы. Обследованы 81 человек, из них 68 — пациенты с диагнозом РС, 13 — здоровые доноры. В сыворотке крови исследованы концентрации ИЛ17А, ИЛ10, факторов, ассоциированных с дифференцировкой (BAFF), и общего IgG методом иммуноферментного анализа. В дополнительном исследовании участвовали 13 пациентов с РС и 11 здоровых доноров. Из крови выделяли мононуклеарные клетки, из которых получали В-лимфоциты и CD4⁺T-лимфоциты. В-лимфоциты инкубировали с столбнячным анатоксином (ТТ) или с миелин-олигодендроцитарным гликопротеином, после чего отмывали от несвязавшегося антигена и культивировали совместно с аутологичными CD4⁺T-лимфоцитами или с мононуклеарными клетками периферической крови, затем оценивали содержание в пробе клеток Th17. С использованием проточной цитометрии *ex vivo* оценивали экспрессию RORγt В-лимфоцитами и CD4⁺T-лимфоцитами. Уровень ИЛ17 в сыворотке крови и в супернатантах клеточных культур определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Высокий уровень ИЛ17 в сыворотке пациентов с РС ассоциирован с повышенной концентрацией BAFF, у пациентов с высоким уровнем IgG концентрация ИЛ17 также была вдвое выше. Показано статистически значимо более высокое содержание ИЛ17-позитивных В-лимфоцитов при РС.

Заключение. В-лимфоциты могут вносить вклад в продукцию ИЛ17 при РС двумя путями — за счет индукции дифференцировки Т-лимфоцитов, продуцирующих данный цитокин, и за счет собственного синтеза ИЛ17.

Ключевые слова: рассеянный склероз; В-клетки; Th17-клетки; интерлейкин 17.

Контакты: Татьяна Николаевна Трушникова; trushnikova.t@mail.ru

Для ссылки: Сурсякова НВ, Куклина ЕМ, Байдина ТВ, Некрасова ИВ, Трушников ТН. Вклад В-лимфоцитов в продукцию интерлейкина 17 при рассеянном склерозе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(Прил. 1):15–21. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-15-21

Contribution of B-lymphocytes to the production of Interleukin-17 in multiple sclerosis Sursyakova N.V.¹, Kuklina E.M.², Baidina T.V.¹, Nekrasova I.V.², Trushnikova T.N.¹

¹Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm;

²Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences — the Branch of the Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm
¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ²13, Goleva St., Perm 614081, Russia

The study of pathogenic systems involved in multiple sclerosis (MS) is essential for the development of new therapies.

Objective: to determine the contribution of B-lymphocytes to the production of IL-17 in MS with an assessment of the ability of B-cells to induce the differentiation of Th17 and the own production of IL-17 by B-lymphocytes in this pathology.

Material and methods. A total of 81 subjects were examined, 68 of whom were patients diagnosed with MS, 13 were healthy individuals. The concentrations of IL-17A, IL-10, BAFF and total IgG were analyzed in blood serum by ELISA. The additional study included 13 MS patients and 11 healthy donors. Mononuclear cells were isolated from the blood, from which B-lymphocytes and CD4⁺T-lymphocytes were obtained. B-lymphocytes were incubated with tetanus toxoid or with myelin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG), after which they were washed from unbound antigen and cultured together with autologous CD4⁺T-lymphocytes or with peripheral blood mononuclear cells, then the content of Th17 cells in the sample was evaluated. Flow cytometry *ex vivo* assessed the expression of RORγt by B-lymphocytes and CD4⁺T-lymphocytes. The level of IL-17 in blood serum and cell culture supernatants was determined by ELISA.

Results. High IL-17 serum levels in MS patients are associated with elevated BAFF concentrations, and in patients with high IgG levels, IL-17 concentrations were also twice as high. A statistically significant higher level of IL-17-positive B-lymphocytes was detected in MS.

Conclusion. B-lymphocytes may contribute to the production of IL-17 in MS in two ways — by inducing the differentiation of T-lymphocytes producing this cytokine and by their own synthesis of IL-17.

Keywords: multiple sclerosis; B-lymphocytes; Th17; IL-17.

Contact: Tat'yana Nikolaevna Trushnikova: trushnikova.t@mail.ru

For reference: Sursyakova NV, Kuklina EM, Baidina TV, Nekrasova IV, Trushnikova TN. Contribution of B-lymphocytes to the production of Interleukin-17 in multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(Suppl. 1):15–21. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-15-21

Рассеянный склероз (РС) является распространенным хроническим воспалительным, демиелинизирующим и нейродегенеративным расстройством центральной нервной системы (ЦНС), поражающим молодых людей, что делает особенно актуальной постоянную разработку новых подходов к его лечению. Тщательно исследуются патогенетические системы, участвующие в РС, для определения звеньев их дисрегуляции и дисфункции и разработки стратегий создания препаратов для целевого вмешательства. Цитокины семейства интерлейкинов 17 (ИЛ17) играют важную роль в развитии воспаления и вовлечены в различные формы иммунного ответа: они участвуют в противоинфекционной защите организма, в противоопухолевом и трансплантационном иммунитете, а также в развитии аутоиммунных заболеваний. В частности, ИЛ17А играет важную роль в развитии РС — нейровоспалительного дегенеративного заболевания, ассоциированного с демиелинизацией нервных волокон вследствие поражения тканей ЦНС аутоспецифичными лимфоцитами [1, 2]. Экспрессия данного интерлейкина повышена у мышей с экспериментальными аутоиммунными энцефаломиелитами (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE, — модель РС у животных) [3], тогда как дефицит ИЛ17 в такой модели ассоциирован с устойчивостью к развитию EAE [1, 3, 4]. У пациентов с РС уровень ИЛ17 в крови также повышен [5, 6] и коррелирует с тяжестью заболевания [5], что позволило рассматривать данный цитокин в качестве перспективной терапевтической мишени — в настоящее время ведутся исследования по использованию моноклональных антител к ИЛ17А в лечении рецидивирующе-ремиттирующей формы РС [7].

Основным продуцентом ИЛ17 является Т-хелперная субпопуляция Th17. Клетки Th17 дифференцируются из наивных CD4⁺Т-лимфоцитов в ответ на антиген, представленный в норме дендритными клетками. Однако при РС важную роль в презентации антигена играют «непрофессиональные» антигенпрезентирующие клетки — В-лимфоциты, которые интенсивно инфильтрируют ЦНС и формируют в мозге структуры, аналогичные зародышевым центрам вторичных лимфоидных органов [8, 9], поэтому исследование роли В-лимфоцитов в индукции дифференцировки Th17 важно для понимания механизмов появления в организме ИЛ17 при данной патологии. Кроме того, сами В-лимфоциты могут при некоторых условиях продуцировать данный цитокин — такие эффекты показаны в ответ на инфицирование *Trypanosoma cruzi* [10] или на активацию Toll-подобных рецепторов на мембране В-клеток *in vitro* [11].

Цель настоящей работы — определить вклад В-лимфоцитов в продукцию ИЛ17 при РС с оценкой как способности В-клеток индуцировать дифференцировку Th17, так и собственной продукции ИЛ17 В-лимфоцитами при данной патологии.

Материал и методы. Обследованы 81 человек, из них 68 — пациенты с диагнозом РС, 13 — здоровые лица. У всех

пациентов и здоровых доноров были взяты образцы периферической крови. В сыворотке крови были исследованы концентрации ИЛ17А, ИЛ10, фактора активации В-клеток (B-cell activating factor, BAFF) и общего IgG методом твердофазного иммуноферментного анализа.

В дополнительном исследовании приняли участие 13 пациентов (шесть мужчин и семь женщин) с рецидивирующе-ремиттирующим типом течения РС и 11 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с первой группой. Для пациентов были установлены *критерии включения*: достоверно установленный диагноз РС согласно критериям Макдональда (2010), клиническое состояние по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) до 6 баллов, отсутствие обострения, острых воспалительных заболеваний и беременности на момент исследования. Средний возраст пациентов составил 35±6 лет, уровень инвалидизации по шкале EDSS — 3,2±1 балл. Все пациенты находились на терапии глатирамера ацетатом (оригинальный копаксон) в течение не менее 6 мес до исследования. Глатирамера ацетат является структурным аналогом основного белка миелина (myelin basic protein, MBP), ключевого аутоантигена, ассоциированного с РС, — он конкурирует с эндогенным MBP за связывание с MBP-специфичными Т-лимфоцитами, предупреждая активацию последних. Учитывая это, в данной работе при оценке ответа Т-клеток на активацию использовался другой ключевой аутоантиген, ассоциированный с РС, — миелин-олигодендроцитарный гликопротеин (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG).

Из гепаринизированной венозной крови центрифугированием в градиенте плотности фиколла и верографина выделяли мононуклеарные клетки, из которых далее получали В-лимфоциты (CD19⁺-клетки) и CD4⁺Т-лимфоциты — фракционированием на иммуномагнитных частицах с помощью стандартных систем для выделения (R&D Systems, США). В-лимфоциты инкубировали с экзогенным антигеном, столбнячным анатоксином (Tetanus toxoid, TT; 5 мкг/мл) или с аутоантигеном, ассоциированным с РС (MOG; 5 мкг/мл) в течение 12 ч, после чего отмывали от несвязавшегося антигена и культивировали совместно с аутологичными фракционированными CD4⁺Т-лимфоцитами или с мононуклеарными клетками периферической крови (МПК) в соотношении 1:10 в течение 48 ч. По окончании культивирования оценивали содержание в пробе клеток Th17 — по экспрессии ключевого транскрипционного фактора и маркера данной Т-клеточной субпопуляции, RORγt, с помощью соответствующих моноклональных антител: анти-CD4*FITC (BioLegend, США), анти-RORγt*PerCP (R&D Systems, США), и набора фиксирующих/пермеабилизирующих буферов для оценки внутриклеточных молекул (BioLegend, США). Наряду с этим *ex vivo* оценивали экспрессию RORγt В-лимфоцитами и CD4⁺Т-лимфоцитами методом проточной цитометрии с использованием моно-

клональных антител анти-CD3*PerCP, анти-CD4*FITC, анти-CD19*FITC, анти- RORγt*PerCP, PE (R&D Systems, США). Уровень ИЛ17 в сыворотке крови и в супернатантах клеточных культур определяли иммуноферментным анализом с использованием стандартного набора («Вектор-Бест», Россия).

Антигенпрезентирующую активность В-лимфоцитов оценивали по ответу Т-клеток на экзоантиген (ТТ) и ключевой аутоантиген, ассоциированный с РС (МОГ), представленными аутологичными В-лимфоцитами в совместной культуре с фракционированными CD4⁺Т-лимфоцитами или с мононуклеарными клетками периферической крови (МПК, источник Т-лимфоцитов). Для оценки Т-хелперной дифференцировки использовали два показателя: 1) процент клеток Th17 в культуре, определяемый по экспрессии ключевого маркера данной популяции, транскрипционного фактора RORγt; 2) уровень ИЛ17 в супернатантах Т-/В-клеточной культуры. При этом наряду с непосредственным определением содержания Th17 и ИЛ17 в культуре оценивались эффекты антигенов, выраженные как отношение исследуемого показателя в пробе с антигеном к соответствующему показателю в пробе без антигена.

В исследовании *in vitro* участвовали больные РС, находящиеся на терапии глатирамера ацетатом — структурным аналогом ключевого РС-ассоциированного аутоантигена МБР, который, конкурентно взаимодействуя с МБР-специфичными Т-лимфоцитами, предупреждает их активацию, но при этом, теоретически, не должен оказывать влияния на взаимодействие Т-лимфоцитов с другим РС-ассоциированным аутоантигеном — МОГ, а также с экзоантигеном ТТ, которые и были использованы в данной работе в качестве активаторов.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10.0 с использованием непараметрических методов Манна—Уитни (для оценки различий между двумя независимыми выборками) и Вилкоксона (для оценки различий между двумя зависимыми выборками).

Результаты. Факторы, ассоциированные с активностью Т-хелперной популяции Th17 и В-лимфоцитов, в сыворотке крови пациентов с РС. Исследованы сывороточные уровни ключевого цитокина, продуцируемого клетками Th17 (ИЛ17), а также основных факторов, ассоциированных с дифференцировкой (BAFF) и функционированием (IgG)

В-лимфоцитов (табл. 1). Сопоставление этих уровней у здоровых доноров и больных РС не выявило статистически значимых отличий ни для одного из исследуемых факторов в контрольной группе ($p=0,150$).

Прямых корреляционных связей между концентрациями ИЛ17, BAFF и общего IgG в сыворотке пациентов с РС также не отмечено, однако сравнительный анализ уровней ИЛ17, BAFF, IgG при разном содержании в сыворотке больных РС каждого из факторов относительно значения медианы его содержания у здоровых доноров позволил выявить ряд закономерностей. Так, показано, что высокий уровень ИЛ17 в сыворотке пациентов с РС ассоциирован с повышенной (вдвое) концентрацией В-клеточного активатора BAFF по сравнению с таковой у пациентов с низким уровнем ИЛ17 ($p=0,063$). И наоборот, высокий уровень BAFF в сыворотке пациентов с РС был ассоциирован с повышенной концентрацией ИЛ17 по сравнению с таковой у пациентов с низким уровнем BAFF ($p=0,062$). Кроме того, у пациентов с высоким уровнем в сыворотке важного показателя В-клеточной активации — IgG — концентрация ИЛ17 также была вдвое выше по сравнению с таковой у пациентов с низким уровнем IgG ($p=0,088$).

В целом, результаты оценки сывороточных факторов у пациентов с РС указывают на возможную связь между провоспалительным цитокином ИЛ17 и факторами, ассоциированными с функционированием В-лимфоцитов, — BAFF и IgG: высокое содержание ИЛ17 у больных РС ассоциировано с повышенным уровнем BAFF, и наоборот, высокие уровни В-клеточных факторов BAFF и IgG ассоциированы с повышенной концентрацией в сыворотке ИЛ17. Следующий этап работы был посвящен исследованию вклада В-лимфоцитов в продукцию ИЛ17 при РС *in vitro*. При этом учитывалось, что В-клетки могут делать это двумя путями: во-первых, презентуя антиген наивным CD4⁺Т-лимфоцитам и инициируя их дифференцировку в Th17; во-вторых, за счет собственной продукции данного цитокина.

Исследование дифференцировки наивных CD4⁺Т-клеток в Th17 в ответ на антиген, представленный В-лимфоцитами, при РС. В группе здоровых доноров содержание Th17 в культуре не изменялось в присутствии экзо- или аутоантигенов, представленных аутологичными В-лимфоцитами (рис. 1, а, б), однако у пациентов с РС оно статистически значимо возрастало в ответ на ключевой ауто-

Таблица 1. Уровни цитокинов и общего IgG в сыворотке крови у пациентов с РС и здоровых доноров, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 1. Serum cytokines and total IgG in MS patients and healthy donors, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	ИЛ17, пг/мл	ИЛ10, пг/мл	BAFF, нг/мл	IgG, мг/мл
ИФНβ (n=19)	51,62 [11,63; 70,80]	32,64 [9,07; 47,99]	0,40 [0,21; 0,83]	93,22 [78,99; 104,86]
Глатирамера ацетат (n=18)	43,37 [32,67; 56,39]	26,89 [21,20; 47,73]	0,22 [0,16; 5,46]	93,99 [85,08; 106,97]
Натализумаб (n=20)	24,45 [16,28; 37,38]	17,77 [13,88; 35,68]	0,26 [0,17; 2,41]	83,70 [75,67; 92,24]
Без ПИТРС (n=11)	78,06 [65,98; 175,40]	6,69 [2,90; 72,44]	0,56 [0,40; 1,26]	87,80 [86,18; 91,7]
Все пациенты с РС (n=68)	39,75 [18,6; 70,81]	22,68 [11,24; 48,52]	0,35 [0,19; 1,48]	87,80 [81,48; 103,33]
Здоровые доноры (n=13)	48,05 [39,75; 124,48]	43,60 [35,93; 51,39]	0,30 [0,25; 0,80]	85,31 [81,90; 94,68]

Примечание. ИФНβ — интерферон β; ПИТРС — препараты, изменяющие течение РС.

антиген — MOG, в совместной культуре В-лимфоцитов как с изолированными CD4⁺T-клетками, так и с МПК в качестве источника Т-лимфоцитов (см. рис. 1, а, б).

При этом выявленные эффекты связаны именно с презентацией антигенов, а не с В-зависимой активацией Th17, изначально присутствующих в культуре, поскольку содер-

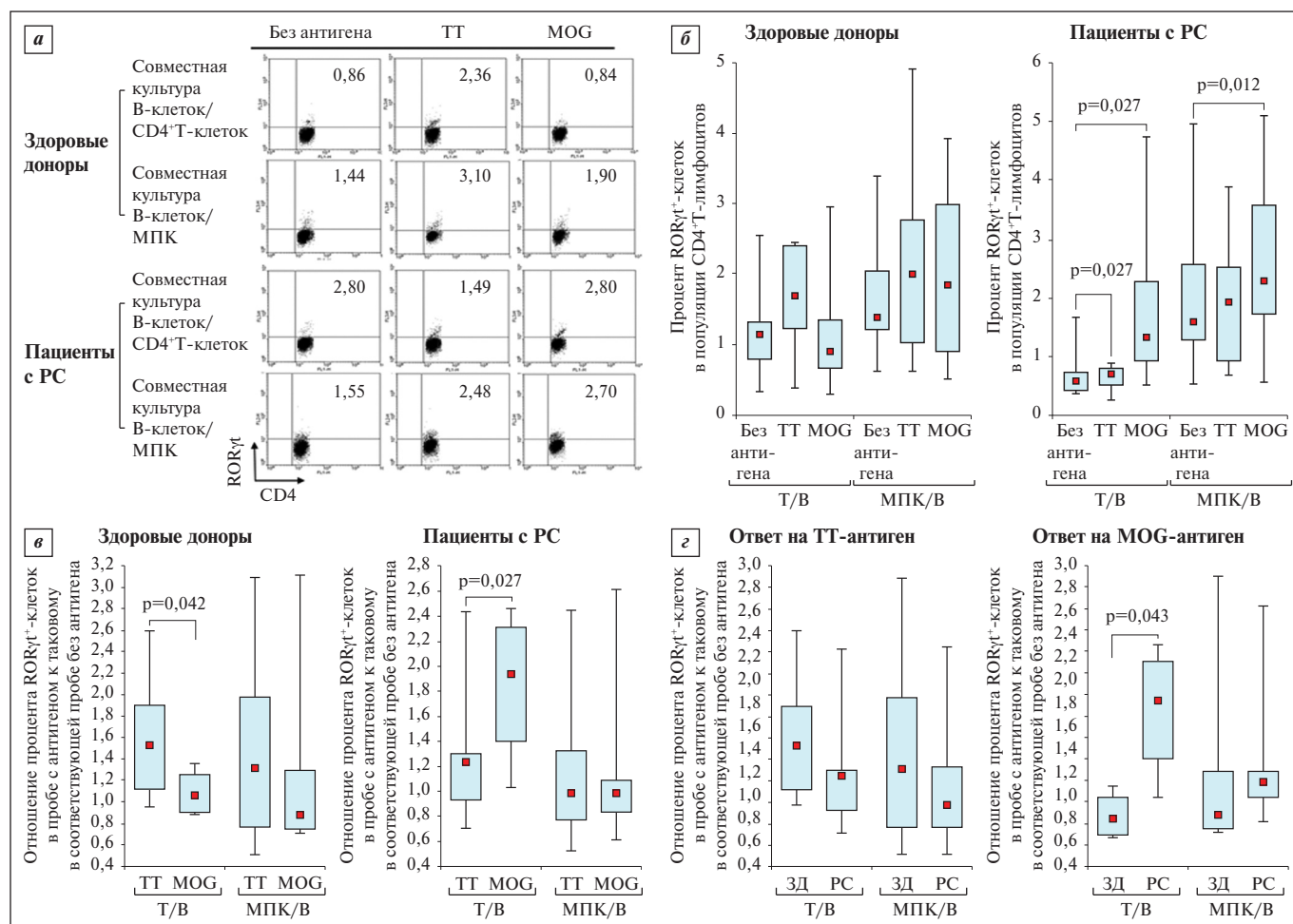


Рис. 1. Дифференцировка CD4⁺T-лимфоцитов здоровых доноров и пациентов с РС в клетки Th17 в ответ на экзоантиген (ТТ) или аутоантиген (МОГ), презентируемые аутологичными В-лимфоцитами в совместной культуре.

а — пример экспрессии RORγt CD4⁺T-лимфоцитами в ответ на антигены; представлены результаты одного из 11 аналогичных экспериментов для здоровых доноров и одного из 13 для пациентов с РС; указан процент RORγt⁺-клеток в популяции CD4⁺T-лимфоцитов; б — содержание Th17 в совместной культуре CD4⁺T-клеток или МПК с аутологичными В-лимфоцитами, нагруженными антигенами; значимость различий оценивали с помощью парного критерия Вилкоксона; представлены значения для $p < 0,05$; в — эффекты антигенов, представленных В-лимфоцитами, в отношении дифференцировки Th17 в ответ на ТТ и МОГ, выраженные как отношение процента Th17 в пробе с антигеном к таковому в соответствующей пробе без антигена; значимость различий оценивали с помощью парного критерия Вилкоксона; представлены значения для $p < 0,05$; г — сопоставление эффектов антигенов, представленных В-лимфоцитами, в отношении дифференцировки Th17, выраженных как отношение процента Th17 в пробе с антигеном к таковому в соответствующей пробе без антигена, у здоровых доноров и пациентов с РС; значимость различий оценивали с помощью U-критерия Манна—Уитни, представлены значения $p < 0,05$; ЗД — здоровые доноры; РС — пациенты с РС

Fig. 1. Differentiation of CD4⁺T- lymphocytes from healthy donors and patients with MS into Th17 cells in response to exoantigen (TT) or self-antigen (MOG) presented by autologous B-lymphocytes in co-culture.

а — an example of RORγt expression by CD4⁺T lymphocytes in response to antigens; shown are the results of one of 11 similar experiments in healthy donors and one of 13 in patients with MS; the percentage of RORγt⁺ cells in the population of CD4⁺T lymphocytes is indicated; б — Th17 content in a co-culture of CD4⁺T cells or PBMCs with autologous B lymphocytes loaded with antigens; significance of differences was assessed using the paired Wilcoxon test; values for $p < 0.05$ are presented; в — effects of antigens presented by B-lymphocytes on Th17 differentiation in response to TT and MOG, expressed as the ratio of the percentage of Th17 in a sample with antigen to the percentage of Th17 in the corresponding sample without antigen; significance of differences was assessed using the paired Wilcoxon test; values for $p < 0.05$ are given; г — comparison of the effects of antigens presented by B-lymphocytes on Th17 differentiation, expressed as the ratio of the percentage of Th17 in the sample with antigen to the percentage of Th17 in the corresponding sample without antigen, in healthy donors and patients with MS; significance of differences was assessed using the Mann—Whitney U-test, values for $p < 0.05$ are given

жание Th17 в пробах с В-лимфоцитами, не нагруженными антигеном, сопоставимо с таковым для культуры без В-лимфоцитов — как для здоровых доноров, так и для пациентов с РС (табл. 2).

Аналогичные закономерности в случае использования МПК вместо фракционированных CD4⁺T-лимфоцитов вполне объяснимы, поскольку В-лимфоциты перед внесением в культуру отмывались от несвязавшегося антигена и вклад в презентацию исследуемых антигенов (ТТ и МОГ) моноцитов и В-лимфоцитов, присутствующих в суспензии МПК, исключен.

Анализ эффектов В-зависимой антигенной презентации на дифференцировку Th17, выраженной как отношение процента Th17 клеток в пробе с антигеном к таковому в соответствующей пробе без антигена, показал статистически значимые различия между эффектами облигатного антигена (ТТ) и аутоантигена (МОГ) в обеих исследуемых группах доноров, однако у здоровых доноров эффект ТТ был выше такового для МОГ, тогда как у больных РС, напротив, МОГ-зависимая стимуляция дифференцировки Th17 была статистически значимо выше эффекта облигатного антигена (рис. 1, в). Более того, сопоставление эффектов конкретного антигена в разных группах доноров выявило статистически значимо более высокий эффект МОГ в отношении дифференцировки Th17 у пациентов с РС по сравнению с таковым у здоровых доноров (рис. 1, г).

Вклад В-зависимой презентации антигена в направленную дифференцировку Th17 *in vitro* подтверждается и результатами оценки уровня ИЛ17 в супернатантах клеточных культур: он статистически значимо возрастал в ответ на облигатный антиген (ТТ) у здоровых доноров и в ответ на аутоантиген (МОГ) у пациентов с РС (рис. 2, а). При этом анализ эффектов антигенов в исследуемых группах, выраженный как отношение концентрации ИЛ17 в пробах с антигеном к таковому в соответствующих пробах без антигена, не выявил статистически значимых отличий (рис. 2, б).

В целом, мы показали, что В-лимфоциты способны эффективно презентировать Т-клеткам не только экзо-, но и аутоантигены, стимулируя преимущественную дифференцировку последних в Th17 и сдвигая баланс Th17 / Т-регуляторных клеток. Этот эффект существенно более выражен у пациентов с РС в ответ на МОГ, указывая на вклад В-клеток в продукцию ИЛ17 при РС.

Исследование собственной продукции В-лимфоцитами ИЛ17 при РС. У пациентов с РС и у доноров контрольной группы было определено содержание в периферической крови В-клеток с внутриклеточной экспрессией ИЛ17 (CD19⁺ИЛ17⁺-клеток) *ex vivo*. Показано статистически значимо более высокое содержание ИЛ17-позитивных В-лимфоцитов при РС (рис. 3, а, б), что, наряду с В-зависимой презентацией аутоантигенов, должно вносить вклад в продукцию цитокина при данной патологии. Полученные исследования показывают, что активность продуцентов ИЛ17

Таблица 2.

Содержание Th17 (CD4⁺RORγt⁺-клеток) в пробах без В-лимфоцитов и с В-лимфоцитами, не нагруженными антигеном, у пациентов с РС и здоровых доноров, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 2.

The content of Th17 (CD4⁺RORγt⁺ cells) in samples without B-lymphocytes and with B-lymphocytes not loaded with antigen in patients with MS and healthy donors, Me [25th; 75th percentile]

Группа	Проба без В-лимфоцитов, %	Проба с В-лимфоцитами, не нагруженными антигеном, %	p
Пациенты с РС	1,505 [0,71; 1,99]	1,66 [0,42; 2,21]	0,05
Здоровые доноры	1,26 [0,87; 1,93]	1,27 [0,8; 1,88]	0,05

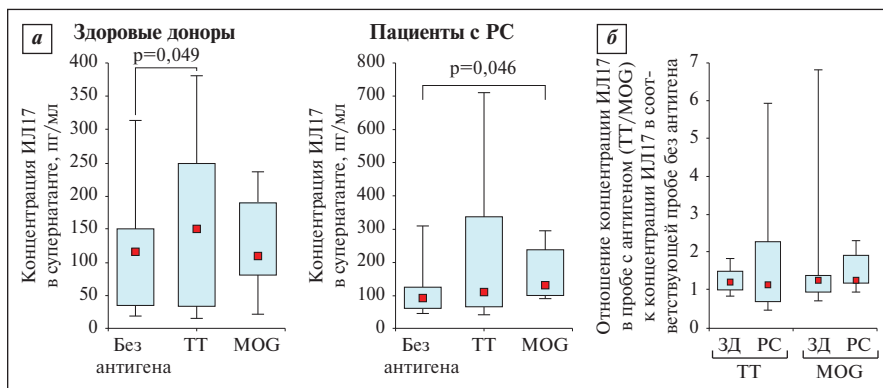


Рис. 2. Продукция ИЛ17 в совместной культуре CD4⁺T-лимфоцитов с аутологичными В-клетками, нагруженными экзоантигеном (ТТ) или аутоантигеном (МОГ), у здоровых доноров и пациентов с РС.

а — уровень ИЛ17 в супернатантах клеточной культуры, пг/мл; значимость различий оценивали с помощью парного критерия Вилкоксона; представлены значения для $p < 0,05$; б — сопоставление эффектов антигенов, представленных В-лимфоцитами, в отношении продукции ИЛ17, определяемые как отношение уровня ИЛ17 в пробе с антигеном к таковому в соответствующей пробе без антигена; значимость различий оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни, представлены значения $p < 0,05$; ЗД — здоровые доноры; РС — пациенты с РС

Fig. 2. Production of IL-17 in a co-culture of CD4⁺T lymphocytes with autologous B cells loaded with exoantigen (TT) or autoantigen (MOG) from healthy donors and patients with MS.

а — level of IL-17 in cell culture supernatants, pg/ml; significance of differences was determined by paired Wilcoxon test; values for $p < 0.05$ are presented; б — comparison of the effects of antigens presented by B-lymphocytes in relation to the production of IL-17, defined as the ratio of the level of IL-17 in the sample with antigen to that in the corresponding sample without antigen; the significance of the differences was assessed using the Mann–Whitney U-test; the values for $p < 0.05$ are given

в пробах с облигатным антигеном выше, чем в пробах без антигена, у обеих исследуемых групп, но только у пациентов с РС их активность также высока в пробе с аутоантигеном.

Обсуждение. Проведенные исследования показали, что В-лимфоциты пациентов с РС способны презентировать антигены (в том числе аутоантигены) аутологичным Т-лимфоцитам в совместной культуре и индуцировать формирование Th17 более эффективно, чем В-клетки здоровых доноров. Кроме того, впервые выявлена собственная продукция В-лимфоцитами ИЛ17 при РС. Полученные данные свидетельствуют о существовании нового, ранее неизвестного механизма участия В-лимфоцитов в развитии РС, связанного с прямой или опосредованной активацией синтеза провоспалительного цитокина ИЛ17, и позволяют отчасти объяснить снижение продукции данного цитокина в случае терапии, направленной на истощение В-клеточной популяции [12].

Согласно некоторым данным литературы, презентация антигена В-клетками может вызывать анергию Т-лимфоцитов, распознающих соответствующий антигенный пептид [13], или их дифференцировку в регуляторные Т-клетки [14]. Однако эти эффекты не объясняют неоднократно показанную отрицательную роль В-лимфоцитов в развитии РС [8, 9], которая не связана с продукцией аутоантител и обеспечивается альтернативными функциями В-клеток, в первую очередь — антигенпрезентирующей [15, 16]. Кроме того, недавние исследования развития ЕАЕ продемонстрировали способность инфильтрирующих ЦНС В-лимфоцитов индуцировать преимущественное развитие провоспалительных субпопуляций Т-хелперов — Th1 и Th17 [17]. В-зависимая дифференцировка Th17, продемонстрированная в нашем исследовании в ответ на

ключевой аутоантиген, связанный с РС, показывает, что данные процессы имеют место и у человека в условиях соответствующей патологии.

Способность В-лимфоцитов продуцировать ИЛ17 также была выявлена ранее в ряде работ — в ответ на внеклеточный патоген *Trypanosoma cruzi in vivo* и на его трансиллидазу *in vitro* [10], а также на прямую стимуляцию Toll-подобных рецепторов на В-клеточной мембране [11]. При этом было показано, что ROR γ t не участвует в реализации этого эффекта в ответ на инфекцию, как это происходит в классических продуцентах ИЛ17 — клетках Th17 [10]. Мы расширили спектр ситуаций, при которых В-лимфоциты могут продуцировать ИЛ17, дополнив его аутоиммунными патологиями, в частности, РС.

Следует отметить, что антигенпрезентирующая активность В-лимфоцитов невысока: по способности инициировать эффективный Т-клеточный ответ они существенно уступают «профессиональным» презентерам антигенов — дендритным клеткам и макрофагам. Связано это, в частности, с тем, что у В-лимфоцитов ниже экспрессия антигенов главного комплекса гистосовместимости, необходимых для презентации антигена, и костимулирующих молекул, таких как CD80/CD86, обеспечивающих адекватную активацию Т-лимфоцита. С продукцией В-лимфоцитами цитокинов ситуация аналогична: эта функция не является главной для В-клеток, по уровню продукции цитокинов эти клетки несопоставимы с их «профессиональными» продуцентами — Т-хелперами, в том числе с клетками Th17. Тем не менее, обсуждая последствия выявленных эффектов В-лимфоцитов, важно учитывать их возможную локализацию. Известно, что РС сопровождается интенсивной инфильтрацией ЦНС В-лимфоцитами, более того,

В-клетки формируют в мозге фолликулы, аналогичные таковым в лимфатических узлах и селезенке, и участвуют в презентации аутоантигенов Т-лимфоцитам [8, 9]. И в этих условиях показанная нами способность В-лимфоцитов вызывать в ходе презентации аутоантигена Т-лимфоцитам преимущественное развитие клеток Th17, а также самостоятельно продуцировать ИЛ17 должна вносить вклад в нейровоспаление и может быть новым механизмом развития заболевания. В подтверждение этого у пациентов с вторичным прогрессирующим РС выявлена экспрессия ROR γ t в менингеальных В-клеточных фолликулах, причем не только в CD3-позитивных клетках (Т-лимфоцитах), но и в CD3-негативных (возможно, В-клетках) [18].

Заключение. Проведенные исследования показали, что В-лимфоциты могут вносить вклад в продукцию ИЛ17 при РС двумя путями — за счет индукции дифференцировки Т-лимфоцитов, продуцирующих данный цитокин, и за счет собственного синтеза ИЛ17.

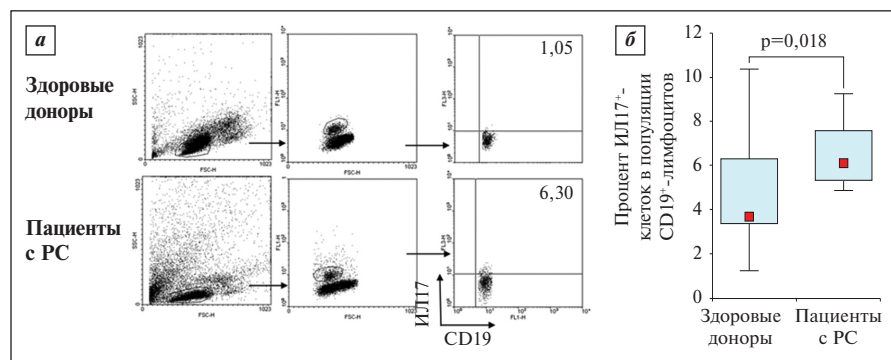


Рис. 3. В-лимфоциты как продуценты ИЛ17 при РС.

a — пример экспрессии ИЛ17 В-лимфоцитами (CD19⁺-клетками) периферической крови пациентов с РС и здоровых доноров *ex vivo*; представлены результаты одного из пяти аналогичных экспериментов для здоровых доноров и одного из шести для пациентов с РС; показан процент клеток, несущих ИЛ17, в популяции CD19⁺-клеток; *б* — содержание ИЛ17⁺ В-лимфоцитов в крови пациентов с РС и здоровых доноров; значимость различий оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни, представлены значения $p < 0,05$

Fig. 3. B-lymphocytes as IL-17 producers in multiple sclerosis.

a — an example of IL-17 expression by B-lymphocytes (CD19⁺ cells) in the peripheral blood of patients with MS and healthy donors *ex vivo*; the results of one of 5 similar experiments for healthy donors and one of 6 for patients with MS are shown; the percentage of cells expressing IL-17 in the population of CD19⁺ cells is shown; *b* — the level of IL-17⁺ B-lymphocytes in the blood of patients with MS and healthy donors; the significance differences was determined by Mann–Whitney U-test, $p < 0.05$ values are shown

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jadidi-Niaragh F, Mirshafiey A. Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis. *Scand J Immunol*. 2011 Jul;74(1):1-13. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02536.x
- Chen G, Shannon M. Transcription factors and Th17 cell development in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Crit Rev Immunol*. 2013;33(2):165-82. doi: 10.1615/critrevimmunol.2013006959.
- Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2006 Jul 1;177(1):566-73. doi: 10.4049/jimmunol.177.1.566
- Saitoh K, Kon S, Nakatsuru T, et al. Anti-IL-17A blocking antibody reduces cyclosporin A-induced relapse in experimental autoimmune encephalomyelitis mice. *Biochem Biophys Res*. 2016 Aug 26;8:139-45. doi: 10.1016/j.bbrep.2016.08.021
- Matusiewicz D, Kivisäkk P, He B, et al. Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1999 Apr;5(2):101-4. doi: 10.1177/135245859900500206
- Li YF, Zhang SX, Ma XW, et al. Levels of peripheral Th17 cells and serum Th17-related cytokines in patients with multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Nov;18:20-5. doi: 10.1016/j.msard.2017.09.003. Epub 2017 Sep 13.
- Havrdova E, Belova A, Goloborodko A, et al. Activity of secukinumab, an anti-IL-17A antibody, on brain lesions in RRMS: results from a randomized, proof-of-concept study. *J Neurol*. 2016 Jul;263(7):1287-95. doi: 10.1007/s00415-016-8128-x. Epub 2016 May 3.
- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al; HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008 Feb 14;358(7):676-88. doi: 10.1056/NEJMoa0706383
- Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 2007 Apr;130(Pt 4):1089-104. doi: 10.1093/brain/awm038
- Bermejo DA, Jackson SW, Gorosito-Serran M, et al. Trypanosoma cruzi trans-sialidase initiates a program independent of the transcription factors ROR γ t and Ahr that leads to IL-17 production by activated B cells. *Nat Immunol*. 2013 May;14(5):514-22. doi: 10.1038/ni.2569. Epub 2013 Apr 7.
- Agrawal S, Gupta S. TLR1/2, TLR7, and TLR9 signals directly activate human peripheral blood naive and memory B cell subsets to produce cytokines, chemokines, and hematopoietic growth factors. *J Clin Immunol*. 2011 Feb;31(1):89-98. doi: 10.1007/s10875-010-9456-8. Epub 2010 Sep 7. Erratum in: *J Clin Immunol*. 2011 Feb;31(1):136.
- Monson NL, Cravens P, Hussain R, et al. Rituximab therapy reduces organ-specific T cell responses and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One*. 2011 Feb 16;6(2):e17103. doi: 10.1371/journal.pone.0017103
- Dalai SK, Mirshahidi S, Morrot A, et al. Anergy in memory CD4+ T cells is induced by B cells. *J Immunol*. 2008 Sep 1;181(5):3221-31. doi: 10.4049/jimmunol.181.5.3221
- Morlacchi S, Soldani C, Viola A, Sarukhan A. Self-antigen presentation by mouse B cells results in regulatory T-cell induction rather than anergy or clonal deletion. *Blood*. 2011 Jul 28;118(4):984-91. doi: 10.1182/blood-2011-02-336115. Epub 2011 Jun 7.
- Kuhle J, Pohl C, Mehling M, et al. Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2007 Jan 25;356(4):371-8. doi: 10.1056/NEJMoa063602
- Good KL, Avery DT, Tangye SG. Resting human memory B cells are intrinsically programmed for enhanced survival and responsiveness to diverse stimuli compared to naive B cells. *J Immunol*. 2009 Jan 15;182(2):890-901. doi: 10.4049/jimmunol.182.2.890
- Pierson ER, Stromnes IM, Goverman JM. B cells promote induction of experimental autoimmune encephalomyelitis by facilitating reactivation of T cells in the central nervous system. *J Immunol*. 2014 Feb 1;192(3):929-39. doi: 10.4049/jimmunol.1302171. Epub 2013 Dec 23.
- Serafini B, Rosicarelli B, Veroni C, et al. ROR γ t Expression and Lymphoid Neogenesis in the Brain of Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016 Sep;75(9):877-88. doi: 10.1093/jnen/nlw063. Epub 2016 Jul 13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.03.2023/30.06.2023/01.07.2023

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.

Сурсякова Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-8876-4379>

Куклина Е.М. <https://orcid.org/0000-0002-2173-2724>

Байдина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-5114-0463>

Некрасова И.В. <https://orcid.org/0000-0002-6706-5912>

Трушников Т.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9199-7392>

Особенности рассеянного склероза в детском возрасте в Республике Татарстан

Хайбуллина А.Р.^{1,2}, Хабиров Ф.А.^{1,2}, Хайбуллин Т.И.^{1,2}

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; ²Республиканский клинико-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Республики Татарстан, Казань

¹Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36; ²Россия, 420021, Казань, ул. Ватутина, 13

Актуальной проблемой детской неврологии, с которой сталкиваются специалисты во всех странах, является рассеянный склероз (РС) у детей и подростков. До сих пор достоверно не определены ни причины возникновения, ни отдельные звенья патогенеза болезни, а меняющаяся современная картина клинической манифестации заболевания периодически усложняет своевременную диагностику даже у взрослых пациентов. В теме педиатрического РС таких вопросов еще больше.

Цель исследования — изучить распространенность и клинические особенности РС у детей в Республике Татарстан.

Материал и методы. Проведены обследование и анализ данных 128 детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет включительно. Обследование пациентов включало неврологический осмотр по классической схеме, нейровизуализационное исследование, нейрофизиологическое исследование, исследование ликвора. Диагноз выставлялся на основании актуальных на тот момент критериев Макдональда и Международной группы по изучению детского РС. Степень тяжести клинического состояния пациентов оценивали по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

Результаты. РС был диагностирован в 99 случаях (77,3%), клинически изолированный синдром — в 10 (7,8%), острый рассеянный энцефаломиелит — в 5 (3,9%), двусторонний оптический неврит — у двух пациентов (1,6%), рассеянный энцефаломиелит — в одном случае (0,8%); другие заболевания ЦНС были диагностированы у 11 (8,6%) пациентов. Группу «Другие заболевания ЦНС» после проведенного углубленного обследования составили такие состояния, как церебральная ангиопатия, нейрофиброматоз, объемное образование головного мозга, структурная фокальная эпилепсия, последствия перенесенного вирусного энцефалита, наследственная лейкодистрофия. Среди пациентов преобладали девочки в возрасте 15–17 лет. В дебюте чаще наблюдались монофокальные проявления. Также отмечалось абсолютное преобладание ремиттирующего типа течения.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о преобладании преимущественно ремиттирующего типа течения РС с монофокальным дебютом, что согласуется с данными других исследований РС в педиатрической практике.

Ключевые слова: рассеянный склероз; дифференциальная диагностика; детский возраст.

Контакты: Тимур Ильдусович Хайбуллин; timuur@gmail.com

Для ссылки: Хайбуллина АР, Хабиров ФА, Хайбуллин ТИ. Особенности рассеянного склероза в детском возрасте в Республике Татарстан. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(Прил. 1):22–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-22-25

Features of multiple sclerosis in childhood in the Republic of Tatarstan

Khaibullina A.R.^{1,2}, Khabirov F.A.^{1,2}, Khaibullin T.I.^{1,2}

¹Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan; ²Republican Clinical and Diagnostic Center for Demyelinating Diseases, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

¹36, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; ²13, Vatutina St., Kazan 420021, Russia

Multiple sclerosis (MS) in children and adolescents is a genuine concern of pediatric neurology that specialists in all countries are dealing with. To date, neither the causes of onset nor the individual components of the pathogenesis of the disease have been reliably clarified, and the modern, changing picture of the clinical manifestation of the disease sometimes complicates timely diagnosis even in adult patients. There are more such questions in pediatric MS.

Objective: to study the prevalence and clinical features of MS in children in the Republic of Tatarstan.

Material and methods. We conducted a survey and data analysis of 128 children and adolescents aged 0 to 18 years inclusive. The examination of patients included neurological examination according to the classical scheme, neuroimaging examination, neurophysiological examination and cerebrospinal fluid examination. The diagnosis was based on the current (as of the time of diagnosis) criteria of McDonald and the International Pediatrics MS Study Group criteria. The severity of the patients' clinical condition was assessed using the Expanded Disability Status Scale (EDSS).

Results. MS was diagnosed in 99 cases (77.3%), clinically isolated syndrome — in 10 (7.8%), acute disseminated encephalomyelitis — in 5 (3.9%), bilateral optic neuritis — in two patients (1.6%), disseminated encephalomyelitis — in one case (0.8%); other central nervous system diseases were diagnosed in 11 (8.6%) patients. After a detailed examination, the group “other diseases of the central nervous system” included such conditions as cerebral angiopathy, neurofibromatosis, brain mass, structural focal epilepsy, sequelae of viral encephalitis, and hereditary leukodystrophy. Among the patients, girls aged 15–17 years predominated. Monofocal manifestations were more frequently observed at debut. Moreover, the absolute predominance of the remitting type of course was also noted.

Conclusion. The data obtained suggest a predominance of the predominantly remitting course type of MS with a monofocal onset, which is consistent with data from other studies of MS in pediatric practice.

Keywords: multiple sclerosis; differential diagnosis; childhood.

Contact: Timur Ildusovich Khaibullin; timuur@gmail.com

For reference: Khaibullina AR, Khabirov FA, Khaibullin TI. Features of multiple sclerosis in childhood in the Republic of Tatarstan. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(Suppl. 1):22–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-22-25

На 2020 г. в мире было зарегистрировано 2,8 млн случаев рассеянного склероза (РС), что составило 35,9 на 100 тыс. населения [1, 2]. Согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, число больных РС в России выросло с 80,5 тыс. человек в 2017 г. до 85,2 тыс. человек в 2019 г., при этом отмечается увеличение количества случаев на 10% за каждые 5 лет [3].

Актуальной проблемой детской неврологии, с которой сталкиваются специалисты во всех странах, является РС у детей и подростков. До сих пор достоверно не определены ни причины возникновения, ни отдельные звенья патогенеза болезни, а меняющаяся современная картина клинической манифестации заболевания периодически усложняет своевременную диагностику даже у взрослых пациентов. В теме педиатрического РС таких вопросов еще больше. Известно, что диагностические критерии Макдональда не являются до конца адаптированными для детских форм болезни. Тем не менее в клинических рекомендациях по РС имеется указание использовать критерии Макдональда 2017 г. для диагностики заболевания в дебюте у лиц младше 18 лет без наличия признаков энцефалопатии / общемозговой симптоматики [4–6]. Однако для детей с симптомами энцефалопатии и общемозговой симптоматикой, а также для детей младше 11 лет использование этих критериев остается спорным [7]. В таких случаях предлагается использование критериев Международной группы по изучению детского РС в редакции от 2013 г., но при этом же следует указать, что исследований, оценивающих характеристики данных критериев при заданных условиях, не проводилось [4, 8]. Предполагается, что описанные выше проблемы связаны с особенностями развития, строения и функционирования нервной и иммунной систем в детском возрасте, которые также изменчивы в зависимости от конкретного возрастного периода пациента. Это отражается на клинических проявлениях болезни, особенностях нейровизуализационной картины, данных лабораторных исследований, течении заболевания. Например, у детей чаще наблюдаются более высокие частота и тяжесть обострений заболевания, неполное купирование симптомов на фоне проведения пульсовой терапии, нередко судорожные приступы в дебюте болезни. Также существуют особенности анатомической локализации поражения центральной нервной системы (ЦНС). У детей чаще, чем у взрослых, очаги располагаются в структурах задней черепной ямки, реже поражается спинной мозг, хотя эти данные статически не подтверждены [9]. В другом исследовании, наоборот, авторы указывают на предрасположенность к поражению субтенториальных структур, связывая эти данные с каудомедиальным временным градиентом миелинизации, начинающейся со стволовых структур и лишь затем распространяющейся на мозжечок и остальные отделы головного мозга [10, 11]. У больных до 10-летнего возраста МРТ-картина чаще всего представлена только диффузными очагами, кроме того, может встречаться локальная атрофия таламуса и мозолистого тела. Другой осо-

бенностью является позитивная динамика в виде уменьшения очагов на фоне терапии [9]. В целом, очаговые изменения в дебюте заболевания у детей более выраженные, многочисленнее; очаги чаще, чем у взрослых, локализируются в белом веществе полушарий головного мозга, больше имеют тенденцию к слиянию, что приводит к сходству с проявлениями острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ) и ошибочной диагностике. Необходимо также учитывать и толщину среза при проведении МРТ головного мозга в зависимости от возраста больного [12, 13]. Не менее важным аспектом диагностики РС у детей, как и у взрослых, является исследование цереброспинальной жидкости и определение олигоклональных полос. Согласно одному из исследований, у детей младше 11 лет доля случаев обнаружения 2-го типа синтеза IgG составляет лишь 43%, увеличиваясь до 63% в возрастной период 11–18 лет [14]. В другой работе было обнаружено, что у 44% детей с РС интратекально синтезируются IgM, а отсутствие такого синтеза было ассоциировано с развитием рецидива в течение двух лет и чаще наблюдалось среди лиц женского пола [15, 16]. Активно обсуждается роль воспалительных цитокинов, обнаруживаемых в цереброспинальной жидкости, их корреляция с уровнем олигоклональных полос у детей [17]. Все вышеуказанные факты еще раз подтверждают сложность диагностики РС у детей.

В Республике Татарстан на 2021 г. распространенность заболевания среди взрослого населения составила 62 на 100 тыс. человек, а заболеваемость — 4,1 на 100 тыс. в год. За период 2007–2021 гг. в Республике Татарстан зафиксировано 160 случаев РС с дебютом в детском возрасте, в 2022 г. — 20 случаев.

Цель исследования — изучить распространенность и клинические особенности РС у детей в Республике Татарстан.

Материал и методы. Нами были проведены обследование и анализ данных 128 детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет включительно, обратившихся в период с 2007 по 2022 г. за консультативной помощью в Республиканский клинико-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Республики Татарстан (РКДЦ МЗ РТ). Все больные были обследованы амбулаторно. В каждом конкретном случае диагноз «рассеянный склероз» ставился согласно актуальным на тот момент критериям диагностики: Макдональда и Международной группы по изучению детского РС, с 2017 г. использовались критерии Макдональда в редакции 2017 г. Степень тяжести клинического состояния пациентов оценивалась по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

Всего было обследовано 128 детей и подростков: 45 мальчиков (35,2%) и 83 девочки (64,8%), обратившихся за консультативной помощью в РКДЦ МЗ РТ для уточнения диагноза. Средний возраст пациентов составил 13,62 (2,5–18,0) года. Данные обрабатывались с использованием программного пакета Statistica 12.0.

Результаты. С направительным диагнозом РС обратились 65 детей (50,8%), с диагнозом демиелинизирующее заболевание ЦНС неуточненное – 12 (9,4%), рассеянный энцефаломиелит (РЭМ) и ОРЭМ – по 9 (7%) пациентов, ретробулбарный неврит (РБН) – 6 (4,7%), объемное образование головного мозга – 5 (3,9%) пациентов (рис. 1). В группу «Другие заболевания ЦНС» вошли 22 ребенка (17,2%). Последняя группа включила такие состояния, как фокальная эпилепсия, синдром вегетативной дисфункции, острый постинфекционный миелит, лейкодистрофия, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, прозопалия, энцефалопатия неясного генеза, множественная мононевропатия, перинатальная травма ЦНС, спазм аккомодации, вертеброгенно обусловленная цервикобрахиалгия.

После проведения дополнительных методов исследования пациентам были поставлены уточненные диагнозы (рис. 2).

РС был диагностирован в 99 случаях (77,3%), клинически изолированный синдром – в 10 (7,8%), ОРЭМ – в 5 (3,9%), двусторонний оптический неврит – у двух пациентов (1,6%), РЭМ – в одном случае (0,8%); другие заболевания ЦНС были диагностированы у 11 (8,6%) пациентов. Группу «Другие заболевания ЦНС» после проведенного углубленного обследования составили такие состояния, как церебральная ангиопатия, нейрофиброматоз, объемное образование головного мозга, структурная фокальная эпилепсия, последствия перенесенного вирусного энцефалита, наследственная лейкодистрофия.

Среди пациентов преобладали девочки в возрасте 15–17 лет.

При дальнейшем наблюдении у части пациентов с дебютом в детском возрасте произошла трансформация ремиттирующего РС во вторично-прогрессирующий тип течения. Среди наших пациентов преобладал ремиттирующий тип течения РС – 72,5%, вторично-прогрессирующий тип течения наблюдался в 16,5% и первично-прогрессирующий тип – в 1,8% наблюдений. При этом лишь в одном случае трансформация произошла в возрасте до 18 лет. В двух случаях (пациенты со вторично-прогрессирующим типом течения РС) заболевание закончилось летальным исходом.

Полифокальный дебют наблюдался в 44 случаях (44,4%), а монофокальный тип дебюта – в 55 наблюдениях (55,6%). В структуре монофокального дебюта преобладали стволовой дебют (n=19; 34,6%) и миелит (n=18; 32,7%). РБН составил 11 (20%) случаев. Полушарный дебют наблюдался у 7 (12,7%) пациентов.

Количество обострений от момента появления первых симптомов до постановки окончательного диагноза составило: у 20 детей – одно обострение процесса, в 30 наблюдениях – два обострения, в шести случаях – три обострения и в семи случаях – более четырех обострений. Клинический диагноз РС был поставлен до наступления обострения 36 пациентам.

Оценка по шкале EDSS (в баллах) проводилась при первичном осмотре и в процессе последующего наблюдения (см. таблицу). Средний балл EDSS на момент постановки диагноза составил 3,18, а на момент последнего осмотра – 3,42.

Обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о более частом выявлении заболевания у лиц женского пола после 15 лет. В дебюте чаще наблюдаются монофокальные проявления в виде стволовых нарушений.

Для постановки верного диагноза необходимо не менее двух перенесенных обострений заболевания. Лишь в 36 случаях РС был диагностирован в дебюте заболевания.

Преобладает ремиттирующий тип течения болезни, с трансформацией во вторично-прогрессирующее течение в старшем возрасте, в одном случае переход во вторично-прогрессирующий тип наблюдался у пациента до достижения им 18 лет. Два случая заболевания с вторично-прогрессирующим течением окончились летальным исходом.

Средний балл EDSS на момент постановки диагноза составил 3,18 (от 1 до 8) и 3,42 на момент последнего осмо-

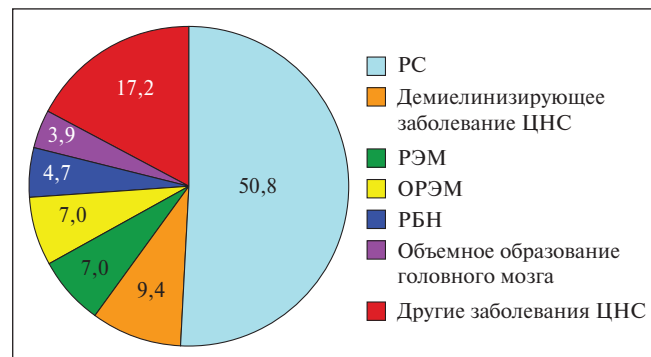


Рис. 1. Структура направительных диагнозов при первом обращении пациента за консультативной помощью, %

Fig. 1. The structure of referral diagnoses of patients on the first visit, %

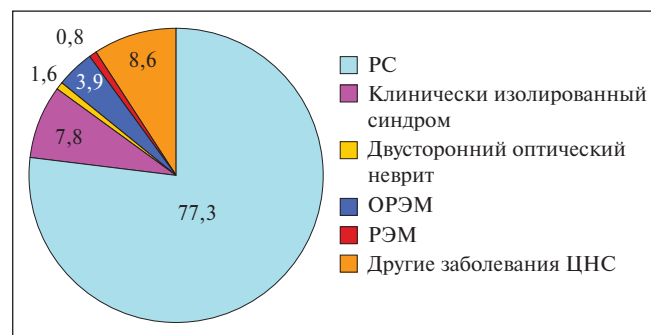


Рис. 2. Структура уточненных клинических диагнозов, %

Fig. 2. Structure of final clinical diagnoses, %

Динамика оценки по шкале EDSS в процессе наблюдения пациентов с диагностированным РС (n=99)

Dynamics of EDSS score during follow-up of patients with diagnosed MS (n=99)

Оценка по шкале EDSS	На момент постановки диагноза, n (%)	На момент последнего осмотра, n (%)
1–1,5 балла	15 (15,1)	19 (19,2)
2–4 балла	67 (67,8)	60 (60,7)
5–7 баллов	16 (16,1)	15 (15,1)
≥8 баллов	1 (1,0)	5 (5,0)

тра; это может указывать на то, что отмечаются легкие и средней тяжести нарушения, как в дебюте заболевания, так и при последующем наблюдении.

Большинство полученных данных согласуется с данными других исследований РС в педиатрической практике.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о преобладании преимущественно ремиттирующего типа течения РС с монофокальным дебютом, что согласуется с данными других исследований РС в педиатрической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hawton A, Goodwin E, Boddy K, et al. Measuring the cost-effectiveness of treatments for people with multiple sclerosis: Beyond quality-adjusted life-years. *Multi Scler*. 2022 Mar;28(3):346-51. doi: 10.1177/1352458520954172. Epub 2020 Sep 3.
2. Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, et al; US Multiple Sclerosis Prevalence Workgroup. The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology*. 2019 Mar 5;92(10):e1029-e1040. doi: 10.1212/WNL.0000000000007035. Epub 2019 Feb 15. Erratum in: *Neurology*. 2019 Oct 8;93(15):688.
3. Бойко АН, Хабиров ФА, Хайбуллин ТИ. Рассеянный склероз: краткое руководство для практического врача. 4-е изд., испр. и доп. Казань: ИД «МедДоК»; 2020. 116 с. [Boyko AN, Khabirov FA, Khaibullin TI. *Rasseyanny skleroz: kratkoe rukovodstvo dlya prakticheskogo vracha* [Multiple sclerosis: a brief guide for the doctor]. 4th ed., correct and additional. Kazan: Publishing House "MedDoc"; 2020. 116 p. (In Russ.)].
4. Клинические рекомендации «Рассеянный склероз», 2022. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739_ [Clinical guidelines for multiple sclerosis, 2022. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739_ (In Russ.)].
5. Wong YYM, de Mol CL, van der Vuurst de Vries RM, et al. Real-world validation of the 2017 McDonald criteria for pediatric MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Dec 14;6(2):e528. doi: 10.1212/NXI.0000000000000528
6. Fadda G, Brown RA, Longoni G, et al; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Mar;2(3):191-204. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30026-9. Epub 2018 Feb 1.
7. 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.
8. Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol*. 2018 Mar 9;18(1):27. doi: 10.1186/s12883-018-1026-3
9. Бойко АН, Быкова ОВ, Сиверцева СА. Рассеянный склероз у детей и подростков: клиника, диагностика, лечение. Москва: Изд-во «Медицинское информационное агентство»; 2016. 408 с. [Boyko AN, Bykova OV, Sivertseva SA. *Rasseyanny skleroz u detey i podrostkov: klinika, diagnostika, lechenie* [Multiple sclerosis in children and adolescents: clinical picture, diagnosis, treatment]. Moscow: LLC "Publishing House "Medical Information Agency"; 2016. 408 p. (In Russ.)].
10. Chabas D, Castillo-Trivino T, Mowry EM, et al. Vanishing MS T2-bright lesions before puberty: a distinct MRI phenotype? *Neurology*. 2008 Sep 30;71(14):1090-3. doi: 10.1212/01.wnl.0000326896.66714.ae
11. Jakimovski D, Awan S, Eckert SP, et al. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS Drugs*. 2022 Jan;36(1):45-59. doi: 10.1007/s40263-021-00887-w. Epub 2021 Dec 23.
12. Vishwas MS, Chitnis T, Pienaar R, et al. Tract-based analysis of callosal, projection, and association pathways in pediatric patients with multiple sclerosis: a preliminary study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Jan;31(1):121-8. doi: 10.3174/ajnr.A1776. Epub 2009 Oct 22.
13. Banwell B, Arnold DL, Tillema JM, et al. MRI in the evaluation of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S88-96. doi: 10.1212/WNL.0000000000002787
14. Chabas D, Ness J, Belman A, et al; US Network of Pediatric MS Centers of Excellence. Younger children with MS have a distinct CSF inflammatory profile at disease onset. *Neurology*. 2010 Feb 2;74(5):399-405. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ce5db0
15. De Meo E, Meani A, Moiola L, et al. Dynamic gray matter volume changes in pediatric multiple sclerosis: A 3.5 year MRI study. *Neurology*. 2019 Apr 9;92(15):e1709-e1723. doi: 10.1212/WNL.0000000000007267. Epub 2019 Mar 13.
16. Бембеева РЦ, Пиляева СВ, Волкова ЭЮ. Рассеянный склероз у детей. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2007/07/4535460> [Bembееva RC, Piliya SV, Volkova EYu. *Rasseyanny skleroz u detey* [Multiple sclerosis in children]. Available from: <https://www.lvrach.ru/2007/07/4535460> (In Russ.)].
17. Nohejlova H, Kayserova J, Capek V, et al. Paediatric onset of multiple sclerosis: Analysis of chemokine and cytokine levels in the context of the early clinical course. *Multi Scler Relat Disord*. 2020 Nov;46:102467. doi: 10.1016/j.msard.2020.102467. Epub 2020 Aug 24.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.03.2023/11.06.2023/13.06.2023

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.

Хайбуллина А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-7948-2035>

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

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

Отличительные параметры ходьбы у пациентов с рассеянным склерозом, зависящие от профиля ее дисфункции

Рябов С.А.¹, Бойко А.Н.^{1,2}

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; ²отдел нейроиimmunологии Института клинической неврологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Цель исследования — определить методом видеоанализа отличительные параметры цикла шага у пациентов с рассеянным склерозом (РС), позволяющие с наибольшей достоверностью различить доминирующий профиль нарушения в функциональных системах. **Материал и методы.** Обследовано 45 пациентов (женщин — 37, мужчин — 8) с ремиттирующим (n=38) и вторично-прогрессирующим (n=7) РС до и после курса медицинской реабилитации. Параметры ходьбы изучали на комплексе Physiomed Smart (Physiomed, Германия) по протоколу Davis.

Результаты. Только один показатель позволил достоверно различить атактический и спастико-паретичный паттерны походки при РС в диапазоне EDSS до 5,5 балла — база шага, величина которой больше у пациентов с доминированием атаксии. В «легкой» группе дополнительно выявлена значимая разница асимметрии ходьбы, а именно — большее значение при спастико-паретичном паттерне.

Заключение. Всестороннее профилирование нарушения ходьбы, главным образом, путем объективного анализа локомоторных паттернов, может оказаться полезным в мониторинге терапии и в определении чувствительных конечных точек для будущих исследований при РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; оценка исходов; шкалы; реабилитация; 3D-видеоанализ; ходьба.

Контакты: Сергей Андреевич Рябов; xwpandaxla@gmail.com

Для ссылки: Рябов СА, Бойко АН. Отличительные параметры ходьбы у пациентов с рассеянным склерозом, зависящие от профиля ее дисфункции. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(Прил. 1):26–30. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-26-30

Distinctive parameters of gait in patients with multiple sclerosis, depending on the profile of its dysfunction

Ryabov S.A.¹, Boyko A.N.^{1,2}

¹Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Neuroimmunology, Institute of Clinical Neurology, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow
¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

Objective: to identify characteristic gait parameters by video analysis in patients with multiple sclerosis (MS) that allow the most reliable discrimination of the dominant profile in functional systems.

Material and methods. We examined 45 patients (37 women, 8 men) with relapsing-remitting (n=38) and secondary progressive MS before and after a course of medical rehabilitation. Gait parameters were recorded with the Physiomed Smart video analysis system Physiomed Smart («Physiomed», Germany, Davis protocol).

Results. Only one indicator allowed reliable differentiation between ataxic and spastic-paretic gait patterns in MS in the EDSS range up to 5.5 points — the step width, the value of which is greater in patients with ataxia dominance. A significant difference in gait pattern asymmetry was also found in the mild disability group, namely, a greater value in the spastic-paretic pattern.

Conclusion. Comprehensive profiling of gait impairment, primarily through objective analysis of locomotor patterns, may be helpful in monitoring therapy and may reveal sensitive end points for further study in MS.

Keywords: multiple sclerosis; MS; outcome measures; scales; rehabilitation; 3DGA, gait.

Contact: Sergey Andreevich Ryabov; xwpandaxla@gmail.com

For reference: Ryabov SA, Boyko AN. Distinctive parameters of gait in patients with multiple sclerosis, depending on the profile of its dysfunction. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(Suppl. 1):26–30. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-26-30

Рассеянный склероз (РС) — одна из главных неврологических причин инвалидизации молодого населения даже при доступности патогенетической и симптоматической терапии, что диктует потребность в реабилитационных вмешательствах [1].

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(Прил. 1):26–30

Согласно европейскому опросу клиницистов о постановке целей и о выборе инструментов для оценки исхода медицинских вмешательств в реальной клинической практике для пациентов с РС известно, что более половины специалистов (61,7%) оценивают пространственно-временные

параметры ходьбы [2]. Тем не менее традиционным и общепринятым инструментом оценки в рутинной практике ведения пациентов с РС является Расширенная шкала статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) [3]. Шкала EDSS является удобным инструментом, однако низкая отзывчивость (чувствительность к изменениям) ограничивает ее применение для оценки эффектов терапии [4]. Оценка инвалидизации пациента по шкале EDSS основана на расчете баллов функциональных систем (ФС) по Куртцке, по которым возможно условное разделение пациентов на группы в соответствии с преобладанием того или иного синдрома. Так, например, ранее предложена дифференцировка пациентов с РС по паттерну походки, на основании преобладания спастико-паретичных или мозжечковых нарушений [5].

Цель исследования — определить методом видеонализа отличительные параметры цикла шага у пациентов с РС, позволяющие с наибольшей достоверностью различить доминирующий профиль нарушения в функциональных системах.

Материал и методы. Обследовано 45 пациентов с РС, разделенных три группы в соответствии с тяжестью нарушения ходьбы по баллу EDSS: группа легких нарушений ($\leq 4,0$ балла; $n=20$), средних нарушений (4,5–5,5 балла; $n=17$), тяжелых нарушений (6 баллов; $n=8$). Все пациенты на момент включения в исследование были в стабильном состоянии и получали оптимальную патогенетическую терапию. Клинико-демографические показатели пациентов представлены в табл. 1.

Критерии включения/невключения были подобраны для нивелирования возможных влияний сопутствующей патологии на биомеханику коленного сустава (табл. 2).

Всем пациентам до и после курса медицинской реабилитации был проведен 3D-видеоанализ ходьбы в специализированной лаборатории SMART (Германия), оснащенной высокоточной цифровой оптико-электронной системой высокого разрешения SMART-D для анализа движения. Светоотражающие пассивные маркеры (22 штуки) размещались на обследуемых согласно протоколу R.V. Davis и соавт. [7] и записывались на камеры с частотой сканирования 100 кадров в секунду. Запись включала пять последовательных циклов проходимости в комфортном

Таблица 1. Клинико-демографические показатели пациентов

Table 1. Patients' clinical and demographic data

Показатель	Число пациентов, n (%)
Пол:	
женщины	37 (82,2)
мужчины	8 (17,8)
Течение РС:	
ремиттирующий	38 (84,4)
вторично-прогрессирующий	7 (15,6)
Степень нарушения походки:	
легкая (EDSS $\leq 4,0$)	20 (44,4)
средняя (EDSS = 4,5–5,5)	17 (37,8)
тяжелая (EDSS = 6)	8 (17,8)

темпе без обуви и вспомогательной опоры. Обработка информации осуществлялась в программе Smart-Clinic с вычислением цифровых значений параметров цикла шага. Дополнительно к стандартным пространственно-временным и кинематическим параметрам цикла шага был произведен расчет асимметрии шага как натуральный логарифм абсолютного отношения более короткого среднего значения периода переноса к более длинному. Асимметрия походки определялась по формуле:

$$\text{Асимметрия походки} = |\ln (\text{КПП} / \text{ДПП})|,$$

где КПП и ДПП — короткий и длинный период переноса соответственно.

Дополнительно применен коэффициент масштабирования, равный 100, при котором значение 0,0 отражает идеальную симметрию, а увеличение значения отражает увеличение степени асимметрии.

Для учета двустороннего поражения нижних конечностей при РС применялся способ усреднения цифровых показателей цикла шага более и менее пораженной стороны через вычисление их среднего арифметического значения.

Таблица 2. Критерии включения/невключения в исследование

Table 2. Inclusion/exclusion criteria

Критерии включения	Критерии неключения
Возраст 25–60 лет	Переменяющаяся и нейрогенная хромота
Диагноз РС согласно критериям McDonald 2017 г. [6]	Последствие травмы опорно-двигательного аппарата, нервной системы
Наличие жалоб на качество ходьбы	Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе
Давность последнего обострения >1 мес	Прием фампридина
Способность пройти 100 м самостоятельно или с дополнительной односторонней опорой (EDSS $<6,5$)	Полиневропатия, первичное мышечное заболевание (миопатии), экстрапирамидная патология

Таблица 3. Количественное соотношение пациентов в подгруппах профилей ФС, n (%)

Table 3. Quantitative ratio of patients in subgroups of functional systems profiles, n (%)

Степень нарушения ходьбы	Группа профиля ФС		
	спастико-паретичная	атактическая	смешанная
Легкая (EDSS $\leq 4,0$)	9 (37,5)	8 (50)	3 (60)
Средняя (EDSS = 4,5–5,5)	9 (37,5)	6 (37,5)	2 (40)
Тяжелая (EDSS = 6)	7 (25)	1 (12,5)	0

При определении балла EDSS применялась шкала ФС по Куртцке, на основании которой выполнено подразделение пациентов на подгруппы доминирующего нарушения (табл. 3): пирамидного пути (спастико-паретичная), координаторной сферы (атактическая) и равнозначности баллов (смешанная).

Статистический анализ проводился в программах StatTech v. 3.0.5 (разработчик — ООО «Статтех», Россия) и Microsoft Excel 2007. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Выполнен анализ различия параметров цикла шага между группами ФС в пределах легкой степени тяжести нарушения ходьбы (табл. 4).

Таблица 4. *Анализ различий между подгруппами ФС в пределах легкой степени тяжести нарушения ходьбы*

Table 4. *Analysis of differences between functional systems subgroups within mild severity of gait impairment*

Показатель, подгруппа ФС	Значение		n	p
	M±SD	95% ДИ		
Средний период опоры, %:				
спастико-паретичная	62,51±1,92	61,03–63,98	9	0,098
атактическая	60,92±1,76	59,45–62,40	8	
Средний период переноса, %:				
спастико-паретичная	37,76±2,24	36,04–39,47	9	0,221
атактическая	39,09±2,04	37,38–40,79	8	
Средняя длина шага, м:				
спастико-паретичная	0,52±0,04	0,49–0,55	9	0,115
атактическая	0,57±0,08	0,51–0,64	8	
Средняя скорость, м/с:				
спастико-паретичная	0,97±0,17	0,84–1,11	9	0,112
атактическая	1,14±0,24	0,94–1,34	8	
База шага, м:				
спастико-паретичная	0,16±0,02	0,15–0,17	9	<0,001*
атактическая	0,19±0,02	0,18–0,21	8	
Средний диапазон движения бедра, град.:				
спастико-паретичная	38,1±3,0	35,8–40,3	9	0,240
атактическая	39,6±2,0	37,9–41,2	8	
Средний диапазон движения колена, град.:				
спастико-паретичная	56,2±6,0	51,5–60,8	9	0,946
атактическая	56,0±3,3	53,3–58,7	8	
Асимметрия, %:				
спастико-паретичная	11,0±5,7	6,6–15,4	9	0,011*
атактическая	4,6±2,5	2,5–6,7	8	
Средний диапазон движения голеностопа, град.:	Me [25-й; 75-й перцентили]		n	p
спастико-паретичная	27,5 [26,0; 28,0]		9	0,629
атактическая	26,0 [24,9; 27,4]		8	

Примечание. Здесь и в табл. 5: M — среднее; SD — стандартное отклонение; ДИ — доверительный интервал; Me — медиана. * — различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Выполнен анализ различий параметров цикла шага между группами ФС в пределах средней степени тяжести нарушения ходьбы (табл. 5).

При сравнении показателя асимметрии и базы шага нами были установлены статистически значимые различия между группами по степени тяжести нарушения ходьбы, где по мере увеличения балла EDSS оба показателя увеличиваются (табл. 6).

Дополнительно для сравнения информативности пространственно-временных параметров цикла шага с клинической оценкой по шкалам мы оценили участников по валидизированной Шкале баланса Берг (Berg Balance Scale, BBS) [8].

Обсуждение. Это исследование было выполнено для того, чтобы определить методом видеоанализа отличительные параметры цикла шага у пациентов с РС, позволяющие

Таблица 5. *Анализ различий между подгруппами ФС в пределах средней степени тяжести нарушения ходьбы*

Table 5. *Analysis of differences between functional systems subgroups within moderate severity of gait impairment*

Показатель, подгруппа ФС	Значение		n	p
	M±SD	95% ДИ		
Средний период опоры, %:				
спастико-паретичная	64,18±1,81	62,79–65,57	9	0,659
атактическая	64,66±2,27	62,28–67,04	6	
Средняя длина шага, м:				
спастико-паретичная	0,42±0,07	0,37–0,48	9	0,929
атактическая	0,42±0,10	0,31–0,53	6	
Средняя скорость, м/с:				
спастико-паретичная	0,73±0,08	0,67–0,79	9	0,725
атактическая	0,71±0,11	0,59–0,83	6	
База шага, м:				
спастико-паретичная	0,18±0,02	0,16–0,19	9	0,005*
атактическая	0,24±0,06	0,18–0,30	6	
Средний диапазон движения бедра, град.:				
спастико-паретичная	32,0±1,3	31,0–33,0	9	0,591
атактическая	32,4±1,7	30,7–34,2	6	
Средний диапазон движения колена, град.:				
спастико-паретичная	41,7±4,7	38,1–45,3	9	1,000
атактическая	41,7±3,7	37,8–45,5	6	
Средний диапазон движения голеностопа, град.:				
спастико-паретичная	21,7±1,6	20,5–23,0	9	0,734
атактическая	21,4±1,8	19,6–23,3	6	
Асимметрия, %:				
спастико-паретичная	16,3±11,2	7,8–24,9	9	0,590
атактическая	13,6±5,9	7,4–19,7	6	
Средний период переноса, %:	Me [25-й; 75-й перцентили]		n	p
спастико-паретичная	35,00 [34,50; 37,20]		9	0,238
атактическая	35,05 [32,12; 36,18]		6	

Таблица 6. Анализ асимметрии и базы шага при разной степени нарушения ходьбы

Table 6. Analysis of the asymmetry and step width in various severity of gait impairment

Степень нарушения ходьбы	Асимметрия, %, Me [25-й; 75-й перцентили]	База шага, м, Me [25-й; 75-й перцентили]
Легкая (EDSS ≤4,0; n=20)	6,1 [3,6; 9,3]	0,17 [0,16; 0,18]
Средняя (EDSS = 4,5–5,5; n=17)	15,5 [9,0; 23,3]	0,20 [0,18; 0,22]
Тяжелая (EDSS = 6; n=8)	16,7 [2,2; 34,2]	0,20 [0,18; 0,23]
p	0,041* p _{ср. ст. – л. ст.} = 0,043	0,015* p _{ср. ст. – л. ст.} = 0,039 p _{л. ст. – ср. ст.} = 0,046

Примечание. p_{ср. ст. – л. ст.} — статистическая значимость различий между средней и легкой степенью нарушения ходьбы; p_{л. ст. – ср. ст.} — статистическая значимость различий между тяжелой и средней степенью нарушения ходьбы.

с наибольшей достоверностью различить доминирующий профиль нарушения в ФС.

Ранее была опубликована работа L. Filli и соавт. [5], где, используя кластерный анализ основных параметров цикла шага, авторы выделили три подгруппы характерных паттернов походки: спастико-паретичная (с выраженным снижением амплитуды движений в колене и голеностопе, а также с увеличением асимметрии), атактическая (повышенная пространственная вариабельность движений ног и туловища), неустойчивая (расширенная база шага и чрезмерные движения туловища во всех направлениях). Первое отличие нашего исследования состоит в том, что мы анализировали ходьбу пациентов не на беговой дорожке с универсально заданной скоростью, а на полу с комфортным темпом. Второе отличие — это исходное определение доминирующего нарушения в ФС, т. е. первоначальная клиническая оценка, а не оценка данных видеонализа.

Среди всех оцифрованных параметров цикла шага в нашем исследовании только один показатель позволил достоверно различить атактический и спастико-паретичный паттерны походки при РС в диапазоне EDSS до 5,5 балла — база шага, величина которой больше у пациентов с доминированием атаксии. В группе легких нарушений дополни-

Таблица 7. Анализ результатов оценки по Шкале баланса Берг при разной степени нарушения ходьбы

Table 7. Analysis of the evaluation results on the Berg Balance Scale in various severity of gait impairment

Степень тяжести нарушения ходьбы	Подгруппа ФС	Значение, баллы M±SD	95% ДИ	n	p
Средняя (EDSS = 4,5–5,5)	Спастико-паретическая	49±2	47–51	9	0,467
	Атактическая	50±2	48–53	6	
Легкая (EDSS ≤4,0)	Спастико-паретическая	52±3	50–54	9	0,584
	Атактическая	51±2	50–52	8	

тельно выявлена достоверная разница асимметрии ходьбы, а именно — большее значение при спастико-паретичном паттерне.

В настоящее время широко применяемыми клиническими инструментами для дифференцировки паттерна нарушения ходьбы при РС являются наблюдение врача за походкой пациента, что оказывается субъективным способом ввиду отсутствия стандартизации, а также оценка шкалы ФС как основополагающей для шкалы EDSS, которая оказывается недостаточно отзывчивой на изменения при медицинских вмешательствах. В то же время 3D-видеоанализ предоставляет множество объективно измеренных параметров цикла шага; так, например, нами определено преимущество данного метода над рутинной клинической оценкой на основании выявленной статистически значимой разницы величины базы шага у пациентов с разными паттернами нарушения ходьбы (спастико-паретическим и атактическим) в широком диапазоне балла EDSS (≤5,0), тогда как Шкала баланса Берг в нашем исследовании не позволила дифференцировать пациентов таким образом.

Ограничение данного исследования состоит в небольшом объеме выборки, и результаты должны быть подтверждены в более крупных когортных исследованиях.

Заключение. Всестороннее профилирование нарушения ходьбы, начиная от индивидуальных характеристик походки и заканчивая объективным анализом локомоторных паттернов, может оказаться полезным в мониторинге терапии и в определении чувствительных конечных точек для будущих исследований при РС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 14;1(1):CD012732. doi: 10.1002/14651858.CD012732.pub2
- Rasova K, Martinkova P, Soler B, et al. Real-World Goal Setting and Use of Outcome Measures According to the International Classification of Functioning, Disability and Health: A European Survey of Physical Therapy Practice in Multiple Sclerosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jul 2;17(13):4774. doi: 10.3390/ijerph17134774
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444
- Van Munster CE, Uitdehaag BM. Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2017;31(3):217–36. doi: 10.1007/s40263-017-0412-5
- Filli L, Sutter T, Easthope CS, et al. Profiling walking dysfunction in multiple sclerosis: characterisation, classification and progression over time. *Sci Rep*. 2018 Mar 21;8(1):4984. doi: 10.1038/s41598-018-22676-0

6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
7. Davis RB, Ounpuu S, Tyburski D, Gage JR. A gait analysis data collection and reduction technique. *Hum Movement Sci.* 1991;10(5):575-87. doi: 10.1016/0167-9457(91)90046-Z
8. Супонева НА, Юсупова ДГ, Зимин АА и др. Валидация Шкалы баланса Берг в России. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(3):12-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-12-18
- [Suponeva NA, Yusupova DG, Zimin AA, et al. Validation of a Russian version of the Berg Balance Scale. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(3):12-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-12-18 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.04.2023/01.07.2023/03.07.2023

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.

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

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

Несвоевременная диагностика заболевания спектра оптиконевромиелита

Джуккаева С.А., Ермилова Е.В., Набиев Ш.Р., Воскресенская О.Н.

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

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) — это группа аутоиммунных воспалительно-демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. В 2015 г. Международная группа экспертов установила диагностические критерии для ЗСОНМ. У большинства пациентов с ЗСОНМ обнаруживаются антитела к аквапорину-4. В данном клиническом случае мы сообщаем о 43-летней женщине, у которой заболевание началось со слабости в конечностях, после чего появилась некупируемая рвота. Через 1 год и 3 мес после этого последовало острое снижение остроты зрения. В дальнейшем было еще несколько подобных обострений. По данным МРТ спинного мозга выявлен очаг T2-гиперинтенсивного сигнала на шейном уровне протяженностью четыре позвоночных сегмента. По данным МРТ головного мозга — поражение дна IV желудочка. В крови были выявлены антитела к аквапорину-4. От первых проявлений заболевания до постановки диагноза прошло 30 мес. В течение этого времени было поставлено несколько диагнозов, в том числе ишемический инсульт, функциональное расстройство, вертебробазилярная недостаточность. За то время, что пациентка не получала патогенетической терапии, у нее сформировалось грубое необратимое инвалидизирующее нарушение зрения. В данном случае мы подчеркиваем важность ранней правильной диагностики заболевания и своевременного начала лечения.

Ключевые слова: заболевания спектра оптиконевромиелита; антитела к аквапорину-4; рассеянный склероз; оптикомиелит Девика; поперечный миелит; оптикомиелит; оптический неврит.

Контакты: Шихмирза Рагирович Набиев, nabievm@gmail.com

Для ссылки: Джуккаева СА, Ермилова ЕВ, Набиев ШР, Воскресенская ОН. Несвоевременная диагностика заболевания спектра оптиконевромиелита. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(Прил. 1):31–34. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-31-34

Delayed diagnosis of the neuromyelitis optica spectrum disorder

Dzhukkaeva S.A., Ermilova E.V., Nabiev Sh.R., Voskresenskaya O.N.

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

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are a group of autoimmune inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. In 2015, International Expert Panel established diagnostic criteria for NMOSD. The majority of patients with NMOSD have aquaporin-4 autoantibody (AQP4-IgG). This case describes a 43-year-old woman who presented with weakness in her limbs followed by intractable vomiting. One year and 3 months later, she experienced acute visual impairment, which recurred several times. MRI of the spinal cord revealed a T2-hyperintense signal lesion at the cervical level extending over 4 vertebral segments. MRI of the brain showed involvement of the brainstem. AQP4-IgG was detected in her blood serum. It took 30 months from the onset of symptoms to establish the correct diagnosis. During this time, several incorrect diagnoses were made, including ischemic stroke, functional movement disorder and vertebrobasilar insufficiency. As a result of delayed diagnosis and treatment, the patient developed severe irreversible visual impairment. This case underscores the importance of early diagnosis and early treatment of NMOSD.

Keywords: neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD; aquaporin-4 antibody; multiple sclerosis; Devic's opticomyelitis; transverse myelitis; opticomyelitis; optic neuritis.

Contact: Shikhmirza Ragirovich Nabiev; nabievm@gmail.com

For reference: Dzhukkaeva SA, Ermilova EV, Nabiev ShR, Voskresenskaya ON. Delayed diagnosis of the neuromyelitis optica spectrum disorder. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(Suppl. 1):31–34. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-31-34

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) — это аутоиммунные заболевания центральной нервной системы, характеризующиеся астроцитопатией, воспалительной демиелинизацией и аксональным повреждением, с преимущественным поражением зрительных нервов и спинного мозга. ЗСОНМ бывают серопозитивными, когда обнаруживаются антитела к аквапорину-4 (APQ4),

и серонегативными. У части пациентов без антител к APQ4 обнаруживаются антитела к миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину. Частота встречаемости ЗСОНМ с антителами к APQ4 в мире у взрослых колеблется от 0,37 до 4 на 100 тыс. человек [1]. Частота встречаемости у женщин в 9 раз выше, чем у мужчин [1, 2]. Средний возраст начала заболевания составляет 32,6–45,7 года [1, 3].

Существует несколько основных проявлений ЗСОНМ:

- 1) оптический неврит, который может быть как односторонним, так и двусторонним, что является наиболее специфичным;
- 2) миелит, особенно продольный обширный поперечный с протяженностью поражения более трех позвоночных сегментов;
- 3) синдром *area postrema*, который проявляется эпизодами неукротимой рвоты или икоты;
- 4) синдром поражения гипоталамуса, который может проявляться симптоматической нарколепсией, гиперсомнией, нейроэндокринными и автономными расстройствами [4].

Есть и другие, менее специфичные проявления заболевания, такие как синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии, миалгии с повышением уровня креатинкиназы, неспецифическая боль, локализованная в области туловища, и т. д. [5, 6]. Типичные радиологические признаки включают поражение зрительного нерва более чем на половину длины или переходящее на зрительный перекрест, продольно расположенный миелит, распространяющийся на три или более позвоночных сегмента, занимающий более $\frac{2}{3}$ поперечника, поражение дорсального отдела продолговатого мозга или дна IV желудочка [4, 7]. У 75–80% пациентов с ЗСОНМ в сыворотке крови выявляются антитела к AQP4 [8, 9]. Лечение ЗСОНМ можно разделить на два направления: лечение обострений и базисная иммунотерапия, изменяющая течение заболевания. Для купирования обострений рекомендовано проведение пульс-терапии глюкокортикоидами [10]. При неоптимальном ответе или тяжелых атаках ЗСОНМ показано проведение высокообъемного плазмафереза [11]. Для предотвращения последующих обострений применяется длительная иммунотерапия, направленная на уменьшение числа обострений и предотвращение прогрессирования инвалидизации [12].

Представляем описание клинического случая с несвоевременно установленным диагнозом ЗСОНМ.

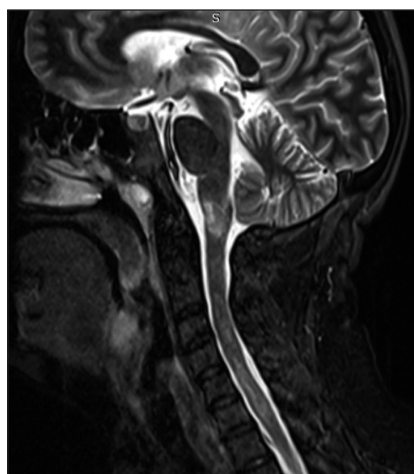
Пациентка П., 43 лет, в январе 2021 г. поступила в Клинику нервных болезней (КНБ) им. А.Я. Кожеевникова Сеченовского Университета с жалобами на нарушение зрения на оба глаза. Считает себя больной с июня 2018 г., когда у нее одновременно появилась слабость правой руки и левой ноги, после чего присоединилось недержание мочи и кала. Симптомы развились в течение нескольких дней. Пациентка была госпитализирована в неврологическое отделение для больных с острым нарушением мозгового кровообращения, где был установлен диагноз «Ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии». По данным компьютерной томографии головного мозга очагов измененной плотности в веществе мозга выявлено не было. Через 2 нед у пациентки в день запланированной выписки из стационара развилась неукротимая многократная рвота. Частота эпизодов рвоты составля-

ла 8–12 раз в день на протяжении 7 дней. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга был выявлен очаг T2-гиперинтенсивного сигнала в продолговатом мозге, не накапливающий контрастный препарат, что было интерпретировано как ишемический инсульт в вертебробазиллярном бассейне. Через несколько месяцев после выписки из стационара по месту жительства пациентка была госпитализирована в неврологический центр, где диагноз был оставлен без изменений. В этом же центре была повторно выполнена МРТ головного мозга, где был выявлен T2-гиперинтенсивный очаг в области дна IV желудочка. В сентябре 2019 г. развилось снижение зрения на правый глаз, которое постепенно восстановилось в течение 2 мес. Пациентка обращалась к офтальмологу по месту жительства, установленного диагноза не помнит. В качестве лечения было рекомендовано ношение очков и применение глазных капель. В сентябре 2020 г. развилось снижение зрения на оба глаза вплоть до полной слепоты.

В январе 2021 г. пациентка госпитализирована в 1-е неврологическое отделение КНБ. На МРТ спинного мозга на шейном уровне выявлены гиперинтенсивные в режиме T2 очаги на уровне C_{II-V} и C_{VI}, занимающие более $\frac{2}{3}$ поперечника. При пересмотре предыдущего снимка головного мозга, выполненного пациентке, оказалось, что в сканирование попали верхние сегменты спинного мозга и там также обнаруживаются изменения (см. рисунок).

Проведен анализ сыворотки крови на антитела к AQP4 – титр 1:40 (норма – менее 1:10). По результатам исследования зрительных вызванных потенциалов регистрировалось грубое поражение зрительных нервов с двух сторон. При офтальмологическом осмотре острота зрения в правом глазу составляла 0,04, в левом глазу – 0,01. При осмотре глазного дна выявлена двусторонняя частичная атрофия зрительного нерва. При клиническом исследовании цереброспинальной жидкости: цитоз – 4 клетки на 1 мкл, белок – 0,3 г/л. Пациентке установлен диагноз «Заболевание спектра оптиконевромиелита с антителами к AQP4». Проведены пять сеансов пульс-терапии метилпреднизолоном 1000 мг, после чего пациентка отметила незначительное субъек-

тивное улучшение зрения. При офтальмологическом осмотре улучшение зрения подтверждено не было. Рассматривалось назначение ритуксимаба, однако в связи с недоступностью препарата по месту жительства назначен пероральный иммуносупрессор – микофенолата мофетил 1000 мг/сут. Рекомендованы контрольные анализы и последующее повышение дозы препарата. После выписки пациентка не наблюдалась в КНБ. В 2021 г. у нее было еще два эпизода ухудшения самочувствия: один из них, продолжительностью около 3 нед, проявлялся гиперсомнией, когда пациентка вместо привычных 7 ч в сутки стала спать 13–14 ч. Во время следующего эпизода у пациентки возникли генерализованные мышечные боли, что продолжалось около 2 нед. В феврале 2022 г. развилась некупируемая икота, продолжавшаяся в течение недели. Симптомы регрессировали на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном 1000 мг (три сеанса).



T2-взвешенное МР-изображение выявляет поражение ствола головного мозга и спинного мозга на уровне C_{II-V}
T2-weighted MRI reveals brainstem and spinal cord involvement at the C_{II-V} level

В мае 2022 г. пациентка повторно обратилась на консультацию в КНБ. Рекомендован переход на ритуксимаб. Пациентка воздержалась от смены препарата. Была увеличена доза микофенолата мофетила до 2000 мг/сут. В феврале 2023 г. развилась мышечная слабость в левой ноге, снизилось зрение на оба глаза: пациентка различала только яркий свет и очертания предметов при ярком освещении. Повторно госпитализирована в 1-е неврологическое отделение КНБ.

При первичном осмотре в отделении в соматическом статусе изменений не выявлено, артериальное давление 130/80 мм рт. ст., пульс 76 в минуту. В неврологическом статусе выявлялось снижение прямой и содружественной реакции на свет на оба глаза, снижение мышечной силы в левой ноге до 3 баллов. По данным клинического анализа и биохимического анализа крови отклонений выявлено не было. При исследовании зрительных вызванных потенциалов выявлено грубое поражение зрительных нервов, компонент P100 зарегистрировать не удалось. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг (пять сеансов), на фоне которой мышечная сила в левой ноге восстановилась до 5 баллов, зрительные нарушения сохранялись. В связи с высокой активностью заболевания и неоптимальным ответом на терапию пероральным иммуносупрессором принято решение о замене иммунной терапии. Пациентке проведена инфузия ритуксимаба 1000 мг внутривенно.

Пациентка взята на динамическое наблюдение в КНБ.

Обсуждение

В описанном клиническом случае представлена пациентка с ЗСОНМ с антителами к AQP4. В 2015 г. Международной группой по диагностике ЗСОНМ (International Panel for NMO Diagnosis, IPND), включавшей 18 экспертов из девяти стран, был достигнут консенсус и приняты новые диагностические (клинико-лабораторные, радиологические) критерии [2, 13]. Авторы критериев отмечают, что ни один из клинических симптомов, ни одно из серологических или радиологических изменений не являются патогномоничными. Данный клинический случай соответствует критериям диагностики ЗСОНМ 2015 г.: 1) двусторонний оптический неврит; 2) поперечный миелит на уровне C₁₁-V; 3) синдром *area postrema*; 4) выявлены антитела к AQP4. Также у пациентки были исключены «красные флаги», которые могли бы указывать на альтернативный диагноз.

Несмотря на принятые в 2015 г. критерии постановки диагноза, своевременная диагностика ЗСОНМ продолжает вызывать трудности. Это может быть связано как с серонегативными формами заболевания, так и со схожестью клинической картины с таковой при рассеянном склерозе и других заболеваниях [14]. Появление симптомов *area postrema* в ряде случаев может напоминать острое нарушение мозгового кровообращения. Необходимо подчеркнуть, что дебют клинических симптомов у представленной пациентки (слабость правой руки и левой ноги, развивающаяся в течение нескольких дней, присоединение недержания мочи и кала) изначально свидетельствовал о поражении спинного мозга,

что и было подтверждено при последующем анализе выполненных МРТ-исследований. Анамнестические данные о рецидивирующем поражении зрительного нерва (что не характерно для цереброваскулярных заболеваний) являются одним из основных критериев ЗСОНМ. Данная группа заболеваний имеет принципиальные отличия по течению от рассеянного склероза в виде более тяжелых обострений и быстрого нарастания инвалидизации [2]. Актуальными вопросами остаются определение активности заболевания (термин «высокоактивный ЗСОНМ») [15], определение обострения ЗСОНМ и его тяжести, а также создание алгоритма терапии ЗСОНМ, направленной на предупреждение развития обострений [16]. Выявление антител к AQP4 недоступно в ряде лечебных учреждений страны. Достоверность исследования также зависит от метода диагностики. Часто используется метод иммуноферментного анализа (ИФА или ELISA) [17], в то время как наиболее информативным является выявление антител к AQP4 на трансгенной культуре клеток (cell-based assay), имеющее высокую чувствительность (до 96,7%) и специфичность (99,8%) [8, 18]. Еще одной сложностью в диагностике ЗСОНМ является вопрос коморбидности с системными воспалительными заболеваниями [19]. Клинико-лабораторных данных, свидетельствующих о наличии системного заболевания соединительной ткани, у нашей пациентки не было. В настоящее время принята следующая концепция лечения ЗСОНМ: 1) купирование обострения заболевания; 2) профилактическое лечение, снижающее частоту обострений и прогрессирование заболевания. В качестве лечения обострения общепринятой является схема назначения метилпреднизолона в дозе 1000 мг сроком на 5–7 дней [12]. Второй линией терапии обострений считается плазмаферез [10, 11].

Профилактическую терапию следует начинать как можно раньше после диагностики ЗСОНМ. До последнего времени подобная терапия включала в себя препараты, которые не были официально зарегистрированы для лечения ЗСОНМ (назначались «off-label»): 1) ритуксимаб [20]; 2) азатиоприн [20]; 3) микофенолата мофетил [21]; 4) тоцилизумаб. Пациентке также был назначен микофенолата мофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день, прием которого не привел к адекватному контролю заболевания. В 2019–2020 гг. опубликованы данные крупных мультицентровых рандомизированных клинических исследований, в которых была доказана эффективность применения именно при ЗСОНМ следующих препаратов: 1) экулизумаба [22]; 2) сатрализумаба [23]; 3) инебилизумаба [24]. Также в исследовании CHAMPION-NMOSD была продемонстрирована эффективность равулизумаба для лечения ЗСОНМ с антителами к AQP4 [25].

В заключение следует отметить, что ЗСОНМ — это группа потенциально курабельных заболеваний, для лечения которых появляется все больше новых терапевтических возможностей. Следовательно, повышается актуальность ранней диагностики заболевания, которая должна происходить до развития необратимых неврологических симптомов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol.* 2020

Jun 26;11:501.
doi: 10.3389/fneur.2020.00501

2. Papp V, Magyari M, Aktas O, et al. Worldwide Incidence and Prevalence

of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review. *Neurology.* 2021 Jan 12;96(2):59-77.
doi: 10.1212/WNL.0000000000011153

3. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al; GJCF International Clinical Consortium & Biorepository for Neuromyelitis Optica. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler*. 2015 Jun;21(7):845-53. doi: 10.1177/1352458515572406
4. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International Consensus Diagnostic Criteria for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurology*. 2015;85:177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729
5. Deguchi S, Deguchi K, Sato K, et al. HyperCKemia related to the initial and recurrent attacks of neuromyelitis optica. *Intern Med*. 2012;51(18):2617-20. doi: 10.2169/internalmedicine.51.7898. Epub 2012 Sep 15.
6. Yang B, Guo L, Yang X, Yu N. The pathogenesis and treatment of posterior reversible encephalopathy syndrome after neuromyelitis optica spectrum disorder: a case report and literature review. *BMC Neurol*. 2022 Dec 20;22(1):493. doi: 10.1186/s12883-022-02985-8
7. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al.; Guthy-Jackson Charitable Foundation NMO International Clinical Consortium & Biorepository. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*. 2015 Mar 17;84(11):1165-73. doi: 10.1212/WNL.0000000000001367. Epub 2015 Feb 18.
8. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology*. 2012 Feb 28;78(9):665-71; discussion 669. doi: 10.1212/WNL.0b013e318248dec1
9. Шерман МА, Бойко АН. Эпидемиология заболеваний спектра оптиконеуромиелимита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(7-2):5-12. doi: 10.17116/jnevro20211210725 [Sherman MA, Boyko AN. Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(7-2):5-12. doi: 10.17116/jnevro20211210725 (In Russ.)].
10. Sherman E, Han MH. Acute and Chronic Management of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Curr Treat Options Neurol*. 2015 Nov;17(11):48. doi: 10.1007/s11940-015-0378-x
11. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Apr;89(4):346-51. doi: 10.1136/jnnp-2017-316286
12. Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Lancet Neurol*. 2021 Jan;20(1):60-7. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30392-6
13. Белова АН, Бойко АН, Белова ЕМ. Диагностические критерии оптиконеуромиелимита ассоциированных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(2-2):32-40. [Belova AN, Bojko AN, Belova EM. Diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(2-2):32-40. doi: 10.17116/jnevro20161162232-40 (In Russ.)].
14. Gomes ABAGR, Adoni T. Differential diagnosis of demyelinating diseases: what's new? *Arq Neuropsiquiatr*. 2022 May;80(5 Suppl 1):137-42. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S109
15. Краснов ВС, Бахтиярова КЗ, Евдосенко ЕП и др. Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконеуромиелимита: вопросы терминологии и терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):139-48. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148 [Krasnov VS, Bakhtiyarova KZ, Evdoshenko EP, et al. Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):139-48. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148 (In Russ.)].
16. Бойко АН. Комментарии к статье «Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконеуромиелимита: вопросы терминологии и терапии». *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):119-22. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-119-122 [Boyko AN. Comments on the article "Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy". *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):119-22. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-119-122 (In Russ.)].
17. Waters PJ, Pittock SJ, Bennett JL, et al. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2014;5(3):290-303. doi: 10.1111/cen3.12107
18. Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*. 2014;261:1-16. doi: 10.1007/s00415-013-7169-7
19. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler*. 2012;18(1):5-10. doi: 10.1177/1352458511431077
20. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*. 2017 Sep;264(9):2003-9. doi: 10.1007/s00415-017-8590-0. Epub 2017 Aug 22.
21. Songwisit S, Kosiyakul P, Jitrapaikulsan J, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Oct 7;10(1):16727. doi: 10.1038/s41598-020-73882-8
22. Pittock SJ, Fujihara K, Palace J, et al. Eculizumab monotherapy for NMOSD: Data from PREVENT and its open-label extension. *Mult Scler J*. 2022;28(3):480-6. doi: 10.1177/13524585211038291
23. Velasco M, Zarco LA, Agudelo-Arrieta M. Effectiveness of treatments in Neuromyelitis optica to modify the course of disease in adult patients. Systematic review of literature. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 May;50:102869. doi: 10.1016/j.msard.2021.102869
24. Nie T, Blair HA. Inebilizumab: A Review in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *CNS Drugs*. 2022;36:1133-41. doi: 10.1007/s40263-022-00949-7
25. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, et al. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann Neurol*. 2023. doi: 10.1002/ana.26626. Epub 2023 Mar 3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.04.2023/08.06.2023/10.06.2023

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.

Джуккаева С.А. <https://orcid.org/0000-0001-6312-8501>

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

Набиев Ш.Р. <https://orcid.org/0000-0001-8039-9194>

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

Особенности клинического течения атипичных демиелинизирующих оптических невритов: серия клинических наблюдений

Шеремет Н.Л.¹, Елисеева Д.Д.², Брюхов В.В.², Андреева Н.А.¹,
Жоржоладзе Н.В.¹, Мураховская Ю.К.¹, Калашникова А.К.³, Захарова М.Н.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва;
²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ³кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института
клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11А, Б; ²Россия, 125367, Москва,
Волоколамское ш., 80; ³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Оптические невриты (ОН) часто могут развиваться в дебюте или быть одним из симптомов аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний ЦНС. Создание новых методов лабораторной диагностики, совершенствование технических возможностей магнитно-резонансной томографии (МРТ), электрофизиологии и визуализации глаза значительно расширили спектр аутоиммунных невропатий зрительного нерва. Выделение различных типов ОН, с учетом клинических и инструментальных данных, позволяет сократить время до постановки диагноза основного неврологического заболевания. Согласно современным рекомендациям, необходимо выделять типичные ОН, развивающиеся в основном в рамках рассеянного склероза (РС), и атипичные ОН, являющиеся ведущими синдромами заболеваний спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) и заболеваний, ассоциированных с антителами к миелинолигодендроцитарному гликопротеину (МОГАР). В статье разбираются четыре клинических случая атипичного ОН в дебюте ЗСОНМ и МОГАР и подчеркивается высокая диагностическая ценность мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: оптический неврит; демиелинизация; рассеянный склероз; заболевания спектра оптиконевромиелита; заболевания центральной нервной системы, ассоциированные с антителами к миелинолигодендроцитарному гликопротеину; оптическая когерентная томография; магнитно-резонансная томография.

Контакты: Наталия Леонидовна Шеремет; sheremet_n@mail.ru

Для ссылки: Шеремет НЛ, Елисеева ДД, Брюхов ВВ, Андреева НА, Жоржоладзе НВ, Мураховская ЮК, Калашникова АК, Захарова МН. Особенности клинического течения атипичных демиелинизирующих оптических невритов: серия клинических наблюдений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(Прил. 1):35–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-35-42

Clinical course features of atypical demyelinating optic neuritis: case series

Sheremet N.L.¹, Eliseeva D.D.², Bryukhov V.V.², Andreeva N.A.¹,
Zhorzholadze N.V.¹, Murakhovskaya Yu.K.¹, Kalashnikova A.K.³, Zakharova M.N.²

¹M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow; ²Research Center of Neurology, Moscow;

³Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹11A, B, Rossolimo St., Moscow 119021, Russia; ²80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ³11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Optic neuritis (ON) can often occur at the onset of a demyelinating autoimmune CNS disease or as one of its clinical manifestations. The introduction of novel laboratory techniques, technical advances in magnetic resonance imaging (MRI), electrophysiologic studies, and ocular imaging have significantly expanded the spectrum of autoimmune optic neuropathies. Identification of different forms of ON based on clinical and instrumental data can lead to early diagnosis of the underlying neurologic disorder. According to current guidelines, one can distinguish between typical ON, which are mainly associated with multiple sclerosis (MS), and atypical ON, which are the main clinical manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) and diseases associated with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies (MOGAD). In this paper, we present four clinical cases of atypical ON at the onset of NMOSD and MOGAD and illustrate the high diagnostic value of a multidisciplinary approach.

Keywords: optic neuritis; demyelination; multiple sclerosis; neuromyelitis optica spectrum disorder; myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease; optical coherence tomography; magnetic resonance imaging.

Contact: Nataliya Leonidovna Sheremet; sheremet_n@mail.ru

For reference: Sheremet NL, Eliseeva DD, Bryukhov VV, Andreeva NA, Zhorzholadze NV, Murakhovskaya YuK, Kalashnikova AK, Zakharova MN. Clinical course features of atypical demyelinating optic neuritis: case series. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(Suppl. 1):35–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-35-42

Оптический неврит (ОН) — частое проявление заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) как инфекционной, так и неинфекционной этиологии. Особого внимания заслуживают ОН, развивающиеся в рамках аутоиммунных воспалительных заболеваний ЦНС, в основе патогенеза которых лежит срыв аутоотолерантности к компонентам миелиновой оболочки аксонов нервных клеток или другим структурным глиальным белкам. В результате антигенной стимуляции образуются клоны аутореактивных лимфоцитов, способных продуцировать патогенные антитела, приводящие к первичной или вторичной дегенерации миелина. В течение двух последних десятилетий идентифицированы новые астроцитарные и олигодендроглиальные антигены-мишени и разработаны лабораторные методы, позволяющие выявлять специфические антитела к этим антигенам, что позволило выделить новые нозологические формы аутоиммунных воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС [1]. Достижения в области нейроиммунологии, нейрорадиологии, электрофизиологии и визуализации глаза значительно расширили спектр аутоиммунных невропатий зрительного нерва (ЗН) и в настоящее время могут использоваться для повышения диагностической чувствительности определения различных типов ОН. В связи с этим рекомендовано выделять типичные и атипичные ОН.

Типичные демиелинизирующие ОН могут быть идиопатическими или развиваться в рамках рассеянного склероза (РС) [2]. Основными признаками типичного ОН являются одностороннее поражение, вовлечение передних порций ЗН, протяженность поражения обычно не превышает $\frac{2}{3}$ длины ЗН, диск ЗН (ДЗН) в преобладающем числе случаев не изменен или наблюдается его незначительный отек. Пациенты с типичным ОН обычно предъявляют жалобы на ощущение параорбитальной или ретробульбарной боли, нарушение цветового зрения, снижение остроты зрения. Дефект зрительной функции в большинстве случаев имеет благоприятный прогноз и регрессирует частично или полностью в течение 1 мес. С наибольшей частотой типичный ОН дебютирует в когорте пациентов женского пола в возрасте около 30 лет [3].

Признаки атипичного ОН, который, по существу, является ОН любой другой этиологии, включают более широкие демографические характеристики пациентов. Дебют ОН может как приходиться на детский возраст, так и наблюдаться во всех возрастных группах с незначительным преобладанием в средневозрастной когорте. Также при атипичных ОН не наблюдается превалирования женского пола. Преобладают случаи безболезненного одновременно или последовательно развивающегося двустороннего поражения ЗН, которое в ряде случаев может вовлекать хиазму и зрительные тракты. Зрение может снижаться до отсутствия светоощущения, и потеря остроты зрения может прогрессировать в течение 2 нед, что часто ассоциируется с плохим прогнозом восстановления зрительной функции, даже при лечении глюкокортикоидами (ГК). Выявление при МРТ протяженного участка контрастного усиления, распространяющегося более чем на $\frac{1}{2}$ длины ЗН, усиление МР-сигнала от хиазмы и зрительного тракта, фиксация контрастного вещества (КВ) оболочками ЗН расцениваются как признаки атипичного ОН [4]. Картина атипичного ОН характерна для ОН в рамках нейровоспалительных заболеваний с известными серологическими маркерами, а именно: при AQP4-IgG (иммуноглобулины G к аквапорину 4; англ. aquaporin-4, AQP4)

серопозитивных вариантах ЗСОНМ и MOG-IgG-ассоциированного расстройства (МОГАР) с высоким титром сывороточных MOG-IgG (миелинолигодендроцитарный гликопротеин; англ. myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) [5].

Целью настоящей статьи является демонстрация клинических случаев атипичного ОН в дебюте демиелинизирующих заболеваний ЦНС. Здесь мы подчеркиваем роль мультидисциплинарной команды, включающей офтальмолога, невролога, врача лабораторной диагностики и нейрорадиолога, в выявлении основного этиологического фактора заболевания. Все пациенты из представленных клинических случаев наблюдались в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова» (НИИГБ им. М.М. Краснова) и в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (НЦН).

Клинический случай № 1

Пациент Ж., 52 лет, обратился на консультацию в НИИГБ с жалобами на низкое зрение обоими глазами. При осмотре: Vis (острота зрения, visus) правым глазом (oculus dexter, OD) — светоощущение с правильной светопроекцией; Vis левым глазом (oculus sinister, OS) — счет пальцев с расстояния 30 см в височной половине поля зрения. Реакция зрачков практически отсутствует. Офтальмоскопическая картина соответствует частичной атрофии ЗН. По данным оптической когерентной томографии (ОКТ) — выраженное снижение толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и комплекса ганглиозных клеток сетчатки.

Из анамнеза известно, что за 4 мес до обращения в НИИГБ произошло безболезненное снижение остроты зрения до полной потери зрения на оба глаза [Vis обоих глаз (oculus uterque, OU) = 0] в течение суток. В острый период заболевания в течение 10 дней проводились инстилляции ГК в конъюнктивальную полость и нейрометаболическая терапия. На фоне лечения отмечался частичный регресс зрительных нарушений. В связи с тем что пациент сообщил о факте приема алкоголя (100 мл водки) незадолго до развития зрительных нарушений, а также с учетом наличия коморбидных заболеваний (сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца) проводилась дифференциальная диагностика между токсической и ишемической этиологией ОН.

В НИИГБ с учетом особенностей течения ОН, а именно — полной утраты зрения в дебюте с последующим незначительным регрессом зрительного дефицита по гемиянопическому типу в височной половине поля зрения на OS, был заподозрен перенесенный атипичный двусторонний ОН.

При анализе в НЦН данных ранее проведенной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (рис. 1) отмечалось повышение интенсивности МР-сигнала в режиме T2-FLAIR от зрительного перекреста и обоих зрительных трактов на всем видимом их протяжении, не накапливающих КВ, а также отмечалась атрофия обоих ЗН. При МРТ шейного и грудного отделов спинного мозга интрамедуллярных изменений выявлено не было.

Проведена лабораторная диагностика методом непрямой реакции иммунофлюоресценции (РИФ) антигена AQP4 и получен положительный результат в виде выявления специфического свечения AQP4-IgG. Пациенту был установлен диагноз: ЗСОНМ, AQP4-IgG-серопозитивный вариант. Начата патогенетическая иммуносупрессивная терапия препаратом азатиоприн.

Клинический случай № 2

Пациентка Х., 27 лет, в сентябре 2021 г. обратилась в НИИГБ с жалобами на слепоту OD и резкое снижение зрения OS. $Vis\ OD = 0$, $Vis\ OS$ — светоощущение с правильной светопроекцией. Согласно предоставленной медицинской документации и со слов пациентки известно, что с июня 2014 г. диагностирована хроническая почечная недостаточность, терминальная стадия, корригируемая программным гемодиализом, на фоне хронического неverifiedированного гломерулонефрита. С 2016 г. установлен диагноз: миастения, глазная и бульбарные формы. В 2017 г. появились жалобы на боль в костях и суставах. При обследовании выявлено увеличение околощитовидных желез и повышение уровня паратормона. Диагностирован вторичный гиперпаратиреоз, в связи с чем в ноябре 2017 г. выполнена плановая субтотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией части левой верхней паращитовидной железы. С 2017 г. у пациентки выявлены вторичная артериальная гипертензия, дисметаболическая миокардиодистрофия и хронический вирусный гепатит С.

В апреле 2021 г. появились жалобы на полную потерю зрения OD в течение суток и болезненные ощущения в OD при движении. По месту жительства установлен диагноз: ретробульбарный неврит OD. Получала терапию пероральными ГК по схеме без положительного эффекта. Согласно заключению МРТ головного мозга от мая 2021 г. (снимки не предоставлены) в режиме FLAIR с подавлением сигнала от жировой ткани (fat saturated, FS) на аксиальных срезах определялось повышение МР-сигнала в проекции средней и задней третей ЗН справа. В мае 2021 г., через месяц после первого эпизода ОН, пациентка отметила безболезненное ухудшение поля зрения OS, была выявлена височная гемианопсия с сохранением остроты зрения ($Vis\ OS = 1,0$). В августе 2021 г. в течение 5 дней произошло безболезненное снижение зрения OS до полной слепоты. Госпитализирована, проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3 г. Спустя 2 нед после окончания терапии ГК отмечена положительная динамика в виде постепенного улучшения зрения OS. По прошествии 6 мес от дебюта зрительных нарушений пациентка была направлена на обследование в НЦН.

В сентябре 2021 г. получен повышенный титр AQP4-IgG $>1:160$ (норма $<1:10$) и установлен диагноз: ЗСОНМ, AQP4-IgG-серопозитивный вариант. Начата патогенетическая терапия моноклональным антителом к CD20 (ритуксимаб). При повторном обследовании в НИИГБ в ноябре 2021 г. выяв-

лено восстановление остроты зрения OS до $Vis = 1,0$, но с сохранением височной гемианопсии. Картина глазного дна и данные ОКТ OS демонстрировали признаки частичной атрофии ЗН, OD — полной атрофии ЗН. Изменения поля зрения OS по типу гемианопсии соответствовали поражению правого зрительного тракта, выявленному при МРТ (рис. 2). При МРТ головного мозга от января 2022 г. отмечаются изменения в обоих зрительных трактах в режиме T2-FLAIR с признаками деструкции правого зрительного тракта в режиме T1 до контрастного усиления. При анализе ЗН наблюдается накопление КВ интраорбитальной частью правого ЗН и частично — левым отделом зрительного перекреста, при этом правый ЗН атрофичен. Левый ЗН не изменен, не накапливает КВ. Очаговой патологии в веществе головного мозга не выявлено. При МРТ шейного и грудного отделов спинного мозга интрамедуллярных изменений не выявлено.

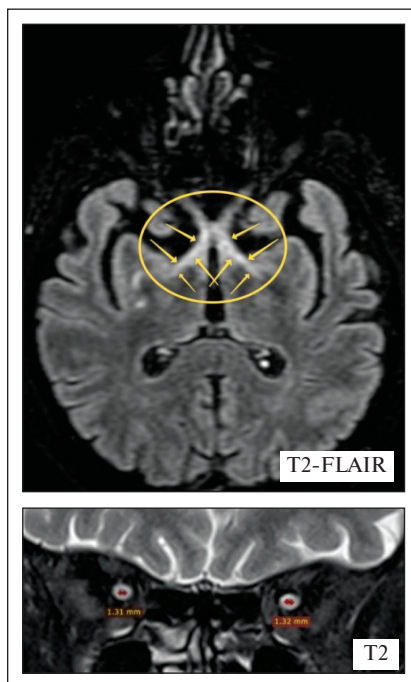


Рис. 1. МРТ головного мозга и ЗН пациента Ж. в режимах T2 и T2-FLAIR. Наблюдаются изменения повышенного МР-сигнала в режиме T2-FLAIR в аксиальной плоскости от зрительного перекреста (хиазмы) и зрительных трактов (желтые стрелки и овал). В режиме T2 в корональной плоскости отмечается уменьшение толщины (атрофия) обоих ЗН'

Fig. 1. MRI of the brain and optic nerves of patient Zh. in T2 and T2-FLAIR mode.

In the T2-FLAIR mode, changes in the increased MR signal are seen in the axial plane from the optic chiasm (chiasma) and optic tracts (yellow arrows and oval). In T2 mode, a decrease in thickness (atrophy) of both optic nerves is noted in the coronal plane

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Клинический случай № 3

Пациентка Л., 60 лет, в феврале 2022 г. обратилась в НИИГБ с жалобами на головную боль, ретробульбарную боль при движении OD и выраженное снижение остроты зрения OD до счета пальцев у лица. Первые симптомы заболевания появились в конце января 2022 г., через неделю после перенесенной новой коронавирусной инфекции, в виде ощущения распирания в правой глазнице и постепенной, в течение нескольких дней, потери центрального зрения OD.

Пациентке было проведено офтальмологическое обследование. Диагностирован ОН OD. Проводилась противовоспалительная и нейротрофическая терапия. В течение 2 нед улучшилась острота зрения ($Vis\ OD = 0,4$) и регрессировала боль за глазным яблоком.

Пациентка была направлена на консультацию в НЦН. В конце февраля 2022 г. выполнена МРТ головного мозга с прицельной визуализацией орбит, где выявлена асимметрия ЗН (правый максимальный поперечный размер — 5–6 мм, левый — 4 мм), наблюдалось повышение МР-сигнала от структуры правого ЗН на всем протяжении в режиме T2-FS. После введения КВ отмечалось его интенсивное гомогенное накопление правым ЗН на протяжении орбитального и интраканального отделов (до хиазмы). Других очагов демиелинизации в веществе головного мозга обнаружено не было.

Парное исследование цереброспинальной жидкости и сыворотки методом изоэлектрофокусирования не выявило интратекального синтеза олигоклональных IgG (1-й тип синтеза). Маркеров системных аутоиммунных

заболеваний и заболеваний инфекционного генеза не получено. Титр AQP4-IgG и MOG-IgG от февраля 2022 г. <1:10 (отрицательно). Пациентке установлен диагноз: ЗСОНМ, серонегативное по AQP4-IgG и MOG-IgG (правосторонний оптический неврит). Пациентка была госпитализирована, ей проведена пульс-терапия ГК в суммарной дозе 5 г с последующим переходом на пероральный прием преднизолона по схеме. На фоне терапии острота зрения ОД восстановилась (Vis OD = 1,0). С учетом полного и быстрого восстановления зрительной функции, отрицательных серологических маркеров ЗСОНМ и МОГАР, а также отсутствия очаговых изменений демиелинизирующего генеза в головном и спинном мозге, принято решение о динамическом наблюдении. Пероральный прием ГК пациентка прекратила в конце апреля 2022 г. В это же время выполнена повторная МРТ головного мозга, согласно которой

были выявлены МРТ-признаки изменений правого ЗН, соответствующие последствиям перенесенного воспалительного или демиелинизирующего процесса.

В сентябре 2022 г. — рецидив ОН ОД. При МРТ головного мозга отмечалось наличие очага в правом ЗН в режиме T2, частично накапливающего КВ в режиме T1. В левом ЗН изменений не выявлено (рис. 3). При проведении повторного анализа сыворотки методом РИФ выявлен повышенный титр MOG-IgG >1:10. Пациентка вновь госпитализирована в НЦН для проведения пульс-терапии ГК. На фоне лечения отмечен полный регресс зрительного дефицита. Установлен диагноз: МОГАР, обострение (фенотип — рецидивирующий ОН ОД). Пациентка продолжила прием пероральных ГК, и в октябре 2022 г. начата терапия препаратом моноклональных антител к CD20.

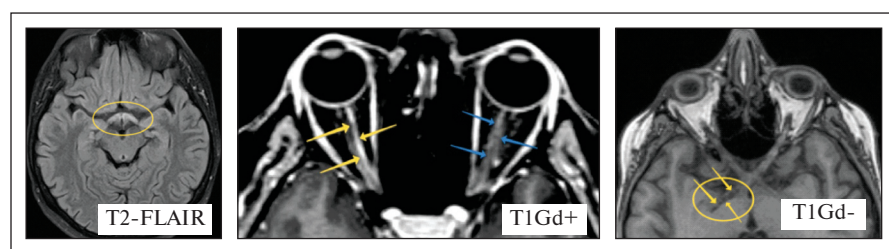


Рис. 2. МРТ головного мозга и ЗН пациентки X. в режимах T2-FLAIR и T1 до и после контрастного усиления от января 2022 г. В обоих зрительных трактах отмечаются изменения повышенного МР-сигнала в режиме T2-FLAIR в аксиальной плоскости (желтый овал), с участками сильно пониженного МР-сигнала в режиме T1 до контрастного усиления в правом зрительном тракте (желтые стрелки и овал). При МРТ ЗН наблюдается накопление КВ интраорбитальной частью правого ЗН в режиме T1 после контрастного усиления (желтые стрелки) по сравнению с левым ЗН (синие стрелки)

Fig. 2. MRI of the brain and optic nerve of patient X. in T2-FLAIR and T1 modes before and after contrast enhancement, January 2022. In both visual tracts, there are changes of the increased MR signal in T2-FLAIR mode in the axial plane (yellow oval), with areas of greatly reduced MR signal in T1 mode before contrast enhancement in the right optic tract (yellow arrows and oval). MRI of the optic nerve shows contrast accumulation in the intraorbital portion of the right optic nerve in T1 mode after contrast enhancement (yellow arrows) compared with the left optic nerve (blue arrows)

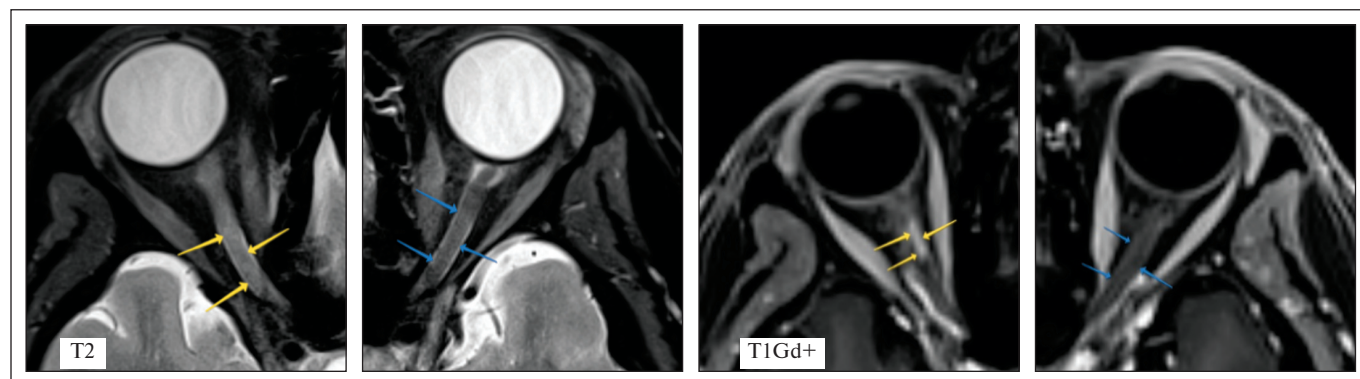


Рис. 3. МРТ ЗН пациентки Л. в режимах T2 и T1 после контрастного усиления. Отмечается наличие очага в правом ЗН в режиме T2 (желтые стрелки), частично накапливающего КВ в режиме T1 (желтые стрелки).

В левом ЗН изменений не выявлено (синие стрелки)

Fig. 3. MRI of the optic nerves of patient L. in T2 and T1 mode after contrast enhancement. In the T2 mode, a focus is seen in the right optic nerve in the T2 mode (yellow arrows), which partially accumulates contrast in the T1 mode (yellow arrows). No changes were detected in the left optic nerve (blue arrows)

Клинический случай № 4

Пациентка В., 31 года, в ноябре 2022 г. после перенесенной ОРВИ впервые отметила появление боли при движении, снижение зрения и сужение границ поля зрения ОД. Осмотрена офтальмологом, выявлены отек и ступецированность границ ДЗН, отек перипапиллярной сетчатки ОД. Выполнена МРТ головного мозга (ноябрь 2022 г.): отмечалось наличие диффузных изменений в обоих ЗН повышенного МР-сигнала в режиме T2-FLAIR, накапливающие КВ в режиме T1 (рис. 4, а); кроме того, определялись диффузные изменения в варолиевом мосту в виде повышенного МР-сигнала в режиме T2-FLAIR, не накапливающие КВ (рис. 4, б). Установлен диагноз: ОН ОД. Проводилась антибактериальная терапия и ретробульбарные инъекции ГК. На фоне терапии отмечено восстановление зрения до Vis OD = 0,8.

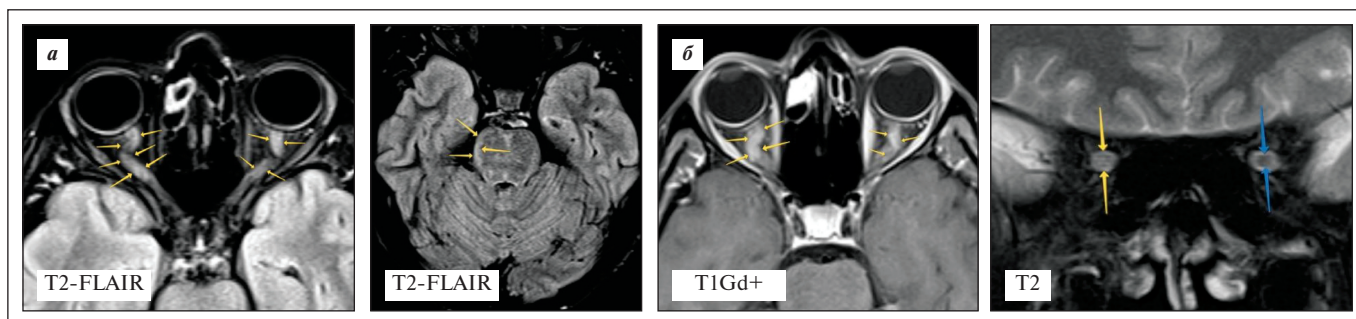


Рис. 4. Данные исследования пациентки В.

а — МРТ головного мозга от ноября 2022 г.: отмечается наличие диффузных изменений в обоих ЗН — повышенного МР-сигнала в режиме T2-FLAIR (желтые стрелки) в режиме T1 (желтые стрелки), ЗН накапливают КВ, и наличие диффузных изменений в варолиевом мосту — повышенного МР-сигнала в режиме T2-FLAIR (желтые стрелки), ЗН не накапливают КВ;
б — МРТ головного мозга от декабря 2022 г.: сохраняется наличие диффузных изменений в правом ЗН, повышенного МР-сигнала в режиме T2 (желтые стрелки), при этом накопление КВ в режиме T1 определяется в обоих ЗН (желтые стрелки)

Fig. 4. Examination data of patient В.

а — MRI of the brain taken in November 2022: presence of diffuse changes in both optic nerves is detected — increased MR signal in T2-FLAIR mode (yellow arrows) in T1 mode (yellow arrows), optic nerves accumulate contrast, and presence of diffuse changes in varoli bridge — increased MR signal in T2-FLAIR mode (yellow arrows), optic nerves do not accumulate contrast;
б — MRI of the brain from December 2022: persistence of diffuse changes in the right optic nerve of increased MR signal in T2-mode (yellow arrows), while accumulation of contrast agent in T1-mode is detected in both optic nerves (yellow arrows)

Повторные рецидивы ОН ОД зарегистрированы в декабре 2022 г. и январе 2023 г. с частичным восстановлением зрительных функций после терапии внутривенными ГК.

В декабре 2022 г. проведена повторная МРТ головного мозга, по данным которой выявлено наличие диффузных изменений в правом ЗН в виде повышенного МР-сигнала в режиме T2, при этом накопление КВ в режиме T1 определялось в обоих ЗН; обращало на себя внимание истончение правого ЗН (рис. 4, в). При МРТ шейного и верхнего грудного отделов спинного мозга интрамедуллярных изменений выявлено не было.

В январе 2023 г. пациентка госпитализирована в НЦН. Проведена РИФ MOG-IgG и получен резко положительный результат с титром >1:100. Парное исследование цереброспинальной жидкости и сыворотки методом изоэлектрофокусирования не выявило интратекального синтеза олигоклональных IgG (1-й тип синтеза). Маркеров системных аутоиммунных заболеваний и заболеваний инфекционного генеза не получено. Установлен диагноз: МОГАР (фенотип рецидивирующий двусторонний ОН). С целью предупреждения повторных обострений заболевания рекомендована патогенетическая анти-CD20-терапия.

В январе 2023 г., после купирования ОН, пациентка направлена на консультацию в НИИГБ. При осмотре выявлена достаточно высокая острота зрения обоих глаз ($Vis\ OD = 0,8$; $Vis\ OS = 1,0$), но отмечены признаки дисхроматопсии средней степени тяжести ОД, а также, по данным компьютерной периметрии, выраженные и умеренные изменения световой чувствительности ОД и ОС соответственно. ОКТ демонстрировала выраженное снижение толщины СНВС и комплекса ганглиозных клеток сетчатки ОУ. Несмотря на то что пациентка не предъявляла жалоб на изменение зрительной функции ОС, но с учетом морфофункциональных данных был поставлен диагноз: ОУ — частичная атрофия ЗН, ОД — исход рецидивирующего ОН, ОС — субклиническое течение ОН.

Обсуждение

Представленные клинические случаи демонстрируют атипичное течение ОН в дебюте демиелинизирующих заболеваний, ассоциированных со специфическими антителами к белкам ЦНС. В последнее десятилетие спектр аутоиммунных демиелинизирующих синдромов существенно расширился, в основном за счет появления новых иммунологических и биохимических маркеров. Совершенствование возможностей лабораторной диагностики, в частности непрямой РИФ, позволяет с высокой точностью выявлять антитела к антигенным компонентам ЦНС [6].

Первыми в начале 2000-х годов были выявлены AQP4-IgG у пациентов с клинической картиной оптикомиелита, проявляющегося одно- или двусторонним ОН и продольным распространенным поперечным миелитом, захватывающим более чем три позвоночных сегмента [7]. Выявленные AQP4-IgG направлены против белка AQP4, который является белком водного канала, экспрессируется в периваскулярной зоне на астроцитарных ножках и активно участвует в функционировании гематоэнцефалического барьера. Открытие AQP4 в качестве целевого антигена однозначно подтвердило существование оптиконевромиелита как отдельной нозологической единицы, отличной от РС [8, 9]. С течением времени методом РИФ AQP4-IgG были выделены у пациентов не только с оптико-спинальным фенотипом, но и с другими локализациями демиелинизирующего поражения головного мозга, диэнцефальной области, *area postrema* или ствола мозга. Позже был введен термин «ЗСОНМ», который объединил как серопозитивные, так и серонегативные по AQP4-IgG формы заболевания с типичной клинико-радиологической картиной. Поражение миелина происходит в местах высокой экспрессии белка AQP4 (ЗН, спинномозговой канал и участки ЦНС, тесно прилегающие к эпендимальной выстилке) [7, 10, 11]. Однако диагностическая неопределенность в случае отрицательных серологических ре-

зультатов способствовала поиску других иммунологических маркеров демиелинизирующих синдромов ЦНС [12–15].

В 2017 г. были доказаны патогенные свойства сывороточных MOG-IgG. MOG является минорным белком миелиновой оболочки, локализуется на самой внешней ее поверхности и в результате своего расположения является легкодоступной мишенью для аутоантител [16]. Как было показано, MOG-IgG выявляются более чем в 50% случаев педиатрического острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ) [17]. Во взрослой популяции повышенные титры MOG-IgG определяются с наибольшей частотой при рецидивирующих ОН, миелитах различной протяженности, энцефаломиелитах, стволовых энцефалитах и любых их сочетаниях, реже встречаются ОРЭМ-подобные фенотипы и корковые энцефалиты. Следует отметить, что высокие титры MOG-IgG выявляются более чем у 40% пациентов с ЗСОНМ с серонегативным статусом по AQP4-IgG [18]. В связи с этим первоначально МОГАР рассматривались как один из фенотипов ЗСОНМ. В первую очередь это было обусловлено совпадением клинических проявлений, особенно во взрослой когорте больных. Однако на основании данных гистологических исследований, определенных клинических и рентгенологических паттернов показано, что МОГАР имеют существенные отличительные особенности как от ЗСОНМ, так и от РС [19].

В первых трех случаях мы наблюдаем поражение только ЗН, хиазмы и зрительных трактов (клинические случаи № 1 и 2) без вовлечения других отделов ЦНС. Подобные клинические фенотипы ЗСОНМ и МОГАР принято обозначать как AQP4-ОН и MOG-ОН. Несмотря на то что фенотипы с изолированным поражением ЗН в рамках ЗСОНМ и МОГАР встречаются достаточно часто, своевременная диагностика последних может быть весьма затруднительна [20]. В ряде случаев заболевания диагностируются только после повторных обострений, в виде как ОН, так и вовлечения головного и/или спинного мозга, что, особенно при ЗСОНМ, может привести к тяжелой инвалидизации пациента. В приведенных клинических случаях до направления пациента на тестирование на AQP4-IgG и MOG-IgG потребовалось от 4 до 10 мес, и некоторые из пациентов испытали повторные атаки заболевания. Следует отметить, что повышение осведомленности офтальмологов в отношении клинической картины и диагностики ЗСОНМ и МОГАР является одной из первостепенных задач. Своевременное направление пациента на МРТ и назначение тестирования на AQP4-IgG и MOG-IgG может существенно ускорить постановку диагноза. Несмотря на то что клинические фенотипы ЗСОНМ и МОГАР во взрослой когорте пациентов представлены в основном оптико-спинальным фенотипом и симптомы дебюта заболеваний могут быть достаточно похожи, тем не менее можно выделить целый ряд отличий, которые объясняются иммунной атакой на различные антигенные мишени ЦНС [21, 22].

Особенностью течения AQP4-ОН (клинические случаи № 1 и 2) является двустороннее одновременное или быстрое последовательное снижение остроты зрения с отсутствием или плохим восстановлением зрительной функции, в том числе и на фоне терапии ГК. Нередко наблюдается стероидорефрактерность, в связи с чем возникает необходимость в проведении высокообъемного плаз-

мафереза или плазмасорбции. Следует отметить, что даже первое обострение ЗСОНМ может привести к крайне выраженному зрительному дефициту, в отличие от MOG-ОН [23–25].

MOG-ОН, описанный в клинических случаях № 3 и 4, имел рецидивирующее течение, что согласуется с данными международных исследований других когорт пациентов с МОГАР [26, 27]. Кроме того, при МОГАР отмечается стероидозависимость, проявляющаяся развитием обострений в течение 1–2 мес или быстрее после окончания внутривенной пульс-терапии ГК или на фоне снижения дозы пероральных ГК ниже 15–25 мг/сут. В связи с этим рекомендуется длительная (не менее 6 мес) поддерживающая терапия ГК [28]. Следует обратить внимание, что на фоне или после проведения терапии ГК сывороточные MOG-IgG могут не определяться, соответственно, целесообразно проводить РИФ до применения ГК.

При заболеваниях, вовлекающих ЦНС, «золотым стандартом» диагностики является МРТ, позволяющая не только визуализировать все отделы переднего зрительного пути (ЗН, хиазму, зрительные тракты), но и обнаружить изменения в веществе головного и/или спинного мозга, которые могут явиться основополагающими для постановки диагноза. Особенности МРТ при MOG-ОН являются одностороннее или двустороннее протяженное (более $\frac{1}{2}$ длины ЗН), вовлечение передних сегментов ЗН с признаками контрастного усиления в пораженной области ЗН (клинические примеры № 3 и 4). Кроме этого, патогномоничными признаками MOG-ОН могут являться усиление МР-сигнала на изображениях в постконтрастных режимах в ретроокулярной орбитальной жировой ткани и в области оболочки ЗН, указывающее на периневрит [29, 30].

Заслуживает внимания клинический случай № 4, который демонстрирует поражение правого и левого ЗН, при этом пациентка предъявляла жалобы на изменение зрительных функций только со стороны OD. В свою очередь выявлялись МР-признаки вовлечения левого ЗН, изменения показателей периметрии и снижение толщины СНВС и слоя ганглиозных клеток сетчатки на ОКТ, что свидетельствует о субклиническом течении ОН OS. Ранее ряд авторов сообщали о высоких показателях остроты зрения в группе детей с MOG-ОН, несмотря на выраженную нейроксональную атрофию сетчатки по данным ОКТ [31]. Остается открытым вопрос корреляционной зависимости зрительных функций и МР-изменений в структуре ЗН при МОГАР.

МРТ орбит при AQP4-ОН также демонстрирует продольные протяженные поражения ЗН. Высокоспецифичным является вовлечение хиазмы и зрительных трактов (клинические случаи № 1 и 2) [32–35].

Интерес представляет клинический случай № 2 (пациентка Х., 27 лет), в котором наблюдается сочетание ЗСОНМ с другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный гломерулонефрит и миастения). Причем развитие миастении считается достаточно редким в этом контексте. Таким образом, следует прицельно уточнять анамнез пациента на предмет других симптомов аутоиммунных расстройств, что, в сочетании с симптомами ОН, должно навести на размышления об исключении AQP4-IgG-ассоциированных синдромов [36, 37].

Заключение

Представленные клинические случаи являются частными примерами дебюта демиелинизирующего заболевания ЦНС с симптомов ОН. Острый ОН следует расценивать как неотложную ситуацию, требующую оперативного обследования для выявления основной этиологии заболевания. Распознавание клинических признаков, отличающих типичный ОН при РС от атипичного ОН при ЗСОНМ

и МОГАР, имеет большое прогностическое значение. Пролонгация срока постановки диагноза и назначение неверной схемы терапии могут послужить причиной значимого остаточного зрительного дефицита после первого ОН, а также способствовать дальнейшим обострениям демиелинизирующего заболевания ЦНС в виде рецидивирующих ОН или поражения других участков ЦНС, приводя уже к стойкой неврологической инвалидизации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bennett J, Costello F, Chen J, et al. Optic neuritis and autoimmune optic neuropathies: advances in diagnosis and treatment. *Lancet Neurol*. 2023 Jan;22(1):89-100. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00187-9
- Jenkins TM, Toosy AT. Optic neuritis: the eye as a window to the brain. *Curr Opin Neurol*. 2017 Feb;30(1):61-6. doi: 10.1097/WCO.0000000000000414
- Gaier ED, Boudreaux K, Rizzo JF 3rd, et al. Atypical Optic Neuritis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Dec;15(12):76. doi: 10.1007/s11910-015-0598-1
- McGinley P, Goldschmidt, C, Rae-Grant A. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*. 2021 Feb 23;325(8):765-79. doi: 10.1001/jama.2020.26858
- Zhang Y, Qiu W, Guan H, et al. Antibody-Mediated Autoimmune Diseases of the CNS: Challenges and Approaches to Diagnosis and Management. *Front Neurol*. 2022 Mar 2;13:844155. doi: 10.3389/fneur.2022.844155
- Foo R, Yau C, Singhal S, et al. Optic Neuritis in the Era of NMOSD and MOGAD: A Survey of Practice Patterns in Singapore. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2022 Mar-Apr 01;11(2):184-95. doi: 10.1097/APO.0000000000000513
- Lennon V, Wingerchuk D, Kryzer T, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004 Dec 11-17;364(9451):2106-12. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X
- Lennon V, Kryzer T, Pittock S, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005;202:473-7. doi: 10.1084/jem.20050304
- Häusser-Kinzel S, Weber M. The Role of B Cells and Antibodies in Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica, and Related Disorders. *Front Immunol*. 2019 Feb 8;10:201. doi: 10.3389/fimmu.2019.00201
- Jacob A, McKeon I, Nakashima, D, et al. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug;84(8):922-30. doi: 10.1136/jnnp-2012-302310
- Wingerchuk D, Banwell B, Bennett J, et al. International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729
- Hamid S, Whittam D, Mutch K, et al. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol*. 2017 Oct;264(10):2088-94. doi: 10.1007/s00415-017-8596-7
- Flanagan B. Neuromyelitis optica spectrum disorder and other non-multiple sclerosis central nervous system inflammatory diseases. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2019;25:815-44. doi: 10.1212/CON.0000000000000742
- Pröbstel A, Rudolf G, Dornmair K, et al. Anti-MOG antibodies are present in a subgroup of patients with a neuromyelitis optica phenotype. *J Neuroinflammation*. 2015;12:46. doi: 10.1186/s12974-015-0256-1
- Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014 Feb 11;82(6):474-81. doi: 10.1212/WNL.000000000000101. Epub 2014 Jan 10.
- Peschl P, Schanda K, Zeka B, et al. Human antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein can cause complement-dependent demyelination. *J Neuroinflammation*. 2017 Oct 25;14(1):208. doi: 10.1186/s12974-017-0984-5
- Waters P, Fadda G, Woodhall M, et al. Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Serial Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Analyses and Outcomes in Children With Demyelinating Syndromes. *JAMA Neurol*. 2020 Jan 1;77(1):82-93. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2940
- Jarius S, Metz I, König F, et al. Screening for MOG-IgG and 27 other anti-glial and anti-neuronal autoantibodies in 'pattern II multiple sclerosis' and brain biopsy findings in a MOG-IgG-positive case. *Mult Scler*. 2016 Oct;22(12):1541-9. doi: 10.1177/1352458515622986
- Sechi E, Cacciaguerra L, Chen J, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis, and Management. *Front Neurol*. 2022 Jun 17;13:885218. doi: 10.3389/fneur.2022.885218
- Wildemann B, Horstmann S, Korpel-Kuhnke M, et al. Aquaporin-4- und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-assoziierte Optikusneuritis: Diagnose und Therapie [Aquaporin-4 and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Optic Neuritis: Diagnosis and Treatment]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2020 Nov;237(11):1290-305. doi: 10.1055/a-1219-7907 (In Germ.).]
- Tanaka S, Hashimoto B, Izaki S, et al. Clinical and immunological differences between MOG associated disease and anti AQP4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders: Blood-brain barrier breakdown and peripheral plasmablasts. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jun;41:102005. doi: 10.1016/j.msard.2020.102005
- Akaishi T, Takahashi T, Mitsu T, et al. Difference in the Source of Anti-AQP4-IgG and Anti-MOG-IgG Antibodies in CSF in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurology*. 2021 Jul 6;97(1):e1-e12. doi: 10.1212/WNL.00000000000012175
- Beck R, Cleary P, Backlund J, et al. The course of visual recovery after optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology*. 1994 Nov;101(11):1771-8. doi: 10.1016/s0161-6420(94)31103-1
- Llufriu S, Castillo J, Blanco Y, et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. *Neurology*. 2009 Sep 22;73(12):949-53. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b879be
- Roesner S, Appel R, Gbadamosi J, et al. Treatment of steroid-unresponsive optic neuritis with plasma exchange. *Acta Neurol Scand*. 2012 Aug;126(2):103-8. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01612.x. Epub 2011 Nov 2.
- Banwell B, Bennett J, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol*. 2023 Mar;22(3):268-82. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00431-8
- Jurynczyk M, Messina S, Woodhall R, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain*. 2017 Dec 1;140(12):3128-38. doi: 10.1093/brain/awx276. Erratum in: *Brain*. 2018 Apr 1;141(4):e31.
- Kurane K, Monden Y, Tanaka D, et al. MOG-Ab titer-guided approach for steroid tapering to prevent relapse in children with mog antibody-associated adeno diseases: A case report. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Oct;45:102320. doi: 10.1016/j.msard.2020.102320

29. Deneve M, Biotti D, Patsoura S, et al. MRI features of demyelinating disease associated with anti-MOG antibodies in adults. *J Neuroradiol.* 2019 Sep;46(5):312-8. doi: 10.1016/j.neurad.2019.06.001. Epub 2019 Jun 20.
30. Salama S, Khan M, Shanchei A, et al. MRI differences between MOG antibody disease and AQP4 NMOSD. *Mult Scler.* 2020 Dec;26(14):1854-65. doi: 10.1177/1352458519893093. Epub 2020 Jan 15.
31. Havla J, Pakeerathan T, Schwake C, et al. Age-dependent favorable visual recovery despite significant retinal atrophy in pediatric MOGAD: how much retina do you really need to see well? *J Neuroinflammation.* 2021 May 29;18(1):121. doi: 10.1186/s12974-021-02160-9
32. Dutra B, da Rocha A, Nunes R, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosis. *Radiographics.* 2018 Jan-Feb;38(1):169-93. doi: 10.1148/rg.2018170141
33. Carandini T, Sacchi L, Bovis F, et al. Distinct patterns of MRI lesions in MOG antibody disease and AQP4 NMOSD: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Sep;54:103118. doi: 10.1016/j.msard.2021.103118
34. Filippatou A, Mukharesh L, Saidha S, et al. AQP4-IgG and MOG-IgG Related Optic Neuritis-Prevalence, Optical Coherence Tomography Findings, and Visual Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020 Oct 8;11:540156. doi: 10.3389/fneur.2020.540156
35. Sotirchos E, Filippatou A, Fitzgerald K, et al. Aquaporin-4 IgG seropositivity is associated with worse visual outcomes after optic neuritis than MOG-IgG seropositivity and multiple sclerosis, independent of macular ganglion cell layer thinning. *Mult Scler.* 2020 Oct;26(11):1360-71. doi: 10.1177/1352458519864928
36. Akaishi T, Takahashi T, Fujihara K, et al. Impact of comorbid Sjögren syndrome in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol.* 2021 May;268(5):1938-44. doi: 10.1007/s00415-020-10377-6
37. Wang X, Shi Z, Zhao Z, et al. The causal relationship between neuromyelitis optica spectrum disorder and other autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2022 Sep29;13:959469. doi: 10.3389/fimmu.2022.959469

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.04.2023/21.06.2023/23.06.2023

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.

Шеремет Н.Л. <https://orcid.org/0000-0003-4597-4987>

Елисеева Д.Д. <https://orcid.org/0000-0003-2173-927X>

Брюхов В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1645-6526>

Андреева Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-7329-5725>

Жоржоладзе Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-1771-300X>

Мураховская Ю.К. <https://orcid.org/0000-0002-1251-6405>

Калашникова А.К. <https://orcid.org/0000-0002-2229-384X>

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

Вопросы контроля активности и безопасности при длительном наблюдении после применения кладрибина при рассеянном склерозе

Кукушкина А.Д.^{1,2}, Бойко А.Н.^{1,2}

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Рассеянный склероз (РС) является хроническим заболеванием, в основе патогенеза которого лежат аутоиммунно-нейровоспалительные и нейродегенеративные компоненты. Целью терапии РС является снижение риска обострений и прогрессирования заболевания. В последние годы возможности терапии значительно расширились с учетом появления большего количества высокоэффективных препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), а также в связи с разработкой нового направления — терапии иммунной реконституции (ТИР). ТИР имеет ряд преимуществ, среди которых короткие курсы при долгосрочном воздействии на иммунные механизмы. Таблетки кладрибина представляют собой селективную, высокоэффективную пероральную форму ТИР для пациентов с РС с обострениями, которая нацелена на лимфоциты, но при этом сохраняет клетки врожденного иммунитета. С учетом увеличения количества пациентов, получающих терапию кладрибином, возникает все больше вопросов о дальнейшей тактике ведения таких больных, особенно в случаях сохранения активности заболевания несмотря на проводимую патогенетическую терапию. В этом обзоре мы публикуем результаты консенсусных мнений международных экспертов по анализу длительного опыта применения кладрибина.

Ключевые слова: кладрибин; рассеянный склероз; терапия иммунной реконституции; длительные наблюдения.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Кукушкина АД, Бойко АН. Вопросы контроля активности и безопасности при длительном наблюдении после применения кладрибина при рассеянном склерозе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(Прил. 1):43–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-43-48

Prolonged observation after the use of cladribine in multiple sclerosis: efficacy and safety

Kukushkina A.D.^{1,2}, Boyko A.N.^{1,2}

¹Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow;

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

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

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease whose pathogenesis is based on autoimmune neuroinflammatory and neurodegenerative components. The goal of therapy of MS is to reduce the risk of exacerbations and progression of the disease. In recent years, treatment options have expanded significantly with the advent of a greater number of highly effective drugs that alter the course of MS (disease-modifying therapies, DMTs) and in the context of the development of a new direction — immune reconstitution therapy (IRT). IRT has a number of advantages, including short treatment courses with long-term effects on immune mechanisms. Cladribine tablets are a selective, highly effective oral form of IRT for MS patients with exacerbations that targets lymphocytes while preserving innate immune cells. Given the increasing number of patients receiving cladribine therapy, questions are increasingly being raised about further tactics for managing these patients, particularly in cases of persistent disease activity despite ongoing pathogenetic therapy. In this review, we publish the results of the consensus opinion of international experts on the analysis of long-term experience with cladribine.

Keywords: cladribine; multiple sclerosis; immune reconstitution therapy; long-term observations.

Contact: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Kukushkina AD, Boyko AN. Prolonged observation after the use of cladribine in multiple sclerosis: efficacy and safety. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(Suppl. 1):43–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-43-48

Принимая во внимание неуклонный рост распространенности рассеянного склероза (РС) в последние годы во всем мире, а также молодой трудоспособный возраст пациентов [1], своевременное назначение эффективной патогенетической терапии становится важным вопросом в тактике ведения больных с целью получения конт-

роля над заболеванием. Для снижения прогрессирования заболевания необходимо максимально раннее назначение препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС). Однако далеко не во всех случаях удается достичь отсутствия активности и прогрессирования заболевания — так называемых критериев NEDA-3 (no evidence of disease activity,

или НДАЗ — «нет данных за активность заболевания») [2], которые используются во всем мире для оценки эффективности ПИТРС. В таких случаях необходим своевременный перевод пациентов с целью усиления терапии и восстановления контроля над патологией [3]. Однако на выбор препарата у каждого конкретного пациента влияют многие факторы. Безусловно, в первую очередь это коморбидная патология, которая может ограничивать применение того или иного препарата. Другой важный фактор — способ приема и режим дозирования, который должен быть сопоставим с образом жизни пациента с целью формирования максимальной приверженности терапии. И наконец, последний немаловажный аспект касается пациенток с РС, которые обладают репродуктивным потенциалом и имеют планы на деторождение в ближайшем будущем.

Механизм действия кладрибина в таблетках и его влияние на лимфоциты

Кладрибин в таблетках на сегодняшний день является первым и единственным пероральным препаратом, действующим по принципу селективной иммунной реконституции (терапии иммунорекогнституции — ТИР) и применяемым для лечения РС с обострениями. По своей химической структуре он является хлорсодержащим пуриновым производным (2-хлор-2-дезоксиаденозин), обладающим резистентностью к дезаминированию. После встраивания в клетки-мишени он превращается в активный метаболит (2-хлор-2-дезоксиаденозин-трифосфат), который подавляет иммунные процессы за счет избирательного угнетения активности лимфоцитов. В покоящихся клетках препарат вызывает разрывы одноцепочечной ДНК, которые приводят к апоптозу, тогда как в делящихся клетках кладрибин вызывает цитотоксичность, нарушая синтез ДНК [4]. При этом препарат избирательно действует на активированные Т- и В-клетки.

Стоит отметить, что максимальное истощение количества лимфоцитов достигается в среднем через 2 мес после применения первого курса, а также после второго курса, но уже с менее выраженным снижением. Быстрее всего истощается пул В-лимфоцитов (уменьшение на 90%), по сравнению с Т-клетками (уменьшение на 50%) [5]. Восстановление первых происходит достаточно медленно — в среднем в течение 12 мес [6]. Это, в свою очередь, не приводит к гиперпролиферации CD19⁺-клеток и превышению ими исходного уровня, а соответственно отсутствует потенциальный риск развития вторичной аутоиммунной патологии, который наблюдается при применении другого препарата ТИР — алемтузумаба — внутривенно [7]. Уникальной особенностью действия препарата является преимущественное влияние на уровень В-клеток иммунологической памяти (CD27⁺-клеток), уровень которых не восстанавливается даже через год после курса [8].

Важно отметить, что во время лечения абсолютное количество Т-клеток поддерживается на уровне, обеспечивающем общую иммунную компетентность Т-клеток [6], что в свою очередь может объяснить, почему при применении таблеток кладрибина не повышен риск развития оппортунистических инфекций. Среднее количество NK-клеток незначительно снижается, оставаясь в пределах нормы.

С учетом пополняемости знаний о патогенезе РС, на сегодняшний день известно, что помимо Т-клеточного звена в патогенезе РС также принимают участие и В-клетки, которые поддерживают активное воспаление не только на периферии, но и в центральной нервной системе (ЦНС) за счет формирования эктопических фолликулов в менингеальных оболочках и роста клон В-клеток иммунологической памяти [9]. Кладрибин значительно снижает содержание этих клеток, а также уровни провоспалительных цитокинов, хемокинов сыворотки крови и спинномозговой жидкости, экспрессию молекул адгезии и миграцию мононуклеарных клеток [10–14], а также обладает способностью проникать в ЦНС и достигать концентрации в спинномозговой жидкости до 25% от его содержания в плазме [15–17], что повышает вероятность снижения количества лимфоцитов в ЦНС [18, 19]. Помимо этого, непосредственно в ЦНС кладрибин уменьшает провоспалительную активность микроглии, снижая уровень экспрессии антигенов этими клетками [20].

Оценка долгосрочной эффективности терапии кладрибином

Результатом ТИР является долгосрочный ответ на лечение. Терапия кладрибином состоит из двух циклов лечения (каждый курс состоит из 2 нед в течение двух последовательных месяцев на 1-м и 2-м году). Доза подбирается с учетом массы тела, таким образом, чтобы кумулятивная доза составляла 3,5 мг/кг в течение 2 лет (т. е. 1,75 мг/кг в год). После завершения двух циклов дальнейшее лечение таблетками кладрибина в течение 3-го и 4-го года терапии обычно не рекомендуется [21]. Однако, поскольку растет число пациентов, которые начали курс препарата более чем 4 года назад (с момента получения в 2017 г. европейского разрешения на продажу препарата), актуален вопрос о дальнейшей тактике ведения таких пациентов.

В исследовании CLARITY [22] показано снижение среднегодовой частоты обострений на 58% в общей популяции пациентов и на 67% у пациентов с высокой активностью заболевания (≥ 2 обострений за прошедший год или ≥ 1 обострения за прошедший год и ≥ 1 очагов Gd⁺ или ≥ 9 гиперинтенсивных очагов в режиме T2 по данным магнитно-резонансной томографии — МРТ). Также оценивался показатель подтвержденного прогрессирования инвалидизации в течение 6 мес (confirmed disability progression, CDP), который был снижен на 47 и 82% соответственно для каждой из подгрупп. По данным МРТ-исследования отмечено уменьшение числа контраст-позитивных очагов на 86% и новых очаговых поражений в T2-режиме на 73%. Таким образом, у 47% пациентов в течение 2 лет выполнялись критерии NEDA-3.

В расширенном исследовании CLARITY Extension среди тех, кто получал в течение 3-го и 4-го года плацебо, обострений не было в течение как минимум 4 лет после начала лечения таблетками кладрибина (в 75% случаев). При этом достижение критериев NEDA-3 наблюдалось у 46% пациентов в течение последующих 3 и 4 лет. Согласно недавней оценке долгосрочных данных CLARITY и CLARITY Extension, 75% пациентов имели стабильные или улучшенные показатели по Расширенной шкале ста-

туса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) на 5-м году по сравнению с исходным уровнем [23]. Тем не менее во время или после основного периода лечения у части пациентов в исследовании CLARITY Extension отмечены обострения (24,4%) и/или прогрессирование инвалидизации (27,6%) [23]. Кроме того, в исследовании CLARITY Extension в группе получавших дополнительную кумулятивную дозу кладрибина на 3-м и 4-м году (всего 7 мг) наблюдалось больше пациентов без активных контраст-позитивных очагов в режиме T1 (Gd+-очаги) по данным динамического МРТ-исследования.

Стратегия принятия решений в случае возвращения активности заболевания

Контроль за активностью заболевания необходимо проводить от момента начала терапии, а также в течение нескольких следующих лет после приема последнего курса. При выявлении активности целесообразно рассмотрение вопроса о проведении дополнительного цикла терапии кладрибином или же смене его на другой высокоэффективный ПИТРС с соблюдением сроков перехода [24], необходимых для репопуляции уровня лимфоцитов после проведенного курса ТИР (рекомендуемый срок — 6 мес, однако в случае восстановления активности заболевания сроки ожидания могут быть сокращены) [25]. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение вопроса о смене терапии, чтобы предоставить доказательства для рекомендаций относительно того, какой высокоэффективный ПИТРС лучше всего подходит после кладрибина. Предварительные данные реального исследования CLASSIC-MS не выявили проблем ни с безопасностью, ни с эффективностью при переходе на другие ПИТРС [26].

Также в процессе принятия решения необходимо учитывать факторы, влияющие на терапевтические опции: время, прошедшее с момента приема последней дозы кладрибина, тяжесть обострения, активность заболевания в сравнении с исходной активностью (до начала терапии кладрибином) [27]. Немаловажным фактором является предшествующая кладрибину патогенетическая терапия [28]. Особенно это касается пациентов, которые до момента перехода на ТИР получали терапию модуляторами сфингозин-1-фосфатных рецепторов. Так, по результатам неинтервенционного когортного исследования в Финляндии установлено, что пациенты, которые получали до приема кладрибина терапию финголимодом, имели более ранние обострения [29], что, по всей видимости, связано с постепенным выходом лимфоцитов из лимфатических узлов и восстановлением их уровня в крови. Также, согласно консенсусному мнению, не рекомендуется переходить на таблетки кладрибина у высокоактивных пациентов, у которых наблюдаются нежелательные явления (НЯ), связанные с терапией моноклональными антителами, в связи с вероятным недостаточным контролем активности заболевания.

В связи с тем что у части пациентов имеет место сохранение активности заболевания, несмотря на проведенную высокоэффективную терапию, в настоящее время опубликован Консенсус относительно применения кладрибина в случае выявления активности заболевания [25,

30, 31]. Определены критерии выявления активности заболевания:

- ≥ 1 обострения;
- увеличение балла по шкале EDSS в течение 3 мес (подтвержденное прогрессирование инвалидизации — ППИ-3) на 1 балл и более при исходном уровне до 4 баллов включительно или на 0,5 балла и более при исходном уровне EDSS $>4,5$;
- появление двух и более очагов в T2-режиме или одного и более очага Gd+ в T1-режиме в течение 1 года после контрольного МРТ.

Кроме того, предложены дополнительные вспомогательные методы, которые помогут выявить неоптимальный ответ в отношении контроля активности заболевания — ухудшение когнитивных функций по данным Теста символично-цифрового кодирования (Symbol Digital Modality Test, SDMT), усиление утомляемости (по Модифицированной шкале утомляемости; Modified Fatigue Impact Scale, MFIS) или ухудшение качества жизни пациентов в соответствии с различными опросниками, используемыми для оценки качества жизни (SF-36, MSQoL-54, MusiQoL) [30]. Также отмечено, что высокой значимостью обладает выявление ухудшения состояния пациента с помощью дополнительных цифровых тестов, таких как дистанционный непрерывный мониторинг способности ходить с помощью цифровых приложений (например, приложения Floodlight Proof-of-Concept), которые продемонстрировали надежность тестирования и значительную корреляцию между тестовыми функциями приложения и стандартными клиническими показателями, а также результатами МРТ [32].

Ниже представлены возможные стратегии принятия решений на основании мнения экспертных групп [25, 30, 31, 33].

Активность РС на 1-м году терапии. Выявление активности на 1-м году терапии не является веской причиной для изменения терапевтической концепции, так как пациент не прошел полный рекомендованный курс. Необходимо тщательное наблюдение. При этом важно учитывать выраженность обострения, а также принимаемую ранее терапию ПИТРС. Если активность выше, чем до начала приема кладрибина, рекомендована смена терапии на другой высокоэффективный ПИТРС. Если активность заболевания связана с развитием ребаунд-эффекта или отмечается ближе к концу 1-го года терапии, эксперты рекомендуют проведение второго курса.

Активность на 2-м году терапии. Выявление активности на 2-м году терапии указывает на субоптимальный ответ и необходимость смены терапии. Однако в случае, если активность заболевания возникает почти через год после второго курса (22–24 мес) или менее выражена, чем в предыдущий год, и при этом число лимфоцитов $\geq 0,8 \cdot 10^9/\text{л}$, необходимы оценка соотношения польза/риск и проведение дополнительного, третьего курса лечения кладрибином.

Активность на 3-м или 4-м году. При выявлении умеренной активности на 3-м (24–36 мес) или 4-м (36–48 мес) году терапии эксперты все чаще рекомендуют проведение дополнительного, третьего курса терапии кладрибином с соблюдением тех же условий безопасности, что и при проведении второго курса. В случае выраженной активности

РС рекомендовано рассмотрение вопроса о переводе на другой высокоэффективный ПИТРС.

Активность на 5-м году терапии. Пациентам с продолжительным ответом на терапию (более 4 лет) при возникновении активности на 5-м году или позднее можно назначить дополнительный курс кладрибина.

Оптимальный ответ на терапию. В случаях, когда пациент получил полный курс кладрибина (2 года) и остается стабильным (нет признаков активности на 5-м году терапии или позднее), рекомендуется тщательный мониторинг за его состоянием — проведение МРТ-исследования каждые 6–12 мес, оценка клинических показателей, в том числе усталости, качества жизни, функций мочевого пузыря и когнитивных функций [33].

Безопасность терапии кладрибином

Кладрибин обладает хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности. Согласно вышеупомянутым исследованиям, частота НЯ в группе пациентов, принимавших кладрибин, была сопоставима с таковой в группе плацебо, за исключением лимфопении [34].

В исследовании CLARITY Extension у большинства пациентов наблюдалась лимфопения 3-й степени, которая затем восстанавливалась до лимфопении 0–1-й степени к концу этого исследования (к концу 4-го года). При приеме более высоких кумулятивных доз процент пациентов с лимфопенией 3-й степени увеличивался вместе со временем до восстановления числа лимфоцитов. Также было показано, что у пациентов, получавших таблетки кладрибина 3,5 мг/кг в исследованиях CLARITY и CLARITY Extension, не было случаев лимфопении 4-й степени в конце любого года лечения. Кроме того, состояние более чем 85% пациентов восстановилось до лимфопении 0–1-й степени к концу каждого года лечения.

Взаимосвязь между степенью лимфопении и возникновением инфекций не проводился. В группе, которая получала наивысшую кумулятивную дозу (8,75 мг/кг), частота инфекций, вызванных опоясывающим герпесом, была самой высокой — 4,8%. Тем не менее частота опоясывающего герпеса была выше в период лечения, когда имела место лимфопения 3-й или 4-й степени, в сравнении со временем, когда у пациентов ее не было. Основываясь на этих данных, эксперты рекомендуют проводить тщательный скрининг на выявление активного инфекционного процесса до начала терапии кладрибином (в том числе на туберкулез, ВИЧ, гепатиты, сифилис) с последующим его купированием. Пациенты должны находиться под наблюдением и, при необходимости, быть переведены на другой ПИТРС с меньшим риском развития лимфопении.

С целью минимизации риска заражения во время лечения предлагают следовать национальному календарю прививок, в том числе с введением некоторых специфических вакцин, которые в этот календарь не входят [35]. Это важно еще и потому, что при старте иммуносупрессивной терапии проведение вакцинации живыми и полуживыми вакцинами противопоказано [36].

Учитывая механизм действия кладрибина, в исследовании тщательно оценивали риск малигнизации. На сегод-

няшний день убедительно доказано, что риск развития злокачественных новообразований после полного курса кладрибина не превышает популяционный не только на короткий период после приема терапии, но и при продолжительном наблюдении [37, 38]. Несмотря на это, в случае выявления активного злокачественного новообразования экспертами рекомендовано воздержаться от приема терапии кладрибином до момента удаления/купирования острого состояния [31, 38].

Если женщина планирует беременность, то это можно начинать через 6 мес после второго курса кладрибина, т. е. полного курса терапии. При соблюдении такого режима, по данным исследования, проведенного в Германии, сообщалось о 39 беременностях (на момент публикации статьи родилось 27 детей), отмечен как хороший исход беременностей, так и эффективный контроль над РС и во время беременности, и в послеродовой период, причем за каждый период было зарегистрировано только одно обострение [39].

Заключение

В последние годы произошло значительное расширение спектра патогенетической терапии ПИТРС, в том числе внедрение в клиническую практику нового препарата иммунной реконституции. Лечение таблетированным препаратом кладрибин является высокоэффективной терапией, которая имеет благоприятный профиль безопасности, а также достаточно понятный план управления рисками. Также, с учетом приема всего двух курсов, у пациенток, обладающих репродуктивным потенциалом и отсутствием активности заболевания, появляется окно для планирования беременности. Удобный режим дозирования и длительность действия препарата делают его хорошим вариантом для пациентов с проблемами приверженности, с другими сопутствующими заболеваниями, а также для пациентов, у которых постоянная иммуносупрессия нежелательна по соображениям безопасности. Предлагаемый алгоритм ведения пациентов учитывает различные сценарии ответа и направлен на предоставление рекомендаций на индивидуальном уровне для каждого пациента. Дополнительные курсы кладрибина переносятся хорошо, однако на сегодняшний день данных реальной клинической практики недостаточно, чтобы говорить об их безопасности. Также нет опасений относительно риска развития злокачественных новообразований и инфекций в долгосрочной перспективе у пациентов, получавших высокую дозу или дополнительные курсы препарата, по данным клинических исследований, тем не менее данных из реальной клинической практики в настоящее время еще недостаточно.

Все это способствует лучшему пониманию профилей пациентов-кандидатов, переключения между лекарствами (на кладрибин и с него) и стратегий мониторинга ответа, что в свою очередь в совокупности может привести к длительному прекращению активности заболевания и предотвращению прогрессирования заболевания у большего числа пациентов. Результаты, полученные при среднем сроке наблюдения 10,9 года после продления срока действия исследования CLARITY Extension, свидетельствуют о стойкой долгосрочной пользе таблеток кладрибина для улучшения мобильности и снижения инвалидизации [40].

1. Mapping multiple sclerosis around the world key epidemiology findings Atlas of MS. 3rd ed. The Multiple Sclerosis International Federation (MSIF); 2020.
2. Nixon R, Bergvall N, Tomic D, et al. No evidence of disease activity: indirect comparisons of oral therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Adv Ther.* 2014 Nov;31(11):1134-54. doi: 10.1007/s12325-014-0167-z. Epub 2014 Nov 21.
3. Hyun JW, Kim SH, Jeong IH, et al. Utility of the rio score and modified rio score in korean patients with multiple sclerosis. *PLoS One.* 2015 May 26;10(5):e0129243. doi: 10.1371/journal.pone.0129243
4. Sigal DS, Miller HJ, Schram ED, Saven A. Beyond hairy cell: the activity of cladribine in other hematologic malignancies. *Blood.* 2010 Oct 21;116(16):2884-96. doi: 10.1182/blood-2010-02-246140. Epub 2010 Jul 15.
5. Comi G, Cook S, Giovannoni G, et al. Effect of cladribine tablets on lymphocyte reduction and repopulation dynamics in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Apr;29:168-74. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.038. Epub 2019 Jan 24.
6. Stuve O, Soelberg Soerensen P, Leist T, et al. Effects of cladribine tablets on lymphocyte subsets in patients with multiple sclerosis: an extended analysis of surface markers. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019 Jun 18;12:1756286419854986. doi: 10.1177/1756286419854986
7. Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, et al. Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017 Jun 5;4(4):e360. doi: 10.1212/NXI.0000000000000360
8. Wiendl H, Schmierer K, Hodgkinson S, et al. MAGNIFY-MS Study Group. Specific Patterns of Immune Cell Dynamics May Explain the Early Onset and Prolonged Efficacy of Cladribine Tablets: A MAGNIFY-MS Substudy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022 Nov 21;10(1):e200048. doi: 10.1212/NXI.0000000000000048
9. Von Büdingen HC, Kuo TC, Sirota M, et al. B cell exchange across the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *J Clin Invest.* 2012 Dec;122(12):4533-43. doi: 10.1172/JCI63842. Epub 2012 Nov 19.
10. Beutler E. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). *Lancet.* 1992 Oct 17;340(8825):952-6. doi: 10.1016/0140-6736(92)92826-2
11. Bartosik-Psujek H, Belniak E, Mitosek-Szewczyk K, et al. Interleukin-8 and RANTES levels in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RR-MS) treated with cladribine. *Acta Neurol Scand.* 2004 Jun;109(6):390-2. doi: 10.1111/j.1600-0404.2004.00259.x
12. Kopadze T, Döbert M, Leussink VI, et al. Cladribine impedes *in vitro* migration of mononuclear cells: a possible implication for treating multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2009 Mar;16(3):409-12. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02433.x
13. Laugel B, Borlat F, Galibert L, et al. Cladribine inhibits cytokine secretion by T cells independently of deoxycytidine kinase activity. *J Neuroimmunol.* 2011 Dec 15;240-241:52-7. doi: 10.1016/j.jneuroim.2011.09.010. Epub 2011 Oct 26.
14. Effect of cladribine treatment on β -2 microglobulin and soluble intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in patients with multiple sclerosis. Request PDF. Available from: https://www.researchgate.net/publication/11794367_Effect_of_cladribine_treatment_on_b-2_microglobulin_and_soluble_intercellular_adhesion_molecule_1_ICAM-1_in_patients_with_multiple_sclerosis (accessed 09.04.2023).
15. Jacobs BM, Ammoscato F, Giovannoni G, et al. Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018 Dec;89(12):1266-71. doi: 10.1136/jnnp-2017-317411. Epub 2018 Jul 10.
16. Hermann R, Karlsson MO, Novakovic AM, et al. The Clinical Pharmacology of Cladribine Tablets for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. *Clin Pharmacokinet.* 2019 Mar;58(3):283-97. doi: 10.1007/s40262-018-0695-9. Erratum in: *Clin Pharmacokinet.* 2018 Aug 1.
17. Biernacki T, Sandi D, Bencsik K, Vecsei L. Medicinal Chemistry of Multiple Sclerosis: Focus on Cladribine. *Mini Rev Med Chem.* 2020;20(4):269-85. doi: 10.2174/1389557519666191015201755
18. Baker D, Pryce G, Herrod SS, Schmierer K. Potential mechanisms of action related to the efficacy and safety of cladribine. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 May;30:176-86. doi: 10.1016/j.msard.2019.02.018. Epub 2019 Feb 14.
19. Ruggieri M, Gargano CD, Ferretta A, et al. Effect of Cladribine on Neuronal Apoptosis: New Insight of *In Vitro* Study in Multiple Sclerosis Therapy. *Brain Sci.* 2020 Aug 13;10(8):548. doi: 10.3390/brainsci10080548
20. Aybar F, Julia Perez M, Silvina Marcora M, et al. 2-Chlorodeoxyadenosine (Cladribine) preferentially inhibits the biological activity of microglial cells. *Int Immunopharmacol.* 2022 Apr;105:108571. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108571. Epub 2022 Jan 29.
21. Mavenclad. European Medicines Agency. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mavenclad> (accessed 09.04.2023).
22. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al.; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 Feb 4;362(5):416-26. doi: 10.1056/NEJMoa0902533. Epub 2010 Jan 20.
23. Giovannoni G, Comi G, Rammohan K, et al. Long-Term Disease Stability Assessed by the Expanded Disability Status Scale in Patients Treated with Cladribine Tablets 3.5 mg/kg for Relapsing Multiple Sclerosis: An Exploratory Post Hoc Analysis of the CLARITY and CLARITY Extension Studies. *Adv Ther.* 2021 Sep;38(9):4975-85. doi: 10.1007/s12325-021-01865-w. Epub 2021 Aug 9.
24. Тотолян НА, Алифиров ВМ, Бахтиярова КЗ и др. Рекомендации по переключению пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом с других препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на кладрибин в таблетках. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(5):138-45. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-138-145
- [Totolyan NA, Alifirova VM, Bakhtiyarova KZ, et al. Recommendations for switching patients with highly active multiple sclerosis from other disease-modifying drugs for multiple sclerosis to cladribine tablets. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):138-45. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-138-145 (In Russ.)].
25. Meuth SG, Bayas A, Kallmann B, et al. Long-term management of multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother.* 2020 Nov;21(16):1965-9. doi: 10.1080/14656566.2020.1792885. Epub 2020 Jul 13.
26. Giovannoni G, Aydemir A, Verdun Di Cantogno E, Leist T. CLASSIC-MS: Long-term Efficacy and Real-World Treatment Patterns for Patients with Relapsing Multiple Sclerosis who Received Cladribine Tablets in Phase III Parent Trials (1919). *Neurology.* 2021;96(15 Suppl).
27. Giovannoni G, Leist T, Aydemir A, Verdun Di Cantogno E. Long-Term Efficacy for Patients Receiving Cladribine Tablets in CLARITY/CLARITY Extension: Primary Results from 9–15 Years of Follow-Up in the CLASSIC-MS Study. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;59:103633. doi: 10.1016/j.msard.2022.103633
28. Pfeuffer S, Rolfes L, Hackert J, et al. Effectiveness and safety of cladribine in MS: Real-world experience from two tertiary centres. *Mult Scler.* 2022 Feb;28(2):257-68. doi: 10.1177/13524585211012227. Epub 2021 May 12.
29. Rauma I, Viitala M, Kuusisto H, et al. Finnish multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets: a nationwide registry study. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 May;61:103755. doi: 10.1016/j.msard.2022.103755. Epub 2022 Mar 19.

30. Meuth SG, Bayas A, Kallmann B, et al. Long-term management of multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets beyond year 4. *Expert Opin Pharmacother*. 2022 Sep;23(13):1503-10. doi: 10.1080/14656566.2022.2106783. Epub 2022 Aug 5.
31. Meca-Lallana V, Garcia Dominguez JM, Lopez Ruiz R, et al. Expert-Agreed Practical Recommendations on the Use of Cladribine. *Neurol Ther*. 2022 Dec;11(4):1475-88. doi: 10.1007/s40120-022-00394-0. Epub 2022 Sep 6.
32. Montalban X, Graves J, Midaglia L, et al. A smartphone sensor-based digital outcome assessment of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2022 Apr;28(4):654-64. doi: 10.1177/13524585211028561. Epub 2021 Jul 14.
33. Oreja-Guevara C, Brownlee W, Celius EG, et al. Expert opinion on the long-term use of cladribine tablets for multiple sclerosis: Systematic literature review of real-world evidence. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Jan;69:104459. doi: 10.1016/j.msard.2022.104459. Epub 2022 Dec 8.
34. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018 Oct;24(12):1594-604. doi: 10.1177/1352458517727603. Epub 2017 Sep 5.
35. Otero-Romero S, Rodriguez-Garcia J, Vilella A, et al; en nombre del Grupo de enfermedades desmielizantes de la SEN. Recommendations for vaccination in patients with multiple sclerosis who are eligible for immunosuppressive therapies: Spanish consensus statement. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Jan-Feb;36(1):50-60. doi: 10.1016/j.nrl.2020.02.006. Epub 2020 Jun 17.
36. Waubant E, Giovannoni G, Hawkes C, Levy M. Vaccines and disease-modifying treatments. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Nov;26:A1-A2. doi: 10.1016/j.msard.2018.10.017. Epub 2018 Oct 24.
37. Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Oct 1;2(6):e158. doi: 10.1212/NXI.0000000000000158
38. Cook S, Leist T, Comi G, et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Apr;29:157-67. doi: 10.1016/j.msard.2018.11.021. Epub 2018 Nov 20.
39. Dost-Kovalsky K, Thiel S, Ciplea AI, et al. Cladribine and pregnancy in women with multiple sclerosis: The first cohort study. *Mult Scler*. 2023 Mar;29(3):461-5. doi: 10.1177/13524585221131486. Epub 2022 Oct 22.
40. Giovannoni G, Boyko A, Correale J, et al. Long-term follow-up of patients with relapsing multiple sclerosis from the CLARITY/CLARITY Extension cohort of CLASSIC-MS: An ambispective study. *Mult Scler*. 2023 May;29(6):719-30. doi: 10.1177/13524585231161494. Epub 2023 Apr 3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.03.2023/16.06.2023/19.06.2023

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.

Кукушкина А.Д. <https://orcid.org/0000-0001-9964-8103>

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

Заболевания спектра оптиконевромиелита: от патогенеза к таргетной терапии

Зайцева П.А.^{1,2}, Бойко А.Н.^{1,2}

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

В обзоре представлены основные патогенетические механизмы развития заболеваний спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), связанные с появлением аутоантител к аквапорино-4 (APQ4-IgG): повреждение астроцитов, включая комплементзависимую и комплементнезависимую цитотоксичность, с последующим повреждением олигодендроцитов, аксонов и демиелинизацией. На основе этих данных обсуждаются два основных направления патогенетического лечения ЗСОНМ: лечение обострений и предупреждение последующих рецидивов. В последние годы активно развивается второе направление, в России зарегистрированы два препарата моноклональных антител, имеющих в качестве основного показания лечение пациентов с ЗСОНМ и антителами к APQ4-IgG: екулизумаб и сатрализумаб. Остальные препараты пока назначаются в необходимых случаях по решению врачебных комиссий.

Ключевые слова: оптиконевромиелит; заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ); лечение; екулизумаб; сатрализумаб.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Зайцева ПА, Бойко АН. Заболевания спектра оптиконевромиелита: от патогенеза к таргетной терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(Прил. 1):49–57. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-49-57

Neuromyelitis optic spectrum disorders (NMOSD): from pathogenesis to targeted therapy

Zaitseva P.A.^{1,2}, Boyko A.N.^{1,2}

¹Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow;

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

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

In the review, we present the main pathogenetic mechanisms of the development of neuromyelitis optic spectrum disorders (NMOSD) associated with the appearance of anti-aquaporin-4 (APQ4-IgG) autoantibodies: damage to astrocytes, including complement-dependent and complement-independent cytotoxicity, with subsequent damage to oligodendrocytes, axons, and demyelination. Based on these data, the main directions of pathogenetic treatment of NMOSD are discussed, which has two main directions: treatment of exacerbations and prevention of relapses. In recent years, the second direction has been actively developing, and two drugs of monoclonal antibodies have been approved in Russia, which have as their main indication the treatment of patients with NMOSD and antibodies to APQ4-IgG: eculizumab and satralizumab. The remaining drugs are still prescribed in necessary cases by decision of medical commissions.

Keywords: neuromyelitis optica; neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD); treatment; eculizumab; satralizumab.

Contact: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Zaitseva PA, Boyko AN. Neuromyelitis optic spectrum disorders (NMOSD): from pathogenesis to targeted therapy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(Suppl. 1):49–57. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-49-57

Оптиконевромиелит (ОНМ, болезнь Девика) — хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), связанное преимущественно с поражением астроцитов, приводящим к вторичной демиелинизации и нейродегенерации [1]. ОНМ долгое время считался тяжелым вариантом рассеянного склероза. Открытие в 2004 г. антител к аквапорино-4 (APQ4-IgG), мишенью которых является белок мембраны водных каналов аквапорино-4 (AQP4), кардинально изменило понимание патогенеза ОНМ [2]. После того как были описаны различные формы заболевания, был введен термин «заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ)» [3].

Основные патогенетические механизмы повреждения астроцитов

Аутоиммунитет к AQP4

AQP4 является наиболее широко представленным водным каналом в головном, спинном мозге и зрительных нервах [4]. В головном мозге AQP4 локализуется в мембранах ножек астроцитов, которые вместе с капиллярами формируют гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), а также в мембранах эпендимальных клеток [5]. После открытия AQP4-IgG были проведены гистологические исследования, которые показали, что у пациентов с ЗСОНМ наблюдалась значительная потеря AQP4, которая в ряде случаев сопровож-

ждалась утратой астроцитов [6]. Обнаруженные при этом гиалинизированные стенки сосудов с отложениями иммуноглобулинов и продуктов активации комплемента в характерном васкулоцентрическом ободке и розеточном узоре совместно с потерей AQP4 не наблюдались при рассеянном склерозе [6, 7].

Считается, что циркулирующий AQP4-IgG приводит к нейровоспалению, когда получает доступ к ЦНС: 1) при нарушении ГЭБ, например, провоспалительными цитокинами во время инфекций, при васкулитах и васкулопатиях или 2) в области *area postrema* ствола мозга, где отсутствует интактный ГЭБ [8–10]. Связывание AQP4-IgG с AQP4 астроцитов приводит к острому нейровоспалению и таким патологическим состояниям ЦНС, как астроцитопатия, потеря астроцитов в результате комплементзависимой и антителозависимой клеточной цитотоксичности, нарушение ГЭБ, повреждение олигодендроцитов, демиелинизация и нейродегенерация [6, 8]. В отличие от рассеянного склероза, демиелинизация, которая наблюдается при ЗСОНМ, является вторичным событием и возникает как следствие первичного повреждения астроцитов.

У пациентов с ЗСОНМ был описан широкий спектр патологий; это позволяет предположить, что патогенез данного состояния включает сложные и множественные механизмы повреждения тканей, включая как комплементзависимые, так и комплементнезависимые [11].

Комплементзависимые механизмы повреждения астроцитов

AQP4-IgG преимущественно относятся к подклассу IgG1, которые активируют систему комплемента [10]. Активация системы комплемента опосредует образование мембраноатакующего комплекса, который приводит к формированию пор на клеточной мембране астроцитов (комплементзависимая цитотоксичность), а также способствует синтезу C3a- и C5a-компонентов комплемента. Эти факторы усиливают нейровоспаление через свои хемотаксические эффекты [6, 8, 12].

AQP4 существует в клеточной мембране в виде гомо- или гетеротетрамеров. Наиболее распространенными изоформами AQP4 в ЦНС являются M1 и M23, их относительная концентрация может вносить изменения в клиническую картину ЗСОНМ и влиять на степень тяжести заболевания. Обе изоформы имеют идентичные остатки внеклеточного домена, но M1-AQP4 содержит дополнительные 22 аминокислоты на цитоплазматическом N-конце. При повышенном содержании изоформы M23 в результате агрегации тетрамеров и сборки на клеточной мембране образуются ортогональные сборки (массивы) частиц (orthogonal array of particles, OAP), которые представляют собой структуры в мембранах различных клеток, первоначально обнаруженные с помощью метода замораживания-фрактурирования [10]. Изоформа M1 не может собираться с образованием OAP. Считается, что активация комплемента после связывания AQP4-IgG с AQP4 требует супермолекулярной кластеризации AQP4 в OAP [13, 14]. Хотя AQP4 также экспрессируется в клетках других органов, их поражение встречается редко. Это может быть объяснено различными уровнями экспрессии изоформ M1 и M23 [8, 15], а также регуляторных белков в разных органах и системах [8, 16].

Комплементнезависимые механизмы повреждения астроцитов

Патофизиологические механизмы, которые не связаны с системой комплемента, особенно важны для формирования ранних изменений при ЗСОНМ [17]. Предполагается, что потеря астроцитов при ЗСОНМ является результатом антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), которая преимущественно реализуется через активацию микроглии и макрофагов. Активированные клетки начинают экспрессировать Fc-рецепторы, которые связываются с Fc-частью AQP4-IgG [18]. Это запускает высвобождение цитотоксичных соединений и дальнейший фагоцитоз астроцитов. Комплементнезависимая астроцитопатия и нейровоспаление могут привести к дальнейшему разрушению ГЭБ [19], что облегчает поступление AQP4-IgG и компонентов комплемента в ЦНС и ведет к усилению нейровоспаления и некрозу ЦНС через активацию комплемента [20].

Другие механизмы повреждения астроцитов

Другим механизмом AQP4-IgG-индуцированной потери астроцитов предположительно является эксцитотоксичность глутамата [8, 21–23]. AQP4 физиологически связан с переносчиком глутамата EAAT2 на астроцитарной мембране. Переносчик возбуждающих аминокислот 2 (excitatory amino acid transporter 2, EAAT2), также известный как член 2 семейства переносчиков растворенных веществ 1 и переносчик глутамата 1 (GLT1), представляет собой белок, который у человека кодируется геном *SLC1A2*. При культивировании астроцитов, которые подвергались воздействию сыворотки крови пациента с ЗСОНМ без компонентов комплемента, регистрировался эндоцитоз AQP4 с сопутствующей потерей EAAT2 и снижением обратного захвата глутамата [24]. В культивируемых астроцитах и олигодендроцитах, подвергшихся воздействию IgG от AQP4-IgG-серопозитивных пациентов, активность астроцитарной глутаминсинтазы снижалась параллельно с прогрессирующим накоплением глутамата в культуральной среде и повреждением олигодендроцитов [25]. Повреждение и потеря олигодендроцитов могут способствовать демиелинизации, наблюдаемой при ЗСОНМ [26].

Инфекционные заболевания могут спровоцировать разрушение ГЭБ через повышение уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов [20], за которым следует поступление AQP4-IgG и развитие острого состояния. Провоспалительные цитокины включают интерлейкин 1β (ИЛ1β), ИЛ6 и фактор некроза опухоли α; из них ИЛ6 имеет наибольшее значение при ЗСОНМ, поскольку он способствует выживанию плазмобластов периферической крови и их секреции AQP4-IgG у AQP4-IgG-серопозитивных пациентов [27]. Кроме того, были обнаружены аутоантитела к GRP78 (glucose-regulated protein 78 – шаперону из группы белков теплового шока, heat shock protein, HSP), которые повреждают ГЭБ и повышают его проницаемость за счет усиления синтеза фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и снижения синтеза белков плотных контактов, таких как клаудин 5 [28–30]. Эти аутоантитела также могут играть важную роль в развитии острых состояний ЗСОНМ.

Роль В-клеток в AQP4-IgG-положительном ЗСОНМ

Несмотря на то что механизмы, запускающие выработку AQP4-IgG при ЗСОНМ, недостаточно изучены, доказано, что роль В-клеток является одной из ведущих. Для выработки высокоаффинного AQP4-IgG необходимо, чтобы В-клетки памяти дифференцировались в плазмобласты и зрелые плазмциты — клетки, синтезирующие антитела [31]. Существуют две контрольные точки развития В-клеток — центральная в костном мозге и периферическая во вторичных лимфоидных органах. В какой из контрольных точек происходит потеря иммунной толерантности к AQP4 при AQP4-IgG-положительном ЗСОНМ, достоверно не известно, но в результате исследований были выявлены дефекты как на этапе развития В-клеток в костном мозге, так и на периферии [32]. Поскольку препараты, представляющие собой моноклональные антитела к поверхностному антигену В-клеток CD20, эффективны у пациентов с ЗСОНМ без значительного снижения титров AQP4-IgG в сыворотке крови, В-клетки, вероятно, вносят вклад в патофизиологию ЗСОНМ также посредством других механизмов, включая презентацию антигена для активации Т-клеток и секрецию провоспалительных цитокинов [31].

Роль Т-клеток и их взаимодействия с В-клетками в патогенезе AQP4-IgG-положительного ЗСОНМ

AQP4-IgG принадлежит к подклассу IgG1, и для развития и созревания аффинности им необходима помощь Т-клеток [8, 9]. Предполагают, что аутореактивные В-клетки захватывают AQP4, связывая его с В-клеточным рецептором (В-cell ресептор, BCR), перерабатывают, а затем презентуют антиген Т-клеткам в зародышевых центрах вторичных лимфоидных органов. Эти активированные Т-клетки развиваются в AQP4 аутореактивные CD4⁺ фолликулярные Т-хелперы, которые имеют решающее значение для дифференцировки, соматической гипермутации, созревания В-клеток в аутореактивные В-клетки памяти (В_{mem}), плазмобласты и плазматические клетки [33]. Несколько подтипов циркулирующих Т-клеток, включая Т1, Т2 и Т17, как и Т-регуляторные лимфоциты (Т_{рег}), были идентифицированы в периферической крови пациентов с ЗСОНМ [26]. Клетки Т2 и Т17 поддерживают дифференцировку В-клеток, а Т_{рег} ингибируют ее. У нелеченых пациентов с ЗСОНМ наблюдается увеличение уровня Т17 и снижение — Т_{рег}; их соотношение восстанавливается после применения анти-В-клеточной терапии [34].

Роль микроглии в повреждении астроцитов при ЗСОНМ

Взаимодействие астроцитов и микроглии лежит в основе патогенеза ЗСОНМ. При этом выделяют несколько стадий [35]:

1. AQP4-IgG связывается с белком водного канала AQP4 в концевых ножках астроцитов и индуцирует интернализацию белка AQP4.
2. Интернализация AQP4 активирует астроциты, которые затем увеличивают экспрессию C3-компонента комплемента, вызывая хемотаксис микроглии.
3. Активированная микроглия взаимодействует с астроцитами и высвобождает C1q, что может вызвать повреждение нейронов. Дополнительные механизмы патогенеза ЗСОНМ включают зависимую от комплемента цитотоксичность и очаговое воспаление, индуцированное инфильтрацией макрофагов.

Современное понимание этапности развития очага ЗСОНМ

В настоящее время выделяют несколько стадий в развитии очага при ЗСОНМ [36]:

1. Антитело AQP4-IgG связывается с AQP4 на ножках отростков астроцитов, активирует комплемент и вызывает отложение мембраноатакующих комплексов.
2. Дисбаланс между Т_{рег} и Т17 способствует усилению аутоиммунной реакции и повышению продукции патогенных антител В-клетками.
3. Провоспалительные цитокины привлекают нейтрофилы и эозинофилы в периваскулярные пространства; нейтрофилы дегранулируют, вызывая гибель астроцитов. Потеря астроцитов приводит к гибели олигодендроцитов.
4. Это вызывает дегенерацию аксонов и гибель нейронов. Инфильтрирующие макрофаги фагоцитируют клеточный и миелиновый дебрис.
5. Хронические очаги характеризуются тяжелым некрозом тканей и обширной инфильтрацией макрофагами; AQP4-положительные реактивные астроциты концентрируются вокруг поражения.

Основные методы патогенетического лечения ЗСОНМ

Быстрое и эффективное лечение имеет огромное значение для улучшения качества жизни пациентов с ЗСОНМ. Лечение включает в себя два этапа: купирование обострений и длительную иммуносупрессивную терапию во время ремиссии, предупреждающую развитие обострений.

Лечение обострений

На сегодняшний день для лечения обострений ЗСОНМ наиболее часто используют внутривенное введение пульс-доз глюкокортикоидов (ГК; метилпреднизолона), плазмаферез, реже — внутривенное введение иммуноглобулинов и иммуноадсорбцию.

Пульс-терапия внутривенными ГК традиционно используется в качестве первой линии лечения обострений ЗСОНМ. Механизмы их действия включают: 1) ингибирование продукции провоспалительных цитокинов; 2) подавление экспрессии молекул клеточной адгезии и рецепторов; 3) усиление секреции противовоспалительных цитокинов; 4) снижение и модуляцию активности Т-клеток путем индукции апоптоза Т-клеток и вызывания экспансии клеток-супрессоров миелоидного происхождения; 5) уменьшение отека и восстановление целостности гематоэнцефалического барьера путем подавления матриксных металлопротеиназ; 6) подавление выработки оксида азота миелоидными клетками [37]. Побочные эффекты включают гипертензию, гипергликемию, эйфорию, аритмию, пептическую язву, остеопороз и аваскулярный некроз головки бедренной кости. Доказано, что пульс-терапия может улучшить остроту зрения и сохранить толщину слоя нервных волокон сетчатки при неврите зрительного нерва, связанном с ЗСОНМ, а задержка в лечении связана с неблагоприятными исходами [38, 39].

Плазмаферез улучшает состояние пациентов с тяжелыми обострениями воспалительных демиелинизирующих

расстройств ЦНС, у которых не наблюдалась положительная динамика при стандартном лечении высокими дозами вводимых внутривенно ГК [40]. Возможные механизмы плазмафереза включают: 1) удаление аутоантител и провоспалительных факторов (цитокинов, хемокинов, циркулирующих иммунных комплексов и др.); 2) регуляцию пролиферации лимфоцитов и их функции [41]. Потенциальные побочные эффекты плазмафереза включают инфекции, артериальную гипотензию, коагулопатии и нарушения электролитного баланса, а также осложнения, связанные с катетеризацией [26]. Плазмаферез следует начинать как можно раньше у пациентов, у которых наблюдается недостаточное улучшение после пульс-терапии ГК; одновременное применение пульс-терапии метилпреднизолоном и плазмаферез может рассматриваться в качестве начального лечения при тяжелых атаках ЗСОНМ [42–48].

Иммуноадсорбция является альтернативой плазмаферезу, когда этот метод противопоказан или недоступен [49]. Во время иммуноадсорбции фракция плазмы отделяется и затем пропускается через устройство, где в качестве абсорбера используется триптофан или белок А. Этот процесс обеспечивает быстрое удаление иммуноглобулинов и компонентов комплемента, в то время как альбумин и факторы свертывания крови сохраняются [50]. Было показано, что плазмаферез и иммуноадсорбция одинаково эффективны при обострениях ЗСОНМ, но также сообщается, что эффективность иммуноадсорбции ниже [42, 44].

Внутривенное введение иммуноглобулинов (ВВИГ) в высоких дозах иногда рассматривается в качестве варианта дополнительного лечения тяжелых обострений ЗСОНМ, особенно у пациентов с противопоказаниями к пульс-терапии и плазмаферезу. Потенциальные механизмы его действия включают: 1) блокаду клеточных рецепторов; 2) нейтрализацию цитокинов, компонентов комплемента и аутоантител; 3) модуляцию функций иммунных эффекторных клеток [51]. Комбинация высоких доз ГК и ВВИГ превосходит изолированное применение высоких доз ГК у пациентов с тяжелыми обострениями ЗСОНМ [52]. Необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы подтвердить эффективность ВВИГ в комплексной терапии обострений ЗСОНМ.

Предупреждение обострений при ЗСОНМ

На протяжении последних лет превентивная терапия включала лекарственные средства, назначаемые «вне инструкции по медицинскому применению» (англ. off-label), такие как ритуксимаб (РТМ), азатиоприн (АЗА), микофенолата мофетил (ММФ), тоцилизумаб (ТЦЗ). Крупных многоцентровых рандомизированных исследований, которые обеспечили бы высокий уровень доказательной базы для этих препаратов, не проводилось. В настоящее время опубликованы данные крупных многоцентровых рандомизированных исследований, по результатам которых в 2019–2020 гг. в мире для лечения пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG зарегистрированы и одобрены препараты, предупреждающие развитие обострений ЗСОНМ: екулизумаб [53], сатрализумаб [54, 55], инебилизумаб [56]. В России по вышеуказанному показанию имеют регистрацию екулизумаб (Элизария®) и сатрализумаб (Энспринг®).

Традиционные методы иммуносупрессии: ГК, АЗА, ММФ, метотрексат, циклоспорин А, такролимус, митоксантрон

Были получены данные о снижении частоты обострений на фоне длительной терапии преднизолоном [57]. В то же время недостаточный эффект и широкий спектр распространенных нежелательных явлений (гипертензия, сахарный диабет, остеопороз, синдром Кушинга и повышенный риск инфицирования) существенно ограничивает применение таких курсов [26].

АЗА — аналог 6-меркаптопурина, подавляет пролиферацию и активацию лимфоцитов, обладает противовоспалительным действием. Исследователи пришли к выводу, что АЗА является умеренно эффективным средством для лечения ЗСОНМ, но многие пациенты со временем прекращают его прием из-за побочных эффектов и частых рецидивов [55]. Частыми побочными эффектами являются угнетение функции костного мозга, приводящее к панцитопении и гепатиту с нарушением функциональных тестов печени. При терапии АЗА повышается риск инфицирования, как правило, в результате вирусной инфекции, например опоясывающего герпеса. Редкими осложнениями являются тяжелые желудочно-кишечные расстройства, вызванные аллергией на препарат, и тяжелый панкреатит. Длительная терапия сопряжена с повышенным риском развития злокачественных новообразований, особенно при лимфопролиферативных заболеваниях [26].

ММФ — обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, участвующей в синтезе гуанозиннуклеотидов, благодаря чему он подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. ММФ, вероятно, более эффективен в профилактике обострений и обладает лучшей переносимостью, чем АЗА, но менее эффективен, чем РТМ [58–60]. У пациентов, получавших терапию ММФ, наблюдались такие побочные эффекты, как головная боль, запор, легкие кровоподтеки, беспокойство, выпадение волос, диарея, боль в животе и лейкопения, что требовало прекращения лечения ММФ [60]. Серьезную озабоченность вызывает тератогенность, связанная с необходимостью контрацепции у молодых пациенток репродуктивного возраста [26]. При терапии ММФ повышается риск инфицирования, включая инфекцию вирусами герпеса и бактериальную инфекцию микобактериями туберкулеза.

Анти-В-клеточная терапия

РТМ — это химерное моноклональное антитело, нацеленное на CD20⁺В-лимфоциты, и первоначально было разработано для лечения В-клеточной лимфомы. РТМ быстро приводит к выраженному истощению CD20⁺В-клеток за счет комплементарной и клеточно-опосредованной цитотоксичности [57]. Истощение В-клеток в среднем длится 6–9 мес, за которыми следует насыщение [61]. Препарат показал свою эффективность в качестве индуцирующей и поддерживающей терапии как у серопозитивных, так и у серонегативных по AQP4-IgG пациентов с ЗСОНМ [62]. Он применим либо в качестве иммунодепрессанта второй или третьей линии после неудовлетворительного ответа на терапию АЗА и/или ММФ [63], либо в качестве иммунодепрессанта первой линии после постановки диагноза ЗСОНМ [60, 64]. Большинство (60–80%) пациентов избегают новой атаки заболевания до тех пор, пока сохраняется истощение В-клеток, а те, у кого на момент обострения не обнаружива-

ются циркулирующие В-клетки, должны быть переведены на альтернативную терапию [22]. В целом РТМ хорошо переносится при аутоиммунных заболеваниях, включая ЗСОНМ. Основными побочными эффектами являются инфузионные реакции и инфекции (опоясывающий герпес и туберкулез, редко — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия) [65].

Инебилизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, разрушающее CD19⁺В-клетки, плазмобласты и плазматические клетки, которые продуцируют и секретируют AQP4-IgG. Он также ингибирует синтез и секрецию AQP4-IgG [63]. Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование N-MOmentum (NCT 02200770) предоставляет доказательства того, что инебилизумаб снижает риск обострений ЗСОНМ по сравнению с плацебо, следовательно, инебилизумаб имеет потенциал в качестве средства для научно обоснованного лечения пациентов с ЗСОНМ, серопозитивных по AQP4-IgG [56]. Инебилизумаб был одобрен Управлением по контролю качества продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для профилактики обострений у взрослых пациентов с AQP4-IgG-серопозитивной формой ЗСОНМ в 2020 г. Поскольку терапия, истощающая В-клетки, связана с повышенным риском развития злокачественных новообразований и инфекций, включая прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, вопросы долгосрочной безопасности инебилизумаба при лечении ЗСОНМ требуют длительного наблюдения и анализа крупномасштабных исследований.

Препараты — ингибиторы ИЛ6

Примерно у 20% пациентов с ЗСОНМ развивается приступ заболевания, несмотря на полное истощение В-клеток РТМ [62, 66, 67], поэтому в качестве одного из методов профилактики обострений было рассмотрено применение препаратов — ингибиторов ИЛ6. ТЦЗ представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело против рецептора ИЛ6 (ИЛ6Р), которое в основном используется для лечения ревматоидного артрита и других идиопатических артритов [68]. В последние годы ТЦЗ используется для лечения тяжелых форм инфекции COVID-19 [69]. Было установлено, что во время терапии препаратом ТЦЗ титры AQP4-IgG и уровень боли значительно снижаются [70, 71]. Побочные эффекты включают повышение уровня холестерина, инфекционные заболевания, а также тромбоз глубоких вен и нейтропению. Полноценных рандомизированных контролируемых исследований по использованию ТЦЗ при ЗСОНМ не проводилось.

Сатрализумаб представляет собой вводимое подкожно гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на рецептор ИЛ6. Он связывается как с мембраносвязанными, так и с растворимыми рецепторами ИЛ6 и предотвращает их связывание с ИЛ6 [72]. Целью исследования SAKuraStar (NCT 02073279) была оценка эффективности монотерапии сатрализумабом. В него была включена разнообразная популяция пациентов по всему миру, отражающая реальные когорты пациентов с ЗСОНМ на момент начала исследования [55, 56, 73]. Исследуемая популяция включала AQP4-IgG-серопозитивных и AQP4-IgG-серонегативных, а также пациентов, не получавших лечение. На основании всех имеющихся данных было установлено, что мо-

нотерапия сатрализумабом снижала риск развития приступов ЗСОНМ на 55% (относительный риск 0,45; 95% доверительный интервал 0,23–0,89) по сравнению с плацебо и продемонстрировала благоприятный профиль безопасности. Эти результаты согласуются с данными исследования эффективности и безопасности сатрализумаба в комбинации с базовыми иммунодепрессантами (SAkuraSky, NCT 02028884), где было продемонстрировано снижение риска обострений на 62% (относительный риск 0,38; 95% доверительный интервал 0,16–0,88). Это позволяет предположить, что сатрализумаб может быть ценным вариантом лечения пациентов с ЗСОНМ. Частота серьезных нежелательных явлений была одинаковой в группе лечения и контрольной группе, без анафилактических реакций, оппортунистических инфекций или смертельных исходов в обоих исследованиях. Продолжающиеся расширенные исследования позволят получить дальнейшее представление о долгосрочной безопасности и эффективности сатрализумаба при этом заболевании. Препарат зарегистрирован в Российской Федерации для лечения AQP4-IgG-серопозитивных вариантов ЗСОНМ.

Препараты, блокирующие активацию комплемента

Экулизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое ингибирует C5-компонент комплемента и предотвращает его расщепление на C5a и C5b. C5a является провоспалительным и опосредует хемотаксис лейкоцитов к очагам воспаления, тогда как C5b координирует образование мембраноатакующего комплекса, который цитотоксичен для астроцитов [74]. В мае 2022 г. Минздрав России одобрил применение препарата Элизария® (экулизумаб) для лечения взрослых пациентов с ОНМ-ассоциированными расстройствами с наличием антител к AQP4 и рецидивирующим течением заболевания [75]. Эффективность и безопасность экулизумаба продемонстрированы в рамках рандомизированного многоцентрового плацебоконтролируемого двойного слепого исследования PREVENT (NCT 01892345), проводимого с целью оценки эффективности и безопасности применения экулизумаба у пациентов с рецидивирующим ОНМ, а также в рамках открытого исследования, являющегося продолжением исследования PREVENT (NCT 02003144) [53, 72, 76]. В исследование включались пациенты с AQP4-IgG-положительным вариантом ЗСОНМ с признаками высокой активности заболевания [73–75], т. е. имевшие два обострения за последний год или три обострения за последние 2 года (из них одно — за последний год). У 143 пациентов экулизумаб продемонстрировал снижение риска развития обострения на 94% по сравнению с плацебо. Доля пациентов, которые не имели обострений на 48-й неделе, составила 97,9%, на 96-й неделе — 96,4%, на 144-й неделе — те же 96,4%. Соответствующие показатели в группе плацебо составили 63,2; 51,9 и 45,4%. Среди 96 пациентов в группе экулизумаба обострения отмечались у трех пациентов, получавших базисную иммуносупрессивную терапию (двое — АЗА, один — ММФ). В группе пациентов, получавших экулизумаб в качестве монотерапии, без сопутствующей иммуносупрессивной терапии, к 144-й неделе наблюдения не возникло ни одного обострения. Экулизумаб может быть препаратом выбора у AQP4-IgG-положительных пациентов в возрасте 18 лет и старше начиная со второго эпизода обострения, а также

рекомендован: 1) в виде монотерапии (независимо от предшествующего лечения); 2) при отсутствии ответа на терапию АЗА, ММФ или РТМ; 3) при отсутствии ответа на терапию сатрализумабом; 4) при плохой переносимости терапии РТМ, АЗА, ММФ или при развитии нежелательных явлений, связанных с лечением этими препаратами; 5) при плохой переносимости терапии сатрализумабом или при развитии нежелательных явлений, связанных с терапией этими препаратами; 6) с сопутствующей миастенией гравис [75]. Побочные эффекты включают инфекционные заболевания, особенно вызванные инкапсулированными бактериями, и инфекцию верхних дыхательных путей. Иммунизация менингококковой вакциной обязательна перед началом терапии, по крайней мере за 2 нед до введения первой дозы экулизумаба [77, 78].

Экулизумаб — высокоэффективный препарат для предупреждения обострений у пациентов с AQP4-IgG-положительным вариантом ЗСОНМ. Понимание профилей больных, которым может быть рекомендована терапия экулизумабом, является важным аспектом при выборе врачом оптимального препарата для лечения пациента.

Предупреждение обострений у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG-серонегативным статусом

Диагностика у пациентов, которые соответствуют диагностическим критериям AQP4-IgG-серонегативного ЗСОНМ (2015), требует осторожности. Серонегативный статус AQP4-IgG должен быть подтвержден с помощью клеточных анализов, в идеале повторяемых по крайней мере два-три раза в течение 6–9 мес [8, 79]. У лиц с AQP4-IgG-серонегативным статусом следует провести анализ на MOG-IgG с целью поиска заболевания, ассоциированного с антителами к миелин-олигодендрогликовому гликопротеину (MOGAD). Лечение пациентов, серонегативных как по AQP4-IgG, так и по MOG-IgG (двойной серонегативный ЗСОНМ), сопряжено с определенными трудностями. Исследования в этой группе либо не проводились, либо не смогли предоставить убедительных доказательств того, что новые препараты (инибелизумаб и сатрализумаб) эффективны для профилактики обострений. Испанская исследовательская группа сообщила, что у пациентов с двойным серонегативным и AQP4-IgG-серопозитивным ЗСОНМ был сходный клинический исход, в то время как у серопозитивных по MOG-IgG прогноз был лучше [80]. Французские исследователи отметили, что ММФ в качестве терапии первой линии эффективен независимо от того, были ли они серопозитивными по AQP4-IgG, серопозитивными по MOG-IgG или дважды серонегативными [81]. Последние исследования показали, что РТМ и ММФ были одинаково эффективны у AQP4-IgG-серопозитивных и дважды серонегативных пациентов с ЗСОНМ [78]. В то же время нельзя не отметить, что назначение сатрализумаба серонегативным па-

циентам с ЗСОНМ (вне показаний) возможно по решению специальной врачебной комиссии.

Новые направления патогенетического лечения ЗСОНМ

Препараты, разрушающие плазматические клетки

Плазматические клетки могут длительно жить в костном мозге, вырабатывая аутоантитела в течение многих лет. В недавнем исследовании оценивались безопасность и эффективность бортезомиба, селективного ингибитора субъединицы 26S протеасомы, у пациентов с часто рецидивирующей формой ЗСОНМ [79]. У исследуемых пациентов наблюдалось улучшение состояния, отсутствие обострений, а титр AQP4-IgG в сыворотке крови, CD19⁺В-клеток периферической крови и CD138⁺ плазматических клеток значительно снизился после лечения бортезомибом. Результаты исследования показали, что лечение бортезомибом может быть многообещающей терапией для высокоактивных форм ЗСОНМ, рефрактерных к современным иммунодепрессантам.

Аутологичная немиелоабляционная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

В одном из исследований аутологичная немиелоабляционная трансплантация гемопоэтических клеток показала свою эффективность у пациентов как с серопозитивным, так и с серонегативным статусом [82]. Отмечалось, что у части пациентов произошла серонегативная конверсия их иммунного статуса, и у этих пациентов в течение 5 лет не наблюдалось приступов заболевания. Длительная безлекарственная ремиссия с переходом в серонегативность требует дальнейшего изучения.

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона

Тирозинкиназа Брутона (Bcr tyrosine kinase, BTK) — это фермент, участвующий в активации В-клеток [83]. Ингибиторы ВТК (BTKi) подавляют активацию В-клеток без истощения их пула. Длительное и повторяющееся истощение В-клеток может привести к оппортунистическим инфекциям, включая опасную для жизни прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию [84]. ВТКi разрабатываются в качестве терапевтических средств для лечения рассеянного склероза. Ингибитор ВТК может быть новым эффективным средством для профилактики обострений при ЗСОНМ.

Таким образом, понимание основных механизмов развития ЗСОНМ привело к разработке новых направлений в лечении этого высокоинвалидизирующего заболевания. В настоящее время в нашей стране показания для лечения пациентов с AQP4-IgG-серонегативным статусом имеют экулизумаб и сатрализумаб. Другие препараты могут быть назначены только по решению врачебной комиссии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:137-45. doi: 10.1136/jnnp-2016-313300

2. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neu-

3. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007

3. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007

- Sep;6(9):805-15. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70216-8

4. Huda S, Whittam D, Bhojak M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med (Lond)*. 2019 Mar;19(2):169-76. doi: 10.7861/clinmedicine.19-2-169

5. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005 Aug 15;202(4):473-7. doi: 10.1084/jem.20050304. Epub 2005 Aug 8.
6. Lucchinetti CF, Guo Y, Popescu BF, et al. The pathology of an autoimmune astrocytopathy: lessons learned from neuromyelitis optica. *Brain Pathol*. 2014 Jan;24(1):83-97. doi: 10.1111/bpa.12099
7. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2002 Jul;125(Pt 7):1450-61. doi: 10.1093/brain/awf151
8. Zekeridou A, Lennon VA. Aquaporin-4 autoimmunity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 May 21;2(4):e110. doi: 10.1212/NXI.0000000000000110
9. Pittock SJ, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Feb;1366(1):20-39. doi: 10.1111/nyas.12794. Epub 2015 Jun 10.
10. Hinson SR, Romero MF, Popescu BF, et al. Molecular outcomes of neuromyelitis optica (NMO)-IgG binding to aquaporin-4 in astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Jan 24;109(4):1245-50. doi: 10.1073/pnas.1109980108. Epub 2011 Nov 29.
11. Misu T, Höftberger R, Fujihara K, et al. Presence of six different lesion types suggests diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol*. 2013 Jun;125(6):815-27. doi: 10.1007/s00401-013-1116-7. Epub 2013 Apr 12.
12. Saadoun S, Waters P, Bell BA, et al. Intracerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain*. 2010 Feb;133(Pt 2):349-61. doi: 10.1093/brain/awp309. Epub 2010 Jan 4.
13. Soltys J, Liu Y, Ritchie A, et al. Membrane assembly of aquaporin-4 autoantibodies regulates classical complement activation in neuromyelitis optica. *J Clin Invest*. 2019 Apr 8;129(5):2000-13. doi: 10.1172/JCI122942
14. Phuan PW, Ratelade J, Rossi A, et al. Complement-dependent cytotoxicity in neuromyelitis optica requires aquaporin-4 protein assembly in orthogonal arrays. *J Biol Chem*. 2012 Apr 20;287(17):13829-39. doi: 10.1074/jbc.M112.344325. Epub 2012 Mar 5.
15. Matiello M, Schaefer-Klein J, Sun D, Weinshenker BG. Aquaporin 4 expression and tissue susceptibility to neuromyelitis optica. *JAMA Neurol*. 2013 Sep 1;70(9):1118-25. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.3124
16. Yao X, Verkman AS. Marked central nervous system pathology in CD59 knockout rats following passive transfer of Neuromyelitis optica immunoglobulin G. *Acta Neuropathol Commun*. 2017 Feb 17;5(1):15. doi: 10.1186/s40478-017-0417-9
17. Yick LW, Ma OK, Ng RC, et al. Aquaporin-4 Autoantibodies From Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients Induce Complement-Independent Immunopathologies in Mice. *Front Immunol*. 2018 Jun 25;9:1438. doi: 10.3389/fimmu.2018.01438
18. Guerrero BL, Sicotte NL. Microglia in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Front Immunol*. 2020 Mar 20;11:374. doi: 10.3389/fimmu.2020.00374
19. Takeshita Y, Obermeier B, Coteleur AC, et al. Effects of neuromyelitis optica-IgG at the blood-brain barrier *in vitro*. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Dec 19;4(1):e311. doi: 10.1212/NXI.0000000000000311
20. Banks WA. Blood-brain barrier transport of cytokines: a mechanism for neuropathology. *Curr Pharm Des*. 2005;11(8):973-84. doi: 10.2174/1381612053381684
21. Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. *Neurology*. 2011 Apr 5;76(14):1229-37. doi: 10.1212/WNL.0b013e318214332c. Epub 2011 Mar 2.
22. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, et al. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Oct 22;6(1):85. doi: 10.1038/s41572-020-0214-9
23. Uzawa A, Mori M, Arai K, et al. Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6. *Multi Scler*. 2010 Dec;16(12):1443-52. doi: 10.1177/1352458510379247. Epub 2010 Aug 25.
24. Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2. *J Exp Med*. 2008 Oct 27;205(11):2473-81. doi: 10.1084/jem.20081241. Epub 2008 Oct 6.
25. Marignier R, Nicolle A, Watrin C, et al. Oligodendrocytes are damaged by neuromyelitis optica immunoglobulin G via astrocyte injury. *Brain*. 2010 Sep;133(9):2578-91. doi: 10.1093/brain/awq177. Epub 2010 Aug 5.
26. Chan KH, Lee CY. Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 11;22(16):8638. doi: 10.3390/ijms22168638
27. Chihara N, Aranami T, Sato W, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 1;108(9):3701-6. doi: 10.1073/pnas.1017385108. Epub 2011 Feb 14.
28. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Richard C, et al. Purified IgG from aquaporin-4 neuromyelitis optica spectrum disorder patients alters blood-brain barrier permeability. *PLoS One*. 2020 Sep 3;15(9):e0238301. doi: 10.1371/journal.pone.0238301
29. Shimizu F, Sano Y, Takahashi T, et al. Sera from neuromyelitis optica patients disrupt the blood-brain barrier. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Mar;83(3):288-97. doi: 10.1136/jnnp-2011-300434. Epub 2011 Nov 19.
30. Shimizu F, Schaller KL, Owens GP, et al. Glucose-regulated protein 78 autoantibody associates with blood-brain barrier disruption in neuromyelitis optica. *Sci Transl Med*. 2017 Jul 5;9(397):eaa19111. doi: 10.1126/scitranslmed.aai9111
31. Bennett JL, O'Connor KC, Bar-Or A, et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 May 7;2(3):e104. doi: 10.1212/NXI.0000000000000104
32. Cotzomi E, Stathopoulos P, Lee CS, et al. Early B cell tolerance defects in neuromyelitis optica favour anti-AQP4 autoantibody production. *Brain*. 2019 Jun 1;142(6):1598-615. doi: 10.1093/brain/awz106
33. Crotty S. T Follicular Helper Cell Biology: A Decade of Discovery and Diseases. *Immunity*. 2019 May 21;50(5):1132-48. doi: 10.1016/j.immuni.2019.04.011
34. Nicolas P, Ruiz A, Cobo-Calvo A, et al. The Balance in T Follicular Helper Cell Subsets Is Altered in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients and Restored by Rituximab. *Front Immunol*. 2019 Nov 19;10:2686. doi: 10.3389/fimmu.2019.02686
35. Chen T, Bosco DB, Ying Y, et al. The Emerging Role of Microglia in Neuromyelitis Optica. *Front Immunol*. 2021 Feb 19;12:616301. doi: 10.3389/fimmu.2021.616301
36. Prasad S, Chen J. What You Need to Know About AQP4, MOG, and NMOSD. *Semin Neurol*. 2019 Dec;39(6):718-31. doi: 10.1055/s-0039-3399505. Epub 2019 Dec 17.
37. Schweingruber N, Reichardt SD, Lühder F, Reichardt HM. Mechanisms of glucocorticoids in the control of neuroinflammation. *J Neuroendocrinol*. 2012 Jan;24(1):174-82. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02161.x
38. Nakamura M, Nakazawa T, Doi H, et al. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Dec;248(12):1777-85. doi: 10.1007/s00417-010-1344-7. Epub 2010 Mar 19.
39. Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 May 21;6(4):e572. doi: 10.1212/NXI.0000000000000572
40. Jacob S, Mazibrada G, Irani SR, et al. The Role of Plasma Exchange in the Treatment of Refractory Autoimmune Neurological Diseases: a Narrative Review. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2021 Dec;16(4):806-17. doi: 10.1007/s11481-021-10004-9. Epub 2021 Oct 2.

41. Reeves HM, Winters JL. The mechanisms of action of plasma exchange. *Br J Haematol*. 2014 Feb;164(3):342-51. doi: 10.1111/bjh.12629. Epub 2013 Oct 30.
42. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al; NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group). Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Sep 26;5(6):e504. doi: 10.1212/NXI.0000000000000504
43. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Apr;89(4):346-51. doi: 10.1136/jnnp-2017-316286. Epub 2017 Oct 13.
44. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al; Neuromyelitis Optica Study Group. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*. 2016 Feb;79(2):206-16. doi: 10.1002/ana.24554. Epub 2015 Nov 26.
45. Merle H, Olindo S, Jeannin S, et al. Treatment of optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol*. 2012 Jul;130(7):858-62. doi: 10.1001/archophthalmol.2012.1126
46. Song W, Qu Y, Huang X. Plasma exchange: an effective add-on treatment of optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Int Ophthalmol*. 2019 Nov;39(11):2477-83. doi: 10.1007/s10792-019-01090-z. Epub 2019 Mar 1.
47. Songthammawat T, Srisupa-Olan T, Siritho S, et al. A pilot study comparing treatments for severe attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: Intravenous methylprednisolone (IVMP) with add-on plasma exchange (PLEX) versus simultaneous ivmp and PLEX. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Feb;38:101506. doi: 10.1016/j.msard.2019.101506. Epub 2019 Nov 6.
48. Yu HH, Qin C, Zhang SQ, et al. Efficacy of plasma exchange in acute attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol*. 2020 Nov 20;350:577449. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577449. Epub ahead of print.
49. Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*. 2014 Jan;261(1):1-16. doi: 10.1007/s00415-013-7169-7. Epub 2013 Nov 23.
50. Oji S, Nomura K. Immunoabsorption in neurological disorders. *Transfus Apher Sci*. 2017 Oct;56(5):671-6. doi: 10.1016/j.transci.2017.08.013. Epub 2017 Aug 26.
51. Lünemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology – mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol*. 2015 Feb;11(2):80-9. doi: 10.1038/nrneurol.2014.253. Epub 2015 Jan 6.
52. Li X, Tian DC, Fan M, et al. Intravenous immunoglobulin for acute attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Sep;44:102325. doi: 10.1016/j.msard.2020.102325. Epub 2020 Jun 26.
53. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):614-25. doi: 10.1056/NEJMoa1900866. Epub 2019 May 3.
54. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2114-24. doi: 10.1056/NEJMoa1901747
55. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):402-12. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8
56. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al; N-MOMentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1352-63. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3. Epub 2019 Sep 5.
57. Sepulveda M, Armangue T, Sola-Valls N, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Comparison according to the phenotype and serostatus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Apr 14;3(3):e225. doi: 10.1212/NXI.0000000000000225
58. Collongues N, de Seze J. An update on the evidence for the efficacy and safety of rituximab in the management of neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016 May;9(3):180-8. doi: 10.1177/1756285616632653. Epub 2016 Mar 23.
59. Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, et al. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2011 Aug 16;77(7):659-66. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822a2780. Epub 2011 Aug 3.
60. Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, et al. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol*. 2014 Mar;71(3):324-30. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5699
61. Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol*. 2009 Sep;66(9):1128-33. doi: 10.1001/archneurol.2009.175
62. Collongues N, Brassat D, Maillart E, et al; OFSEP and CFSEP. Efficacy of rituximab in refractory neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2016 Jun;22(7):955-9. doi: 10.1177/1352458515602337. Epub 2015 Sep 11.
63. Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology*. 2011 Apr 12;76(15):1310-5. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182152881
64. Cree BA, Lamb S, Morgan K, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1270-2. doi: 10.1212/01.WNL.0000159399.81861.D5
65. Ratelade J, Asavapanumas N, Ritchie AM, et al. Involvement of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in inflammatory demyelination in a mouse model of neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol*. 2013 Nov;126(5):699-709. doi: 10.1007/s00401-013-1172-z. Epub 2013 Aug 31.
66. Clifford DB, Ances B, Costello C, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol*. 2011 Sep;68(9):1156-64. doi: 10.1001/archneurol.2011.103. Epub 2011 May 9.
67. Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol*. 2008 Nov;65(11):1443-8. doi: 10.1001/archneur.65.11.noc80069. Epub 2008 Sep 8.
68. Poupard J, Giovannelli J, Deschamps R, et al; NOMADMUS study group. Evaluation of efficacy and tolerability of first-line therapies in NMOSD. *Neurology*. 2020 Apr 14;94(15):e1645-e1656. doi: 10.1212/WNL.0000000000009245. Epub 2020 Mar 13.
69. Kim SH, Kim W, Park MS, et al. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2011 Apr;68(4):473-9. doi: 10.1001/archneurol.2010.322. Epub 2010 Dec 13.
70. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, et al. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Sep 2;13(9):1972-88. doi: 10.1080/21645515.2017.1316909
71. Peng J, Fu M, Mei H, et al. Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab, sarilumab and anakinra in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2022 May;32(3):e2295. doi: 10.1002/rmv.2295. Epub 2021 Sep 24.
72. Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, et al. Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol*. 2015 Jul;72(7):756-63. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0533
73. Schett G. Physiological effects of modulating the interleukin-6 axis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Feb 1;57(suppl_2):ii43-ii50. doi: 10.1093/rheumatology/kex513
74. Carpanini SM, Torvell M, Morgan BP. Therapeutic Inhibition of the Complement System in Diseases of the Central Nervous System. *Front Immunol*. 2019 Mar 4;10:362. doi: 10.3389/fimmu.2019.00362

75. Краснов ВС, Бахтиярова КЗ, Евдошенко ЕП и др. Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):139-48. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148 [Krasnov VS, Bakhtiyarova KZ, Evdoshenko EP, et al. Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatic*. 2022;14(6):139-48. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148 (In Russ.)].
76. Pittock SJ, Fujihara K, Palace J, et al; PREVENT Study Group. Eculizumab monotherapy for NMOSD: Data from PREVENT and its open-label extension. *Mult Scler*. 2022 Mar;28(3):480-6. doi: 10.1177/13524585211038291. Epub 2021 Sep 9.
77. Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, et al; PREVENT Study Group. Long-Term Safety and Efficacy of Eculizumab in Aquaporin-4 IgG-Positive NMOSD. *Ann Neurol*. 2021 Jun;89(6):1088-98. doi: 10.1002/ana.26049. Epub 2021 Feb 27.
78. Mealy MA, Kim SH, Schmidt F, et al. Aquaporin-4 serostatus does not predict response to immunotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*. 2018 Nov;24(13):1737-42. doi: 10.1177/1352458517730131. Epub 2017 Aug 31.
79. Zhang C, Tian DC, Yang CS, et al. Safety and Efficacy of Bortezomib in Patients With Highly Relapsing Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol*. 2017 Aug 1;74(8):1010-2. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1336
80. Chan KH, Lee R, Lee JC, et al. Central nervous system inflammatory demyelinating disorders among Hong Kong Chinese. *J Neuroimmunol*. 2013 Sep 15;262(1-2):100-5. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.06.004. Epub 2013 Jul 6.
81. Montcuquet A, Collongues N, Papeix C, et al; NOMADMUS study group and the Observatoire FranHais de la SclOrose en Plaques (OFSEP). Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*. 2017 Sep;23(10):1377-84. doi: 10.1177/1352458516678474. Epub 2016 Nov 25.
82. Burt RK, Balabanov R, Han X, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2019 Oct 29;93(18):e1732-e1741. doi: 10.1212/WNL.0000000000008394. Epub 2019 Oct 2.
83. Zhang C, Zhang M, Qiu W, et al; TANGO Study Investigators. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):391-401. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30070-3
84. Crofford LJ, Nyhoff LE, Sheehan JH, et al. The role of Bruton's tyrosine kinase in autoimmunity and implications for therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:763-73. doi: 10.1586/1744666X.2016.1152888

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.03.2023/26.06.2023/28.06.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Генериум». 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 Generium. 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.

Зайцева П.А. <https://orcid.org/0009-0004-8737-2372>

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

Эволюция интерферонотерапии при рассеянном склерозе

Бойко О.В.¹, Смирнова Н.Ф.^{1,2}, Бойко А.Н.^{1,2}

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

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

В статье приведен обзор эволюции интерферонов β (ИФН β) в лечении рассеянного склероза (РС) от первых высокодозных интерферонов до новейших пегилированных форм. Приведены и обсуждаются результаты базовых исследований. Основными проблемами первых ИФН β были: 1) умеренная эффективность при наличии нейтрализующих антител (НАТ; у 20% пролеченных), что приводило к снижению эффективности; 2) плохая переносимость из-за частых инъекций (через день); 3) выраженные местные реакции и гриппоподобный синдром. Пегилирование позволило уменьшить частоту введения до одной инъекции в 14 дней, снизило вероятность образования НАТ до менее 1% среди всех пролеченных. Нежелательным явлением терапии первым препаратом, вводимым подкожно, был выраженный гриппоподобный синдром; отечественный препарат самПЭГ-ИФН- β 1a, применяемый внутримышечно, лучше переносится и имеет сходную эффективность.

Ключевые слова: рассеянный склероз; лечение; интерфероны β ; пегилированные интерфероны β .

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко ОВ, Смирнова НФ, Бойко АН. Эволюция интерферонотерапии при рассеянном склерозе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(Прил. 1):58–64. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-58-64

The evolution of interferon therapy in multiple sclerosis

Boyko O.V.¹, Smirnova N.F.^{1,2}, Boyko A.N.^{1,2}

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

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

The article reviews the evolution of interferon- β (IFN- β) in the treatment of multiple sclerosis (MS) from the first high-dose interferons to the most recent pegylated forms. The results of pivotal trials are presented and discussed. The main problems of the first IFN- β were: 1) moderate efficacy in the presence of neutralizing antibodies (NAB, in 20% of treated patients), leading to a decrease in efficacy, 2) poor tolerability due to frequent injections (every other day), 3) severe local reactions and flu-like syndrome. Pegylation made it possible to extend the duration of administration to one injection every 14 days and to reduce the probability of NAB to less than 1% of all treated patients. The first drug administered subcutaneously had a pronounced flu-like syndrome; the domestic drug SamPEG-IFN- β 1a administered intramuscularly was better tolerated with similar efficacy.

Keywords: multiple sclerosis; treatment; interferons- β ; pegylated interferons- β .

Contact: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko OV, Smirnova NF, Boyko AN. The evolution of interferon therapy in multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(Suppl. 1):58–64. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-58-64

Интерфероны β (ИФН β) представляют собой семейство цитокинов, участвующих в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета, поэтому они стали привлекательной мишенью для иммуномодулирующей терапии при рассеянном склерозе (РС). Изучение механизма действия ИФН β привело к заключению, что его связывание со специфическим рецептором инициирует ряд антипролиферативных и иммуномодулирующих реакций, которые вызывают изменение экспрессии на поверхности клеток антигенов главного комплекса гистосовместимости и костимулирующих молекул. Это, в свою очередь, может приводить к ингибированию активации CD4⁺Т-лимфоцитов, а также к изменению в балансе цитокинов в сторону уменьшения продукции провоспалительных (Th1- и Th17-цитокинов) и увели-

чения продукции противовоспалительных цитокинов. Было также показано, что ИФН β блокирует резистентность Т-лимфоцитов к апоптотическим сигналам. ИФН β ингибирует экспрессию молекул адгезии и матриксных металлопротеиназ (ММП), но увеличивает уровень ингибитора ММП (TIMP-1) и, следовательно, Т-клеточную миграцию [1, 2]. Это объясняет быстрое, выраженное и стойкое уменьшение количества активных очагов на МРТ, накапливающих контраст, на фоне курса лечения ИФН β [1, 2]. Таким образом, ИФН β оказывает плеiotропное действие на периферическую иммунную систему, включая снижение уровня патогенных Th1- и Th17-клеток и увеличение — регуляторных клеток (T_{reg}), которые продуцируют интерлейкин 10 (ИЛ10) через сигнальный путь JAK-STAT [3]. Кроме того,

было показано, что ИФН β уменьшает уровень CD27⁺В-клеток памяти и увеличивает продукцию ИЛ10 [4, 5]. Наконец, ИФН β может понижать регуляцию молекул адгезии, подавляя способность провоспалительных клеток проникать в центральную нервную систему [6].

В данном обзоре не будет обсуждаться низкодозный ИФН- β 1a, который вводят внутримышечно (в/м) один раз в неделю в дозе 30 мкг, так как его влияние на частоту обострений незначительно: отмечено незначимое по сравнению с плацебо (ПЛ) снижение частоты обострений — лишь на 18% [7].

Суммарно результаты основных исследований высокодозных препаратов ИФН β приведены в табл. 1. Еще в 2000 г. мы показали, что ИФН β снижает вероятность перехода ремиттирующего РС (РРС) во вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) [8]. Недавно это было подтверждено на большой выборке пациентов и доказано, что препараты ИФН β значимо уменьшают вероятность неблагоприятного перехода РРС во ВПРС [9].

В целом эффективность ИФН β оказалась умеренной. Один из возможных механизмов, участвующих в снижении эффективности и формировании резистентности, — про-

дукция нейтрализующих антител (НАТ) к ИФН β , варьирующая по частоте при разных лекарственных формах ИФН β [10, 11]. При использовании пегилированных ИФН частота НАТ драматично снижается, достигая уровня менее 1% от числа пролеченных [12].

ИФН- β 1b

Первым из разрешенных для лечения РС препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), был ИФН- β 1b. Он является продуктом бактериальной культуры (*Escherichia coli*). В отличие от натурального белка, он является негликозилированным, содержит 165 аминокислот, отличаясь по аминокислотной последовательности от природного ИФН β человека отсутствием N-концевого метионина и заменой остатка серина в 17-м положении на цистеин.

В самом первом исследовании более чем у 350 больных с РРС, получавших ИФН- β 1b в дозе 250 мкг п/к через день на протяжении 2 лет, через 2 года, а затем и при дальнейшем наблюдении в течение 3–5 лет было значимо меньше обострений, чем у больных, получавших ПЛ или препарат в меньшей дозе. Значимо увеличилось время до первого обострения на фоне лечения (т. е. длительность ремиссии),

Таблица 1. Основные характеристики трех базовых исследований высокодозных препаратов ИФН β при РРС

Table 1. Main characteristics of the three pivotal trials of high-dose IFN β in RMS

Исследование (продолжительность)	Первичная конечная точка	Вторичные конечные точки	Доза (утвержденная)	Значимые клинические изменения	Побочные эффекты
IFN β MS Study Group, 1993 (2 года)	Отличия в СЧО, пропорция больных без обострений	Время до первого обострения, объем очагов на МРТ, тяжесть обострений, изменения в EDSS	8,0 MIU (250 мкг) ИФН- β 1b п/к через день или ПЛ	Снижение СЧО в группе ПЛ: 1,27; на фоне 8,0 MIU — 0,84, больше пациентов на фоне 8,0 MIU были без обострений, увеличение времени до первого и второго обострения на фоне 8,0 MIU	Умеренная преходящая лимфопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, повышение уровней ферментов печени, боль в местах инъекций, гриппоподобный синдром
PRISMS, 1998 (2 года)	Отличия в СЧО	Время до первого обострения, пропорция больных без обострений, объем очагов на МРТ, тяжесть обострений, изменения в EDSS (ППИ)	ИФН- β 1a 44 мкг п/к 3 раза в неделю или ПЛ	Снижение СЧО (2,56 в группе ПЛ и 1,73 на фоне 44 мкг), увеличение времени до первого обострения на 5 мес	Лейкопения, повышение уровней ферментов печени, усиление депрессии, боль в местах инъекций, гриппоподобный синдром
ADVANCE, 2014 (48 нед)	Отличия в СЧО	Количество новых и растущих T2-очагов, пропорция больных с обострениями, пропорция больных с ППИ	ПЭГ-ИФН- β 1a 125 мкг п/к каждые 2 нед или ПЛ	Снижение СЧО (0,397 при ПЛ, 0,256 на фоне лечения препаратом раз в 2 нед), снижение количества больных с обострениями (0,291 при ПЛ, 0,187 — на фоне лечения препаратом)	Выраженный гриппоподобный синдром, боль в местах инъекций
BCD-054-2	Отличия во времени наступления первого обострения	CUA	180 и 240 мкг 1 раз в 2 нед, сравнение с ПЛ и низкодозным ИФН β	Значимое отличие в вероятности развития обострения по сравнению с НИБ (ОР 0,39; 95% ДИ 0,203–0,748; $p=0,003$), тогда как для дозы 180 мг она имела пограничное значение (ОР 0,54; 95% ДИ 0,297–0,977; $p=0,04$), СЧО была значимо ниже в группе 180 мкг ($p=0,044$) и 240 мкг ($p=0,006$) по сравнению с 0,325 в группе НИБ	Умеренные гриппоподобный синдром и местные реакции

Примечание. СЧО — среднегодовая частота обострений; п/к — подкожно; EDSS (Expanded Disability Status Scale) — Расширенная шкала статуса инвалидизации; ППИ — подтвержденное прогрессирование инвалидизации; ПЭГ-ИФН — пегилированный интерферон; CUA (combined unique active lesions) — совокупная оценка числа новых Gd⁺-очагов, а также новых T2-очагов и увеличившихся T2-очагов; НИБ — в/м низкодозный ИФН- β 1a; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

на 50% уменьшилось число больных с выраженными обострениями. Снижение частоты обострений по сравнению с ПЛ составило 31%. Также по сравнению с ПЛ значимо сократилось число госпитализаций, уменьшилось количество дней, проведенных в стационаре, и число курсов глюкокортикоидов для лечения этих больных [13]. На МРТ положительный клинический эффект подтвердился в виде уменьшения количества активных очагов, накапливающих контраст на T1-изображениях, и общего объема очагов на T2-изображениях [14].

В мультицентровом исследовании, проведенном при ВПРС, включавшем 718 пациентов, 360 больных получали ИФН- β 1b и 358 — ПЛ на протяжении 2 лет. Динамика необратимой инвалидности была основным критерием оценки эффективности лечения, больные обследовались каждые 3 мес. На фоне терапии значимо меньше больных имели подтвержденный при нескольких обследованиях прирост показателя по шкале инвалидности, что указывает на замедление вторичного прогрессирования заболевания. Относительное уменьшение прогрессирования РС в группе, принимающей ИФН- β 1b, составило 20%. Эффективность была выше при наличии обострений, т. е. при ВПРС с обострениями [15].

ИФН- β 1a, вводимый подкожно

Исследование эффектов высокодозного ИФН- β 1a при РС было проведено при участии 560 больных из 22 неврологических клиник разных стран (исследование PRISMS — Prevention of Relapses and Disability by Interferon β -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis Study). На фоне курса ИФН- β 1a для дозы 44 мкг 3 раза в неделю отмечено значимое улучшение всех показателей: СЧО уменьшилась на 33%, снизились частота тяжелых обострений, длительность госпитализаций, частота использования глюкокортикоидов, увеличилось количество больных без обострений [16]. Кроме того, отмечены положительные изменения на МРТ, указывающие на существенное снижение активности иммунопатологического процесса. После окончания данного исследования пациентам было предложено продолжить наблюдение в рамках расширенного исследования PRISMS-4 длительностью до 4 лет, а затем посетить клинику для длительного наблюдения [PRISMS LTFU (Long-Term Follow-Up)] через 7–8 лет после начала лечения. В рамках этих исследований были показаны долгосрочная эффективность, удовлетворительные переносимость и безопасность препарата, а также преимущество раннего начала лечения (пациенты группы активного лечения исследования PRISMS-2) в сравнении с более поздним началом активного лечения (первоначальная группа ПЛ) [17–19].

В другом исследовании была показана возможность использования ИФН- β 1a п/к при ВПРС с обострениями в первую очередь из-за снижения частоты обострений и выраженности воспалительного процесса (по данным МРТ). В 3-летнем исследовании пациентов с EDSS от 3,0 до 6,5 и с достоверным прогрессированием инвалидизации в течение предшествующих 2 лет получены данные о снижении частоты обострений на 30% (исследование SPECTRIMS). Наиболее отчетливое влияние на замедление прогрессирования инвалидизации отмечено в группе с обострениями — доля пациентов с прогрессированием в конце исследования в этой подгруппе снизилась с 70% (ПЛ) до 57% [20].

ПЭГ-ИФН- β 1a

Процесс пегилирования представляет собой присоединение к биологической молекуле (например, белковой) одной или нескольких молекул полиэтиленгликоля (ПЭГ) [21]. Технология пегилирования на протяжении многих лет использовалась в производстве как препаратов, так и пищевых продуктов и косметических средств.

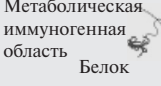
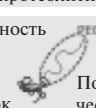
Терапевтическая активность препаратов на основе ИФН- β 1a ограничена быстрым всасыванием из подкожных тканей, большим объемом распределения, относительно низкой стабильностью, коротким периодом полувыведения и высокой иммуногенностью. В результате в течение нескольких часов после введения наблюдается быстрое падение концентрации ИФН в плазме крови, и через 24 ч после инъекции он уже не обнаруживается [2, 4]. Для достижения эффективных терапевтических концентраций в плазме крови возникает необходимость частых введений препаратов, что приводит к возникновению дозозависимых побочных эффектов, а также низкой приверженности пациентов терапии. Терапевтическая эффективность ИФН может быть повышена при использовании препаратов пролонгированного действия, в частности ПЭГ-ИФН, в которых нативная молекула белка химически связана с ПЭГ.

Молекулы ПЭГ — водорастворимые полимеры окиси этилена с двумя терминальными гидроксильными группами, при этом молекулы могут иметь различную молекулярную массу и стереохимическую структуру. Один из важнейших ресурсов пегилированных молекул — высокая гидрофильность, формирующая принципиально новые физико-химические свойства измененного пептида. Высокое содержание атомов водорода даже в одной молекуле ПЭГ позволяет ей связываться с несколькими молекулами воды. Подобный эффект влечет за собой формирование «водного облака» вокруг модифицированной молекулы «ПЭГ — белок», за счет чего значительно повышается ее гидродинамический радиус. Этот своеобразный «щит» воды вокруг модифицированной молекулы, с одной стороны, значительно повышает растворимость и биодоступность препарата, а с другой — защищает молекулу от других белков (НАТ, комплемент). ПЭГ-модифицированные пептиды значительно более защищены от опсонизации и активного фагоцитоза клеточными структурами макроорганизма.

Основные преимущества пегилирования отражены в табл. 2. Пегилирование ИФН существенно увеличивает гидродинамический радиус молекулы, что приводит к улучшению фармакокинетики, снижению колебаний концентрации белка в крови, снижению рецептор- и антитело-опосредованного клиренса и протеолиза, повышению периода полужизни молекулы в организме и общему увеличению активности *in vivo* (при снижении активности *in vitro*). Кроме того, пегилирование ИФН может потенциально снизить антигенность и иммуногенность белка, поскольку ПЭГ способен блокировать распознавание антигенных эпитопов в молекуле ИФН со стороны иммунной системы. К тому же пегилирование может способствовать увеличению растворимости и стабильности белков — а данные свойства являются особенно полезными в процессе изготовления готовой лекарственной формы терапевтического белка и при ее хранении. При исследовании пегилированного рекомбинантного человеческого ИФН- β 1a было показано, что клиренс данного терапевтического белка снижается в 30 раз в сравнении

Таблица 2. Основные преимущества пегилирования молекул лекарственных средств (на основе [23], с дополнениями и изменениями)

Table 2. Main advantages of pegylation of drug molecules (based on [23], with additions and modifications)

Эффект пегилирования	Механизм действия	Клинические преимущества в результате
Увеличение размеров молекул Снижается скорость фильтрации в клубочках, тем самым увеличивая период полувыведения		Эффективность: того же самого терапевтического эффекта можно добиться при менее частых введениях препарата Безопасность/переносимость: требуется меньше доз, что снижает частоту НЯ
Защита молекул путем перекрытия их поверхности Защита молекул от иммунных механизмов, которые могут разрушить ее (с помощью антител или протеолиза)	 «Экранирование», т. е. защита от распознавания макрофагами, а также от воздействия антител и протеолитических ферментов	Эффективность: поскольку препарат в меньшей степени подвержен распаду, требуются меньшие его количества Безопасность/переносимость: ниже вероятность иммуногенности/токсичности
Стабилизация молекул Повышается химическая стабильность и растворимость препарата, увеличивая его активность в более низких концентрациях	 Амфифильность и гибкость	Эффективность: вследствие увеличения активности требуются меньшие количества препарата Безопасность/переносимость: требуется меньше доз, что снижает частоту НЯ

Примечание. НЯ — нежелательные явления.

с нативным ИФН- β 1a, а время полужизни молекулы в организме возрастает в 13 раз [22, 23].

ПЭГ-ИФН- β 1a (Плегриди)

В 2014 г. опубликованы результаты исследования ADVANCE по изучению эффективности и безопасности ПЭГ-ИФН- β 1a, вводимого п/к каждые 2 нед, по сравнению с ПЛ (препарат Плегриди, производство компании Biogen, США). СЧО через 48 нед была значительно ниже по сравнению с ПЛ: 0,397 в группе ПЛ против 0,256 в активной группе [24]. Исследование также показало значительно меньший риск прогрессирования инвалидности по сравнению с ПЛ и меньшее количество новых или увеличивающихся поражений на Т2-изображениях при МРТ [24]. Результаты 2-летнего исследования были опубликованы в 2015 г. и подтвердили ранее полученные закономерности [25]. Побочные явления были аналогичны таковым в предыдущих исследованиях ИФН β , включая гриппоподобный симптом, реакции в месте инъекции (менее выраженные при редких инъекциях)

и лабораторные аномалии, повышенные уровни печеночных ферментов. Последующее расширенное наблюдение подтвердило долгосрочную эффективность и безопасность препарата [12]. Авторы подчеркивают, что основным недостатком препарата является более тяжелый и длительный гриппоподобный синдром. Затем в США была внедрена в/м форма препарата, обладающая лучшей переносимостью.

СамПЭГ-ИФН- β 1a (SamPeg-INF- β 1a, или Тенексия)

Новым отечественным препаратом является самПЭГ-ИФН- β 1a (SamPeg-INF- β 1a, производство компании «Биокад», торговое название Тенексия). Это пегилированный ИФН- β 1a, представляющий собой ковалентный конъюгат белка ИФН с одним линейным ПЭГ и молекулярной массой 30 кДа. В качестве основного компонента использован гликозилированный белок с аминокислотной последовательностью, идентичной естественному человеческому белку ИФН- β 1a, произведенный с использованием рекомбинантной технологии клетками яичников китайского хомяка (Chinese Hamster Ovary cells).

Основным отличием самПЭГ-ИФН- β 1a является конъюгация с молекулой ПЭГ с молекулярной массой 30 кДа. Увеличение молекулярной массы ПЭГ в молекуле ПЭГ-ИФН- β 1a снижает почечный клиренс и увеличивает его период полувыведения, а следовательно, и продолжительность действия пегилированного белка на организм (табл. 3). Результаты фазы I показали высокую безопасность препарата и оптимальные терапевтические дозировки [26].

Исследования II и III фазы имели целью оценку эффективности и безопасности использования самПЭГ-ИФН- β 1a в дозах 180 и 240 мкг,

Таблица 3. Основные различия СамПЭГ-ИФН- β 1a («Биокад») и ПЭГ-ИФН- β 1a (Biogen)Table 3. Main differences between SamPEG-INF- β 1a (Biocad) and PEG-INF- β 1a (Biogen)

Показатель	СамПЭГ-ИФН- β 1a (Тенексия)	ПЭГ-ИФН- β 1a (Плегриди)
МНН	Сам-ПЭГ-ИФН- β 1a	ПЭГ-ИФН- β 1a
Доза	240 мкг/0,5 мл	125 мкг/0,5 мл
Путь введения	В/м	П/к В/м (одобрен FDA в 2020 г., в РФ не доступен)
Молекулярная масса	30 кДа	20 кДа

Примечание. FDA (Food and Drug Administration) — Управление по контролю качества продуктов и медикаментов США.

применяемых 1 раз в 2 нед, у пациентов с РРС через год терапии в сравнении с соответствующими показателями у пациентов, получающих в/м низкодозный ИФН- β 1a (НИБ).

В исследование включены данные 369 пациентов с РРС из Российской Федерации (27 центров) и из Республики Беларусь (три центра). Пациенты, включенные в группы терапии самПЭГ-ИФН- β 1a, в течение 52 нед получали исследуемый препарат в дозах 180 и 240 мкг, чередуя его с целью заслепления терапии с инъекциями ПЛ 1 раз в 2 нед. В группе препарата сравнения участники получали НИБ (Авонекс; Biogen, США) 30 мкг 1 раз в неделю. Пациентам четвертой группы в течение первых 20 нед исследования вводили ПЛ 1 раз в неделю. Все инъекции выполнялись внутримышечно. В течение первых недель всем участникам проводилось титрование препарата до достижения полной дозы к 4-й неделе терапии, далее в полной дозе вплоть до 52-й недели исследования. После окончания основного периода лечения в рамках периода дальнейшего лечения/наблюдения пациенты продолжали получать терапию самПЭГ-ИФН- β 1a на протяжении последующих 48 нед. Пациенты, получавшие в рамках основного периода НИБ, после окончания 52 нед терапии переведены в период последующего наблюдения (с 53-й по 56-ю неделю). Для участников, получавших ПЛ, период наблюдения начинался после введения последней дозы ПЛ и продолжался с 21-й по 24-ю неделю исследования [27].

Первичной конечной точкой было время до первого обострения. Оценка долгосрочной эффективности самПЭГ-ИФН- β 1a на 104-й неделе проводилась по вторичным конечным точкам, включавшим показатели, связанные с обострениями (СЧО и доля пациентов без подтвержденных обострений); параметры МРТ головного мозга; показатели оценки неврологического дефицита и когнитивных функций по шкалам и тестам, включая шкалу EDSS, конечные точки — динамика показателя и доля пациентов со стойким прогрессированием), Символьно-цифровой тест (Symbol Digit Modalities Test, SDMT), а также тест времени прохождения 7,62 м (25 футов) и тест с 9 отверстиями и стержнями, входящие в состав Комплексной функциональной шкалы рассеянного склероза (Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC). Базовые клиничко-демографические показатели в группах были одинаковы. Во всех группах абсолютное большинство составили пациенты, не имеющие опыта приема ПИТРС: 71,79; 71,68; 72,57 и 63,16% в группах 1, 2, 3 и ПЛ соответственно ($p=0,4104$) [27].

Для расчетов использовали МРТ-показатель CUA (combined unique active lesions), который отражает совокупную оценку числа новых Gd⁺-очагов, а также новых T2-очагов и увеличившихся T2-очагов [27].

Всего в исследование было включено 399 пациентов с РРС, из которых два пациента выбыли до первого введения исследуемого препарата. Учитывая, что пациенты из группы ПЛ выбыли после 20-й недели исследования, а пациенты из группы НИБ завершили участие в исследовании после 52 нед, в анализ эффективности и безопасности после 104 нед исследования (100 нед терапии) вошло 227 пациентов: 113 из группы самПЭГ-ИФН- β 1a 180 мкг и 114 из группы самПЭГ-ИФН- β 1a 240 мкг. Группы были уравновешены по исходным демографическим характеристикам и характеристикам основного заболевания, а также показателям МРТ и неврологическому статусу [27].

В течение первого года в группе самПЭГ-ИФН- β 1a 240 мг достигнуто значимое отличие в вероятности развития обострения по сравнению с НИБ (ОР 0,39; 95% ДИ 0,203–0,748; $p=0,003$), тогда как для дозы 180 мг она имела пограничное значение (ОР 0,54; 95% ДИ 0,297–0,977; $p=0,04$). В сравнении с группой НИБ в течение первого года среднегодовая частота обострений была статистически значимо ниже в группе самПЭГ-ИФН- β 1a 180 мкг ($p=0,044$) и группе самПЭГ-ИФН- β 1a 240 мкг ($p=0,006$) по сравнению с 0,325 в группе НИБ. В течение второго года исследования СЧО составила 0,16 в группе самПЭГ-ИФН- β 1a 180 мкг и 0,09 в группе самПЭГ-ИФН- β 1a 240 мкг. В обеих группах самПЭГ-ИФН- β 1a показатель имел тенденцию к снижению в сравнении с первым годом. Доля пациентов без обострений на момент завершения исследования (104 нед) составила 77,0% (87/113) и 83,3% (95/114) в группах самПЭГ-ИФН- β 1a 180 и 240 мкг соответственно, различия не значимы [27].

В течение исследования не было зарегистрировано ни одного случая связанных с терапией серьезных НЯ. Доли пациентов, у которых в течение 2 лет исследования было зарегистрировано хотя бы одно НЯ, составили 90,3% (102/113) в группе самПЭГ-ИФН- β 1a 180 мкг и 95,6% (109/114) в группе самПЭГ-ИФН- β 1a 240 мкг. Среди наиболее частых зарегистрированных НЯ наблюдали гриппоподобный синдром, местные реакции, изменения лабораторных параметров (снижение числа лимфоцитов, нейтрофилов, лейкоцитов; повышение уровней аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы), а также анемию, повышение уровня тиреотропного гормона, повышение диастолического артериального давления и депрессию. Подавляющее большинство зарегистрированных НЯ были легкой или средней (1–2-й) степени тяжести. Доля связанных с препаратом НЯ 3-й степени тяжести составила 8,9% (10/113) в группе самПЭГ-ИФН- β 1a 180 мкг и 14,0% (16/114) в группе самПЭГ-ИФН- β 1a 240 мкг [27].

Большинство случаев гриппоподобного синдрома были 1-й и 2-й степени тяжести, за исключением четырех случаев 3-й степени тяжести. В 90% случаев для уменьшения и/или регресса клинических проявлений гриппоподобного синдрома пациентам назначался пероральный прием нестероидных противовоспалительных средств или других лекарственных препаратов, обладающих жаропонижающим и анальгезирующим действием. В общем около 95% всех случаев гриппоподобного синдрома разрешилось без каких-либо негативных последствий к моменту написания отчета, около 5% — продолжались. Длительность проявлений гриппоподобного синдрома менее 7 дней наблюдалась более чем в 85% случаев [26, 27].

Таким образом, была показана клиническая и МРТ-эффективность в/м формы самПЭГ-ИФН- β 1a, существенно превышающая таковую ПЛ и НИБ (30 мкг), причем наиболее значимые эффекты наблюдались при дозе 240 мкг. Спектр НЯ был ожидаем для препаратов ИНФ β и указывал на хорошую переносимость препарата. Оптимизированный режим дозирования и хорошая переносимость препарата позволили повысить приверженность терапии [28].

Таким образом, в терапии РС внедряются наиболее эффективные и безопасные препараты с хорошей переносимостью. 21 апреля 2023 г. самПЭГ-ИФН- β 1a для в/м введения был зарегистрирован в России под торговым наименованием «Тенексия».

1. Kappos L. Interferons in multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2005 Feb;23(1):189-214, vii-viii. doi: 10.1016/j.ncl.2004.10.004
2. Haji Abdolvahab M, Mofrad MR, Schellekens H. Interferon Beta: From Molecular Level to Therapeutic Effects. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2016;326:343-72. doi: 10.1016/bs.ircmb.2016.06.001. Epub 2016 Jul 20.
3. Michalska A, Blaszczyk K, Wesoly J, Bluyssen HAR. A Positive Feedback Amplifier Circuit That Regulates Interferon (IFN)-Stimulated Gene Expression and Controls Type I and Type II IFN Responses. *Front Immunol.* 2018 May 28;9:1135. doi: 10.3389/fimmu.2018.01135
4. Dumitrescu L, Constantinescu CS, Tanasescu R. Recent developments in interferon-based therapies for multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther.* 2018 Jun;18(6):665-80. doi: 10.1080/14712598.2018.1462793. Epub 2018 Apr 20.
5. De Weerd NA, Samarajiwa 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.
6. Maimaitijiang G, Watanabe M, Shinoda K, et al. Long-term use of interferon- β in multiple sclerosis increases V δ 1-V δ 2-V γ 9- γ δ T cells that are associated with a better outcome. *J Neuroinflammation.* 2019 Sep 13;16(1):179. doi: 10.1186/s12974-019-1574-5
7. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol.* 1996 Mar;39(3):285-94. doi: 10.1002/ana.410390304. Erratum in: *Ann Neurol.* 1996 Sep;40(3):480.
8. Paty DW, Boiko AN. Beta-interferons delay the switch from relapsing-remitting to secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2000;54(Suppl. 3):A337. doi: 10.1212/wnl.54.3.337
9. Brown JWL, Coles A, Horakova D, et al.; MSBase Study Group. Association of Initial Disease-Modifying Therapy with Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA.* 2019 Jan 15;321(2):175-87. doi: 10.1001/jama.2018.20588
10. Bayas A, Rieckmann P. Managing the adverse effects of interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Drug Saf.* 2000 Feb;22(2):149-59. doi: 10.2165/00002018-200022020-00006
11. Reder AT, Feng X. How type I interferons work in multiple sclerosis and other diseases: some unexpected mechanisms. *J Interferon Cytokine Res.* 2014 Aug;34(8):589-99. doi: 10.1089/jir.2013.0158
12. 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 Aug 28;11:1756286418791143. doi: 10.1177/1756286418791143
13. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993 Apr;43(4):655-61. doi: 10.1212/wnl.43.4.655
14. Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta 1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 1999 Aug;46(2):197-206. doi: 10.1002/1531-8249(199908)46:2<197::aid-ana9>3.0.co;2-p
15. Molyneux PD, Kappos L, Polman C, et al. The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on Interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain.* 2000 Nov;123(Pt 11):2256-63. doi: 10.1093/brain/123.11.2256
16. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet.* 1998 Nov 7;352(9139):1498-504. Erratum in: *Lancet.* 1999 Feb 20;353(9153):678.
17. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology.* 2001 Jun 26;56(12):1628-36. doi: 10.1212/wnl.56.12.1628. Erratum in: *Neurology.* 2001 Sep 25;57(6):1146.
18. Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J; PRISMS Study Group. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *Eur J Neurol.* 2005 Aug;12(8):649-56. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01083.x
19. Cohen BA, Rivera VM. PRISMS: the story of a pivotal clinical trial series in multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2010 Apr;26(4):827-38. doi: 10.1185/03007991003604018. Erratum in: *Curr Med Res Opin.* 2010 Aug;26(8):1826. Dosage error in article text.
20. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology.* 2001 Jun 12;56(11):1496-504. doi: 10.1212/wnl.56.11.1496
21. Bailon P, Won CY. PEG-modified biopharmaceuticals. *Expert Opin Drug Deliv.* 2009 Jan;6(1):1-16. doi: 10.1517/17425240802650568
22. Baker DP, Lin EY, Lin K, et al. N-terminal-ly PEGylated human interferon-beta-1a with improved pharmacokinetic properties and *in vivo* efficacy in a melanoma angiogenesis model. *Bioconjug Chem.* 2006 Jan-Feb;17(1):179-88. doi: 10.1021/bc050237q
23. Kang JS, Deluca PP, Lee KC. Emerging PEGylated drugs. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2009 Jun;14(2):363-80. doi: 10.1517/14728210902907847
24. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al.; ADVANCE Study Investigators. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014 Jul;13(7):657-65. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70068-7. Epub 2014 Apr 30.
25. Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler.* 2015 Jul;21(8):1025-35. doi: 10.1177/1352458514557986. Epub 2014 Nov 28.
26. Бойко АН, Бахтиярова КЗ, Дудин ВА и др. Новый пегилированный интерферон бета-1a (сампегинтерферон бета-1a, BCD-054) в терапии ремиттирующего рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(10-2):100-9. doi: 10.17116/jnevro201911910100 [Boyko AN, Bakhtiarova 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(10-2):100-9. doi: 10.17116/jnevro201911910100 (In Russ.)].
27. Бойко АН, Бойко ОВ, Бахтиярова КЗ и др. Эффективность и безопасность сампегинтерферона β -1a в лечении ремиттирующего рассеянного склероза: данные 52 недель терапии в рамках рандомизированного, двойного слепого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(1):62-71. doi: 10.17116/jnevro202212201162 [Boyko AN, Boyko OV, Bakhtiarova 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.)].
28. Бойко АН. Пути повышения приверженности длительной инъекционной терапии при рассеянном склерозе на примере пегилированного интерферона-бета-1a (сампегинтерферон-бета-1a). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(S1):34-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1S-34-37 [Boyko AN. Ways to improve adherence to long-term injection therapy in multiple sclerosis using the example of pegylated interferon- β 1a (sampeginterferon- β 1a) *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology Neuropsychiatry Psychosomatics.* 2022;122(1):62-71. doi: 10.17116/jnevro202212201162 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
24.03.2023/19.06.2023/21.06.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

This article has been supported by Biocad. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. 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 О.В. <https://orcid.org/0000-0001-7153-5617>
Смирнова Н.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-2506-0371>
Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Перспективы применения куркумина в комплексной терапии рассеянного склероза

Роговский В.С.^{1,2}, Кукушкина А.Д.^{1,3}, Бойко А.Н.^{1,3}

¹Отдел нейрориммунологии Института клинической неврологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ²кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева и ³кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ^{2,3}Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинизирующее заболевание аутоиммунной природы. Терапия РС не всегда позволяет замедлить прогрессирование заболевания, а также обладает существенными побочными эффектами, в частности иммуносупрессивными эффектами при применении препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), второй линии. В связи с этим актуален поиск средств для комплексной терапии РС, способных усилить терапевтический потенциал ПИТРС первой линии, снижая вероятность необходимости перехода к применению ПИТРС следующих линий. Куркумин является одним из веществ — кандидатов для подобного применения. В литературе описаны различные противовоспалительные и нейропротекторные эффекты куркумина, также важным является благоприятный профиль безопасности данного соединения. В последнее десятилетие получены обнадеживающие клинические данные по применению куркумина в составе комплексной терапии при РС. Однако на текущий момент проведено недостаточно клинических исследований куркумина для его вхождения в рутинную клиническую практику в качестве средства комплексной терапии РС. Возможно, это связано с тем, что, как и другие соединения из группы полифенолов, куркумин обладает низкой биодоступностью, что ограничивает его терапевтический потенциал. В последнее время разработаны новые формы куркумина, позволяющие существенно увеличить его биодоступность (в частности, наноземulsionные формы). В связи с этим перспективным является проведение новых клинических исследований куркумина, в особенности его форм с увеличенной биодоступностью, в качестве дополнительной терапии при РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; куркумин; биодоступность; полифенолы; нейровоспаление.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Роговский ВС, Кукушкина АД, Бойко АН. Перспективы применения куркумина в комплексной терапии рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(Прил. 1):65–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-65-70

Prospects for the use of curcumin as an additional treatment for multiple sclerosis

Rogovskii V.S.^{1,2}, Kukushkina A.D.^{1,3}, Boyko A.N.^{1,3}

¹Department of Neuroimmunology, Institute of Clinical Neurology, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow; ²Department of molecular pharmacology and radiobiology named after P.V. Sergeev and ³Department of neurology, neurosurgery and medical genetics of N.I. Pirogov

Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

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

Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating autoimmune disease. MS therapy does not always allow slowing of disease progression and also has significant side effects, such as immunosuppressive effects (especially when second-line disease-modifying therapies (DMT) are used). In this context, it is important to explore novel approaches to MS therapy that may improve the therapeutic potential of first line DMTs and reduce the likelihood of switching to switch to second line DMTs. Curcumin is one of the promising candidates for such application. Several anti-inflammatory and neuroprotective effects of curcumin have been reported in the literature, which could be considered for such applications. The favorable safety profile of this compound is also important. Over the past decade, encouraging clinical data have been obtained on the use of curcumin as part of adjunctive therapy for MS. However, to date, there are inadequate clinical studies on the use of curcumin in the therapy of MS. This may be due to the fact that curcumin, like other polyphenols, has low bioavailability, which limits its therapeutic potential. Recently, new highly bioavailable forms of curcumin have been developed (e.g., nanoemulsions). In this regard, it is promising to conduct new clinical trials of curcumin as an adjunctive therapy in MS, especially using its forms with increased bioavailability.

Keywords: multiple sclerosis; curcumin; bioavailability; polyphenols; neuroinflammation.

Contact: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Rogovskii VS, Kukushkina AD, Boyko AN. Prospects for the use of curcumin as an additional treatment for multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(Suppl. 1):65–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-65-70

Рассеянный склероз (РС) является мультифокальным аутоиммунным заболеванием центральной нервной системы (ЦНС) с поражением белого и серого вещества. В настоящее время существует большое разнообразие средств патогенетической терапии — препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС). К сожалению, несмотря на прогресс, достигнутый в разработке новых методов терапии РС, на сегодняшний день во многих случаях невозможно полностью остановить процесс поражения ткани головного мозга, связанный с процессами аутоиммунного нейровоспаления и нейродегенерации [1].

При распространенности от 50 до 300 случаев на 100 тыс. населения, сегодня в мире насчитывается примерно около 2,8 млн человек с РС. Также РС — одно из наиболее социально значимых заболеваний нервной системы у лиц молодого возраста (средний возраст установления диагноза — около 32 лет) [2].

РС является мультифакторным заболеванием. Установлено, что недостаток солнечного света, низкий уровень витамина D, перенесенные инфекции (в частности, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирусная инфекция), курение, хронический стресс, избыточная масса тела и некоторые диетические факторы в сочетании с генетическими особенностями человека играют важную роль в причинно-следственных связях, приводящих к развитию РС [3, 4].

Часть пациентов не реагируют на ПИТРС первой линии, в связи с чем встает вопрос о необходимости смены терапии [5, 6]. Однако важным критерием, помимо эффективности, являются безопасность и переносимость длительного курса лечения. Первая линия терапии при умеренной эффективности является более безопасной при длительном приеме и имеет более простой план управления рисками, в то время как вторая линия является более высокоэффективной, но имеет более сложный план управления рисками и большую вероятность развития серьезных нежелательных явлений. В связи с этим применение добавочной терапии к принимаемому ПИТРС первой линии может быть перспективным направлением, имеющим целью улучшение контроля за активностью заболевания и более долгосрочное применение более безопасной для пациентов терапии.

Среди перспективных видов дополнительной терапии РС особое место занимают различные полифенолы, в особенности куркумин. Полифенолы, как правило, имеют в своем составе несколько фенольных групп, часто это вещества природного происхождения. Данные соединения обладают благоприятным профилем безопасности, в то же время они способны оказывать различные фармакологические эффекты, в том числе противовоспалительный и нейропротекторный. В определенной степени применение полифенолов может нивелировать вышеописанные негативные факторы внешней среды, повышающие вероятность развития аутоиммунных заболеваний. При этом потребление полифенолов с пищей во многих случаях недостаточно [7]. Одним из наиболее исследованных при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях полифенолов является куркумин.

Механизмы действия куркумина при РС

Куркумин — природный полифенол, содержащийся в корне растения *Curcuma longa*. Куркумин обладает различными видами фармакологической активности, в частности

противовоспалительной, нейропротекторной, антиоксидантной, противоопухолевой, а также противомикробной [8, 9]. Широкий диапазон фармакологических эффектов куркумина является типичным для группы полифенолов и, вероятно, связан с особенностями их химической структуры. К этим особенностям относят наличие в их молекулярной структуре областей с повышенной электронной плотностью, связанных с фенольными гидроксильными группами, и двойных связей. Обладая подобной молекулярной структурой, куркумин способен взаимодействовать с различными молекулярными мишенями, в основном формируя обратимые химические связи.

Эти взаимодействия могут способствовать конкуренции куркумина с аденозинтрифосфатом (АТФ) в АТФ-связывающих карманах разных ферментов, в частности двойной специфичной тирозин-регулируемой киназы 2 [10]. Возможно, подобные механизмы опосредуют подавление куркумином различных сигнальных путей, таких как транскрипционный ядерный фактор κB (nuclear factor- κB , NF- κB), сигнальный путь янус-киназы и сигнального белка и активатора транскрипции 3 (Janus kinase and signal transducer and transcription activator 3, JAK/STAT3) и фосфоинозитол-3-киназы и мишени рапамицина млекопитающих (phosphoinositide-3 kinase and mammalian target of rapamycin, PI3K/mTOR), важных для патогенеза аутоиммунных заболеваний [8, 11, 12].

В целом можно выделить две группы эффектов куркумина, важных для терапии РС. Во-первых, это иммуноопосредованные эффекты, выражающиеся в противовоспалительном действии куркумина, во-вторых — нейропротекторные эффекты.

Противовоспалительные эффекты куркумина связаны с модуляцией звеньев иммунного ответа, важных для патогенеза РС. В частности, куркумин ингибирует дифференцировку и развитие клеток Th17 (вероятно, посредством регуляции глутаматного рецептора на дендритных клетках) [13]. Клетки Th17 играют одну из важнейших ролей в нарушении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при РС [14].

Куркумин значительно снижает продукцию интерлейкина 6 (ИЛ6) и ИЛ23 дендритными клетками. Также куркумин способствует снижению пролиферации $\text{CD4}^+\text{T}$ -клеток, культивируемых совместно с дендритными клетками. Кроме того, куркумин снижает экспрессию ключевых факторов, связанных с клетками Th17 (ИЛ17A и фактор транскрипции ROR γt) [13].

Также куркумин уменьшает нейровоспаление, модулируя поляризацию микроглии путем ингибирования сигнального пути, связанного с рецептором TLR4 [15].

Эффекты в отношении микроглии могут быть обусловлены подавлением куркумином сигнальных путей фактора транскрипции NF- κB и митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK), активированных Pam3CSK4 (синтетический лиганд TLR2/TLR1-рецепторов). Известно, что при хроническом нейровоспалении внутриклеточные сигнальные пути, включая NF- κB и MAPK, становятся гиперактивированными [7, 16].

Механизмы противовоспалительных эффектов куркумина чрезвычайно многогранны и детально описаны в последних обзорных публикациях, посвященных этому вопросу, таких как работа Y. Peng и соавт. [17].

Возможно, нейропротекторные эффекты не менее важны в реализации терапевтического потенциала куркумина при РС, чем его противовоспалительные эффекты. Дегенерация миелина и нарушение ремиелинизации аксонов являются центральными патогенетическими событиями при РС. Эти процессы связаны с повреждением олигодендроцитов. Показана способность куркумина активировать пероксисомный пролифератор-активируемый рецептор гамма (PPAR- γ) в предшественниках олигодендроцитов и способствовать их дифференцировке в зрелые олигодендроциты, что стимулирует образование миелина. PPAR- γ является лиганд-активируемым фактором транскрипции с нейропротекторными и противовоспалительными свойствами [18].

Нейропротекторные эффекты куркумина широко описаны в ряде недавних обзорных работ по этой теме, в частности, в работе А. Askarizadeh и соавт. [19], поднимающей вопрос о способах увеличения проникновения куркумина через ГЭБ, а также в других публикациях [20].

Куркумин – фармакокинетика и способы повышения биодоступности

При всем разнообразии фармакологических эффектов куркумина, его терапевтический потенциал ограничен низкой биодоступностью. Для куркумина характерно сочетание низкой абсорбции в тонком кишечнике и интенсивной модификации под влиянием метаболизма 1-й и 2-й фазы (куркумин подвергается как реакциям восстановления, так и конъюгации). Основные метаболические процессы, которым подвергается куркумин, сосредоточены в энтероцитах, гепатоцитах, а также опосредованы кишечной микробиотой [21].

Метаболизм куркумина кишечной микробиотой в литературе называют альтернативным, в котором принимают участие *Escherichia coli* и *Blautia* sp. Данные компоненты кишечной микробиоты ответственны за восстановление куркумина до дигидрокуркумина, а затем до тетрагидрокуркумина, а также за деметилирование куркумина с образованием двух производных – деметилкуркумина и бис-деметилкуркумина [22, 23]. Сообщается, что широкий спектр фармакологических эффектов куркумина может быть связан с его метаболитами, которые обладают антиоксидантными, противовоспалительными, противоопухолевыми, кардиопротекторными и антидиабетическими свойствами [23].

При приеме нативного куркумина (т. е. без образования форм, повышающих биодоступность) он зачастую обнаруживается в плазме крови только начиная с доз в несколько граммов при пероральном введении (3,6–10 г в различных исследованиях), при этом его уровень в плазме крови составляет порядка 10–100 нМ [23].

В связи с низкой биодоступностью нативного куркумина применяются различные способы ее повышения. В частности, используются мицеллярные (наноземulsionные), липосомальные, конъюгированные с фосфолипидами формы, совместное применение с пиперином и другие способы повышения биодоступности [21]. Использование куркумина в описанных выше формах позволяет существенно увеличить его биодоступность [8, 24].

Согласно фармакокинетическим исследованиям, создание наноземulsionных (мицеллярных) форм может в наибольшей степени увеличивать биодоступность куркумина [24]. Земulsionии представляют собой многофазные дис-

персии, в которых одна жидкость диспергирована в другой несмешивающейся жидкости. Земulsionионные формы повышают растворимость и биодоступность куркумина и других биоактивных соединений, таких как бета-каротин и лютеин [25]. Наноземulsionионные системы способны образовывать мицеллярные наночастицы малого размера с большой площадью гидрофильной поверхности и гидрофобным ядром, обеспечивающими эффективность транспорта фармакологически активных компонентов [26].

Показано, что меньший размер частиц, лучшая стабильность при хранении, а также более высокое содержание куркумина обнаружены в насыщенных куркумином наноземulsionиях, стабилизированных полисорбатом-80 и лецитином. По сравнению с наноземulsionиями, приготовленными с лецитином, наноземulsionии на основе полисорбата-80 обладают лучшей однородностью [25]. Наноземulsionионные или мицеллярные формы, полученные с использованием полисорбата-80, позволяют увеличить концентрацию куркумина в плазме крови здоровых доноров в десятки раз – в ряде исследований до 0,4–3 мкМ [8, 24]. В указанных концентрациях куркумин обладает противовоспалительными эффектами в исследованиях *in vitro* (в частности, снижает продукцию ИЛ6 клеточными линиями, конститутивно продуцирующими данный цитокин) [27].

Появление форм куркумина с повышенной биодоступностью, сохраняющих при этом благоприятный профиль безопасности [28], открывает новые перспективы его клинического использования.

Результаты исследований куркумина на моделях РС *in vivo*

Куркумин активно исследуется на животных моделях РС, в частности, на экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЭАЭ) и купризоновой модели. Исследования показывают, что куркумин ослабляет тяжесть симптоматики ЭАЭ. Возможно, одним из механизмов этого эффекта является ингибирование активации микроглии. Так, куркумин способен снижать воспалительный ответ на модели липополисахарид-стимулированных клеток BV-2 (иммортилизованная клеточная линия мышинной микроглии). Согласно предположению авторов данного исследования, механизм действия куркумина заключается в регуляции сигнального пути AXL/JAK2/STAT3 [29].

В другом исследовании показано, что куркумин уменьшает воспалительную инфильтрацию и демиелинизацию в спинном мозге мышей с ЭАЭ. Куркумин облегчает неврологическую симптоматику при ЭАЭ и модулирует экспрессию CD3- и CD4-лимфоцитов в спинном мозге. Помимо ЭАЭ в данном исследовании выполнялась оценка фармакологических эффектов куркумина на купризоновой модели [30].

Купризон является хелатором меди и вызывает токсическую демиелинизацию. В отличие от ЭАЭ, отражающего аутоиммунные аспекты РС, купризоновая модель отражает аспекты де/ремиелинизации при РС. В этой модели мышам перорально вводится купризон, что приводит к гибели олигодендроцитов и последующей обратимой демиелинизации. Спонтанная ремиелинизация происходит через 4 дня после отмены купризона [31].

Купризон вводили самкам мышей через желудочный зонд в течение 8 нед, а затем в течение 15 дней проводилось

введение куркумина (100 мг/кг). Было показано, что куркумин оказывает протекторный эффект в отношении окислительного стресса, вызванного введением купризона, у мышей. Помимо этого, куркумин оказывал протекторный эффект в отношении изменений поведения, индуцированных купризоном, а также снижал демиелинизацию в мозолистом теле у мышей. Авторы данного исследования предполагают, что куркумин проявляет двойной механизм действия: 1) иммуномодулирующий эффект за счет противовоспалительного эффекта в реактивных астроцитах и ингибирования инфильтрации иммунных клеток в спинной мозг; 2) стимуляция ремиелинизации за счет повышения экспрессии основного белка миелина в головном мозге [30].

Также среди механизмов протективного действия куркумина при ЭАЭ могут иметь место уменьшение повреждения митохондрий и ингибирование нейронального и олигодендроцитарного апоптоза на ранних стадиях ЭАЭ. В исследовании J. Feng и соавт. [32] мыши получали внутривентральные инъекции куркумина в дозе 200 мг/кг в день, растворенного в 0,5% метилцеллюлозе. Показано, что куркумин может ингибировать апоптоз у мышей с ЭАЭ — посредством как защиты от повреждения митохондрий, так и ингибирования внутреннего пути апоптоза (путем снижения высвобождения цитохрома С в цитозоль и, соответственно, снижения активации каспазы-9, играющей важную роль в сигнальных путях при апоптозе). В данном исследовании также показано, что куркумин препятствует снижению уровня основного белка миелина, что ингибирует демиелинизацию при ЭАЭ.

Представляет интерес и возможность влияния куркумина на кишечную микробиоту. Показано, что введение моноглюкуронида куркумина, способствующее достижению более высокой концентрации куркумина в свободной форме в сыворотке крови, вызывает изменение состава кишечной микробиоты при ЭАЭ [33].

Результаты клинических исследований куркумина в качестве средства комплексной терапии РС

Куркумин является одним из наиболее исследованных полифенолов. Его иммуномодулирующие свойства оценивались у пациентов с различными аутоиммунными патологиями в ходе множества рандомизированных клинических исследований [34].

Помимо исследований *in vitro* и *in vivo*, в последнее время начали проводиться клинические исследования данного полифенола и в качестве дополнительной терапии у пациентов с ремиттирующим РС (РРС). В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании S. Dolati и соавт. [35] принимали участие 50 пациентов с РРС, получающих терапию интерфероном $\beta 1a$ (ИФН- $\beta 1a$) 30 мкг внутримышечно 1 раз в неделю. Пациенты были разделены на две группы, одна из которых ($n=25$) получала дополнительную терапию нано-куркумином в дозе 80 мг/сут. В группу контроля было включено 35 здоровых доноров. Результаты показали, что после 6-месячного курса терапии нано-куркумином в группе ИФН + куркумин показатели по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) снизились (с 1,62 до 0,98; $p=0,039$) по сравнению с показателями в этой же группе до лечения. Также были отмечены позитивные изменения

в лабораторных показателях — значительное снижение уровня Th17-клеток в периферической крови пациентов с РС и снижение уровней экспрессии ROR γt (фактор транскрипции, значимый для Th17-клеток). Снизилась продукция ИЛ17 активированными мононуклеарными клетками периферической крови, а также произошло снижение уровня экспрессии малых интерферирующих РНК (миРНК).

Также в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном этим же авторским коллективом [36], принимали участие 50 пациентов с РРС, получающих терапию ИФН- $\beta 1a$ в дозе 30 мкг внутримышечно. Первая группа из 25 пациентов в течение по крайней мере 6 мес получала капсулы нано-куркумина (80 мг/сут), в то время как контрольная группа ($n=25$) получала капсулы плацебо. Через 6 мес также было выявлено статистически значимое снижение балла EDSS в группе, получавшей куркумин (с 1,77 до 0,98; $p=0,039$). Кроме того, показатели EDSS значительно различались между опытной и контрольной группами (0,98 и 1,72 соответственно; $p=0,041$). Установлено, что нано-куркумин способен восстанавливать частоту и функцию Т-регуляторных клеток у пациентов с РС.

М. Petrasca и соавт. [37] в своем исследовании также оценивали влияние куркумина в комбинированной терапии у пациентов с РРС, получающих терапию ИФН- $\beta 1a$ 44 мкг подкожно, на клинические параметры воспаления и нейродегенерации. В исследование было включено 80 пациентов с разделением на две группы. В ходе рандомизации пациенты распределялись либо в группу ИФН + куркумин (пациенты получали 95 мкг микронизированного куркумина с эфирными маслами куркумы, 1000 мг), либо в группу ИФН + плацебо. Наблюдение продолжалось в течение 24 мес с оценкой клинических показателей и данных МРТ. Хотя первичная конечная точка (эффективность куркумина по сравнению с плацебо в качестве дополнительной терапии новых/расширяющихся поражений на Т2-изображениях у пациентов с РРС) не была достигнута, на 12-м месяце в группе ИФН + куркумин была отмечена меньшая доля пациентов с комбинированными уникальными поражениями (combined unique active lesions, CUA) — 7,5% против 17,5%. Проведенный статистический анализ не выявил каких-либо различий между двумя группами в отношении прогрессирования инвалидизации, а также в отношении показателей нейровоспаления или нейродегенерации по данным МРТ. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что куркумин может усилить эффективность ИФН- $\beta 1a$ в отношении рентгенологических признаков воспаления при РС.

Таким образом, необходимы и перспективны дальнейшие клинические исследования влияния куркумина на клинические и иммунологические показатели у пациентов с РРС в качестве дополнительной терапии.

Заключение

Куркумин обладает широким спектром различных фармакологических эффектов, в частности, противовоспалительными и нейропротекторными, которые обширно описаны в литературе. Наряду с благоприятным профилем безопасности куркумина, это дает основания предполагать эффективность куркумина в качестве средства дополнительной терапии аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний.

До недавнего времени терапевтические возможности куркумина были ограничены его низкой биодоступностью. Однако в последнее время появились новые формы куркумина (в частности, мицеллярные формы), позволяющие увеличить его биодоступность в десятки раз. Применение таких форм может повысить эффективность куркумина в терапии различных заболеваний. Существуют данные клини-

ческих исследований, свидетельствующие о возможной эффективности куркумина в качестве средства дополнительной терапии РС. Количество таких исследований пока недостаточно для внедрения куркумина в рутинную клиническую практику. Перспективно проведение новых клинических исследований куркумина, в особенности его форм с повышенной биодоступностью, в комплексной терапии РС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple Sclerosis: Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017 May;27(2):195-204. doi: 10.1016/j.nic.2016.12.001
- MFIS. Atlas of MS 2020 — Epidemiology report. 2020.
- Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(3):596-610. doi: 10.1212/CON.0000000000000725
- Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019 Apr 1;9(4):a028944. doi: 10.1101/cshperspect.a028944
- Teter B, Agashivala N, Kavak K, et al. Characteristics influencing therapy switch behavior after suboptimal response to first-line treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(7):830-6. doi: 10.1177/1352458513513058
- Hyun JW, Kim SH, Jeong IH, et al. Utility of the rio score and modified rio score in korean patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2015 May 26;10(5):e0129243. doi: 10.1371/journal.pone.0129243
- Лопатина АВ, Кукушкина АД, Мельников МВ, Роговский ВС. Перспективы применения полифенолов при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7-2):36-43. doi: 10.17116/jnevro202212207236 [Lopatina AV, Kukushkina AD, Melnikov MV, Rogovskii VS. Prospects for the use of polyphenols in multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(7-2):36-43. doi: 10.17116/jnevro202212207236 (In Russ.)].
- Grafeneder J, Derhaschnig U, Eskandary F, et al. Micellar Curcumin: Pharmacokinetics and Effects on Inflammation Markers and PCSK-9 Concentrations in Healthy Subjects in a Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Crossover Trial. *Mol Nutr Food Res*. 2022 Nov;66(22):e2200139. doi: 10.1002/mnfr.202200139. Epub 2022 Sep 13.
- Hussain Y, Alam W, Ullah H, et al. Antimicrobial Potential of Curcumin: Therapeutic Potential and Challenges to Clinical Applications. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Feb 28;11(3):322. doi: 10.3390/antibiotics11030322
- Banerjee S, Ji C, Mayfield JE, et al. Ancient drug curcumin impedes 26S proteasome activity by direct inhibition of dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Aug 7;115(32):8155-60. doi: 10.1073/pnas.1806797115. Epub 2018 Jul 9.
- Lu HC, Kim S, Steelman AJ, et al. STAT3 signaling in myeloid cells promotes pathogenic myelin-specific T cell differentiation and autoimmune demyelination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Mar 10;117(10):5430-41. doi: 10.1073/pnas.1913997117. Epub 2020 Feb 24.
- Mohamadian M, Bahrami A, Moradi Binabaj M, et al. Molecular Targets of Curcumin and Its Therapeutic Potential for Ovarian Cancer. *Nutr Cancer*. 2022;74(8):2713-30. doi: 10.1080/01635581.2022.2049321. Epub 2022 Mar 10.
- Zhao G, Liu Y, Yi X, et al. Curcumin inhibiting Th17 cell differentiation by regulating the metabotropic glutamate receptor-4 expression on dendritic cells. *Int Immunopharmacol*. 2017 May;46:80-6. doi: 10.1016/j.intimp.2017.02.017
- Balasa R, Barcotean L, Balasa A, et al. The action of TH17 cells on blood brain barrier in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Hum Immunol*. 2020 May;81(5):237-43. doi: 10.1016/j.humimm.2020.02.009. Epub 2020 Feb 28.
- Gao Y, Zhuang Z, Lu Y, et al. Curcumin Mitigates Neuro-Inflammation by Modulating Microglia Polarization Through Inhibiting TLR4 Axis Signaling Pathway Following Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *Front Neurosci*. 2019 Nov 15;13:1223. doi: 10.3389/fnins.2019.01223. eCollection 2019.
- Jin M, Park SY, Shen Q, et al. Anti-neuroinflammatory effect of curcumin on Pam3CSK4-stimulated microglial cells. *Int J Mol Med*. 2018 Jan;41(1):521-30. doi: 10.3892/ijmm.2017.3217. Epub 2017 Oct 27.
- Peng Y, Ao M, Dong B, et al. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures. *Drug Des Devel Ther*. 2021 Nov 2;15:4503-25. doi: 10.2147/DDDT.S327378. eCollection 2021.
- Bernardo A, Plumitallo C, De Nuccio C, et al. Curcumin promotes oligodendrocyte differentiation and their protection against TNF-alpha through the activation of the nuclear receptor PPAR-gamma. *Sci Rep*. 2021 Mar 2;11(1):4952. doi: 10.1038/s41598-021-83938-y
- Askarizadeh A, Barreto GE, Henney NC, et al. Neuroprotection by curcumin: A review on brain delivery strategies. *Int J Pharm*. 2020 Jul 30;585:119476. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119476. Epub 2020 May 27.
- Qureshi M, Al-Suhaimei EA, Wahid F, et al. Therapeutic potential of curcumin for multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2018 Feb;39(2):207-14. doi: 10.1007/s10072-017-3149-5. Epub 2017 Oct 27.
- Stohs SJ, Chen O, Ray SD, et al. Highly Bioavailable Forms of Curcumin and Promising Avenues for Curcumin-Based Research and Application: A Review. *Molecules*. 2020 Mar 19;25(6):1397. doi: 10.3390/molecules25061397
- Burapan S, Kim M, Han J. Curcuminoid Demethylation as an Alternative Metabolism by Human Intestinal Microbiota. *J Agric Food Chem*. 2017 Apr 26;65(16):3305-10. doi: 10.1021/acs.jafc.7b00943. Epub 2017 Apr 14.
- Dei Cas M, Ghidoni R. Dietary Curcumin: Correlation between Bioavailability and Health Potential. *Nutrients*. 2019 Sep 8;11(9):2147. doi: 10.3390/nut11092147
- Schiborr C, Kocher A, Behnam D, et al. The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. *Mol Nutr Food Res*. 2014 Mar;58(3):516-27. doi: 10.1002/mnfr.201300724. Epub 2014 Jan 9.
- Ma P, Zeng Q, Tai K, et al. Development of stable curcumin nanoemulsions: effects of emulsifier type and surfactant-to-oil ratios. *J Food Sci Technol*. 2018 Sep;55(9):3485-97. doi: 10.1007/s13197-018-3273-0. Epub 2018 Jun 19.
- Aziz ZAA, Mohd-Nasir H, Ahmad A, et al. Role of Nanotechnology for Design and Development of Cosmeceutical: Application in Makeup and Skin Care. *Front Chem*. 2019 Nov 13;7:739. doi: 10.3389/fchem.2019.00739. eCollection 2019.
- Роговский ВС, Мельников МВ, Матюшин АИ, Шимановский НЛ. Влияние полифенолов и стероидов на продукцию интерлейкина-6 опухолевыми клеточными линиями HeLa и K562. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022; 85(11):14-8. doi: 10.30906/0869-2092-2022-85-11-14-18

- [Rogovskii VS, Melnikov MV, Matyushin AI, Shimanovskii NL. Suppressing effect of polyphenols and steroids on the production of interleukin-6 by tumor cell lines hela and k562. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2022; 85(11):14-8. doi: 10.30906/0869-2092-2022-85-11-14-18 (In Russ.)].
28. Kocher A, Bohnert L, Schiborr C, Frank J. Highly bioavailable micellar curcuminoids accumulate in blood, are safe and do not reduce blood lipids and inflammation markers in moderately hyperlipidemic individuals. *Mol Nutr Food Res*. 2016 Jul;60(7):1555-63. doi: 10.1002/mnfr.201501034. Epub 2016 May 23.
29. Sun M, Liu N, Sun J, et al. Curcumin regulates anti-inflammatory responses by AXL/JAK2/STAT3 signaling pathway in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurosci Lett*. 2022 Sep 14;787:136821. doi: 10.1016/j.neulet.2022.136821. Epub 2022 Jul 28.
30. ELBini-Dhouib I, Manai M, Neili NE, et al. Dual Mechanism of Action of Curcumin in Experimental Models of Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 4;23(15):8658. doi: 10.3390/ijms23158658
31. Torkildsen O, Brunborg LA, Myhr KM, Bo L. The cuprizone model for demyelination. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2008;188:72-6. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01036.x
32. Feng J, Tao T, Yan W, et al. Curcumin inhibits mitochondrial injury and apoptosis from the early stage in EAE mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:728751. doi: 10.1155/2014/728751. Epub 2014 Apr 27.
33. Khadka S, Omura S, Sato F, et al. Curcumin beta-D-Glucuronide Modulates an Autoimmune Model of Multiple Sclerosis with Altered Gut Microbiota in the Ileum and Feces. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Dec 3;11:772962. doi: 10.3389/fcimb.2021.772962. eCollection 2021.
34. Hegde M, Girisa S, BharathwajChetty B, et al. Curcumin Formulations for Better Bioavailability: What We Learned from Clinical Trials Thus Far? *ACS Omega*. 2023 Mar 13;8(12):10713-46. doi: 10.1021/acsomega.2c07326
35. Dolati S, Ahmadi M, Rikhtegar R, et al. Changes in Th17 cells function after nanocurcumin use to treat multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol*. 2018 Aug;61:74-81. doi: 10.1016/j.intimp.2018.05.018. Epub 2018 May 28.
36. Dolati S, Babaloo Z, Ayromlou H, et al. Nanocurcumin improves regulatory T-cell frequency and function in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2019 Feb 15;327:15-21. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.01.007. Epub 2019 Jan 17.
37. Petracca M, Quarantelli M, Moccia M, et al. Prospective study to evaluate efficacy, safety and tolerability of dietary supplement of Curcumin (BCM95) in subjects with Active relapsing Multiple Sclerosis treated with subcutaneous Interferon beta 1a 44 mcg TIW (CONTAIN): A randomized, controlled trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Nov;56:103274. doi: 10.1016/j.msard.2021.103274. Epub 2021 Sep 21.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.03.2023/23.06.2023/26.06.2023

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.

Роговский В.С. <https://orcid.org/0000-0002-3682-6571>

Кукушкина А.Д. <https://orcid.org/0000-0001-9964-8103>

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

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) – диагностические критерии и подходы к терапии

Симанив Т.О.¹, Бахтиярова К.З.², Белова А.Н.³, Гончарова З.А.⁴, Сиверцева С.А.^{5,6}, Спирин Н.Н.⁷,
Тотолян Н.А.⁸, Трушникова Т.Н.^{9,10}, Турова Е.Л.¹¹, Хайбуллин Т.И.^{12,13}, Шерман М.А.⁵, Бойко А.Н.^{14,15}

¹Факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ³ФГБНУ «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород; ⁴кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону; ⁵кафедра неврологии, нейрохирургии и нейрореабилитации ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров; ⁶АО МСЧ «Нефтяник», Тюмень; ⁷кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; ⁸кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет» Минздрава России, Пермь; ¹⁰Центр рассеянного склероза Пермского края ГБУЗ «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница», Пермь; ¹¹ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург; ¹²кафедра неврологии и мануальной терапии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; ¹³Республиканский клиничко-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Республики Татарстан, Казань; ¹⁴кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ¹⁵отдел нейрои иммунологии Института клинической неврологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва
¹Россия, 119991, Ломоносовский проспект, 27, корп. 1; ²Россия, 450008, Уфа, ул. Заки Валиди, 47; ³Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1; ⁴Россия, 344022, Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 119; ⁵Россия, 610998, Киров, ул. К. Маркса, 112; ⁶Россия, 625000, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1; ⁷Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ⁸Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; ⁹Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ¹⁰Россия, 614990, Пермь, ул. Пушкина, 85; ¹¹Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; ¹²Россия, 420012, Казань ул. Бутлерова, 36; ¹³Россия, 420021, Казань, ул. Ватутина, 13; ¹⁴Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ¹⁵Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) представляют собой редкие, вызывающие тяжелую инвалидизацию заболевания центральной нервной системы. Они характеризуются периодическими, непредсказуемыми обострениями, которые приводят к накоплению необратимых неврологических нарушений. Несмотря на существующие возможности диагностики ЗСОНМ, в клинической практике постановка правильного диагноза может вызывать сложности. Современные опции терапии ЗСОНМ включают препараты, воздействующие на патогенез заболевания, в том числе ингибиторы C5-компонента комплемента, опыт применения которых пока ограничен, однако опубликованные данные клинических исследований демонстрируют высокую эффективность этих препаратов при приемлемом профиле безопасности. В статье отражены основные актуальные подходы к диагностике и терапии ЗСОНМ.

Ключевые слова: заболевания спектра оптиконевромиелита; диагностика; терапия; ингибиторы C5-компонента комплемента.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Симанив Т.О., Бахтиярова К.З., Белова А.Н., Гончарова З.А., Сиверцева С.А., Спирин Н.Н., Тотолян Н.А., Трушникова Т.Н., Турова Е.Л., Хайбуллин Т.И., Шерман М.А., Бойко А.Н. Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) – диагностические критерии и подходы к терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(Прил. 1):71–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-71-75

Diagnostic criteria and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)

Simaniv T.O.¹, Bakhtiyarova K.Z.², Belova A.N.³, Goncharova Z.A.⁴, Sivertseva S.A.^{5,6}, Spirin N.N.⁷,
Totolyan N.A.⁸, Trushnikova T.N.^{9,10}, Turova E.L.¹¹, Khaibullin T.I.^{12,13}, Sherman M.A.⁵, Boyko A.N.^{14,15}

¹Department of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow; ²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ³Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod; ⁴Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; ⁵Department of Neurology, Neurosurgery, and Neurorehabilitation, Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kirov; ⁶Medical and Sanitary Unit “Neftyanik”, Tyumen; ⁷Department of Neurology, Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ⁸Department of Neurology, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁹Department of Neurology, Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ¹⁰Center for Multiple Sclerosis of the Perm Territory, The “Badge of Honor” Order Perm Regional Clinical Hospital, Perm; ¹¹Sverdlovsk State Regional Clinical Hospital No 1, Yekaterinburg; ¹²Department of Neurology and Manual Therapy, Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan; ¹³Republican Clinical and Diagnostic Center for Demyelinating Diseases,

Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan; ¹⁴Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹⁵Department of Neuroimmunology, Institute of Clinical Neurology, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

¹27, Lomonosovsky Pros., Build. 1, Moscow 119192, Russia; ²47, Zaki Validi St., Ufa 450008, Russia; ³10/1, Minina and Pozharskogo Sq., Nizhny Novgorod 603005, Russia; ⁴119, Suvorova St., Rostov-on-Don 344022, Russia; ⁵112, Karla Marksa St., Kirov 610998, Russia; ⁶8/1, Yuriya Semovskikh St., Tyumen 625000, Russia; ⁷5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia; ⁸6-8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia; ⁹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ¹⁰85, Pushkina St., Perm 614990, Russia; ¹¹185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102, Russia; ¹²36, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; ¹³13, Vatutina St., Kazan 420021, Russia; ¹⁴1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ¹⁵1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

Neuromyelitis optic spectrum disorders (NMOSD) are rare, severely disabling diseases of the central nervous system. They are characterized by periodic, unpredictable exacerbations that lead to an accumulation of irreversible neurologic damage. Despite existing possibilities for diagnosing NMOSD, it can be difficult to make the correct diagnosis in clinical practice. Current treatment options for NMOSD include drugs that affect the pathogenesis of the disease, including complement C5 inhibitors, with which experience is still limited, but published data from clinical trials demonstrate high efficacy of these drugs with an acceptable safety profile. The article reviews the main current approaches to the diagnosis and treatment of NMOSD.

Keywords: neuromyelitis optica spectrum diseases; diagnostics; therapy; Complement C5 inhibitors.

Contact: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Simaniv TO, Bakhtiyarova KZ, Belova AN, Goncharova ZA, Sivertseva SA, Spirin NN, Totolyan NA, Trushnikova TN, Turova EL, Khaibullin TI, Sherman MA, Boyko AN. Diagnostic criteria and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Nevrologiya, neuro-psikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(Suppl. 1):71–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-71-75

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) — это относительно редкие хронические воспалительные аутоиммунные заболевания центральной нервной системы (ЦНС), характеризующиеся в типичных случаях повреждением зрительных нервов и спинного мозга, с нарастанием инвалидизации после обострений [1, 2]. Распространенность ЗСОНМ в мире варьирует от 0,1 до 5 случаев на 100 тыс. населения [3–5]. Прогнозируемое число пациентов с ЗСОНМ в России может составлять от 660 при низкой степени прогноза до 6179 при высокой степени прогноза, что соответствует распространенности от 0,45 до 4,21 на 100 тыс. населения [6]. Средний возраст дебюта составляет 30–40 лет [7], однако также были зарегистрированы случаи развития ЗСОНМ в детском и пожилом возрасте [8].

В 2004 г. в сыворотке крови больных ЗСОНМ были идентифицированы специфические для этого заболевания антитела — иммуноглобулины класса G (IgG), которые селективно связываются с аквапорином-4 (AQP4) [9]. Данные антитела могут образовываться только на периферии. Тем не менее их концентрация в цереброспинальной жидкости в 500 раз превышает концентрацию в плазме, что свидетельствует о способности AQP4-IgG проникать через гематоэнцефалический барьер. К тому же данные антитела не были обнаружены в крови пациентов, страдающих рассеянным склерозом (РС) и другими аутоиммунными заболеваниями. Однако примерно 40% пациентов с ЗСОНМ сначала неверно ставится диагноз РС [10]. Выявление AQP4-IgG примерно у 70% пациентов с ЗСОНМ позволило продемонстрировать разнообразие спектра заболеваний, выделить их в самостоятельную нозологическую единицу и разделить пациентов на серопозитивных и серонегативных по AQP4 [11]. Иммунопатогенетические механизмы серонегативных случаев гетерогенны и недостаточно изучены. Описаны случаи конверсии серонегативных случаев ЗСОНМ в серопозитивные [12]. Серонегативность по AQP4-IgG может быть обусловлена ограничениями чувствительности лабораторных тестов, выполнением анализа в период вне обострения или после иммуносупрессивной терапии и плазмафереза [12]. Обсуждается необходимость повторного исследования при подозрении на

ЗСОНМ в случае первого отрицательного результата [12–14] через 3–6 мес или в период обострения (при отсутствии иммуносупрессивной или глюкокортикоидной терапии).

Помимо AQP4-IgG при данном заболевании также может происходить выработка антител, которые повреждают миелин-олигодендроцитарный гликопротеин (МОГ), хотя в последнее время появляется все больше доводов в пользу выделения заболеваний, связанных с антителами к МОГ, в отдельную нозологическую единицу [15]. Сообщалось, что МОГ-IgG присутствует в отрицательных по AQP4-IgG сыворотках, однако у этих пациентов был клинически подтвержден диагноз ЗСОНМ [16]. Примечательно, что двойная положительная реакция как на AQP4-IgG, так и на МОГ-IgG встречается крайне редко (0,06%) [17] и у всех пациентов с двойной позитивной реакцией отмечаются высокие титры AQP4-IgG и низкие титры МОГ-IgG; таким образом, клинические симптомы были ассоциированы с AQP4-IgG-серопозитивным ЗСОНМ. Ранние исследования показали, что более высокая частота двойной положительной реакции AQP4-IgG и МОГ-IgG может иметь место из-за низкой специфичности метода выявления [18]. В настоящее время обязательным является использование метода выявления AQP4-IgG на трансгенной культуре клеток (cell-based assay) [5, 19, 20].

Недостаточное знание врачами диагностических критериев ЗСОНМ нередко приводит к ошибочным диагнозам [10]. Важную роль при установлении диагноза ЗСОНМ играют интерпретация и дифференциальная диагностика клинических проявлений и данных МРТ, результатов серологических исследований [21–23]. При РС возможно нарастание инвалидизации вне обострений, тогда как при ЗСОНМ накопление неврологического дефицита связано в первую очередь с обострениями [24]. МРТ-картина поражения спинного мозга и зрительного нерва при РС и ЗСОНМ различается, в частности, при ЗСОНМ очаги более протяженные (три и более сегментов в спинном мозге, более длинные, чаще двусторонние очаги в зрительных нервах) и более «яркие» по интенсивности на T2-взвешенных изображениях и т. д. Клинически течение ЗСОНМ более тяжелое, так как каждое повторное поражение спинного мозга или зрительных нервов

приводит к резкому нарастанию инвалидизации (без терапии 62% пациентов были функционально слепы в течение 5 лет, а 50% пациентов зависели от инвалидной коляски [25]), поэтому патогенетическое лечение направлено на предупреждение повторных обострений уже после дебюта заболевания, т. е. первого обострения [26]. Неврологический дефицит уже после первой атаки ЗСОНМ составляет в среднем до 25% от общего уровня инвалидизации в результате заболевания [27]. Для объективного подтверждения изменений в неврологическом статусе используются Расширенная шкала статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) [28] и Шкала оптико-спинальных нарушений (Opticospinal Impairment Scale, OSIS) [29, 30]. Использование шкалы OSIS позволяет оценивать нарастание зрительных, двигательных и сенсорных нарушений по сравнению с исходным уровнем; она применялась с этой целью в исследовании экулизумаба у пациентов с ЗСОНМ [31]. В среднем каждое обострение ЗСОНМ приводит к увеличению балла EDSS минимум на 1,0 [32, 33].

Таким образом, патогенетическую терапию ЗСОНМ следует начинать непосредственно после постановки диагноза, и ее основной целью является предупреждение последующих обострений, которые могут приводить к существенно нарастанию инвалидизации и даже носить жизнеугрожающий характер [34, 35].

До недавнего времени эта терапия включала лекарственные средства, назначаемые «вне инструкции по медицинскому применению» (англ. off-label), такие как ритуксимаб [36, 37], азатиоприн [38], микофенолата мофетил [39], тоцилизумаб [40]. Большинство доказательств применимости данных препаратов при ЗСОНМ произошло из небольших, неконтролируемых описаний группы случаев, клинических наблюдений и обсервационных исследований; не применялся какой-либо единый дизайн исследований. Недавно опубликованы позитивные результаты использования при ЗСОНМ ингибитора рецептора интерлейкина 6 сатрализумаба [41, 42].

Активация системы комплемента является важным причинным фактором патогенеза AQP4-IgG-серопозитивного ЗСОНМ [43]. AQP4-IgG связываются с внеклеточными доменами AQP4 и активируют классический каскад системы комплемента, это приводит к отложению мембраноатакующего комплекса (C5b-9) и высвобождению C5a [44], что влечет за собой повреждение астроцитов (астроцитопатию). Нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, воспаление, повреждение олигодендроцитов, миелина и нейронов возникают вторично после классической активации системы комплемента [44, 45]. Клинические данные указывают на присутствие C5a и C5b-9 в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови пациентов с ЗСОНМ, их содержание коррелирует со степенью инвалидизации [46, 47].

Первой в мире молекулой — ингибитором комплемента стал препарат экулизумаб [31, 48]. В мае 2023 г. в Европейском союзе зарегистрирована новая молекула ингибитора комплемента — равулизумаб — для терапии у взрослых пациентов с ЗСОНМ [49]. Равулизумаб — длительно действующий ингибитор системы комплемента, который с высокой аффинностью специфически связывается с белком комплемента C5, тем самым ингибируя его расщепление до C5a (провоспалительный анафилатоксин) и C5b (инициирующая субъединица терминального комплекса комплемента

[C5b-9]) и предотвращая образование терминального комплекса комплемента C5b9 [Общая характеристика лекарственного препарата Ултомирис ЛП-№(001862)-(РГ-РУ)]. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики равулизумаба обусловлены модификациями молекулы экулизумаба. Эти модификации включали две аминокислотные замены, проведенные для сохранения высокой аффинности связывания с C5 при pH 7,4 в крови, но допускающие диссоциацию C5 от равулизумаба при pH 6,0. Также были проведены две дополнительные замены для увеличения аффинности к неонатальному Fc-рецептору, при этом все четыре модификации привели к усилению рециркуляции антител. Это позволило увеличить продолжительность ингибирования терминального комплекса комплемента, таким образом, средний период полувыведения стал более чем в 4 раза выше, чем у экулизумаба (примерно 51,8 дня), из-за дополнительной рециркуляции антител, связывающих и нейтрализующих C5, что позволяет вводить равулизумаб каждые 8 нед [50].

Эффективность и безопасность равулизумаба у пациентов с ЗСОНМ и наличием антител к AQP4 изучались в открытом многоцентровом исследовании III фазы CHAMPION-NOMSD с группой внешнего контроля [51]. По результатам данного исследования, ни у одного пациента не возникло обострения в ходе исследования (84 пациенто-лет) в сравнении с 20 пациентами в группе сравнения (49,6 пациенто-лет), что означало 98,9% снижение риска повторного обострения ($p < 0,0001$). У 89,7% пациентов, получавших равулизумаб, не отмечалось клинического ухудшения по шкале EDSS. Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями, которые встречались более чем у 10% пациентов, были: COVID-19 — у 24% пациентов, головная боль — у 24,1%, боль в спине — у 12,1%, артралгия — у 10,3%, инфекция мочевыводящих путей — у 10,3% [51]. Менингококковая инфекция была выявлена только у двух пациентов, получавших равулизумаб (пациенты были вакцинированы согласно протоколу исследования; важно отметить, что один из пациентов получал равулизумаб в комбинации с микофенолата мофетилом и преднизолоном, а также терапию ритуксимабом в анамнезе). Оба пациента выздоровели без последствий; один из них продолжил терапию равулизумабом [51].

Таким образом, препарат равулизумаб подтвердил свою эффективность и приемлемый профиль безопасности и может в будущем рассматриваться как опция терапии, позволяющая избежать обострений у пациентов с ЗСОНМ.

В настоящее время остается много нерешенных вопросов в диагностике и терапии ЗСОНМ в Российской Федерации. Отсутствие национальной базы данных по ЗСОНМ не позволяет в полной мере оценить эпидемиологическую ситуацию по ЗСОНМ. Выявление пациентов с ЗСОНМ затруднено ввиду объективных сложностей постановки диагноза, так как отсутствует доступ к информативным технологиям выявления AQP4-IgG, а использование не стандартизированных методов диагностики и нарушение правил проведения теста приводят к ложноотрицательным результатам. Появление и регистрация новых таргетных молекул позволят максимально отдалить наступление обострений при ЗСОНМ и, как результат, снизить инвалидизацию больных с данным заболеванием, сохранить нормальное качество жизни, связанное со здоровьем, у этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007 Sep;6(9):805-15. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70216-8
2. Borisow N, Mori M, Kuwabara S, et al. Diagnosis and Treatment of NMO Spectrum Disorder and MOG-Encephalomyelitis. *Front Neurol.* 2018 Oct 23;9:888. doi: 10.3389/fneur.2018.00888
3. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol.* 2020 Jun 26;11:501. doi: 10.3389/fneur.2020.00501
4. Шерман МА, Бойко АН. Эпидемиология заболеваний спектра оптиконевромиелита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;21(7-2):5-12. doi: 10.17116/jnevro20211210725 [Sherman MA, Boyko AN. Epidemiology of diseases of the spectrum of opticoneuromyelitis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;21(7-2):5-12. doi: 10.17116/jnevro20211210725 (In Russ.)].
5. Симанив ТО, Васильев АВ, Аскарова ЛШ, Захарова МН. Оптиконейромиелит и заболевания спектра оптиконевромиелита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(10-2):35-48. doi: 10.17116/jnevro20191191035 [Simaniv TO, Vasiliev AV, Askarova LSh, Zakharova MN. Neuromyelitisoptica and neuromyelitisoptica spectrum disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(10-2):35-48. doi: 10.17116/jnevro20191191035 (In Russ.)].
6. Стародубов ВИ, Зеленова ОВ, Абрамов СИ и др. Первое наблюдательное эпидемиологическое исследование по определению заболеваемости и распространенности заболеваний спектра оптиконевромиелита (оптиконевромиелит, болезнь Девика) на территории Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2021;(1):130-41. doi: 10.24411/2312-2935-2021-00007 [Starodubov VI, Zelenova OV, Abramov SI, et al. The first observational epidemiological study to determine the incidence and prevalence of diseases of the spectrum of opticoneuromyelitis (opticoneuromyelitis, Devik's disease) on the territory of the Russian Federation. *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoi statistiki = Current Problems of Health Care and Medical Statistics.* 2021;(1):130-41. doi: 10.24411/2312-2935-2021-00007 (In Russ.)].
7. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al.; GJCIF International Clinical Consortium & Biorepository for Neuromyelitis Optica. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler.* 2015 Jun;21(7):845-53. doi: 10.1177/1352458515572406. Epub 2015 Apr 28.
8. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: clinical syndrome and the NMO-IgG autoantibody marker. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008;318:343-56. doi: 10.1007/978-3-540-73677-6_14
9. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004 Dec 11-17;364(9451):2106-12. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X
10. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation.* 2012 Jan 19;9:14. doi: 10.1186/1742-2094-9-14
11. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett J, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729
12. Kim W, Lee JE, Li XF, et al. Quantitative measurement of anti-aquaporin-4 antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay using purified recombinant human aquaporin-4. *Mult Scler.* 2011;18(5):578-86. doi: 10.1177/1352458511424590
13. Whittam D, Wilson M, Hamid S, et al. What's new in neuromyelitis optica? A short review for clinical neurologist. *J Neurol.* 2017;264(11):2330-44. doi: 10.1007/s00415-017-8445-8
14. Waters P, Pittock SJ, Bennett JL, et al. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2014;5(3):290-303. doi: 10.1111/cen3.12107
15. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol.* 2023 Mar;22(3):268-82. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00431-8
16. Tajfirooz DA, Bhatti MT, Chen JJ. Clinical Characteristics and Treatment of MOG-IgG-Associated Optic Neuritis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19:100. doi: 10.1007/s11910-019-1014-z
17. Kunchok A, Chen JJ, McKeon A, et al. Coexistence of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibodies in Adult and Pediatric Patients. *JAMA Neurol.* 2020;77:257-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.3656
18. Liu C, Shi M, Zhu M, et al. Comparisons of clinical phenotype, radiological and laboratory features, and therapy of neuromyelitis optica spectrum disorder by regions: update and challenges. *Autoimmun Rev.* 2022 Jan;21(1):102921. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102921. Epub 2021 Aug 10.
19. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology.* 2012 Feb 28;78(9):665-71; discussion 669. doi: 10.1212/WNL.0b013e318248dec1. Epub 2012 Feb 1.
20. Краснов ВС, Тотолян НА, Назаров ВД и др. Актуальные вопросы диагностики заболеваний спектра оптиконевромиелита при определении антител к аквапорино-4 в сыворотке крови. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(7-2):24-31. doi: 10.17116/jnevro202012007224 [Krasnov VS, Totolyan NA, Nazarov VD, et al. Actual issues of serum aquaporin-4 autoantibodies evaluation in the diagnostics of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(7-2):24-31. doi: 10.17116/jnevro202012007224 (In Russ.)].
21. Кротенкова МВ, Брюхов ВВ, Морозова СН, Кротенкова ИА. Магнитно-резонансная томография в диагностике и дифференциальной диагностике рассеянного склероза. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 160 с. [Krotenkova MV, Bryukhov VV, Morozova SN, Krotenkova IA. *Magnitno-rezonansnaya tomografiya v diagnostike i differentsial'noy diagnostike rasseyannogo skleroza. Rukovodstvo dlya vrachey* [Magnetic resonance imaging in the diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. Guide for doctors]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 160 p. (In Russ.)].
22. Симанив ТО, Краснов ВС, Касаткин ДС. Оптиконевромиелит в фокусе. Практическое руководство в схемах и таблицах. Москва: Практическая медицина; 2023. 176 с. [Simaniv TO, Krasnov VS, Kasatkin DS. *Optikonevromielit v fokuse. Prakticheskoe rukovodstvo v skhemakh i tablitsakh* [Opticoneuromyelitis in focus. Practical guidance in diagrams and tables]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2023. 176 p. (In Russ.)].
23. Белов СЕ, Бойко АН. Симптом центральной вены при разных заболеваниях и протоколах МР-исследования и значениях поля томографа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(7-2):19-26. doi: 10.17116/jnevro202212207219 [Belov SE, Boyko AN. A symptom of the central vein in various diseases and protocols of MRI examination. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(7-2):19-26. doi: 10.17116/jnevro202212207219 (In Russ.)].
24. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Feb;88(2):137-45. doi: 10.1136/jnnp-2016-313300. Epub 2016 Sep 26
25. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology.* 2003 Mar 11;60(5):848-53. doi: 10.1212/01.wnl.0000049912.02954.2c
26. Ma X, Kermode AG, Hu X, Qiu W. Risk of relapse in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: Recognition and preventive strategy. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Nov;46:102522. doi: 10.1016/j.msard.2020.102522. Epub 2020 Sep 19.
27. Palace J, Lin DY, Zeng D, et al. Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain.* 2019 May 1;142(5):1310-23. doi: 10.1093/brain/awz054
28. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983 Nov;33(11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444
29. Ma X, Kermode AG, Hu X, Qiu W. NMOSD acute attack: Understanding, treatment and innovative treatment prospect. *J Neuroimmunol.* 2020 Nov 15;348:577387. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577387. Epub 2020 Sep 8.
30. Schwartz CE, Stark RB, Stucky BD. Response-shift effects in neuromyelitis optica spectrum disorder: a secondary analysis of clinical trial data. *Qual Life Res.* 2021 May;30(5):1267-82. doi: 10.1007/s11136-020-02707-y. Epub 2020 Dec 2.
31. Pittock SJ, Fujihara K, Palace J, et al; PREVENT Study Group. Eculizumab monotherapy for NMOSD: Data from PREVENT and its open-label extension. *Mult Scler.* 2022 Mar;28(3):480-9. doi: 10.1177/13524585211038291. Epub 2021 Sep 9.

32. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Apr;89(4):346-51. doi: 10.1136/jnnp-2017-316286. Epub 2017 Oct 13.
33. Mealy MA, Mossburg SE, Kim SH, et al. Long-term disability in neuromyelitis optica spectrum disorder with a history of myelitis is associated with age at onset, delay in diagnosis/preventive treatment, MRI lesion length and presence of symptomatic brain lesions. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Feb;28:64-8. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.011. Epub 2018 Dec 9.
34. Carnero Contentti E, Rojas JI, Cristiano E, et al. Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice [Mult Scler Relat Disord. 2020 Oct;45:102428]. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jul;52:103026. doi: 10.1016/j.msard.2021.103026. Epub 2021 May 25. Erratum for: *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Oct;45:102428.
35. Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Lancet Neurol*. 2021 Jan;20(1):60-7. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30392-6. Epub 2020 Nov 10.
36. Ciron J, Audoin B, Bourre B, et al; NOMADMUS group, under the aegis of OFSEP, SFSEP. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Apr;174(4):255-64. doi: 10.1016/j.neurol.2017.11.005. Epub 2018 Mar 30.
37. Gao F, Chai B, Gu C, et al. Effectiveness of rituximab in neuromyelitis optica: a meta-analysis. *BMC Neurol*. 2019 Mar 6;19(1):36. doi: 10.1186/s12883-019-1261-2
38. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*. 2017 Sep;264(9):2003-9. doi: 10.1007/s00415-017-8590-0. Epub 2017 Aug 22.
39. Songwisit S, Kosiyakul P, Jitprapaikulsan J, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Oct 7;10(1):16727. doi: 10.1038/s41598-020-73882-8
40. Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, et al. Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol*. 2015 Jul;72(7):756-63. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0533
41. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2114-24. doi: 10.1056/NEJMoa1901747
42. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):402-12. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8
43. Nytrva P, Potlukova E, Kemlink D, et al. Complement activation in patients with neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol*. 2014 Sep 15;274(1-2):185-91. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.07.001. Epub 2014 Jul 11.
44. Saadoun S, Papadopoulos MC. Role of membrane complement regulators in neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2015 Nov;21(13):1644-54. doi: 10.1177/1352458515571446. Epub 2015 Feb 19.
45. Saadoun S, Waters P, Bell BA, et al. Intracerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain*. 2010 Feb;133(Pt 2):349-61. doi: 10.1093/brain/awp309. Epub 2010 Jan 4.
46. Kuroda H, Fujihara K, Takano R, et al. Increase of complement fragment C5a in cerebrospinal fluid during exacerbation of neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol*. 2013 Jan 15;254(1-2):178-82. doi: 10.1016/j.jneuroim.2012.09.002. Epub 2012 Sep 25.
47. Wang H, Wang K, Wang C, et al. Increased soluble C5b-9 in CSF of neuromyelitis optica. *Scand J Immunol*. 2014 Feb;79(2):127-30. doi: 10.1111/sji.12132
48. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):614-25. doi: 10.1056/NEJMoa1900866
49. Ultomiris approved in the EU for adults with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). Published 10 May 2023. Available at: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2023/ultomiris-approved-in-the-eu-for-adults-with-neuromyelitis-optica-spectrum-disorder-nmosd.html> (accessed 03.07.2023).
50. Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, et al; 312 Study Group. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naXve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int*. 2021 Jul;100(1):225-37. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.046. Epub 2020 Dec 8.
51. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, et al. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann Neurol*. 2023 Jun;93(6):1053-68. doi: 10.1002/ana.26626

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.04.2023/28.06.2023/30.06.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Симанив Т.О. <https://orcid.org/0000-0001-7256-2668>
 Бахтиярова К.З. <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>
 Белова А.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9719-6772>
 Гончарова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-7093-9548>
 Сиверцева С.А. <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>
 Спирин Н.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9078-589X>
 Тотолян Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>
 Трушникова Т.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9199-7392>
 Хайбуллин Т.И. <https://orcid.org/0000-0002-5009-6683>
 Шерман М.А. <https://orcid.org/0000-0001-5740-1022>
 Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0003-4731-3250>