

Аннaлы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Том 19 № 3

**РОССИЙСКИЙ ЦЕНТР
НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОНАУК**



История медицины и неврологии

80 лет Российскому центру неврологии и нейронаук

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

БОС-тренинг при постковидном синдроме
Биомаркеры эффективности терапии рассеянного склероза
Тромботические маркеры при цереброваскулярных заболеваниях
Скрининг депрессии при боковом амиотрофическом склерозе

Экспериментальная неврология

Ассоциация полиморфизмов с дофаминергической терапией
при болезни Паркинсона

Обзоры

Научный обзор

Метаболические особенности клеток мозга из ИПСК
Рассеянный склероз во время беременности

Технологии

Технологии нейровизуализации при болезни Гентингтона

Клинические разборы

Электрографический эпилептический статус у детей после
коррекции врождённых пороков сердца
Комбинированная электростимуляция при нейропатической боли

Хроники

НЕЙРОФОРУМ-2025

Периодическое печатное издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых
коммуникаций, реестровая запись ПИ №ФС77-83204
от 12.05.2022 г.

ISSN 2075-5473 (PRINT)
ISSN 2409-2533 (ONLINE)
DOI prefix: 10.17816

Журнал открытого доступа, не берущий плату
за публикацию.

Контент доступен по лицензии CC-BY 4.0.

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год.

Журнал включён в следующие международные
базы данных и информационно-справочные
системы: Scopus, CrossRef, DOAJ, Science Index,
RSCI, Google Scholar.

Решением президиума ВАК при Министерстве
науки и высшего образования Российской
Федерации журнал включён в перечень
периодических изданий, рекомендованных
для публикации работ соискателей учёных
степеней.

Полные версии статей журнала доступны на сайтах:
<https://annaly-nevrologii.com>;
<https://elibrary.ru>; <https://cyberleninka.ru>

УЧРЕДИТЕЛЬ:

ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук»
Адрес: Россия, 125367, Москва,
Волоколамское шоссе, д. 80.
E-mail: center@neurology.ru
WEB: <https://neurology.ru>

ИЗДАТЕЛЬСТВО:

ООО «Эко-Вектор»
Адрес: 191181, Россия, Санкт-Петербург,
Аптекарский переулок, д. 3, литера А, помещение 1Н.
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

Отдел рекламы
Тел.: +7 (968) 545 78 20
E-mail: adv2@eco-vector.com

Отдел подписки
Тел.: +7 (495) 409 83 39
E-mail: podpiska@eco-vector.com

РЕДАКЦИЯ:

Адрес: Россия, 125367, Москва,
Волоколамское шоссе, д. 80.
Тел.: +7 (499) 740 80 79
E-mail: annaly-nevrologii@neurology.ru
WEB: <https://annaly-nevrologii.com>

Редакция не несёт ответственность за содержание
рекламных материалов.

К публикации принимаются только статьи,
подготовленные в соответствии с правилами
для авторов, размещёнными на сайте:
www.annaly-nevrologii.com.

Направляя статью в редакцию, авторы принимают
условия договора публичной оферты.

Дата выхода в свет: 30.09.2025

Отпечатано в типографии ООО «Риммини», адрес:
603081, г. Нижний Новгород, ул. Красноезвездная,
д. 7А, 2 этаж. E-mail: office@rimmini.ru

Тираж: 500 экз. Заказ 14834.

Отпускная цена свободная.



Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of Clinical and Experimental Neurology
Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 19 № 3 2025

www.annaly-nevrologii.com

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Пирадов М.А. – д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Иллариошкин С.Н. – д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)

Танашян М.М. – д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Сергеев Д.В. – к.м.н. (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Александров А.В. – д.м.н., проф. (Мемфис, США)

Богданов Э.И. – д.м.н., проф. (Казань, Россия)

Габибов А.Г. – д.х.н., проф., акад. РАН
(Москва, Россия)

Гнедовская Е.В. – д.м.н., проф., член-корр. РАН
(Москва, Россия)

Гулевская Т.С. – д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Зельман В.Л. – проф., иностр. член РАН,
(Лос-Анджелес, США)

Калашикова Л.А. – д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Лукиянов С.А. – д.б.н., проф., акад. РАН (Москва,
Россия)

Максимова М.Ю. – д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Мухина И.В. – д.б.н., проф. (Нижний Новгород,
Россия)

Одинак М.М. – д.м.н., проф., член-корр. РАН
(Санкт-Петербург, Россия)

Пронин И.Н. – д.м.н., проф., акад. РАН
(Москва, Россия)

Рейлман Р. – проф. (Мюнстер, Германия)

Ружичка Э. – проф. (Прага, Чехия)

Салмина А.Б. – д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Селихова М.В. – д.м.н. (Бристоль, Великобритания)

Серова Н.С. – д.м.н., проф., акад. РАН
(Москва, Россия)

Скребицкий В.Г. – д.б.н., проф., член-корр. РАН
(Москва, Россия)

Супонева Н.А. – д.м.н., проф., член-корр. РАН
(Москва, Россия)

Терновой С.К. – д.м.н., проф., акад. РАН
(Москва, Россия)

Фейгин В.Л. – д.м.н., проф., иностр. член РАН
(Окленд, Новая Зеландия)

Яхно Н.Н. – д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бельская Г.Н. – д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Боголепова И.Н. – д.м.н., проф., акад. РАН
(Москва, Россия)

Власов П.Н. – д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Иванова Г.Е. – д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Залялова З.А. – д.м.н., проф. (Казань, Россия)

Лихтерман Л.Б. – д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Лядов К.В. – д.м.н., проф., акад. РАН
(Москва, Россия)

Манвелян О.М. – д.м.н., проф. (Ереван, Армения)

Машин В.В. – д.м.н., проф. (Ульяновск, Россия)

Новикова Л.Б. – д.м.н., проф. (Уфа, Россия)

Прокопенко С.В. – д.м.н., проф.
(Красноярск, Россия)

Скоромец А.А. – д.м.н., проф., акад. РАН
(Санкт-Петербург, Россия)

Столяров И.Д. – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург,
Россия)

Федин А.И. – д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Хаспеков Л.Г. – д.б.н. (Москва, Россия)

Чехонин В.П. – д.м.н., проф., акад. РАН
(Москва, Россия)

Шмырев В.И. – д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Certificate of registration of the journal # FS77-83204

ISSN 2075-5473 (PRINT)
ISSN 2409-2533 (ONLINE)
DOI prefix: 10.17816

Publications are free of charge for all authors.

All accepted articles publish with the license CC BY 4.0.

The peer-review journal publishes issues quarterly
(4 times a year)

INDEXATION:

- Scopus,
- CrossRef,
- DOAJ,
- Science Index,
- RSCI,
- Google Scholar

FOUNDER:

Russian Center of Neurology and Neurosciences
Address: 80, Volokolamskoe shosse, 125367,
Moscow, Russian Federation
E-mail: center@neurology.ru
WEB: <https://neurology.ru>

PUBLISHER:

Eco-Vector
Address: 3 liter A, 1H, Aptekarsky pereulok, 191181,
Saint Petersburg, Russian Federation
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

Adv. Department
Phone: +7 (968) 545 78 20
E-mail: adv2@eco-vector.com

EDITORIAL OFFICE:

Address: 80, Volokolamskoe shosse, 125367,
Moscow, Russian Federation
E-mail: annaly-nevrologii@neurology.ru
WEB: <https://annaly-nevrologii.com>

The editors are not responsible for the content
of advertising materials.

Only articles prepared in accordance
with the guidelines are accepted for publication.
The guidelines can be found on the website
www.annaly-nevrologii.com.

By sending the article to the editor, the authors accept
the terms of the public offer agreement.

Published: 30.09.2025

Printing House: Rimmini LLC, 2nd floor, 7A,
Krasnozvezdnaya str., 603081, Nizhny Novgorod,
Russian Federation



Annals

OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL

NEUROLOGY

Annaly Klinicheskoy i Experimental'noy Nevrologii

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

Volume 19 No. 3 2025

www.annaly-nevrologii.com

EDITOR-IN-CHIEF

Piradov M.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member of RAS (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Illarioshkin S.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member of RAS (Moscow, Russia)

Tanashyan M.M. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member of RAS (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Sergeev D.V. – Cand. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Aleksandrov A.V. – Prof. (Memphis, USA)
Bogdanov E.I. – Prof., D. Sci. (Med.) (Kazan, Russia)
Feigin V.L. – Prof., D. Sci. (Med.), For. Full member
of RAS (Auckland, New Zealand)
Gabibov A.G. – Prof., D. Sci. (Chem.), Full member
of RAS (Moscow, Russia)
Gnedovskaya E.V. – Prof., D. Sci. (Med.), Corr.
member of RAS (Moscow, Russia)
Gulevskaya T.S. – Prof., D. Sci. (Med.),
(Moscow, Russia)
Kalashnikova L.A. – Prof., D. Sci. (Med.)
(Moscow, Russia)
Luk'yanov S.A. – Prof., Full member of RAS
(Moscow, Russia)
Maximova M.Yu. – Prof., D. Sci. (Med.), (Moscow,
Russia)
Mukhina I.V. – Prof., D. Sci. (Biol.)
(Nizhny Novgorod, Russia)
Odinak M.M. – Prof., D. Sci. (Med.), Corr. member
of RAS (Saint Petersburg, Russia)
Pronin I.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member
of RAS (Moscow, Russia)
Reilmann R. – Prof., MD (Muenster, Germany)
Růžicka E. – Prof., MD, DSc. (Prague, Czech Republic)
Salmina A.B. – Prof., D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
Selikhova M.V. – D. Sci. (Med.) (Bristol, UK)
Serova N.S. – D. Sci. (Med.), Prof., Full member
of RAS (Moscow, Russia)
Skrebitskiy V.G. – Prof., D. Sci. (Biol.), Corr. member
of RAS (Moscow, Russia)
Suponeva N.A. – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. member
of RAS (Moscow, Russia)
Ternovoy S.K. – D. Sci. (Med.), Prof., Full member
of RAS (Moscow, Russia)
Yakhno N.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member
of RAS (Moscow, Russia)
Zelman V.L. – Prof., D. Sci. (Med.), For. member
of RAS (Los Angeles, USA)

EDITORIAL COUNCIL

Belskaya G.N. – Prof., D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
Bogolepova I.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member
of RAS (Moscow, Russia)
Chekhonin V.P. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member
of RAS (Moscow, Russia)
Fedin A.I. – Prof., D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
Ivanova G.Ye. – Prof., D. Sci. (Med.)
(Moscow, Russia)
Khaspekov L.G. – Prof., D. Sci. (Biol.)
(Moscow, Russia)
Likhтерman L.B. – Prof., D. Sci. (Med.)
(Moscow, Russia)
Lyadov K.V. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member
of RAS (Moscow, Russia)
Manvelyan O.M. – Prof., D. Sci. (Med.)
(Yerevan, Armenia)
Mashin V.V. – Prof., D. Sci. (Med.) (Ulyanovsk, Russia)
Novikova V.V. – Prof., D. Sci. (Med.) (Ufa, Russia)
Prokopenko S.V. – Prof., D. Sci. (Med.)
(Krasnoyarsk, Russia)
Shmyrev V.I. – Prof., D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
Skoromets A.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member
of RAS (Saint Petersburg, Russia)
Stolyarov I.D. – Prof., D. Sci. (Med.)
(Saint Petersburg, Russia)
Vlasov P.N. – Prof., D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
Zalyalova Z.A. – Prof., D. Sci. (Med.) (Kazan, Russia)

В номере:

Поздравления	5
---------------------	---

История медицины и неврологии	6
--------------------------------------	---

К 80-летию Российского центра неврологии и нейронаук

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

БОС-тренинг в реабилитации пациентов с неврологическими нарушениями при постковидном синдроме: рандомизированное контролируемое исследование	14
--	----

А.Н. Черкасова, Е.С. Иконникова, Р.Х. Люкманов, О.А. Кириченко, О.А. Мокиенко, В.А. Конышев, А.А. Зонов, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов

Прогнозирование эффективности лечения пациентов с рассеянным склерозом, получающих анти-В-клеточную терапию	27
---	----

Ю.А. Белова, Ю.Ю. Чуксина, С.В. Котов

Ранние маркеры «тромботической опасности» при цереброваскулярной патологии	37
--	----

М.М. Танащян, Е.В. Ройтман, А.А. Раскуражев, М.А. Домашенко, А.А. Шабалина, А.С. Мазур

Депрессия при боковом амиотрофическом склерозе: скрининг методом оценки предвзятости внимания	49
---	----

Е.В. Первушина, М.А. Кутлубаев, А.Э. Бикметова, Ю.И. Мурзакова, В.Д. Менделевич

Экспериментальная неврология

Ассоциация полиморфных вариантов генов <i>COMT</i> и <i>MAO-B</i> с чувствительностью к дофаминергической терапии у пациентов с болезнью Паркинсона	55
---	----

Ю.И. Хабарова, А.А. Таппахов, Т.Е. Попова, Н.Е. Максимова, А.С. Асекритова, О.В. Татарина

Обзоры

Научный обзор

Метаболические проявления болезни Паркинсона в клеточных моделях, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток	63
--	----

Н.А. Колотьева, Р.С. Мударисова, Н.А. Розанова, А.К. Бердников, С.В. Новикова, Ю.К. Комлева

Современные подходы к ведению рассеянного склероза во время беременности	73
--	----

В.А. Малько, Е.А. Садовничук, Г.Н. Бисага

Технологии

Технологии нейровизуализации при болезни Гентингтона	85
--	----

Г.А. Аникин, С.А. Ключников, А.С. Филатов, А.А. Лясковик, С.Н. Иллариошкин

Клинические разборы

Электрографический эпилептический статус после кардиохирургических операций, направленных на коррекцию врождённых пороков сердца у детей	90
--	----

В.О. Русскин, А.А. Кузнецова, М.А. Абрамян, В.А. Сандриков

Комбинированное применение электростимуляции спинного мозга и периферического нерва с целью контроля хронического тяжёлого нейропатического болевого синдрома	100
---	-----

В.П. Кондратьев, Э.Д. Исагулян, А.А. Томский

Хроники

НЕЙРОФОРУМ-2025	105
-----------------	-----

Table of Contents:

Congratulations	5
Historical articles	6
80 years of the Russian Center of Neurology and Neurosciences	
Original articles	
<i>Clinical neurology</i>	
Biofeedback training in rehabilitation of patients with neurological disorders in post-Covid syndrome: a randomized controlled trial	14
A.N. Cherkasova, E.S. Ikonnikova, R.Kh. Lyukmanov, O.A. Kirichenko, O.A. Mokienko, V.A. Konyshev, A.A. Zonov, N.A. Suponeva, M.A. Piradov	
Predicting the efficacy of anti-B-cell therapy in patients with multiple sclerosis	27
Yu.A. Belova, Yu.Yu. Chuksina, S.V. Kotov	
Early markers of thrombotic hazard in cerebrovascular diseases	37
M.M. Tanashyan, E.V. Roitman, A.A. Raskurazhev, M.A. Domashenko, A.A. Shabalina, A.S. Mazur	
Depression in amyotrophic lateral sclerosis: screening using attention bias assessment	49
E.V. Pervushina, M.A. Kutlubayev, A.E. Bikmetova, Yu.I. Murzakova, V.D. Mendelevich	
<i>Experimental neurology</i>	
Association of <i>COMT</i> and <i>MAO-B</i> gene polymorphic variants with sensitivity to dopaminergic therapy in patients with Parkinson's disease	55
Yu.I. Khabarova, A.A. Tappakhov, T.E. Popova, N.E. Maksimova, A.S. Asekritova, O.V. Tatarinova	
Review articles	
<i>Reviews</i>	
Metabolic manifestations of Parkinson's disease in cell models derived from induced pluripotent stem cells	63
N.A. Kolotyeva, R.S. Mudarisova, N.A. Rozanova, A.K. Berdnikov, S.V. Novikova, Yu.K. Komleva	
Current approaches to multiple sclerosis management in pregnancy	73
V.A. Malko, E.A. Sadovnichuk, G.N. Bisaga	
<i>Technologies</i>	
Neuroimaging in Huntington's disease	85
G.A. Anikin, S.A. Klyushnikov, A.S. Filatov, A.A. Liaskovik, S.N. Illarionov	
Case reports	
Electrographic status epilepticus following cardiac surgery for congenital heart defects in children	90
V.O. Russkin, A.A. Kuznetsova, M.A. Abramyan, V.A. Sandrikov	
Combined spinal cord and peripheral nerve stimulation in severe neuropathic pain syndrome	100
V.P. Kondratyev, E.D. Isagulyan, A.A. Tomskiy	
Chronicle	
NEUROFORUM-2025	105

Коллектив ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук» поздравляет сотрудников Центра, избранных в 2025 году в Российскую академию наук:



Маринэ Мовсесовна Танашян, заместитель директора РЦНН по научной работе, избрана академиком РАН по специальности «неврология».



Елена Владимировна Гнедовская, заместитель директора РЦНН по научной и научно-организационной работе, избрана членом-корреспондентом РАН по специальности «неврология».



Алла Борисовна Салмина, заместитель директора Института мозга РЦНН, избрана членом-корреспондентом РАН по специальности «общая патология, в том числе молекулярная медицина».

Желаем вновь избранным коллегам активной и плодотворной работы на благо отечественной науки!

К 80-летию юбилею Российского центра неврологии и нейронаук

М.А. Пирадов, С.Н. Иллариошкин

Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия

On the 80th anniversary of the Russian Center for Neurology and Neuroscience

Mikhail A. Piradov, Sergey N. Illarioshkin

Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia

Научно-исследовательский институт неврологии Академии медицинских наук СССР был открыт 1 апреля 1945 г., за месяц до окончания Великой Отечественной войны. Базой для его создания явилась Клиника нервных болезней и отдела физиологии и патологии органов чувств Всесоюзного института экспериментальной медицины им. А.М. Горького (ВИЭМ). На основе ВИЭМ в 1944 г. была

образована Академия медицинских наук СССР, в число первых институтов которой вошёл НИИ неврологии.

Становление Института (1945–1964)

Институт расположился в двухэтажном здании бывшей Александровской больницы в центре Москвы на улице Щипок. Организатором и первым директором Института стал выдающийся учёный Н.И. Гращенко. В первый состав учёного совета вошли выдающиеся исследователи из других научных учреждений страны: Н.Н. Бурденко, А.В. Вишневский, Е.К. Сепп, З.В. Ермольева и др. Для работы были приглашены великие нейрофизиологи Н.А. Бернштейн и А.Р. Лурия. Немногие учреждения могли бы похвастаться такой концентрацией интеллектуального потенциала.

В первые годы перед Институтom были поставлены две основные задачи, определяемые потребностями военного и послевоенного периодов: изучение травматических поражений нервной системы и исследования в области нейроинфекций. В 1945–1947 гг. был завершён комплекс работ, посвящённый военной травме головного и спинного мозга, включая обобщение опыта лечения в военно-полевых условиях черепно-мозговой травмы сульфанилами-



Рис. 1. Первое здание НИИ неврологии АМН СССР на ул. Щипок.



Рис. 2. Фотографии директоров Института (Центра) неврологии 1945–2014 гг. на Аллее славы.



Рис. 3. М.П. Чумаков (в центре) и известный американский вирусолог А. Сейбин (справа) проводят эксперимент по заражению обезьяны по время рабочей поездки советских учёных в США (1956 г.).

дами и антибиотиками, описание анаэробной инфекции мозга, неврозов военного времени, речевых нарушений при нейротравмах.

С середины 1940-х гг. классик мировой вирусологии М.П. Чумаков и его сотрудники проводили в Институте неврологии цикл исследований энцефалитов. На базе Института была создана вирусологическая лаборатория, а ряд экспериментов проводился совместно с Центральным институтом экспериментальной медицины во главе с Л.А. Зильбером. В результате экспедиций в эпидемические очаги были описаны омская и крымская геморрагические лихорадки, джугангарский энцефалит и др.

С 1948 по 1966 г. Институт возглавлял ученик Н.И. Россолимо, крупнейший советский невролог Н.В. Коновалов, вице-президент АМН СССР. Были созданы хорошо оснащённые лаборатории морфологии центральной нервной системы, электрофизиологии, биохимии, психологии, которые возглавили такие крупнейшие учёные, как А.Н. Колтовер, Ф.В. Бассин, Е.А. Жирмунская, Ю.С. Юсевич, А.А. Миттельштедт, Э.С. Бейн и др. Институт взялся за решение проблемы острого эпидемического полиомиелита, который в середине XX в. во всём мире стал настоящим бедствием. Клиническая часть работы осуществлялась под руководством Н.В. Коновалова, а вирусологическая часть, выполнявшаяся М.П. Чумаковым, включала эксперименты на обезьянах и других видах лабораторных животных. В результате ситуацию с полиомиелитом удалось переломить, а созданная в дальнейшем вакцина практически ликвидировала это тяжелейшее заболевание в нашей стране.

Проблема полиомиелита имела прямое отношение к созданию Л.М. Поповой в стенах Института совершен-

но нового для нашей страны направления – нейрореаниматологии и первого специализированного отделения нейрореанимации (1962 г.). Благодаря этому удалось достигнуть беспрецедентного снижения летальных исходов при тяжёлых формах полиневропатий разного генеза, миастении, ботулизме, энцефаломиелитах, получить пионерские данные по механике дыхания у неврологических больных. К этому же периоду относятся и работы Т.Л. Буниной, открывшей при боковом амиотрофическом склерозе специфические цитоплазматические РНК-содержащие включения в мотонейронах спинного мозга («тельца Буниной»). Л.А. Зильбером и Н.В. Коноваловым была выдвинута гипотеза о возможном значении персистирующих вирусов в этиологии отдельных форм бокового амиотрофического склероза, подтверждённая в эксперименте с обезьянами. Это стало одним из наиболее ранних аргументов в пользу широко признанной сегодня концепции церебральных трансмиссивных протеинопатий. Говоря о нейродегенеративных заболеваниях, следует отметить важнейшие исследования оливопонтocerebellарной атрофии и гепатолентикулярной дегенерации, которая в нашей стране носит название «болезни Вильсона–Коновалова». Н.В. Коновалову принадлежит и первый в нашей стране систематизированный анализ клинических проявлений рассеянного склероза, который, наряду с другими демиелинизирующими заболеваниями, стал одной из центральных тем для научного коллектива Института.



Рис. 4. Основоположник отечественной нейрореаниматологии Л.М. Попова.

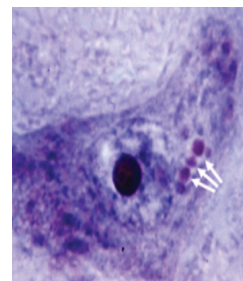


Рис. 5. Тельца Буниной в мотонейронах спинного мозга при боковом амиотрофическом склерозе.

С середины 1950-х гг. в Институте начинается разработка проблемы сосудистых заболеваний мозга, что связано с именем Е.В. Шмидта (возглавлял Институт с 1966 по 1985 г.). Им были начаты совершенно новые для того времени исследования патологии магистральных артерий головы с участием выдающихся клиницистов, морфологов, рентгенологов (Н.В. Верещагин, Л.К. Брагина, Д.К. Лунев, Д.Н. Джигладзе, Л.Г. Людковская и др.). Была продемонстрирована ведущая роль патологии экстракраниальных артерий в генезе атеротромботического и гемодинамического подтипов ишемического инсульта, проведена первая в стране операция каротидной эндартерэктомии (Ю.В. Богатырев). Под руководством профессора А.Н. Колтовер были разработаны принципы системного морфологического исследования целого мозга и его сосудистой системы у пациентов с атеросклерозом и гипертонической болезнью. Проводилось изучение механизмов речевых и двигательных расстройств сосудистого происхождения, разработаны методы кинезотерапии параличей и парезов, создана фундаментальная и прикладная база для восстановления высших корковых функций, в первую очередь нарушений речи, что стало важнейшей вехой в развитии нейрореабилитации.

Новый дом и новые научные направления (1964–1991)

Переезд Института неврологии в здание на Волоколамском шоссе позволил создать новые научные и клинические подразделения. Было открыто специализированное нейрогенетическое отделение, в котором Р.А. Ткачевым и его продолжателями Е.Д. Марковой и И.А. Ивановой-Смоленской создана уникальная школа изучения дегенеративных и наследственных заболеваний нервной системы, которая сегодня занимает лидирующие позиции

в стране. В 1965 г. блестящим нейрохирургом-новатором Э.И. Канделем было создано нейрохирургическое отделение, ставшее на десятилетия флагманом отечественной функциональной и стереотаксической нейрохирургии и неуклонно расширявшее возможности оказания помощи пациентам с паркинсонизмом, дистонией, эссенциальным тремором, болевыми синдромами и др. Э.И. Кандель и его ученик В.В. Переседов разработали не имеющий аналогов в мире метод стереотаксического клипирования аневризм, авторский стереотаксический комплекс — «аппарат Канделя–Переседова», а также предложили новый метод стереотаксического удаления внутримозговых гематом, позволивший более чем вдвое снизить послеоперационную летальность. На рубеже 1960–1970-х гг. Институту были инициированы масштабные эпидемиологические исследования сосудистых заболеваний мозга, разработаны методические подходы организации регистров инсульта, популяционных скрининговых, проспективных и профилактических программ.

С 1985 по 2003 г. Институт неврологии АМН СССР возглавлял Н.В. Верещагин, с именем которого связан целый ряд ярких свершений в ангионеврологии. В эти годы в Институте были разработаны принципы диагностики и дифференцированной терапии различных подтипов ишемического инсульта, создано специализированное отделение острых нарушений мозгового кровообращения с палатами интенсивной терапии (З.А. Суслина). В отделении нейрореанимации (М.А. Пирадов) была создана система дифференцированной нейрореанимационной помощи при инсультах, применение которой позволило снизить летальность при инфарктах мозга в 1,6 раза, а при кровоизлияниях в мозг — в 1,9 раза.



Рис. 6. Здание Центра на Волоколамском шоссе (вид в 1965 г.).



Рис. 7. Основоположник ведущей школы нейрогенетики в нашей стране Р.А. Ткачев.



Рис. 8. Пионер отечественной функциональной и стереотаксической нейрохирургии Э.И. Кандель.

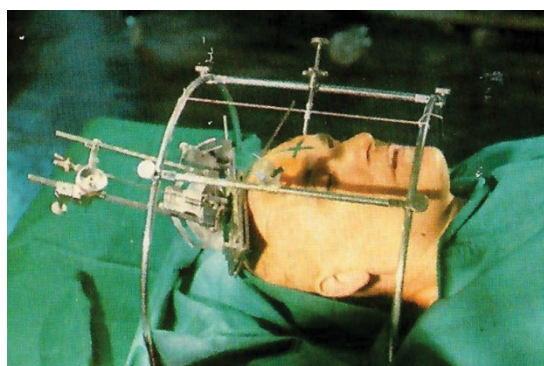


Рис. 9. Аппарат Канделя–Переседова.

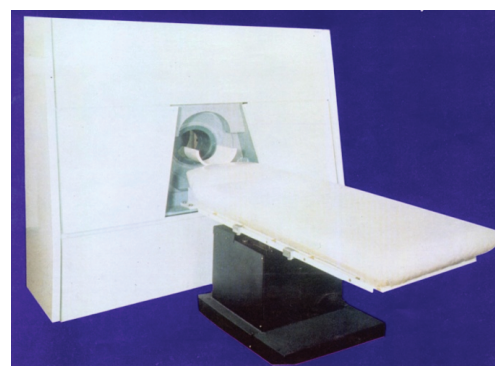


Рис. 10. Отечественный рентгеновский томограф СРТ 1000.

В первом в стране отделении восстановительной неврологии были сформулированы базовые принципы и реализована система этапной нейрореабилитации (Г.Р. Ткачева, Л.Г. Столярова, А.С. Кадыков), создана образцовая афазиолого-логопедическая и нейропсихологическая служба. В нейроинфекционном отделении центральное место заняла проблема рассеянного склероза (включая его атипичные варианты), острого рассеянного энцефаломиелита, болезней мотонейрона (О.А. Хондкариан, И.А. Завалишин).

В 1970-х гг. произошла революция в методах обследования пациентов с патологией головного мозга — началась эпоха компьютерной нейровизуализации. С помощью первого в стране компьютерного томографа в Институте были детально изучены клиничко-нейровизуализационные проявления инфарктов мозга и церебральных кровоизлияний, нейродегенеративных заболеваний, рассеянного склероза, объёмных образований мозга. В начале 1980-х гг. сотрудниками НИИ Министерства электротехнической промышленности СССР и учёными Института неврологии во главе с Н.В. Верещагиным был создан отечественный компьютерный томограф — СРТ 1000/1000М. Такие томографы успешно работали во многих учреждениях страны до начала 1990-х гг.

Институт неврологии явился родоначальником ультразвукового исследования сосудов в нашей стране, а также разработчиком функциональных методов нейровизуализации — в конце 1970-х гг. впервые в стране здесь было налажено радиоизотопное (^{133}Xe) исследование мозгового кровотока при окклюзирующих поражениях магистральных артерий головы, изучались механизмы ауторегуляции мозгового кровотока, гемодинамический резерв мозга (И.В. Мусатова, М.А. Пирадов, Т.Н. Шарыпова, В.В. Шведков и др.).

Переходный период (1992–2006)

После организации в начале 1992 г. Российской академии медицинских наук Институт получил новое наименование — НИИ неврологии РАМН. На протяжении 1990-х гг. Институт сумел не просто сохранить свое лицо, но и найти ресурсы для обновления и продвижения вперёд — появлялось новое оборудование, сохранялись высочайшие стандарты клинической работы. На рубеже веков Институт вышел на новый уровень развития. Под руководством М.А. Пирадова были выполнены работы, посвящённые тяжёлым геморрагическим и ишемическим инсультам, демиелинизирующим и воспалительным полинейропатиям, миастеническим и

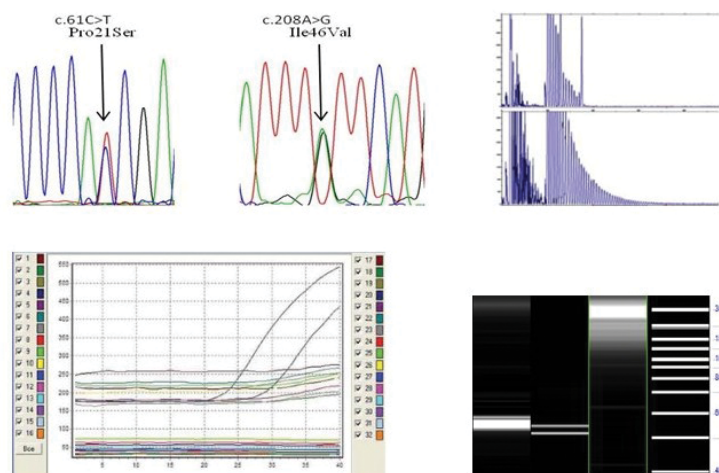


Рис. 11. Различные методы молекулярно-генетического скрининга в ДНК-лаборатории.

холинергическим кризам. Приоритетные исследования по патогенезу и терапии острых воспалительных демиелинизирующих полинейропатий позволили вдвое (до 1–2 мес) сократить сроки восстановления при тяжёлых формах синдрома Гийена–Барре и на порядок снизить летальность при тяжёлых формах дифтерийной полинейропатии.

Ещё с середины 1990-х гг. под руководством З.А. Суслиной, которая являлась директором Института с 2003 по 2014 г., началась фундаментальная разработка проблем кардионеврологии. В Институте появилась первая специализированная лаборатория по изучению гемореологии и гемостаза при неврологических заболеваниях, был внесён значительный вклад в разработку и клиническую апробацию новых антиагрегантов и антикоагулянтов. М.М. Танашян и её сотрудниками была разработана концепция дисрегуляции гемостаза как универсального фактора патогенеза ишемических инсультов. Институт сделал новый шаг в изучении системного тромболизиса: впервые в стране было проведено исследование внутриартериального введения урокиназы при ишемическом инсульте. Новый цикл исследований был посвящён раскрытию причин инсульта в молодом возрасте, проблеме антифосфолипидного синдрома (Л.А. Калашникова). Сотрудники Института внесли большой вклад в организацию оказания помощи больным с инсультом и создание системы такой помощи в Российской Федерации.

Изучению нейродегенеративных и наследственных заболеваний дало новый импульс создание ДНК-лаборатории. Это позволило провести масштабные работы в области мутационного скрининга генов риска и ДНК-диагностики паркинсонизма, дистонии, спиноцеребеллярных дегенераций и других расстройств движений, описать несколько новых наследственных заболеваний нервной системы, создать основанную на молекулярно-генетической диагностике систему медико-генетического консультирования и профилактики при моногенной неврологической патологии (С.Н. Иллариошкин). Исторической заслугой НИИ неврологии РАМН является становление ботулино-

терапии как новой области неврологии в нашей стране. В нейроинфекционном отделении выполнены пионерские в стране исследования по прионным заболеваниям. Новым направлением работы стало применение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза.

Сотрудники лаборатории патологической анатомии (В.А. Моргунов, Т.С. Гулевская) описали патологические процессы при артериальной гипертензии и атеросклерозе на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы головного мозга – от магистральных артерий головы до микроциркуляторного русла. В лаборатории экспериментальной патологии нервной системы (И.В. Ганнушкина) были выполнены приоритетные исследования механизмов индивидуальной предрасположенности мозга к ишемии, роли гематоэнцефалического барьера при нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травме. Лаборатория биохимии (А.А. Болдырев) стала пионером молекулярной нейробиологии и мембранологии в нашей стране и внесла основополагающий вклад в раскрытие молекулярных механизмов окислительного стресса в мозговой ткани.

Современный этап (2006–2025)

В конце 2006 г. решением Президиума РАМН в состав Института неврологии РАМН был включён Институт мозга РАМН – старейшее научно-исследовательское учреждение страны, зародившееся ещё в середине 1920-х гг. как лаборатория по изучению мозга В.И. Ленина. С 1928 г. Институт мозга разрабатывал фундаментальные проблемы анатомии, гистологии, физиологии нервной системы, экспериментальной патологии мозга, к которым со второй половины столетия присоединились исследования в области культуры нервной ткани, синаптологии, функциональной морфологии. В его стенах работали классики отечественной науки о мозге, были созданы первые в нашей стране лаборатории электронной микроскопии, экспериментальной нейробиологии, нейрокибернетики, а также уникальные объекты, имеющие не только научное, но и большое культурно-историческое значение: Музей эволюции мозга и Пантеон моз-



Рис. 12. Институт мозга (пер. Обуха, дом 5).



Рис. 13. Музей эволюции мозга и Пантеон мозга.

га. В результате произошедшего объединения был создан уникальный научно-исследовательский центр с широчайшим спектром компетенций в различных областях клинических и фундаментальных нейронаук, реализующий на практике передовую модель трансляционной неврологии. Он получил название – Научный центр неврологии, в 2014 г. его возглавил академик М.А. Пирадов. Бурный прогресс в

исследовательских и медицинских технологиях, в гуще которого находился Центр, способствовал развитию традиционных направлений его работы и появлению новых областей интереса на стыке с другими дисциплинами.

Активно развиваются в Центре исследования в области нейрореабилитации. Проведено первое в мире исследование эффективности реабилитации пациентов с постинсультными двигательными нарушениями с помощью экзоскелета кисти, управляемого через интерфейс «мозг–компьютер» (ИМК) на основе представления движения. В сотрудничестве с индустриальными партнёрами разработаны прототипы экзоскелета кисти. Продолжаются исследования по использованию в ИМК системы регистрации активности мозга с помощью инфракрасного излучения в ближнем диапазоне. На базе Центра действует лаборатория по созданию нейрореабилитационных высокотехнологичных устройств, и многие разработки уже сегодня находят своё практическое применение у пациентов с различными нарушениями моторных функций.

На мировом уровне проводятся исследования в области неинвазивной нейромодуляции, которая всего за 40 лет прошла путь от экспериментальной методики до способа лечения с очень внушительной доказательной базой, включённого в ряд клинических рекомендаций. Более того, проведённые в Центре исследования показывают фантастические возможности этого метода для изучения самых важных тайн человечества – механизмов сознания и памяти. Достаточно сказать, что сотрудниками Центра уже разработан протокол персонифицированной навигационной транскраниальной магнитной стимуляции, которая способствует улучшению памяти у здоровых людей минимум на 20%, и это только начало пути.



Рис. 14. Робот для навигационной транскраниальной магнитной стимуляции.

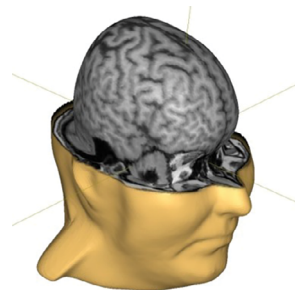


Рис. 15. Индивидуальная 3D-модель головного мозга.



Рис. 18. Сотрудники Центра – члены Российской академии наук.



Рис. 19. Новый корпус Российского центра неврологии и нейронаук.

дицинского образования и профессионального развития. В его структуре созданы Центр эпилепсии, Центр заболеваний периферической нервной системы, Центр боли, Центр когнитивного здоровья, оказывающие все виды высокоспециализированной помощи и реализующие уникальные исследовательские программы.

На базе учреждения реализуются масштабные образовательные программы для студентов (включая обучение свыше 300 студентов из нескольких медицинских университетов Москвы и проведение Национальной олимпиады

«Будущие неврологи XXI века»), клинических ординаторов и аспирантов (свыше 100 обучающихся ежегодно), а также врачей различных специальностей в рамках программ последипломной подготовки (ежегодная аудитория – более 7000 человек).

Ещё несколько впечатляющих цифр:

- в Центре работают 5 академиков и 4 члена-корреспондента Российской академии наук;

- среди представителей научной школы Центра – 2 лауреата Ленинской премии, 9 лауреатов Государственной премии СССР, 8 лауреатов премии Правительства РФ, 8 лауреатов премии Президиума РАМН/АМН СССР, 2 лауреата Золотой медали имени И.П. Павлова АМН СССР, 27 заслуженных деятелей науки;
- сотрудники Центра ежегодно выпускают более 250 научных публикаций, включая статьи в самых влиятельных международных журналах: The Lancet, JAMA Neurology, PNAS и др.;
- за все годы подготовлено более 250 монографий, руководств для врачей, справочников и учебников;
- получено свыше 200 патентов на изобретения, полезные модели, компьютерные программы и базы данных.

Таким образом, в настоящее время Центр перешёл на качественно новый виток своего развития, получив в 2025 г. новое, ёмкое и всеобъемлющее название – **Российский центр неврологии и нейронаук**. Он остаётся флагманом отечественной неврологии и уверенно смотрит в будущее.

Все фотографии – из архива РЦНН.



© Черкасова А.Н., Иконникова Е.С., Люкманов Р.Х., Кириченко О.А., Мокиенко О.А., Конышев В.А., Зонов А.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А., 2025

БОС-тренинг в реабилитации пациентов с неврологическими нарушениями при постковидном синдроме: рандомизированное контролируемое исследование

А.Н. Черкасова¹, Е.С. Иконникова¹, Р.Х. Люкманов¹, О.А. Кириченко¹, О.А. Мокиенко^{1,3}, В.А. Конышев², А.А. Зонов², Н.А. Супонева¹, М.А. Пирадов¹

¹Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия;

²Нейроботикс, Зеленоград, Россия;

³Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Распространённость постковидного синдрома (ПКС), среди проявлений которого высока частота встречаемости нарушений эмоциональной сферы, когнитивных функций и проявлений астении, требует разработки методов их преодоления. Одним из таких методов может стать терапия с использованием биологической обратной связи (БОС) по электроэнцефалографии (ЭЭГ), изучение которой в отношении ПКС ограничено единичными работами.

Цель исследования – оценить влияние БОС-тренинга по α -ритму ЭЭГ на восстановление эмоционального состояния, когнитивных функций, снижение проявлений астении у пациентов с ПКС.

Материалы и методы. Пациентов с диагнозом «U09. Состояние после COVID-19» рандомизировали в 2 группы по 10 человек. Участники основной группы проходили 12–15 тренировок БОС-тренинга по α -ритму ЭЭГ с помощью гарнитуры «NeuroPlay-6C» по программе «Нейрокоррекция психоэмоциональных последствий COVID-19». В контрольной группе применяли те же тренировки, но без обратной связи. До и после тренинга оценивали состояние эмоциональной сферы (Опросник Спилбергера–Ханина, Краткий опросник тревоги о здоровье, Шкала депрессии Бека, Шкала психологического стресса), когнитивных функций (Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III, «Таблицы Шульте», тест Струпа, «Башни Лондона», N-back, «10 слов»), параметры астении (Субъективная шкала оценки астении) и качества сна (Индекс тяжести инсомнии).

Результаты. В обеих группах после тренинга произошло значимое снижение личностной тревожности, психологического стресса, депрессии и астении. В основной группе также отмечено снижение тревоги о здоровье и улучшение параметров запоминания информации. При межгрупповом сравнении в основной группе наблюдалась более выраженная динамика снижения проявлений общей астении, увеличения объёма непосредственного воспроизведения слов, удержания вербальной информации в рабочей памяти. Количество пациентов, перешедших на более лёгкий уровень проявления симптомов по отдельным шкалам, в двух группах было сопоставимым.

Заключение. БОС-тренинг по α -ритму ЭЭГ может применяться на амбулаторном этапе реабилитации пациентов с ПКС.

Ключевые слова: постковидный синдром; астения; нарушения эмоциональной сферы; когнитивные нарушения; биологическая обратная связь по электроэнцефалографии

Этическое утверждение. Исследование выполнено неинвазивным методом в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации при добровольном информированном письменном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Российского центра неврологии и нейронаук (протокол № 9-5/22 от 19.10.2022).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Российский центр неврологии и нейронаук. E-mail: cherka.sova@mail.ru. Черкасова А.Н.

Для цитирования: Черкасова А.Н., Иконникова Е.С., Люкманов Р.Х., Кириченко О.А., Мокиенко О.А., Конышев В.А., Зонов А.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. БОС-тренинг в реабилитации пациентов с неврологическими нарушениями при постковидном синдроме: рандомизированное контролируемое исследование. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(3):14–26
DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1358>
EDN: <https://elibrary.ru/VXVXFW>

Поступила 07.05.2025 / Принята в печать 21.07.2025 / Опубликовано 30.09.2025

Biofeedback Training in Rehabilitation of Patients with Neurological Disorders in Post-Covid Syndrome: a Randomized Controlled Trial

Anastasiia N. Cherkasova¹, Ekaterina S. Ikonnikova¹, Roman Kh. Lyukmanov¹, Olga A. Kirichenko¹, Olesya A. Mokienko^{1,3}, Vladimir A. Konyshev², Alexandr A. Zonov², Natalia A. Suponeva¹, Mikhail A. Piradov¹

¹Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia;

²Neurobotics, Zelenograd, Russia;

³Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. The high prevalence of post-COVID syndrome (PCS), which frequently manifests with emotional disturbances, cognitive impairment, and asthenia, necessitates effective rehabilitation methods. One potential approach is electroencephalography (EEG)-based biofeedback (BFB) therapy, though its use in PCS management has been explored in only a few studies to date.

The study aimed to evaluate the effects of EEG α -rhythm BFB training on emotional state and cognitive function recovery, and reduction of asthenia symptoms in PCS patients.

Materials and methods. Patients diagnosed with U09. Post-COVID-19 condition were randomly assigned to two groups of 10 participants each. The main group underwent 12–15 sessions of EEG α -rhythm BFB training using the NeuroPlay-6C headset with the Neurocorrection of COVID-19 Psychoemotional Consequences protocol, while the control group received identical training without biofeedback. Assessments performed before and after the intervention included: emotional state evaluation (State-Trait Anxiety Inventory [STAI], Short Health Anxiety Inventory [SHA-I], Beck Depression Inventory [BDI], Psychological Stress Measure [PSM-25]), cognitive function assessment (Addenbrooke's Cognitive Examination III [ACE-III], Schulte tables, Stroop test, Tower of London test, N-back test, 10-word memory test), assessment of asthenia (Multidimensional Fatigue Inventory [MFI]), and sleep quality evaluation (Insomnia Severity Index [ISI]).

Results. In both groups, the training resulted in a significant reduction of personal anxiety, psychological stress, depression, and asthenia. The main group additionally demonstrated decreased health-related anxiety and improved information retention parameters. Intergroup comparison revealed more pronounced dynamics in the main group: greater reduction of general fatigue manifestations, increased immediate word recall volume, and improved retention of verbal information in working memory. The proportion of patients transitioning to milder symptom severity levels on individual scales was comparable between both groups.

Conclusion. EEG α -rhythm biofeedback training can be implemented at the outpatient rehabilitation stage for PCS patients.

Keywords: post-COVID syndrome; asthenia; emotional disorders; cognitive impairment; electroencephalographic biofeedback

Ethics approval. The study was conducted non-invasively in accordance with Helsinki Declaration ethical standards, with patients' voluntary informed written consent. The protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Russian Center of Neurology and Neurosciences (Protocol No. 9-5/22 dated October 19, 2022).

Source of funding. The study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, Russia, 125367. Russian Center of Neurology and Neurosciences. E-mail: cherka.sova@mail.ru. A.N. Cherkasova.

For citation: Cherkasova A.N., Ikonnikova E.S., Lyukmanov R.Kh., Kirichenko O.A., Mokienko O.A., Konyshv V.A., Zonov A.A., Suponeva N.A., Piradov M.A. BFB training in rehabilitation of patients with neurological disorders in post-COVID syndrome: a randomized controlled trial. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(3):14–26.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1358>

EDN: <https://elibrary.ru/VXVFW>

Received 07.05.2025 / Accepted 21.07.2025 / Published 30.09.2025

Введение

Коронавирусная инфекция (COVID-19), распространяющаяся в мире с конца 2019 г., повлекла за собой существенные медико-социальные проблемы. Одной из них является наличие у многих пациентов так называемого состояния после COVID-19, или постковидного синдрома (ПКС). Впервые это состояние было представлено Всемирной организацией здравоохранения по методологии Delfi в октябре 2021 г. [1]. По данным крупного метаанализа, распространённость ПКС у пациентов, перенёвших COVID-19, составила 41,79% [2].

Среди симптомов ПКС широко представлены неврологические и психические нарушения. Согласно метаанализам, наиболее часто выявляются симптомы повышенной утомляемости, нарушений сна, тревоги, депрессии, когнитивных нарушений. Показатели их встречаемости варьируют, но являются достаточно высокими [3–5]. Исследуются причины развития этих и других симптомов ПКС, среди которых обсуждаются длительное воспаление, прямое нейротоксическое и нейротропное действие на центральную нервную систему вируса SARS-CoV-2, стрессогенное воздействие пандемии и др. [6, 7].

С учётом масштабов распространения ПКС требуются разработка и оценка эффективности методов лечения и реабилитации пациентов. Ведутся исследования в отношении применения как фармакотерапии, так и нефармакологических методов [8–10]. Одним из таких методов может стать терапия с использованием биологической обратной связи (БОС) по электроэнцефалографии (ЭЭГ) – нейротренинг, нейробиоуправление. Это технология основана на управлении различными параметрами электрической активности головного мозга посредством предоставления обратной связи. Широко представлены исследования по применению БОС-терапии в реабилитации неврологических пациентов с нарушениями когнитивных функций и эмоциональной сферы [11]. Поскольку многие из этих нарушений встречаются в структуре ПКС, можно предполагать эффективность данного метода в отношении его проявлений.

В 2022 г. в России были опубликованы результаты первого контролируемого исследования эффективности БОС-тренинга по α -ритму ЭЭГ у пациентов, перенёвших COVID-19, с нарушениями эмоциональной сферы. Участники основной группы ($n = 24$) проходили 18 занятий тренинга с помощью технологии «Neuro V» («Нейроботикс») со специально подобранными авторскими упражнениями на стимуляцию α -ритма. Участники контрольной группы ($n = 16$) не получали БОС-терапию. До и после воздействия (или при его отсутствии) в обеих группах проводилось психологическое тестирование. В начале исследова-

ния группы не различались по показателям ситуативной и личностной тревожности, депрессии и психологического стресса. Сравнение групп при завершении исследования показало значимые различия по всем указанным переменным в пользу основной группы [12].

Чешские авторы провели пилотное исследование, в котором на группе из 10 пациентов с ПКС показано снижение выраженности тревоги и депрессии, сохранявшееся не менее 1 мес, после 5 сеансов нейробиоуправления по методу Отмера [13]. Имеется работа корейских исследователей, в которой показана эффективность применения нейробиоуправления по α -ритму и сенсомоторному ритму ЭЭГ в составе комплексной программы преодоления постковидных когнитивных и эмоциональных нарушений у старших подростков [14]. Кроме этого, опубликованы описания клинических случаев применения БОС-терапии по ЭЭГ в отношении последствий COVID-19 [15, 16].

Цель работы – оценить влияние БОС-тренинга по α -ритму ЭЭГ на восстановление эмоционального состояния, когнитивных функций, снижение проявлений астении у пациентов с ПКС в рамках слепого рандомизированного контролируемого исследования с активным контролем.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Данное слепое рандомизированное контролируемое исследование проводилось на базе Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Российского центра неврологии и нейронаук в период с июня 2022 г. по июнь 2024 г. в амбулаторном формате. Дизайн исследования представлен на **рис. 1**. Всего в него были включены 20 пациентов, которых рандомизировали в 2 группы методом слепых конвертов. До начала БОС-тренинга всем участникам проводили неврологический осмотр, а также осуществляли качественное нейропсихологическое обследование с применением синдромного анализа по А.Р. Лурия [17] для выявления структуры дефекта высших психических функций при ПКС (эти данные будут представлены отдельно). Перед первым и после последнего сеанса тренинга проводилась количественная оценка эмоционального состояния, когнитивных функций и качества сна. Участники основной группы проходили БОС-тренинг по α -ритму ЭЭГ, в контрольной группе применялись те же тренировки, но без БОС. Для обеспечения ослепления участников исследования использовали следующие меры: все пациенты проходили идентичные процедуры диагностики и тренировок, включая установку гарнитуры для записи ЭЭГ и работу с тем же программным обеспечением. Пациентам заранее не сообщали



Рис. 1. Дизайн исследования.

о принципах работы системы БОС и о том, в какой группе они находятся. Все участники получали одинаковые инструкции и находились в идентичных условиях проведения тренировок, за исключением получения БОС.

Длительность исследования для участников составила 21–27 дней по схеме: неврологический осмотр и нейропсихологическое обследование (1 день), количественная оценка состояния эмоциональной сферы, когнитивных функций и качества сна до тренировок (1 день), 12–15 тренировочных дней по будням с перерывами на выходные дни (кроме этого, допускалось максимум 3 пропуска тренировок за курс, идущих не подряд, с последующей отработкой), количественная оценка состояния эмоциональной сферы, когнитивных функций и качества сна после тренировок (1 день). Все 15 тренировок прошли 18 пациентов, 2 пациента завершили исследование на 14-й и 12-й тренировках соответственно по внешним обстоятельствам, не зависящим от исследования.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Российского центра неврологии и нейронаук (протокол № 9-5/22 от 19.10.2022). Участие пациентов было полностью добровольным, каждый из них подписывал информированное согласие.

Критерии участия

Набор участников исследования осуществляли с помощью объявлений о его проведении, размещаемых в электронных информационных ресурсах и на стендах Российского центра неврологии и нейронаук, а также в тематических группах пациентов с ПКС в социальных сетях. Для отбора была разработана специальная анкета, ко-

торая содержала вопросы о перенесённом COVID-19 (подтверждение заболевания медицинской документацией, обозначение срока давности, степени тяжести, симптомов, которые беспокоят пациента в настоящее время, наличия хронических заболеваний и принимаемых лекарственных препаратов). Отдельный блок анкеты был посвящён подробному уточнению наличия симптомов тревоги, депрессии, астении, когнитивных нарушений и нарушений сна, которые в наибольшей степени интересовали нас в рамках данного исследования. Анкета, а также госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [18] отправлялись по запросам в ответ на объявление после телефонного разговора с потенциальными участниками, в ходе которого они более подробно информировались о сроках и формате проведения исследования, задавали интересующие их вопросы. После анализа анкеты и результатов по шкале HADS участники, предварительно подходящие по критериям включения в исследование, приглашались на неврологический осмотр для оценки соответствия их состояния диагнозу «U09. Состояние после COVID-19».

Критерии включения в исследование: диагноз «U09. Состояние после COVID-19»; субклиническое или лёгкое клиническое проявление тревоги и/или депрессии (не более 16 баллов по шкале HADS); согласно анкете, наличие симптомов из группы депрессии и тревоги и/или из группы когнитивных нарушений и/или из группы нарушений сна и астении, которые должны быть ассоциированы с перенесённым COVID-19; возраст участников от 18 лет; добровольное согласие.

Критерии невключения: наличие иных заболеваний, которые могут объяснять симптомы тревоги, депрессии,

когнитивные нарушения, нарушения сна, астению; приём антидепрессантов, противотревожных и других препаратов, которые могут влиять на исследуемые функции, на этапе их подбора или изменения дозировок.

Критерии исключения: отказ пациента от участия, жалобы пациента на усиление симптомов тревоги или депрессии до выраженных клинических проявлений.

За период исследования проанализировано 87 обращений на участие, поступивших по разным указанным каналам. Отказались от участия на этапе детального телефонного информирования об амбулаторном формате, территориальном расположении, длительности проведения исследования 46 пациентов. Отказ после анализа анкеты и шкалы HADS получили 19 пациентов, так как соответствовали тем или иным критериям невключения. Ещё 2 пациента не вошли в исследование после осмотра врачом-неврологом (одному из них была рекомендована консультация врача-психиатра, другой получил отказ в связи с приёмом определённых лекарственных препаратов).

Таким образом, в основную часть исследования было отобрано 20 пациентов с ПКС. Подтверждённый COVID-19 перенесли более 1 раза 5 пациентов, в их случае давность заболевания отсчитывали от того случая, в который появились симптомы ПКС. Согласно анкете, 18 пациентов обозначали наличие симптомов из всех рассматриваемых групп, ещё 2 отмечали симптомы из всех групп, кроме когнитивных нарушений. На момент проведения исследования 2 пациента принимали антидепрессанты, но не находились на этапе подбора или изменения дозировки, остальные пациенты не принимали медикаментозные препараты.

Тренинг с использованием технологии БОС по α -ритму ЭЭГ

Пациенты основной группы проходили 12–15 тренировок по 30–50 мин с использованием технологии БОС по α -ритму ЭЭГ «NeuroPlay-6C» («Нейроботикс») по встроенной программе «Нейрокоррекция психоэмоциональных последствий COVID-19». Гарнитура и программа были предоставлены в безвозмездное пользование. Гарнитура представляет собой беспроводную мобильную 6-канальную систему записи ЭЭГ (каналы Fp1, Fp2, T3, T4, O1, O2) с помощью сухих электродов, которые закреплены на специальной повязке, фиксируемой вокруг головы. Регистрируемые сигналы передаются на основное устройство по Bluetooth. Программное обеспечение посредством анализа спектральных характеристик ЭЭГ предоставляет пациентам БОС об их состоянии.

В процессе тренинга пациенты сидели за столом в удобном кресле перед компьютерным монитором. Каждая тренировка включала теоретический блок с разбором тех упражнений, которые предстоит выполнить, и практический блок с их реализацией. В ходе выполнения заданий пациентам предлагалось следовать голосовым инструкциям, направленным на управление дыханием, мышечное расслабление, ментальные тренировки, практики ме-

дитации. Все занятия тренинга проходили с закрытыми глазами. В процессе выполнения упражнений пациенты получали слуховую обратную связь о своём состоянии. При неуспешном выполнении заданий нарастал шум, который препятствовал восприятию фоновой музыки. Если пациенты возвращались к ожидаемому состоянию, при котором регистрировался α -ритм, шум пропадал. В ходе прохождения тренинга участники основной группы должны были обучаться регуляции своего состояния посредством получения БОС.

Пациенты контрольной группы проходили 12–15 тренировок по 30–50 мин с имитацией БОС по ЭЭГ «Sham-NeuroPlay» по встроенной программе «Нейрокоррекция психоэмоциональных последствий COVID-19». Эта версия программы была специально предоставлена компанией «Нейроботикс» для данного исследования. Как и в основной группе, пациентам надевалась повязка с электродами, они так же проходили все упражнения по регуляции своего состояния с голосовым помощником, встроенным в программу, но не получали в процессе обратной связи.

Инструменты оценки состояния пациентов до и после тренинга

С целью изучения влияния проведённых тренировок на состояние эмоциональной сферы в обеих группах до и после завершения воздействия применяли опросники, которые заполнялись в электронном виде:

- Опросник Спилбергера–Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI [19] в адаптации Ю.Л. Ханина [20]), содержащий 2 шкалы: ситуативной (реактивной) тревожности и личностной тревожности (показатели тяжести симптомов по каждой из них: 0–29 баллов – низкий уровень тревожности, 30–45 – умеренный, 46–80 – высокий);
- Краткий опросник тревоги о здоровье (Short Health Anxiety Inventory, SHAI [21] в адаптации Т.А. Желонкиной и соавт. [22]), в котором анализируются общее количество баллов (максимальное возможное значение – 54) и показатели по 3 субшкалам: «Тревога о здоровье», «Страх негативных последствий заболевания», «Бдительность к телесным ощущениям»;
- Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI [23] в адаптации Н.В. Тарабриной [24]), в которой оценивается общее количество баллов (показатели тяжести симптомов: 0–9 баллов – отсутствие депрессивных симптомов, 10–15 – лёгкая депрессия, 16–19 – умеренная, 20–29 – выраженная, 30–63 – тяжёлая), а также значения по когнитивно-аффективной субшкале и субшкале соматизации;
- Шкала психологического стресса (Psychological Stress Measure, PSM-25) [25] в адаптации Н.Е. Водопьяновой [26]), в которой оценивается общее количество баллов (показатели тяжести состояния: 0–99 баллов – низкий уровень стресса, 100–155 – средний, более 155 – высокий).

Для исследования влияния тренировок на состояние когнитивных функций обе группы участников прошли количественную нейропсихологическую оценку до и после завершения экспериментального воздействия. Обследование

проводил квалифицированный нейропсихолог, используя методики, направленные как на скрининговую диагностику когнитивной сферы в целом, так и на оценку состояния тех когнитивных функций, которые, согласно данным литературы [10], наиболее подвержены нарушениям при ПКС.

Среди бланковых методик применяли следующие:

- скрининговая Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III (Addenbrooke's cognitive examination III, ACE-III [27], валидированная Н.А. Варако и др. [28]) с оценкой общего количества баллов (максимальное возможное значение – 100) и показателями по 5 доменам: внимание (максимум 18 баллов), память (максимум 26 баллов), скорость вербальных ассоциаций (максимум 14 баллов), речь (максимум 26 баллов), зрительно-пространственные функции (максимум 16 баллов);
- тест на вербальную фонетическую и семантическую беглость (Phonological and semantic verbal fluency test), который проводили в рамках ACE-III, но отдельно оценивали по общему количеству верно названных за минуту слов;
- методика «Таблицы Шульте» [29], после проведения которой рассчитывали параметры эффективности работы (среднее время, затраченное на работу с 5 таблицами), степени вработываемости (время выполнения 1-й таблицы, разделённое на среднее время по всем таблицам) и психической устойчивости (время выполнения 4-й таблицы, разделённое на среднее время по всем таблицам) по А.Ю. Козыревой;
- методика «10 слов» по А.Р. Лурия [17], в ходе проведения которой фиксировали параметры объёма непосредственного и отсроченного воспроизведения слов, а также количество попыток, требующееся для полного заучивания слов.

Тест Струпа [30], при выполнении которого оценивали параметры влияния интерференции в условии чтения слов и в условии называния цветов, рассчитываемые программой автоматически, проводили с помощью аппаратно-программного комплекса Schuhfried (<https://www.schuhfried.com/en/>).

Остальные компьютеризированные нейропсихологические методики проводили с помощью программного обеспечения Psychology Experiment Building Language Battery [31]:

- тест «Башни Лондона» [32], в котором оценивали общее количество ходов, потребовавшихся для решения всех субтестов на планирование, и общее время, затраченное на прохождение всего теста;
- тест N-back [33] в условии одновременного удержания в рабочей памяти двух рядов стимулов (буквенных и пространственных) с задачей на сравнение тестовых стимулов, появляющихся в данный момент на экране, со стимулами, предъявляемыми на n шагов назад ($n = 1, 2, 3$). Для оценки рассматривали серии с $n = 2$ и 3 , в каждой из которых регистрировали количество верных ответов и ложных тревог на буквенные и пространственные стимулы. После проведения теста в каждой серии ($n = 2$ и 3) для каждого типа стимулов рассчитывали d' prime sensitivity index (d') [34] по формуле:

$$d' = Z(\text{частота верных ответов}) - Z(\text{частота ложных тревог}),$$

где частота верных ответов = количество верных ответов пациента / максимально возможное количество верных ответов; частота ложных тревог = количество ложных тревог пациента / количество стимулов, на которые не нужно было реагировать; указанные частоты стандартизировали с помощью Z-преобразования.

Помимо указанных методик, направленных на эмоциональную и когнитивную сферы, у пациентов оценивали субъективное качество сна с помощью Индекса тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI [35] в адаптации Е.И. Рассказовой и соавт. [36]), в котором фиксировалось общее количество баллов (показатели тяжести симптомов: 0–7 баллов – норма, 8–14 баллов – лёгкие нарушения сна, 15–21 балл – умеренные, 22–28 баллов – выраженные). Также диагностировали проявления астении с помощью Субъективной шкалы оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20 [37], переведённая в России) с регистрацией общего количества баллов (максимальное возможное значение – 100) и показателей по 5 субшкалам: «Общая астения», «Пониженная активность», «Снижение мотивации», «Физическая астения», «Психическая астения».

Статистическая обработка данных

В связи с небольшим объёмом выборок и ненормальностью распределения данных по ряду переменных (в соответствии с критерием Колмогорова–Смирнова) для статистического анализа использовали непараметрические методы. Различия между группами по возрасту и всем рассматриваемым переменным до тренировок оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни для 2 независимых выборок. Для сравнения групп по номинативной переменной пола участников применяли точный тест Фишера. Эффект тренировок в каждой группе по отдельности оценивали с помощью критерия Вилкоксона (W) для 2 связанных выборок (сравнение показателей до и после тренировок). Для статистического сравнения протоколов воздействия в каждой группе были рассчитаны дельты изменений между показателями до и после тренинга по всем обозначенным переменным. Их сравнение осуществляли с помощью U-критерия Манна–Уитни для 2 независимых выборок. Анализировали также количество пациентов, перешедших на более лёгкий уровень проявлений тревоги, депрессии, психологического стресса и нарушений сна в каждой группе (по Опроснику Спилберга–Ханина, Шкале депрессии Бека, Шкале психологического стресса, Индексу тяжести инсомнии). Межгрупповое сравнение доли таких пациентов осуществляли с помощью точного теста Фишера. Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Расчёты осуществляли в программе «IBM SPSS Statistics v. 23». Данные представленные в виде медианы [25-го; 75-го квартилей].

Результаты

Сравнение групп пациентов в начале исследования

Демографические и основные исходные данные пациентов основной и контрольной групп приведены в табл. 1.

Таблица 1. Демографические и основные исходные данные пациентов двух групп

Характеристика	Основная группа (n = 10)	Контрольная группа (n = 10)	Значение U-критерия Манна-Уитни	p
Пол	4 мужчин, 6 женщин	1 мужчина, 9 женщин		0,303
Возраст, лет	41 [32; 50]	31 [24; 40]	30	0,143
Давность перенесённого заболевания COVID-19, мес	23 [15; 26]	16 [9; 18]	26	0,075
HADS — оценка тревоги	8 [5; 11]	8 [6; 10]	32	0,190
HADS — оценка депрессии	9 [8; 10]	7 [5; 11]	45	0,739

Группы не различались по полу, возрасту, давности перенесённого заболевания COVID-19, а также по показателям скрининговой оценки тревоги и депрессии по шкале HADS, которая применялась на этапе отбора участников.

Участники обеих групп прошли количественную оценку состояния эмоциональной сферы, когнитивных функций и нарушений сна до тренинга. При сравнении всех рассматриваемых переменных значимые различия между группами были выявлены по шкале психологического стресса. Показатели стресса в контрольной группе оказались выше, чем в основной. При этом медианное значение в обеих группах соответствовало среднему уровню стресса. Также различия отмечались по одному параметру выполнения теста Струпа (влияния интерференции в условии чтения слов). Все остальные показатели до исследования не имели значимых различий (табл. 2).

По шкалам, позволяющим оценить степень тяжести нарушений эмоциональной сферы и сна, уровни тяжести в обеих группах были сопоставимы (при сравнении того, в какой интервал баллов по каждой из шкал попадало медианное значение):

- показатели ситуативной и личностной тревожности находились на высоком уровне;
- показатели депрессии соответствовали слабой степени выраженности;
- показатели стресса имели средний уровень;
- показатели качества сна указывали на лёгкие нарушения.

При скрининговой оценке когнитивных функций по шкале ACE-III явных когнитивных нарушений, которые могли бы вызывать подозрение на деменцию (88 баллов и ниже при чувствительности 1,00), в обеих группах не выявлено (табл. 2).

Оценка внутригрупповой динамики состояния участников исследования

1. Внутригрупповая динамика состояния эмоциональной сферы

При сравнении показателей до и после прохождения тренинга как в основной, так и в контрольной группе произошло значимое улучшение по ряду параметров (здесь и далее на рисунках представлены результаты по основным показателям шкал и опросников, данные по субшкалам отражены в тексте):

- снижение личностной тревожности (рис. 2, A);
- снижение психологического стресса (рис. 2, B);
- снижение общих показателей депрессии по шкале Бека (рис. 2, C), а также баллов по когнитивно-аффективной субшкале (в основной группе $W = -2,814$; $p = 0,005$; в контрольной — $W = -2,537$; $p = 0,012$) и субшкале соматизации (в основной группе $W = -1,998$; $p = 0,046$; в контрольной — $W = -2,537$; $p = 0,012$);
- снижение показателей по субшкале бдительности к проявлениям болезни опросника SHAI (в основной группе $W = -2,558$; $p = 0,011$; в контрольной — $W = -2,701$; $p = 0,007$).

Кроме того, в основной группе были снижены общие показатели тревоги о здоровье по опроснику SHAI, чего не отмечалось в контрольной группе (рис. 2, D). По остальным оцениваемым переменным динамики не было.

2. Внутригрупповая динамика состояния когнитивных функций

При сравнении показателей до и после тренинга в основной группе отмечено улучшение выполнения методики «10 слов» по А.Р. Лурия: увеличился объём непосредственного воспроизведения слов ($W = -2,356$; $p = 0,018$), снизилось количество попыток, требующихся для запоминания всех 10 слов ($W = -2,565$; $p = 0,010$). Для иллюстрации данных изменений приведём в пример динамику кривой заучивания 10 слов пациентки № 7 основной группы (рис. 3). Иных значимых изменений в отношении параметров когнитивной сферы не выявлено.

В контрольной группе изменения в когнитивной сфере имели разнонаправленный характер: после тренинга улучшилось общее время выполнения теста «Башни Лондона» ($W = -2,497$; $p = 0,013$), но ухудшился показатель эффективности удержания буквенных стимулов в рабочей памяти (тест N-back, $n = 3$, буквенные стимулы, $d' - W = -2,293$; $p = 0,022$). Иной значимой динамики не наблюдалось.

3. Внутригрупповая динамика качества сна и проявлений астении

При сравнении показателей до и после тренинга как в основной, так и в контрольной группе произошло значимое снижение проявлений астении как по суммарному баллу Субъективной шкалы оценки астении (рис. 4), так и по отдельным субшкалам:

Таблица 2. Сравнение двух групп пациентов по всем оцениваемым параметрам до начала воздействия

Показатель	Основная группа (n = 10)	Контрольная группа (n = 10)	Значение U-критерия Манна-Уитни	p
Показатели эмоциональной сферы				
STAI, ситуативная тревожность	49,5 [37,3; 55,0]	49,5 [37,0; 54,3]	50	1,000
STAI, личностная тревожность	56 [42,8; 60,8]	50,5 [43,7; 63,5]	48,5	0,912
SHAI, общий балл	13 [10; 17]	13 [8,8; 21,0]	48,5	0,912
SHAI, тревога о здоровье	4,5 [3,0; 7,3]	5,5 [2,0; 9,3]	46	0,796
SHAI, страх негативных последствий заболевания	5 [3,8; 6,3]	3,5 [3,0; 5,3]	35	0,280
SHAI, бдительность к телесным ощущениям	3,5 [1,8; 6,0]	4,5 [2,8; 6,5]	39	0,436
BDI, общий балл	11,5 [8,0; 14,7]	15,5 [9,8; 17,8]	35,5	0,280
BDI, когнитивно-аффективная субшкала	6 [5,0; 8,3]	8 [6,0; 11,3]	32,5	0,190
BDI, субшкала соматизации	5 [3; 7]	5,5 [3,8; 7,5]	44	0,684
PSM-25	102 [87; 115]	115 [99; 120]	18	0,015
Показатели когнитивной сферы				
ACE-III, общий балл	98 [95,5; 99,3]	98 [95,5; 98,3]	41	0,529
ACE-III, внимание	18 [18; 18]	18 [17; 18]	39,5	0,436
ACE-III, память	25,5 [25; 26]	25 [25; 25]	31,5	0,165
ACE-III, скорость вербальных ассоциаций	13 [11,8; 14,0]	13 [12,8; 13,3]	45,5	0,739
ACE-III, речь	26 [25; 26]	26 [25,8; 26,0]	46,5	0,796
ACE-III, зрительно-пространственные функции	16 [15; 16]	16 [15,5; 16,0]	47	0,853
Вербальная фонетическая беглость	17,5 [14; 19]	18 [17; 21,5]	40	0,481
Вербальная семантическая беглость	22,5 [18,5; 25,3]	22,5 [16,5; 26,0]	50	1,000
Таблицы Шульте, эффективность	32,3 [26,1; 41,4]	28,7 [27,1; 39,4]	44	0,684
Таблицы Шульте, встраиваемость	0,96 [0,92; 1,01]	0,99 [0,91; 1,05]	41,5	0,529
Таблицы Шульте, психическая устойчивость	0,99 [0,95; 1,08]	1,06 [0,97; 1,13]	37	0,353
Тест «10 слов», объём непосредственного воспроизведения	6 [5,8; 7,0]	8 [6; 8]	25,5	0,063
Тест «10 слов», объём отсроченного воспроизведения	9 [7,8; 10,0]	9 [7,8; 10,0]	34	0,247
Тест «10 слов», количество попыток до заучивания	3,5 [3,0; 5,3]	2,5 [2,0; 4,2]	49	0,971
Тест Струпа, интерференция в условии чтения слов	0,2 [0,17; 0,22]	0,11 [0,09; 0,15]	22	0,035
Тест Струпа, интерференция в условии называния цветов	0,1 [0,08; 0,17]	0,08 [0,05; 0,10]	28	0,105
«Башни Лондона», общее количество ходов	150 [136; 162]	158 [151; 166]	34	0,247
«Башни Лондона», время выполнения	392 [361; 533]	344 [297; 623]	34	0,247
N-back, n = 2, буквенные стимулы, d'	1,2 [0,60; 2,05]	1,47 [0,68; 2,13]	46,5	0,796
N-back, n = 2, пространственные стимулы, d'	1,8 [0,80; 2,28]	1,63 [0,64; 2,13]	46	0,796
N-back, n = 3, буквенные стимулы, d'	1,07 [0,48; 1,15]	1,11 [0,72; 1,86]	40	0,481
N-back, n = 3, пространственные стимулы, d'	0,84 [0,16; 1,17]	0,93 [0,64; 1,12]	47	0,853
Показатели качества сна и оценки астении				
ISI	9 [2,8; 17,0]	12,5 [6,0; 17,3]	40,5	0,481
MFI-20, общий балл	65 [49,5; 70,5]	68,5 [55,0; 76,5]	34	0,247
MFI-20, общая астения	16 [14,8; 16,3]	14,5 [13,8; 17,0]	41,5	0,529
MFI-20, пониженная активность	13,5 [9,8; 16,3]	13,5 [8,7; 17,3]	49	0,971
MFI-20, снижение мотивации	9 [6; 12]	11,5 [9; 15]	26	0,075
MFI-20, физическая астения	11,5 [9,0; 14,3]	13 [11,8; 14,5]	40,5	0,481
MFI-20, психическая астения	12 [7,5; 17,3]	13 [11,8; 14,5]	44,5	0,684

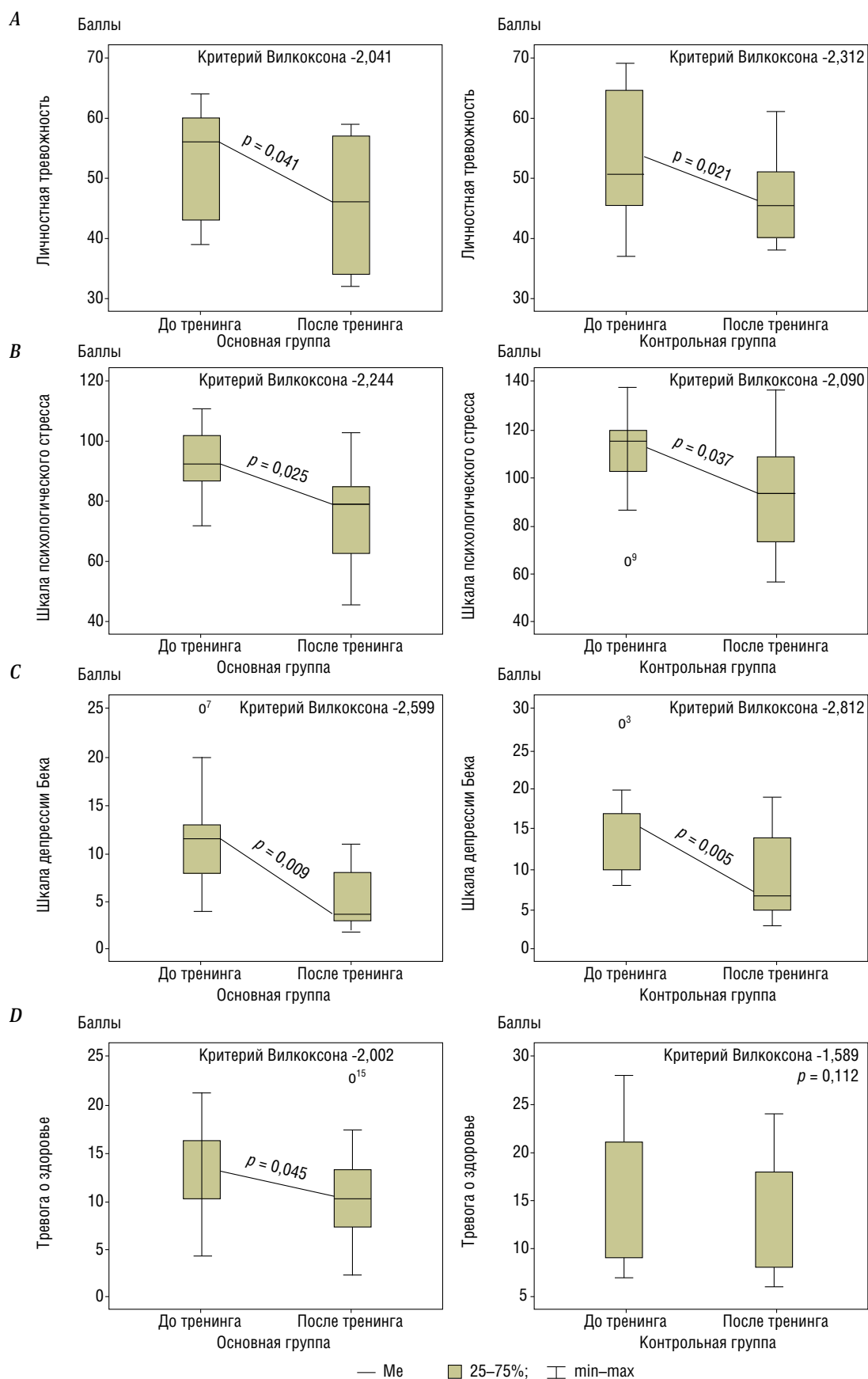


Рис. 2. Внутригрупповая динамика показателей по шкале личностной тревожности Опросника Спилбергера-Ханина (А), Шкале психологического стресса (В), Шкале депрессии Бека (С), Краткому опроснику тревоги о здоровье (D).

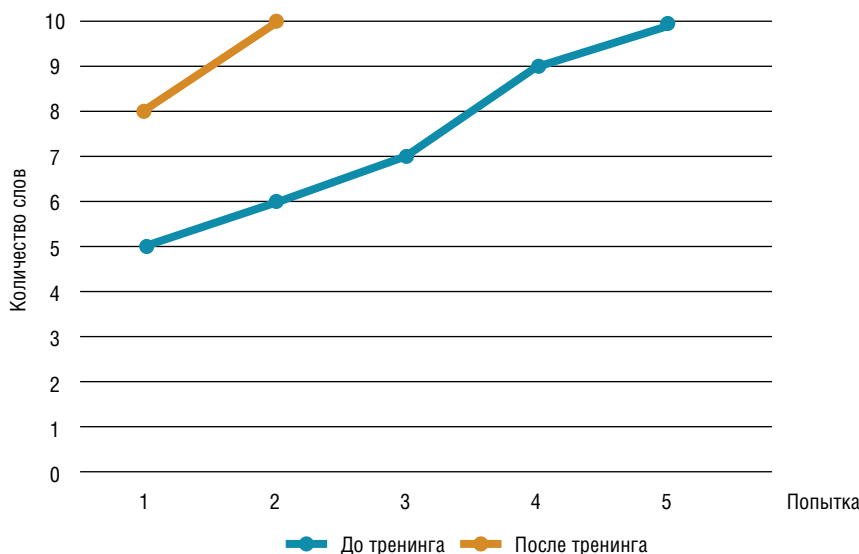


Рис. 3. Кривые заучивания 10 слов до и после тренинга пациентки № 7 основной группы.

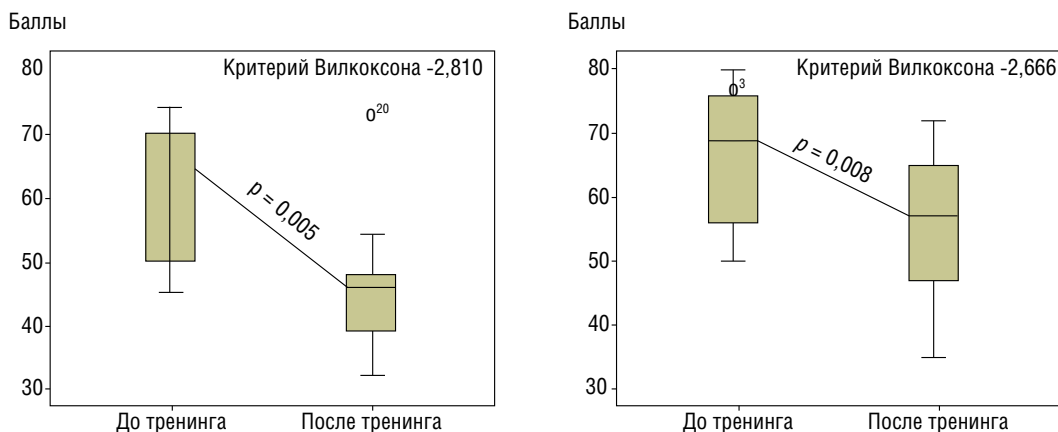


Рис. 4. Внутригрупповая динамика общих показателей Субъективной шкалы оценки астении в обеих группах.

- общей астении (в основной группе $W = -2,670$; $p = 0,008$; в контрольной группе $W = -2,025$; $p = 0,043$);
- пониженной активности (в основной группе $W = -2,677$; $p = 0,007$; в контрольной группе $W = -2,388$; $p = 0,017$);
- физической астении (в основной группе $W = -2,113$; $p = 0,035$; в контрольной группе $W = -2,120$; $p = 0,034$);
- психической астении (в основной группе $W = -2,257$; $p = 0,024$; в контрольной группе $W = -2,094$; $p = 0,036$).

В контрольной группе имелось также улучшение по субшкале снижения мотивации ($W = -2,002$; $p = 0,045$).

Значимых улучшений качества сна в обеих группах продемонстрировано не было.

Межгрупповое сравнение эффективности воздействия

При сравнении дельт изменений (степени улучшения по всем обозначенным переменным) статистически значимые различия между группами наблюдали по двум

параметрам когнитивной сферы. В основной группе по сравнению с контрольной было показано более выраженное улучшение показателей непосредственного воспроизведения в методике «10 слов» по А.Р. Лурия ($U = 25,5$; $p = 0,036$), а также больший показатель эффективности удержания буквенных стимулов в рабочей памяти (тест N-back; $n = 3$; буквенные стимулы, $d' - U = 23,5$; $p = 0,034$). Различия между группами также наблюдали по субшкале общей астении Субъективной шкалы оценки астении. В основной группе имелось более существенное изменение, чем в контрольной ($U = 19,5$; $p = 0,019$). Динамика по всем остальным измеряемым параметрам была сопоставима в обеих группах.

Для статистического сравнения двух видов воздействия было проанализировано количество пациентов, перешедших на более лёгкий уровень проявлений тревоги, депрессии, психологического стресса и нарушений сна в обеих группах. Доля таких пациентов по каждой из шкал в основной и контрольной группах оказалась сопоставимой (табл. 3).

Таблица 3. Сравнение доли пациентов, достигших перехода ряда симптомов на более лёгкий уровень

Доля пациентов	Основная группа (n = 10)	Контрольная группа (n = 10)	p
Достигли улучшения по STAI, шкала ситуативной тревожности, n (%)	5 (50)	6 (60)	1,000
Достигли улучшения по STAI, шкала личностной тревожности, n (%)	2 (20)	1 (10)	1,000
Достигли улучшения по BDI, n (%)	6 (60)	5 (50)	1,000
Достигли улучшения по Шкале психологического стресса, n (%)	2 (20)	4 (40)	0,628
Достигли улучшения по ISI, n (%)	4 (40)	3 (30)	1,000

Обсуждение

В данном слепом рандомизированном контролируемом исследовании при применении и БОС-тренинга по α -ритму ЭЭГ, и различных психологических практик без обратной связи установлена положительная динамика в виде снижения личностной тревожности, психологического стресса, проявлений депрессии и астении. В случае использования БОС-терапии также выявлено снижение тревоги о здоровье и улучшение параметров запоминания информации по методике «10 слов». Психологические практики без обратной связи оказали разнонаправленный эффект на отдельные параметры когнитивной сферы.

При сравнении протоколов воздействия применение БОС-терапии оказало больший эффект на снижение общей астении, увеличение объёма непосредственного воспроизведения слов при их заучивании, удержание вербальной информации в рабочей памяти. Однако в отношении количества пациентов, перешедших на более лёгкий уровень проявления симптоматики по опросникам состояния эмоциональной сферы и качества сна, протоколы были сопоставимы.

Полученные результаты в отношении БОС-тренинга по α -ритму ЭЭГ соотносятся с представленными в литературе данными об эффективном применении БОС-терапии при тревожных расстройствах [38], депрессии [39], стрессе [40], астении [41] вне ПКС. Кроме того, имеются сведения о влиянии БОС-тренинга по α -ритму ЭЭГ на состояние рабочей и эпизодической памяти у здоровых людей [42]. Улучшения по параметрам когнитивной сферы в нашем исследовании могут являться как непосредственным результатом влияния БОС-терапии на рассматриваемые функции, так и следствием снижения астении (более выраженного в основной группе), которое могло способствовать улучшению нейродинамических параметров психической деятельности и, соответственно, привести к увеличению объёма непосредственного воспроизведения и снижению количества попыток, требующихся для запоминания в методике «10 слов».

Результаты, полученные при применении различных психологических практик, указывают на то, что упражнения по управлению дыханием, мышечному расслаблению, ментальные тренировки, практики медитации оказывают самостоятельный положительный эффект на ряд параметров эмоциональной сферы и проявлений астении,

независимо от наличия обратной связи. Исходя из этого, данные, полученные при применении БОС-терапии, могут быть частично объяснены неспецифическим воздействием применяемых упражнений, а не наличием обратной связи как таковой.

К ограничениям настоящей работы относятся небольшие выборки участников (их объём может объяснять различие между группами по некоторым психологическим параметрам до воздействия), отсутствие предварительного расчёта статистической мощности и размера требуемой выборки и анализа нейрофизиологических изменений параметров ЭЭГ до и после тренинга. В данной работе контрольная группа не получала никакой обратной связи, что могло вызывать у участников подозрение в отношении осуществляемого воздействия с учётом того, что каждый сеанс они проводили в надетой гарнитуре и получали идентичные с основной группой инструкции.

В будущих работах для изучения специфического вклада обратной связи возможно применение в контрольной группе ложной обратной связи. Кроме того, возможно дополнительное включение группы с отсутствием воздействия для контроля плацебо-эффекта от участия в исследовании. Для полноценного исследования эффективности БОС-терапии стоит осуществлять оценку состояния пациентов через определённые интервалы (месяц/полгода/год) после воздействия.

Насколько нам известно, проведённое исследование является первым в мире сравнением эффективности БОС-тренинга по α -ритму ЭЭГ и психологических практик без обратной связи в отношении симптомов ПКС.

Заключение

При сопоставимой эффективности БОС-тренинга по α -ритму ЭЭГ и психологических практик без обратной связи по ряду параметров эмоциональной сферы БОС-терапия имеет преимущества в снижении общей астении, увеличении объёма непосредственного воспроизведения слов при их заучивании, удержании вербальной информации в рабочей памяти. Полученные результаты могут указывать на возможность применения БОС-тренинга по α -ритму ЭЭГ для коррекции эмоционального состояния, когнитивных функций и проявлений астении на амбулаторном этапе реабилитации пациентов с ПКС, в том числе в домашних условиях.

Список источников | References

1. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102–e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
2. Sk Abd Razak R, Ismail A, Abdul Aziz AF, et al. Post-COVID syndrome prevalence: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1785. doi: 10.1186/s12889-024-19264-5
3. Anaya J-M, Rojas M, Salinas ML, et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(11):102947. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102947
4. Zawilska JB, Kuczyńska K. Psychiatric and neurological complications of long COVID. *J. Psychiatr. Res.* 2022;156:349–360. doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.10.045
5. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* 2022;434:120162. doi: 10.1016/j.jns.2022.120162
6. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID syndrome: an insight on its pathogenesis. *Vaccines*. 2021;9(5):497. doi: 10.3390/vaccines9050497
7. Медведев В.Э., Фролова В.И., Гушанская Е.В. и др. Астенические расстройства в рамках постковидного синдрома. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):152–158. Medvedev VE, Frolova VI, Gushanskaya EV, et al. Astenic disorders within the framework of post-covid syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(4):152–158. doi: 10.17116/jnevro2021121041152
8. Banerjee I, Robinson J, Sathian B. Treatment of long COVID or Post COVID syndrome: a pharmacological approach. *Nepal J Epidemiol*. 2022;12(3):1220–1223. doi: 10.3126/nje.v12i3.48532
9. Sakai T, Hoshino C, Hirao M, et al. Rehabilitation of patients with post-COVID-19 syndrome: a narrative review. *Prog Rehabil Med*. 2023;8:20230017. doi: 10.2490/prm.20230017
10. Möller M, Borg K, Janson C, et al. Cognitive dysfunction in post-COVID-19 condition: mechanisms, management, and rehabilitation. *J Intern Med*. 2023;294(5):539–681. doi: 10.1111/joim.13720
11. Трофимова А.К., Каютина Д.В., Исайчев С.А. и др. Технологии биоуправления в системе клинко-психологической диагностики и нейрореабилитации. *Вопросы психологии*. 2018;2:111–121. Trofimova AK, Kayutina DV, Isaichev SA, et al. Biofeedback technologies in the system of clinical-psychological diagnostics and neuro-rehabilitation. *Voprosy Psikhologii*. 2018;2:111–121.
12. Зонов А.А., Насырова Е.Г., Леонтьев Е.А. Изменения психофизиологических показателей после тренинга с использованием нейро-биоуправления у лиц, перенесших COVID-19. *Acta Medica Eurasica*. 2022;2:1–8. Zonov AA, Nasyrova EG, Leontiev EA. Changes in psycho-physiological indicators after training with the use of neuro-biofeedback in people who had COVID-19. *Acta Medica Eurasica*. 2022;2:1–8. doi: 10.47026/2413-4864-2022-2-1-8
13. Orendáčová M, Kvašňák E., Vránová J. Effect of neurofeedback therapy on neurological post-COVID-19 complications (a pilot study). *PLoS One*. 2022;17(7):e0271350. doi: 10.1371/journal.pone.0271350
14. Cho Y, Park W. The effects of integrated neurofeedback and salutogenesis nursing intervention to relieve post-COVID-19 symptoms in late adolescents. *Journal of Korean Academy of Psychiatric and Mental Health Nursing*. 2023;32(4):402–420. doi: 10.12934/jkpmhn.2023.32.4.402
15. Masuko T, Sasai-Masuko H. Efficacy of original neurofeedback treatment method for brain fog from COVID-19: a case report. *Cureus*. 2024;16(3):e56519. doi: 10.7759/cureus.56519
16. Łuckoś M, Cielebał K, Kamiński P. EEG neurofeedback in the treatment of cognitive dysfunctions after the infection of SARS-COV-2 and long COVID-19. *Acta Neuropsychologica*. 2021;19(3):361–372. doi: 10.5604/01.3001.0015.2464
17. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М.; 1962. Luriya AR. Higher cortical functions in man and their disturbances in local brain lesions. Moscow; 1962. (In Russ.)
18. Zigmond AS, Snaith RP The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
19. Spielberger CD. Test Anxiety Inventory: preliminary professional manual. Menlo Park; 1980.
20. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к шкале реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга. Л.; 1976. Xanin YL. A Quick guide to the Spielberger's test anxiety inventory. Leningrad; 1976. (In Russ.)
21. Salkovskis PM, Rimes KA, Warwick HMC, Clark DM. The health anxiety inventory: development and validation of scales for the measurement of health anxiety and hypochondriasis. *Psychol. Med*. 2002;32(5):843–853. doi: 10.1017/S0033291702005822
22. Желонкина Т.А., Ениколопов С.Н., Ермушева А.А. Адаптация русскоязычной версии методики P. Salkovskis «Краткий опросник тревоги о здоровье» (Short Health Anxiety Inventory). *Теоретическая и экспериментальная психология*. 2014;7(1):30–37. Zhelonkina TA, Yenikolopov SN, Ermusheva AA. Adaptation of the Russian version of "Short health anxiety inventory" developed by P. Salkovskis. *Theoretical and Experimental Psychology*. 2014;7(1):30–37.
23. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4(6):561–571. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
24. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб.; 2001. Tarabrina NV. Workshop on the psychology of post-traumatic stress. St. Petersburg; 2001. (In Russ.)
25. Lemyre L, Tessier R, Fillion L. La Mesure du stress psychologique: manuel d'utilisation. Québec; 1990.
26. Водопьянова Н. Е. Психодиагностика стресса. СПб.; 2009. Vodopyanova NE. Psychodiagnostics of stress. St. Petersburg; 2009. (In Russ.)
27. Noone P. Addenbrooke's Cognitive Examination-III. *Occup. Med*. 2015;65(5):418–420. doi: 10.1093/occmed/kqv041
28. Варако Н.А., Архипова Д.В., Юсупова Д.Г. и др. Валидация русскоязычной версии Адденбрукской шкалы оценки когнитивных функций III (Addenbrooke's Cognitive Examination III – ACE-III). *Вопросы психологии*. 2024;70(1):96–103. Varako NA, Arkhipova DV, Yusupova DG, et al. Validation of the Russian-language version of Addenbrooke's Cognitive Examination III – ACE-III. *Voprosy Psikhologii*. 2024;70(1):96–103.
29. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии. М.; 1999. Rubinstein SYa. Experimental methods of pathopsychology. Moscow; 1999. (In Russ.)
30. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*. 1935;18(6):643–662. doi: 10.1037/h0054651
31. Mueller ST, Piper BJ. The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL test battery. *J Neurosci Methods*. 2014;222:250–259. doi: 10.1016/j.jneumeth.2013.10.024
32. Shallice T. Specific impairments of planning. *Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1982;298(1089):199–209. doi: 10.1098/rstb.1982.0082
33. Kirchner WK. Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *J Exp Psychol*. 1958;55(4):352–358. doi: 10.1037/h0043688
34. Haatveit BC, Sundet K, Hugdahl K, et al. The validity of d prime as a working memory index: results from the "Bergen n-back task". *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010;32(8):871–880. doi: 10.1080/13803391003596421
35. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*. 2001;2(4):297–307. doi: 10.1016/S1389-9457(00)00065-4
36. Рассказова Е.И., Тхостов А.Ш. Клиническая психология сна и его нарушений. М.; 2012. Rasskazova EI, Tkhostov ASH. Clinical psychology of sleep and its disorders. Moscow; 2012. (In Russ.)
37. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995;39(3):315–325. doi: 10.1016/0022-3999(94)00125-0
38. Russo CM, Balkin RS, Lenz AS. A meta-analysis of neurofeedback for treating anxiety-spectrum disorders. *Journal of Counseling & Development*. 2022;100(3):236–251. doi: 10.1002/jcad.12424

39. Fernández-Alvarez J, Grassi M, Colombo D, et al. Efficacy of bio- and neurofeedback for depression: a meta-analysis. *Psychol. Med.* 2022;52(2):201–216. doi: 10.1017/S0033291721004396
40. Min B, Park H, Kim JI, et al. The effectiveness of a neurofeedback-assisted mindfulness training program using a mobile app on stress reduction in employees: randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2023;11:e42851. doi: 10.2196/42851
41. Luctkar-Flude M, Groll D. A systematic review of the safety and effect of neurofeedback on fatigue and cognition. *Integr Cancer Ther.* 2015;14(4):318–340. doi: 10.1177/1534735415572886
42. Yeh WH, Hsueh JJ, Shaw FZ. Neurofeedback of Alpha activity on memory in healthy participants: a systematic review and meta-analysis. *Front Hum Neurosci.* 2021;14:562360. doi: 10.3389/fnhum.2020.562360

Информация об авторах

Черкасова Анастасия Николаевна — м. н. с. группы нейроинтерфейсов Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7831-5833>

Иконникова Екатерина Сергеевна — м. н. с. группы нейроинтерфейсов Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6836-4386>

Люкманов Роман Харисович — канд. мед. наук, с. н. с., рук. группы нейроинтерфейсов Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8671-5861>

Кириченко Ольга Андреевна — м. н. с., зав. отделением медицинской реабилитации и физиотерапии Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7119-9841>

Мокиенко Олеся Александровна — канд. мед. наук, н. с. группы нейроинтерфейсов Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия; с. н. с. Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-7826-5135>

Коньшев Владимир Анатольевич — генеральный директор ООО «Нейроботикс», Зеленоград, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0004-0576-2626>

Зонов Александр Александрович — продакт-менеджер, нейрофизиолог ООО «Нейроботикс», Зеленоград, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3751-2766>

Супонева Наталья Александровна — д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Пирадов Михаил Александрович — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Вклад авторов: Черкасова А.Н. — создание концепции исследования, курирование данных, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, подготовка текста статьи; Иконникова Е.С., Кириченко О.А. — курирование данных, проведение исследования; Люкманов Р.Х. — создание концепции исследования, разработка методологии, руководство научно-исследовательской работой; Мокиенко О.А. — разработка методологии; Коньшев В.А., Зонов А.А. — создание концепции исследования, программное обеспечение; Супонева Н.А. — создание концепции исследования, руководство научно-исследовательской работой; Пирадов М.А. — руководство научно-исследовательской работой.

Information about the authors

Anastasiia N. Cherkasova — junior researcher, Brain-computer interface group, Institute of Neurorehabilitation and Recovery Technologies, Russian Center of Neurology and Neuroscience, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7831-5833>

Ekaterina S. Ikonnikova — junior researcher, Brain-computer interface group, Institute of Neurorehabilitation and Recovery Technologies, Russian Center of Neurology and Neuroscience, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6836-4386>

Roman Kh. Lyukmanov — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Head, Brain-computer interface group, Institute of Neurorehabilitation and Recovery Technologies, Russian Center of Neurology and Neuroscience, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8671-5861>

Olga A. Kirichenko — junior researcher, Head, Department of medical rehabilitation and physiotherapy, Institute of Neurorehabilitation and Recovery Technologies, Russian Center of Neurology and Neuroscience, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7119-9841>

Olesya A. Mokienko — Cand. Sci. (Med.), researcher, Brain-computer interface group, Institute of Neurorehabilitation and Recovery Technologies, Russian Center of Neurology and Neuroscience, Moscow, Russia; senior researcher, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7826-5135>

Vladimir A. Konyshov — Chief Executive Officer, Neurobotics LLC, Zelenograd, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0004-0576-2626>

Alexandr A. Zonov — product manager, neurophysiologist, Neurobotics LLC, Zelenograd, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3751-2766>

Natalia A. Suponeva — Dr. Sci. (Med.), Corresponding member of RAS, Director, Institute of Neurorehabilitation and Recovery Technologies, Russian Center of Neurology and Neuroscience, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Mikhail A. Piradov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Full member of RAS, Director, Russian Center of Neurology and Neuroscience, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Authors' contribution: Cherkasova A.N. — conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, original draft preparation; Ikonnikova E.S., Kirichenko O.A. — data curation, investigation; Lyukmanov R.Kh. — conceptualization, methodology, project administration; Mokienko O.A. — methodology; Konyshov V.A., Zonov A.A. — conceptualization, software; Suponeva N.A. — conceptualization, project administration; Piradov M.A. — project administration.



Прогнозирование эффективности лечения пациентов с рассеянным склерозом, получающих анти-В-клеточную терапию

Ю.А. Белова, Ю.Ю. Чуксина, С.В. Котов

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Аннотация

Введение. При назначении анти-В-клеточной терапии больным рассеянным склерозом (РС) оценить ответ на терапию можно по уровню прогностических маркеров.

Цель: исследование особенностей популяций лимфоцитов и моноцитов периферической крови (ПК) у пациентов с агрессивным РС в первые 6 мес проведения анти-В-клеточной терапии.

Материалы и методы. 29 пациентам с агрессивным РС было назначено гуманизированное анти-CD20 моноклональное антитело (анти-CD20-MAT). Параметры клеточного иммунитета оценивали методом 6-цветной проточной цитометрии с использованием панели MAT к дифференцировочным антигенам лимфоцитов ПК. В качестве референсных значений использованы аналогичные показатели 10 практически здоровых лиц.

Результаты. Проведение 1-го курса анти-CD20-MAT продемонстрировало низкую степень восстановления количественных параметров популяции В-лимфоцитов ПК у 85% пациентов через 6 мес. Было отмечено выраженное снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов, Т-хелперной субпопуляции, NK-лимфоцитов, содержания NKT-субпопуляции и низкий уровень активированных Т-лимфоцитов, существенное снижение содержания В-клеток-памяти (CD27+), а также В-клеток, экспрессирующих костимулирующие и активационные молекулы (CD40⁺, CD38⁺, CD25⁺ соответственно). Обнаружено значительное снижение параметра средней интенсивности флуоресценции HLA-DR на моноцитах ПК по сравнению с нормальными значениями и пациентами, получавшими другие препараты, изменяющие течение РС. Возможно, анти-CD20-MAT опосредованно подавляет их антигенпрезентирующую способность. Иммунологическими дополнительными критериями прогнозирования обострения РС и активности по МРТ в первый год анти-В-клеточной терапии могут служить изменения по сравнению с исходными следующих параметров: повышение содержания CD3⁺-, CD3⁺HLA-DR⁺-, CD25⁺CD3⁺-, CD95⁺CD3⁺-лимфоцитов; выраженная экспрессия костимулирующей молекулы CD40 и маркеров активации В-лимфоцитов CD38, CD25 при снижении экспрессии CD95.

Заключение. Дальнейшее изучение динамики изменений показателей клеточного иммунитета под действием анти-CD20-MAT даст возможность ранней коррекции терапии РС, направленной на стабилизацию состояния пациента.

Ключевые слова: рассеянный склероз; Т-лимфоциты; В-лимфоциты; биомаркеры

Этическое утверждение. Исследование одобрено независимым этическим комитетом при МОНКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 8 от 13.06.2019).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 10. МОНКИ им. М.Ф. Владимирского. E-mail: juliannabelova@mail.ru. Белова Ю.А.

Для цитирования: Белова Ю.А., Чуксина Ю.Ю., Котов С.В. Прогнозирование эффективности лечения пациентов с рассеянным склерозом, получающих анти-В-клеточную терапию. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(3):27–36.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1398>

EDN: <https://elibrary.ru/ZWUGUS>

Поступила 27.06.2025 / Принята в печать 26.08.2025 / Опубликовано 30.09.2025

Predicting the Efficacy of Anti-B-Cell Therapy in Patients with Multiple Sclerosis

Yuliana A. Belova, Yulia Yu. Chuksina, Sergey V. Kotov

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Prognostic markers can be used to evaluate a response to anti-B-cell therapy in patients with multiple sclerosis (MS).

Aim. The study aimed to evaluate the characteristics of peripheral blood (PB) lymphocytes and monocytes in patients with aggressive MS during the first 6 months of anti-B-cell therapy.

Materials and methods. Twenty-nine patients with aggressive MS were treated with a humanized anti-CD20 monoclonal antibody (anti-CD20 mAb). A panel of MAbs to differentiation antigens of PB lymphocytes was used to assess the parameters of cellular immunity using six-color flow cytometry. The reference values were based on the similar parameters of ten apparently healthy volunteers.

Results. At month 6, the initial course of anti-CD20 therapy resulted in low recovery of the PB sub-populations of B cells in 85% of patients. Significant decreases were reported in the absolute counts of T cells, T helper cells, Natural Killer (NK) cells, and relative percentage of natural killer T (NKT) cells. The study also showed low levels of activated T cells and significantly decreased percentage of memory B cells (CD27⁺) and B cells expressing costimulatory and activation molecules (CD40⁺, CD38⁺, and CD25⁺, respectively). A significant decrease in the mean fluorescence intensity of HLA-DR was observed on PB monocytes compared to normal values and those in patients receiving other disease-modifying therapies. Anti-CD20 therapy may indirectly suppress their antigen-presenting ability. Other immunological criteria for prediction of MS progression and magnetic resonance imaging activity during the first year of anti-B-cell therapy may include the following changes from baseline: increased percentages of CD3⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, CD25⁺CD3⁺, and CD95⁺CD3⁺ cells; significant expression of the CD40 molecule and B-cell activation markers CD38 and CD25, and decreased expression of CD95.

Conclusion. Further research on changes in cellular immunity parameters during anti-CD20 therapy could allow for early adjustment of MS treatment to stabilize the patient's condition.

Keywords: multiple sclerosis; T lymphocytes; B lymphocytes; biomarkers

Ethics approval. The study was approved by the Local Ethics Committee at M.F. Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute (Protocol No. 8 dated June 13, 2019).

Source of funding. The study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: Bld. 10, 61/2, Shchepkina str., Moscow, Russia, 129110. M.F. Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute. E-mail: juliannabelova@mail.ru. Yuliana A. Belova.

For citation: Belova Yu.A., Chuksina Yu.Yu., Kotov S.V. Predicting the efficacy of anti-B-cell therapy in patients with multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(3):27–36.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1398>

EDN: <https://elibrary.ru/ZWUGUS>

Received 27.06.2025 / Accepted 26.08.2025 / Published 30.09.2025

Введение

Существует представление о рассеянном склерозе (РС) как о гетерогенном, многофакторном иммунно-опосредованном заболевании, в патогенезе которого ключевую роль играют не только Т-клетки, но и В-лимфоциты. В-клетки иммунной системы, которые представляют антигены Т-лимфоцитам и вырабатывают цитокины, играющие роль медиаторов воспаления [1, 2], продуцируют аутоиммунные антитела к компонентам миелина, что влияет на процессы демиелинизации и повреждение аксонов, иными словами, они обеспечивают гуморальный иммунный ответ на всех стадиях РС [3].

Методы лечения РС, основанные на понимании его патогенеза, включают в себя снижение активности Th1/Th17-

клеток, активацию Т-регуляторных клеток, подавление миграции лимфоцитов в нервную систему и воздействие на В-клетки. Пока нет полного понимания механизмов аутоиммунного воспаления, включая роль В-регуляторных клеток и их функции [4, 5].

Внимание исследователей направлено на разработку подходов к лечению РС на основе анти-В-клеточной терапии, в частности, с использованием моноклональных антител (МАТ) к CD20. Этот белок экспрессируется на пре-В-клетках, зрелых В-клетках и клетках памяти, но не на ранних В-клеточных предшественниках или плазматических клетках. МАТ к CD20 уменьшают количество В-клеток через антителозависимые механизмы, такие как фагоцитоз, клеточная цитотоксичность и апоптоз, что приводит к снижению иммунопатологического воспаления при РС. При

этом сохраняются способность к восстановлению В-клеток, гуморальный и врождённый иммунитет, а общее количество Т-клеток практически не изменяется [6–9].

Экспериментальные и клинические исследования направлены на изучение механизмов истощения и восстановления анти-CD20-терапией богатых В-клетками иммунологических компартментов, таких как костный мозг, периферическая кровь (ПК), селезёнка и лимфатические узлы, а также функционального состояния В-клеток после их временной элиминации [10, 11]. Самая высокая эффективность истощения В-клеток была достигнута в крови, где они практически отсутствовали после лечения анти-CD20-MAT, самое слабое снижение CD19⁺-В-клеток наблюдалось в костном мозге. После прекращения лечения CD20⁺-В-клетки одновременно заселялись в костный мозг и селезёнку, прежде чем вновь появлялись в крови [10].

Одним из важнейших вопросов, связанных с назначением анти-В-клеточной терапии, является необходимость определения критериев персонализированного подхода при назначении таких препаратов, а именно выявление прогностических маркеров оптимального ответа на терапию, дозировки и частоты введения лекарственного средства, так как из-за резкого снижения популяции CD19⁺-В-клеток введение препарата каждые 6 мес может оказаться слишком частым для некоторых пациентов. С этой точки зрения таким прогностическим маркером считали содержание В-клеток иммунологической памяти (CD19⁺CD27⁺) [12–14].

Для реальной клинической практики нам представляется особенно актуальным исследование влияния анти-CD20-MAT на более широкий спектр параметров клеточного врождённого и адаптивного иммунитета у пациентов с РС именно в ПК с целью оценки системного действия препарата.

Цель работы – исследование особенностей субпопуляционного состава и функциональной активности лимфоцитов и моноцитов ПК у пациентов с агрессивным РС в первые 6 мес проведения анти-В-клеточной терапии.

Материалы и методы

Критерии включения в исследование:

- подписанное пациентом информированное согласие;
- агрессивное течение РС;
- терапия анти-CD20-MAT не менее 24 мес;
- наличие результатов исследования клеточного иммунитета до начала терапии и через 6 мес после первого введения препарата.

Критерии невключения:

- отсутствие информированного согласия;
- наличие противопоказаний к назначению терапии анти-CD20-MAT;
- отсутствие возможностей динамического наблюдения за пациентом.

Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Исследование проводили в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, Международного совета по гармонизации и местного законодательства. Все участники исследования предоставили письменное согласие после подробного обсуждения протокола. Исследование одобрено независимым этическим комитетом при МОНКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 8 от 13.06.2019).

Пациентов с РС ($n = 29$) обследовали в соответствии с клиническими рекомендациями¹ для выявления противопоказаний к назначению анти-В-клеточной терапии рекомбинантным гуманизированным MAT, селективно воздействующим на В-клетки, экспрессирующие CD20 (анти-CD20-MAT). Первое введение анти-CD20-MAT осуществляли в виде двукратной инфузии внутривенно через специальную систему по 300 мг препарата с перерывом 2 нед, последующие однократные инфузии препарата в дозе 600 мг – 1 раз в 6 мес. Показатели клеточного иммунитета в периферической крови (ПК) исследовали перед 1-м курсом анти-CD20-MAT и на фоне последующих курсов в сроки 6, 12, 18 и 24 мес после 1-го курса лечения с оценкой динамики функционального состояния и нейровизуализации.

Параметры клеточного иммунитета у пациентов с РС оценивали методом 6-цветной проточной цитометрии с использованием панели MAT («Becton Dickinson») к дифференцировочным антигенам лимфоцитов и моноцитов ПК.

Проанализировали содержание и абсолютное количество Т-лимфоцитов (CD3⁺), В-лимфоцитов (CD19⁺CD20⁺), естественных клеток-киллеров (NK) – CD3⁺CD16⁺CD56⁺, Т-хелперной (CD3⁺CD4⁺), Т-цитотоксической (CD3⁺CD8⁺) и NKT-субпопуляций (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), содержание активированных Т-лимфоцитов (CD3⁺CD25⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺CD95⁺) в пределах популяции CD45⁺-лимфоцитов. Экспрессию HLA-DR на моноцитах ПК оценивали по количеству CD14⁺HLA-DR⁺-клеток, интенсивность экспрессии HLA-DR на моноцитах ПК – по параметру средней интенсивности флуоресценции (Mean Fluorescence Intensity, MFI), который отражает плотность распределения молекулы HLA-DR на мембране моноцитов и свидетельствует об их антигенпрезентирующей функции.

Одной из задач исследования являлось изучение иммунофенотипических особенностей и сроков восстановления В-лимфоцитов ПК после лечения препаратом анти-CD20-MAT. Предполагалось, что не у всех пациентов РС через 6 мес после применения 1-го курса анти-CD20-MAT можно детектировать В-лимфоциты при цитометрическом анализе всей лимфоцитарной популяции – в гейте CD45⁺ против канала бокового светорассеивания, когда в анализ включается максимум 50 000 событий. Действительно, у большинства пациентов (в 85% случаев) CD19⁺-клетки отсутствовали. В связи с этим мы применили метод концентрации клеточных элементов, позволяющий набрать большое количество В-лимфоцитов, образующих

¹Рассеянный склероз. Клинические рекомендации, 2025. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/clin-rec> (дата обращения: 01.08.2025).

полноценный кластер. Для этого образцы ПК предварительно разливали на несколько порций по 500–1000 мкл, лизировали эритроциты раствором PharmLyse («Becton Dickinson»), после двукратной отмывки раствором фосфатно-солевого буфера концентрировали осадок в одной пробирке. Далее образцы ПК после инкубации с МАТ к антигенам дифференцировки лимфоцитов определённой специфичности (CD), конъюгированными с флуоресцентными красителями, подвергали цитометрическому анализу. Детекцию В-лимфоцитов проводили по экспрессии CD19⁺ против канала бокового светорассеивания, в анализ включали не менее 500 000 событий.

Таким образом, в пределах гейта CD19⁺-лимфоцитов определяли субпопуляционный состав В-лимфоцитов: В1-клетки (CD5⁺), В-клетки памяти (CD27⁺), экспрессию костимулирующих и активационных антигенов (CD40, CD25, CD38, CD95).

Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения SPSS Statistics v. 23 («IBM Corp.»). Для оценки нормального распределения переменных использовали критерий Колмогорова–Смирнова, для определения различий между группами – t-критерий Стьюдента для непарных выборок с дополнительным определением критерия Манна–Уитни, t-критерий Стьюдента для одной выборки с проведением однофакторного дисперсного анализа, t-критерий Стьюдента для связанных выборок с определением критерия Вилкоксона (при $p < 0,05$ различия достоверны). Для определения силы зависимости одной переменной от другой проводили регрессионный анализ с включением доверительного интервала Дарбина–Уотсона, частичных и частных корреляций (при $p < 0,05$ влияние значимое). Для определения различий между номинальными переменными в несвязанных выборках с выделением наиболее значимого фактора отличия использовали дискриминантный анализ с определением лямбды Уилкса с включением однофакторного дисперсионного анализа, F-критерия равенства дисперсий Фишера и пошаговой регрессией. Количественные данные по оценке экспрессии HLA-DR на моноцитах ПК представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q₁; Q₃]), для сравнения использовали тест Краскела–Уоллиса. Различия между выборками, в которых зарегистрирован исследуемый признак с вероятностью ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$), определяли как значимые, в случае множественных попарных сравнений применяли поправку Бонферрони.

Результаты

Коррекцию терапии РС с назначением анти-CD20-MAT проводили 29 пациентам обследованной группы: 22 (75,9%) женщинам и 7 (24,1%) мужчинам; средний возраст $36,9 \pm 7,7$ года, длительность РС $15,7$ (95% ДИ 6,42–24,91) года, среднее значение EDSS $3,2 \pm 1,5$ балла. С момента постановки диагноза РС пациенты использовали в среднем $3,7$ (95% ДИ 2,83–4,59) варианта терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС).

На момент включения в исследование из 29 пациентов с агрессивным РС 6 (23,6%) получали интерферон-β;

19 (65,2%) – натализумаб, 1 (3,4%) – терифлуномид, 1 (3,4%) – глатирамера ацетат, у 2 (6,9%) naïвных пациентов терапия РС началась с анти-CD20-MAT.

Из 19 пациентов, у которых последним препаратом до коррекции лечения был натализумаб, у 14 смена терапии обусловлена высоким индексом титра антител к вирусу Джона Каннингема, длительностью лечения более 24 мес и высоким риском развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии; у 4 – зарегистрировано утяжеление течения РС – переход во вторично-прогрессирующий РС. «Отмывочный интервал» при переводе с натализумаба на анти-CD20-MAT составил $7,4$ (95% ДИ 4,14–10,71) мес. У 20 (71,3%) пациентов на момент включения в исследуемую группу отмечалось обострение РС за предшествующие 12 мес, в том числе у пациентов в отмывочный период после прекращения лечения натализумабом.

Общее количество лимфоцитов ПК пациентов до введения анти-CD20-MAT было существенно выше ($p = 0,001$) по сравнению с группой здоровых добровольцев (табл. 1), что, вероятно, объясняется предшествующим приёмом натализумаба, который может сопровождаться повышением количества лимфоцитов в ПК [15].

В обследованной нами группе пациентов отмечено значительное увеличение относительного, но не абсолютного количества Т-хелперных лимфоцитов, снижение относительного числа Т-цитотоксической и NKT-субпопуляций, а также снижение абсолютного числа NK-лимфоцитов ПК по сравнению с нормальными значениями. Уровень Т- и В-лимфоцитов по маркерам CD19, CD20, а также их антигенпрезентирующий потенциал (субпопуляция CD19⁺HLA-DR⁺) не отличались от нормальных показателей. С другой стороны, у пациентов до коррекции терапии анти-CD20-MAT наблюдалось значимое снижение уровня активированных Т-лимфоцитов (CD3⁺HLA-DR⁺).

Через 6 мес после 1-го курса анти-CD20-MAT у пациентов выявлено значительное снижение общего количества лимфоцитов ПК по сравнению с исходными значениями и группой контроля (табл. 1), но это снижение не достигало значений, определяемых по Общей шкале токсичности². По относительным параметрам у пациентов наблюдалось значительное повышение уровня Т-популяции и Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов ПК, но оно связано с компенсаторными механизмами в связи с деплецией В-лимфоцитов, содержание которых не было восстановлено до нормальных значений к моменту исследования. Абсолютные значения данных показателей были значительно снижены даже по сравнению с группой контроля. Уровень Т-цитотоксической субпопуляции как в относительном, так и в абсолютном выражении существенно не отличался от такового у здоровых добровольцев. Отмечено также выраженное снижение абсолютного количества NK-клеток, содержания NKT-субпопуляции и низкий уровень активированных Т-лимфоцитов. Считается, что NK-клетки играют двойную роль при РС:

²Рассеянный склероз. Клинические рекомендации, 2025. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/clin-rec>

Таблица 1. Показатели клеточного иммунитета у больных РС ($M \pm SD$)

Показатель		До начала В-клеточной терапии ($n = 29$) 1	Через 6 мес после 1-го введения анти-CD20-MAT ($n = 29$) 2	Здоровые добровольцы ($n = 10$) 3	p
Общее количество лимфоцитов	$\times 10^9/\text{л}$	$2145,6 \pm 784,3$	$1725,4 \pm 648,9$	$2070,0 \pm 101,3$	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,001^*$
	% клеток	$75,67 \pm 6,71$	$85,03 \pm 5,63$	$74,97 \pm 1,53$	$p_{1-2} = 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,09$ $p_{2-3} = 0,001^*$
	абс.	$1520,7 \pm 118,2$	$1352,9 \pm 65,9$	$1670,7 \pm 131,5$	$p_{1-2} = 0,107$ $p_{1-3} = 0,1230$ $p_{2-3} = 0,0173$
Т-лимфоциты CD3 ⁺	% клеток	$46,84 \pm 7,75$	$51,54 \pm 10,64$	$40,69 \pm 2,27$	$p_{1-2} = 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,001^*$
	абс.	$939,2 \pm 71,9$	$795,8 \pm 64,4$	$1125,5 \pm 103,2$	$p_{1-2} = 0,0678$ $p_{1-3} = 0,6870$ $p_{2-3} = 0,0044^*$
Т-хелперные лимфоциты CD3 ⁺ CD4 ⁺	% клеток	$26,89 \pm 7,96$	$31,43 \pm 10,51$	$33,00 \pm 3,08$	$p_{1-2} = 0,05$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,484$
	абс.	$565,7 \pm 75,6$	$477,6 \pm 49,7$	$537,9 \pm 56,4$	$p_{1-2} = 0,1633$ $p_{1-3} = 0,3820$ $p_{2-3} = 0,2076$
Т-цитотоксические лимфоциты CD3 ⁺ CD8 ⁺	% клеток	$11,50 \pm 4,46$	$12,76 \pm 6,09$	$12,47 \pm 1,70$	$p_{1-2} = 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,281$ $p_{2-3} = 0,821$
	абс.	$189,0 \pm 25,2$	$180,3 \pm 17,2$	$328,7 \pm 18,4$	$p_{1-2} = 0,3857$ $p_{1-3} < 0,0000^*$ $p_{2-3} < 0,0000^*$
NK-лимфоциты CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	% клеток	$6,01 \pm 4,52$	$5,7 \pm 3,68$	$10,50 \pm 1,73$	$p_{1-2} = 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,001^*$
	абс.	$12,78 \pm 4,8$	$1,6 \pm 2,25$	$11,79 \pm 1,86$	$p_{1-2} = 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,290$ $p_{2-3} < 0,001^*$
	абс.	$284,7 \pm 60,3$	$25,7 \pm 10,0$	$271,6 \pm 29,6$	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,4214$ $p_{2-3} < 0,001^*$
В-лимфоциты CD19 ⁺	% клеток	$12,25 \pm 3,44$	$0,75 \pm 1,37$	$11,19 \pm 1,83$	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,723$ $p_{2-3} < 0,001^*$
	абс.	$7,67 \pm 3,08$	$6,11 \pm 2,52$	$13,30 \pm 2,60$	$p_{1-2} = 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,001^*$ $p_{2-3} < 0,001^*$
	абс.	$9,86 \pm 5,3$	$1,30 \pm 1,94$	$10,32 \pm 3,41$	$p_{1-2} = 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,709$ $p_{2-3} < 0,001^*$
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	% клеток	$19,6 \pm 6,64$	$26,81 \pm 23,83$	$11,16 \pm 5,22$	$p_{1-2} = 0,06$ $p_{1-3} = 0,056$ $p_{2-3} = 0,35$
	абс.	$10,5 \pm 6,85$	$44,42 \pm 25,05$	$42,14 \pm 18,99$	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,69$ $p_{2-3} = 0,96$
	абс.				

Примечание. Результаты представлены в виде относительного (% клеток от общего числа лимфоцитов CD45⁺) и абсолютного (количество клеток в 1 мкл ПК) числа лимфоцитов.

*Различие значимо с учётом поправки Бонферрони.

с одной стороны, они могут оказывать цитотоксическое действие на аутореактивные эффекторные клетки, а с другой — способствуют повреждению и лизису астроцитов и олигодендроцитов, а также могут влиять на уровень Т-регуляторных клеток у больных РС [16].

Относительное содержание В-лимфоцитов пациентов колебалось в диапазоне от 0 до 7,5%, только у 15% пациентов достигло нормальных значений и составило 6,0–7,5%; у 38% больных содержание В-лимфоцитов детектировано в диапазоне 2–4%; у 47% пациентов — до 1%. Таким образом, у 85% не произошло нормализации содержания В-лимфоцитов. Соответственно, содержание В-лимфоцитов, способных к антигенпрезентации (CD19⁺HLA-DR⁺), было резко сниженным.

До терапии анти-CD20-MAT у пациентов с РС доля В-лимфоцитов, экспрессирующих костимулирующую молекулу CD40, маркера готовности к апоптозу CD95, а также субпопуляции В1-лимфоцитов (CD19⁺CD5⁺), ассоциированной с продукцией аутоантител, значимо не отличались от показателей контрольной группы (табл. 2).

По сравнению с группой контроля у пациентов с РС выявлено существенное ($p < 0,05$) увеличение содержания В-клеток памяти (CD19⁺CD27⁺), а также активированных по антигенам CD38 и CD25 В-лимфоцитов.

Через 6 мес после 1-го курса анти-CD20-MAT у пациентов с РС отмечено значительное ($p < 0,05$) увеличение в циркуляции относительного содержания CD5⁺-В-лимфоцитов

и существенное ($p < 0,05$) снижение содержания В-клеток памяти (CD27⁺), а также В-клеток, экспрессирующих костимулирующие и активационные молекулы (CD40, CD38, CD25).

Выраженное увеличение экспрессии антигенов CD95 и CD5 на В-клетках по сравнению с исходной ($p < 0,05$) может свидетельствовать о недостаточном эффекте однократного введения анти-CD20-MAT и о высокой вероятности обострения заболевания в последующем.

Мы изучили влияние различных видов ПИТРС на особенности экспрессии молекулы HLA-DR на моноцитах ПК у больных РС. Достоверных различий в содержании моноцитов, экспрессирующих HLA-DR, у наивных пациентов с агрессивным течением РС и у всех групп больных на терапии ПИТРС по сравнению со здоровыми испытуемыми не выявлено (табл. 3). Показатель MFI HLA-DR у наивных больных с РС и пациентов, получавших интерферон-β и натализумаб, не отличался от показателей здоровых лиц. И только для группы пациентов, получивших 1-й курс анти-CD20-MAT, обнаружено значительное снижение MFI HLA-DR по сравнению со здоровыми лицами, что даёт основание предполагать, что анти-CD20-MAT оказывает опосредованное воздействие на моноциты ПК, подавляя их антигенпрезентирующую способность.

Исследуемую группу пациентов ($n = 29$) продолжали наблюдать в течение 24 мес, когда они получали последующие курсы анти-CD20-MAT в дозе 600 мг через 6, 12, 18 и 24 мес после 1-го курса введения препарата.

Таблица 2. Показатели В-клеточного иммунитета у пациентов с РС, % клеток в пределах гейта В-лимфоцитов CD19⁺

Популяция лимфоцитов	До начала В-клеточной терапии ($n = 29$)	Через 6 мес после 1-го введения анти-CD20-MAT ($n = 29$)	Здоровые добровольцы ($n = 10$)	p
	1	2	3	
CD40 ⁺	48,32 ± 27,49	17,13 ± 23,12	49,20 ± 4,45	$p_{1-2} = 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,883$ $p_{2-3} = 0,001^*$
CD95 ⁺	23,02 ± 17,32	25,85 ± 25,05	19,89 ± 2,3	$p_{1-2} = 0,004^*$ $p_{1-3} = 0,406$ $p_{2-3} = 0,427$
CD5 ⁺	14,35 ± 11,10	21,38 ± 20,21	17,29 ± 3,96	$p_{1-2} = 0,004^*$ $p_{1-3} = 0,228$ $p_{2-3} = 0,497$
CD27 ⁺	37,40 ± 15,32↑	25,45 ± 18,15	28,30 ± 2,74	$p_{1-2} = 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,01^*$ $p_{2-3} = 0,599$
CD38 ⁺	34,41 ± 20,8↑	29,04 ± 23,24↑	16,10 ± 2,63	$p_{1-2} = 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,08$
CD25 ⁺	23,16 ± 14,59	13,93 ± 12,83	13,93 ± 12,82	$p_{1-2} = 0,003^*$ $p_{1-3} = 0,007^*$ $p_{2-3} = 0,970$

Примечание. *Различие значимо с учётом поправки Бонферрони.

Таблица 3. Особенности экспрессии HLA-DR на моноцитах ПК, Me [Q₁; Q₃]

Показатель	Здоровые добровольцы (n = 10)	Наивные пациенты с агрессивным течением РС (n = 2)	Пациенты, получавшие интерферон-β (n = 6)	Пациенты, получавшие натализумаб (n = 19)	Пациенты, получившие 1-й курс анти-CD20-MAT (n = 29)	p
	1	2	3	4	5	
Моноциты						$p_{1-2} = 0,152$
CD14 ⁺	95,4	96,1	94,8	92,4	91,0	$p_{1-3} = 0,101$
HLA-DR ⁺ , % клеток	[93,1; 100,0]	[89,7; 97,1]	[90,4; 96,7]	[86,9; 96,0]	[81,4; 94,6]	$p_{1-4} = 0,123$ $p_{1-5} = 0,082$
MFI HLA-DR, усл. ед.	230,4	186,1	207,3	160,2	111,6	$p_{1-2} = 0,148$ $p_{1-3} = 0,179$ $p_{1-4} = 0,137$ $p_{1-5} = 0,008^*$
	[198,0; 261,7]	[115,0; 256,3]	[83,8; 263,3]	[126,1; 227,6]	[100,4; 139,5]	

Примечание. *Различие значимо с учётом поправки Бонферрони.

Активность на МРТ зарегистрирована у 7 (24,13%) пациентов, причём у 1 пациентки гадолиний-позитивные очаги (Gd⁺) выявлялись через 6 и 12 мес терапии. При оценке динамики МРТ Gd⁺-очаги выявлялись у 2 пациентов через 6 мес, у 3 — через 12 мес, у 1 — через 24 мес. Новые очаги, не накапливающие контрастное вещество, у 1 пациента обнаружены через 12 мес, ещё у 1 — через 24 мес.

В результате исследования клинических данных, характера течения заболевания и показателей клеточного иммунитета у обследованных больных до и через 6 мес после начала терапии анти-CD20-MAT выявлены изменения субпопуляций лимфоцитов ПК, которые можно интерпретировать как факторы риска активности РС в последующие 2 года. Значимым фактором, связанным с активностью на МРТ в первые 6 мес терапии, является повышение относительного содержания CD3⁺-Т-лимфоцитов при повторном исследовании ($p = 0,014$ с точностью прогноза 68,2%). Не определены как значимые факторы уровень снижения CD19⁺ и CD20⁺ ($p = 0,09$).

Через 12 мес от старта терапии активность при МРТ с вероятностью прогноза более 90% выявлена у пациентов, у которых после 1-го курса анти-CD20-MAT было отмечено повышение уровня CD25⁺CD3⁺ ($p = 0,007$), CD95⁺CD3⁺ ($p = 0,046$), CD40⁺CD19⁺ ($p = 0,000$), CD5⁺CD19⁺ ($p = 0,003$), CD38⁺CD19⁺ ($p = 0,001$) при снижении уровня CD95⁺CD19⁺-лимфоцитов ($p = 0,001$). Соответствующих значимых биомаркеров появления активности по МРТ через 24 мес в данном исследовании не определено, что, вероятно, обусловлено изменениями ПК в результате последующих курсов анти-В-клеточной терапии.

У 5 (17,24%) пациентов диагностировано обострение, у 1 (3,44%) пациентки — через 6 и 12 мес терапии. Значимым фактором риска обострений через 6 мес после начала лечения с вероятностью 90,9% оказался повышенный уровень активированных CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов ($p = 0,02$).

В течение 12 мес после начала терапии риск обострений возрастал с вероятностью более 90% при повышенном уровне CD25⁺CD3⁺ ($p = 0,01$), CD95⁺CD3⁺

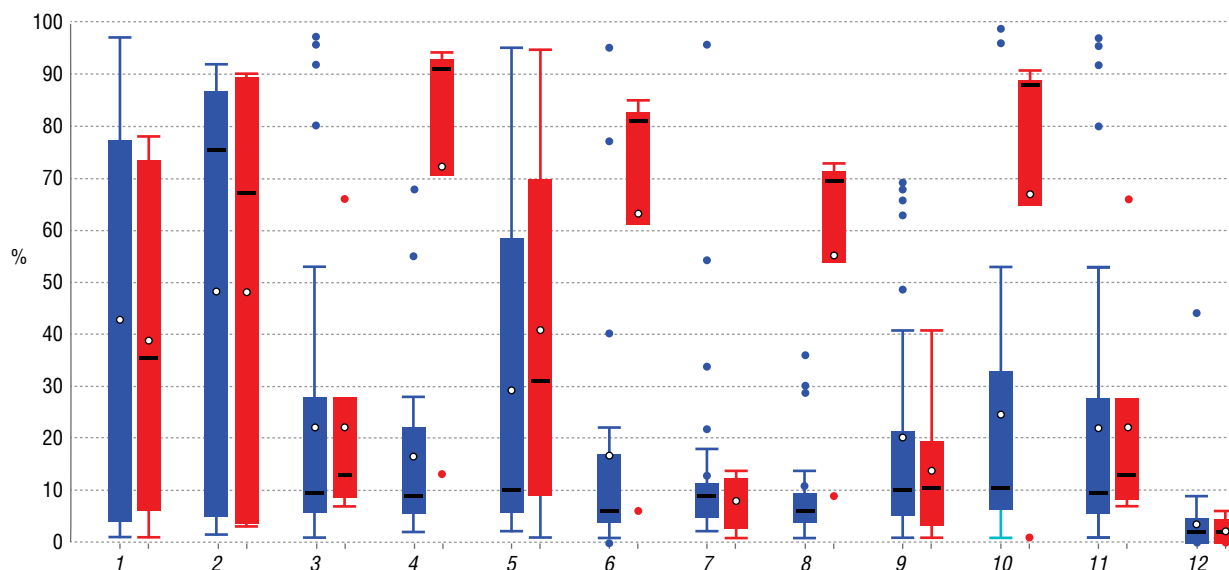
($p = 0,05$), CD40⁺CD19⁺ ($p = 0,000$), CD5⁺CD19⁺ ($p = 0,003$), CD38⁺CD19⁺-клеток ($p = 0,001$) при снижении уровня CD95⁺CD19⁺-клеток ($p = 0,001$), см. рисунок. Значимых биомаркеров вероятного обострения через 24 мес в данном исследовании не выявлено.

У 4 (13,7%) пациентов зафиксировано прогрессирование РС, из них у 3 (10,3%) — в течение 1 года терапии, у 1 (3,4%) — на 2-м году лечения. Значимых изменений показателей иммунного статуса после 1-го курса терапии анти-CD20-MAT как факторов прогрессии заболевания в дальнейшем не обнаружено.

Обсуждение

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований клеточного иммунитета у пациентов с РС показали высокую степень вариабельности всех изученных субпопуляций лимфоцитов, особенно на фоне терапии ПИТРС по сравнению с пациентами без лечения [14, 15, 18]. Обнаружено провоспалительное энцефалитогенное действие CD8⁺-Т-клеток, возрастающее при контакте с молекулами основного белка миелина [16], снижение содержания Т-лимфоцитов (CD3⁺) и Т-хелперных лимфоцитов (CD4⁺), в том числе активированных (CD4⁺HLA-DR⁺), а также увеличение доли НКТ-клеток (CD3⁺CD16⁺CD56⁺). Выявлено повышенное количество активированных цитотоксических CD8⁺-Т-лимфоцитов, что позволяет предположить их важную роль в развитии РС [17].

В ходе нашего исследования обнаружено, что значимыми изменениями исходных параметров клеточного иммунитета у пациентов с РС по сравнению со здоровыми добровольцами были выраженное увеличение относительного, но не абсолютного количества Т-хелперных лимфоцитов, снижение относительного числа Т-цитотоксических и НКТ-лимфоцитов, а также снижение абсолютного числа НК-лимфоцитов и уровня активированных (CD3⁺HLA-DR⁺) Т-лимфоцитов. У данных пациентов выявлено существенное увеличение содержания В-клеток памяти (CD19⁺CD27⁺), а также активированных по антигенам



Показатели иммунного статуса у пациентов с РС.

1 – CD25⁺CD3⁺ исходно; 2 – CD25⁺CD3⁺ через 6 мес; 3 – CD95⁺CD3⁺ исходно; 4 – CD95⁺CD3⁺ через 6 мес; 5 – CD40⁺CD19⁺ исходно; 6 – CD40⁺CD19⁺ через 6 мес; 7 – CD5⁺CD19⁺ исходно; 8 – CD5⁺CD19⁺ через 6 мес; 9 – CD38⁺CD19⁺ исходно; 10 – CD38⁺CD19⁺ через 6 мес; 11 – CD95⁺CD19⁺ исходно; 12 – CD95⁺CD19⁺ через 6 мес. Синие столбики – пациенты без обострений, красные – пациенты, перенёсшие обострение в срок до 12 мес после 1-го введения МАТ.

CD38- и CD25 В-лимфоцитов. Эти изменения коррелировали с клинической картиной – у 20 (71,3%) пациентов на момент включения в исследуемую группу отмечалось обострение РС за предшествующие 12 мес. Всем обследованным пациентам с РС требовалась коррекция терапии.

Группа пациентов, получивших 1-й курс анти-CD20-МАТ, была крайне неоднородна по степени восстановления количественных параметров популяции В-лимфоцитов: у 85% пациентов не произошло нормализации количества В-лимфоцитов к моменту 2-го введения анти-CD20-МАТ через 6 мес.

Через 6 мес после 1-го курса анти-В-клеточной терапии у пациентов на фоне более чем 10-кратного снижения абсолютного и относительного количества В-лимфоцитов наблюдалось также снижение общего количества лимфоцитов в ПК за счёт абсолютных значений Т-популяции и Т-хелперной субпопуляции, хотя их относительные величины были повышены. Отмечено также выраженное снижение абсолютного количества NK-клеток и доли NKT-лимфоцитов, ещё более низкий уровень активированных Т-лимфоцитов (CD3⁺HLA-DR⁺), существенное снижение содержания В-клеток памяти (CD27⁺), в том числе основного пула В-лимфоцитов, экспрессирующих костимулирующие и активационные молекулы (CD40, CD38, CD25). Таким образом, у больных РС после применения даже 1-го курса анти-CD20-МАТ отмечено выраженное снижение абсолютных значений основных иммунокомпетентных клеток в ПК – как Т-, так и NK-лимфоцитов, а также ингибирование активационного потенциала Т- и В-лимфоцитов, в том числе их способности к антигенпрезентации.

Взаимодействие костимулирующей молекулы CD40 на В-лимфоцитах со своим лигандом CD40L (CD154)

на Т-лимфоцитах дополнительно стимулирует запуск иммунного ответа и способствует активации В-лимфоцитов для продукции антител [18]. Обнаружение CD40 на В-клетках в воспалительных очагах центральной нервной системы умерших пациентов с РС позволяет предположить, что продукция антител через взаимодействие CD40 между Т- и В-клетками может способствовать развитию этой патологии [19]. Снижение содержания CD40⁺-В-лимфоцитов при терапии анти-CD20-МАТ может свидетельствовать о сниженной способности к запуску иммунного ответа этих клеток. Следовательно, можно заключить, что анти-CD20-МАТ не только напрямую влияло на зрелые CD20⁺-В-лимфоциты, но и опосредованно воздействовало на костимулирующую молекулу на этих клетках, тем самым оказывая влияние и на Т-клеточное звено.

Более того, при исследовании экспрессии HLA-DR на моноцитах ПК у данной группы пациентов было детектировано значительное снижение плотности данной молекулы по параметру MFI, что может свидетельствовать о подавлении антигенпрезентирующей способности моноцитарно-макрофагального звена иммунитета. Макрофаги и микроглия могут выступать в качестве антигенпрезентирующих клеток при нейровоспалении и поражениях центральной нервной системы при РС, способствовать активации эффекторных лимфоцитов, тем самым инициировать специфический иммунный ответ [20]. Участие макрофагов в патогенезе РС может быть ещё одним фактором, влияющим на прогрессирование заболевания. Моноциты ПК – это клетки врождённого иммунитета, которые при миграции в ткани дифференцируются в тканевые макрофаги и являются специализированными антигенпрезентирующими клетками за счёт экспрессии на них антигенов главного комплек-

са гистосовместимости 2-го класса, которая усиливается при активации клеток. Презентация антигена — центральное событие иммунного ответа, связывающее реакции врождённого и адаптивного иммунитета [21]. Именно поэтому изучение антигенпрезентирующей способности моноцитов может играть существенную роль в расширении представлений об иммунопатогенезе РС.

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что моноциты с низкой либо отсутствующей экспрессией молекул HLA-DR на своей поверхности не могут выполнять в полной мере свою антигенпрезентирующую функцию и не способны продуцировать воспалительные медиаторы в ответ на соответствующие стимулы [23].

По данным некоторых публикаций, уменьшение экспрессии HLA-DR на моноцитах коррелировало с высоким риском инфекционных осложнений у пациентов с травмой, ожогами, при панкреатите, сепсисе, после трансплантации органов и операций на сердце и сосудах [24–28].

Статистическими методами определены корреляции между изменениями количественных показателей субпопуляционного состава Т- и В-лимфоцитов и значимыми факторами риска дальнейшего неблагоприятного течения РС в отдалённом периоде. Такими показателями явились увеличение содержания популяции CD3⁺, субпопуляций CD3⁺HLA-DR⁺, CD25⁺CD3⁺, CD95⁺CD3⁺, CD40⁺CD19⁺, CD5⁺CD19⁺, CD38⁺CD19⁺, снижение уровня CD95⁺CD19⁺. Таким образом, увеличение активационного потенциала Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и снижение степени готовности к апоптозу В-лимфоцитов — это значимые факторы риска для развития обострения заболевания и выявления МРТ-признаков активности при дальнейшем течении РС.

Заключение

Проведение 1-го курса анти-CD20-MAT продемонстрировало низкую степень восстановления количественных параметров популяции В-лимфоцитов у 85% пациентов через 6 мес. Выявлено не только относительное увеличение доли общих Т-лимфоцитов в результате деплеции В-лимфоцитов, но и выраженное снижение абсолютных значений основных параметров Т- и NK-клеточного иммунитета, значительное снижение числа активированных Т- и В-лимфоцитов, что может свидетельствовать о недостаточном потенциале восстанавливающихся В-лимфоцитов к антигенпрезентации и полноценному запуску иммунного ответа.

Именно после 1-го введения анти-CD20-MAT выявлено подавление антигенпрезентирующей способности моноцитарно-макрофагального звена иммунитета, что, по нашим данным, не наблюдалось у наивных пациентов с агрессивным течением и при применении других видов ПИТРС. Эти факты могут свидетельствовать о высокой эффективности проведения 1-го курса анти-CD20-MAT, что в дальнейшем потребует более глубокого корреляционного анализа с клиническими особенностями пациентов данной группы.

Дополнительными иммунологическими критериями прогнозирования обострения РС и активности по МРТ в 1-й год терапии могут служить изменения по сравнению с исходными показателями следующих иммунологических параметров: увеличение содержания популяции CD3⁺, субпопуляций CD3⁺HLA-DR⁺, CD25⁺CD3⁺, CD95⁺CD3⁺, CD40⁺CD19⁺, CD5⁺CD19⁺, CD38⁺CD19⁺, снижение уровня CD95⁺CD19⁺-лимфоцитов.

При дальнейшем изучении биомаркеров появится возможность ранней коррекции терапии РС, направленной на стабилизацию состояния пациента.

Список источников | References

1. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*. 2018;97(4):742–768. doi: 10.1016/j.neuron.2018.01.021
2. Белова Ю.А., Чуксина Ю.Ю., Котов С.В., Василенко И.А. Особенности клеточного иммунитета у больных рассеянным склерозом, прервавших терапию ингибитором интегрин. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(1):12–19. Belova YuA, Chuksina YuYu, Kotov SV, Vasilenko IA. Cell-mediated immunity in multiple sclerosis patients who discontinued therapy with an integrin inhibitor. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(1):12–19. doi: 10.54101/ACEN.2024.1.2
3. Елисеева Д.Д., Захарова М.Н. Механизмы нейродегенерации при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(72):513. Eliseeva DD, Zakharova MN. Mechanisms of neurodegeneration in multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(72):513. doi: 10.17116/jnevro20221220725
4. Ломакин Я.А., Овчинникова Л.А., Захарова М.Н. и др. Смещение репертуара генов зародышевой линии В-клеточных рецепторов при рассеянном склерозе. *Acta Naturae*. 2022;14 (4):84–93. Lomakin YA, Ovchinnikova LA, Zakharova MN, et al. Multiple sclerosis is associated with immunoglobulin germline gene variation of transitional B cells. *Acta Naturae*. 2022;14(4):84–93. doi: 10.32607/actanaturae.11794
5. Mockay T, Munie A, Atkinson J, et al. Encephalitogenic and regulatory CD8 T cells in multiple sclerosis and its animal models. *J Immunol*. 2021;206(1):3–10. doi: 10.4049/jimmunol.2000797
6. Бойко А.Н., Лашч Н.Ю., Гусева М.Е. Новые препараты для анти-В-клеточной терапии рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):70–73. Boyko AN, Lashch NYu, Guseva ME. New drugs for anti-B-cell therapy of multiple sclerosis. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(1):70–73. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-70-73
7. Milo R. Therapeutic strategies targeting B-cells in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2016;15(7):714–718. doi: 10.1016/j.autrev.2016.03.006
8. Ireland SJ, Blazek M, Harp CT, et al. Antibody-independent B cell effector functions in relapsing remitting multiple sclerosis: clues to increased inflammatory and reduced regulatory B cell capacity. *Autoimmunity*. 2012;45(5):400–414. doi: 10.3109/08916934.2012.665529
9. Bittner S, Ruck T, Wiendl H, et al. Targeting B cells in relapsing-remitting multiple sclerosis: from pathophysiology to optimal clinical management. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;10(1):51–66. doi: 10.1177/1756285616666741
10. Häusler D, Häusser-Kinzel S, Feldmann L, et al. Functional characterization of reappearing B cells after anti-CD20 treatment of CNS autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(39):9773–9778. doi: 10.1073/pnas.1810470115

11. Fernández-Velasco JI, Kuhle J, Monreal E, et al. Effect of ocrelizumab in blood leukocytes of patients with primary progressive MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(2):e940. doi: 10.1212/NXI.0000000000000940
12. Greenfield AL, Hauser SL. B-cell therapy for multiple sclerosis: entering an era. *Ann Neurol*. 2018;83(1):13–26. doi: 10.1002/ana.25119
13. Baker D, Marta M, Pryce G, et al. Memory B cells are major targets for effective immunotherapy in relapsing multiple sclerosis. *EBioMedicine*. 2017;16:41–50. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.01.042
14. Bose T. Role of immunological memory cells as a therapeutic target in multiple sclerosis. *Brain Sci*. 2017;7(11):148. doi: 10.3390/brainsci7110148
15. Plavina T, Muralidharan KK, Kuesters G, et al. Reversibility of the effects of natalizumab on peripheral immune cell dynamics in MS patients. *Neurology*. 2017;89(15):1584–1593. doi: 10.1212/WNL.0000000000004485
16. Некрасова И.В., Глебездина Н.С., Масленникова И.Л. и др. NK-клетки, предобработанные эстриолом и клетками комменсальной флоры, регулируют созревание Treg и Th17 из CD4+ лимфоцитов у больных рассеянным склерозом и здоровых доноров. *Вестник Пермского университета. Серия Биология*. 2024;(1):107–112. Nekrasova IV, Glebezdina NS, Maslennikova I L, et al. NK cells pretreated with estradiol and cells of the commensal flora regulate the maturation of Treg and Th17 from CD4+ lymphocytes in patients with multiple sclerosis and healthy donors. *Bulletin of Perm University. Series: Biology*. 2024;(1):107–112. doi: 10.17072/1994-9952-2024-1-107-112
17. Kaskow BJ, Baecher-Allan C. Effector T cells in multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(4):a029025. doi: 10.1101/cshperspect.a029025
18. Arneth B. Activated CD4+ and CD8+ T cell proportions in multiple sclerosis patients. *Inflammation*. 2016;39(6):2040–2044. doi: 10.1007/s10753-016-0441-0
19. Elgueta R, Benson MJ, de Vries VC, et al. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev*. 2009;229(1):152–172. doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00782.x
20. Yan XB, Zhao YF, Yang YM et al. Impact of astrocyte and lymphocyte interactions on the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(6):396–402. doi: 10.1016/j.neurol.2018.12.006
21. Ярилин А.А. Иммунология. М.; 2010. Yarilin A.A. Immunologie. Moscow; 2010. 749 p. (In Russ.).
22. Laman JD, De Boer M, Hart BA. CD40 in clinical inflammation: from multiple sclerosis to atherosclerosis. *Dev Immunol*. 1998;6(3-4):215–222. doi: 10.1155/1998/69628
23. Хайдукон С.В., Зурочка А.В., Черешнев В.А. Цитометрический анализ в клинической иммунологии. Екатеринбург; 2011. 223 с. Khaidukov SV, Zurochka AV, Chereshev VA. Cytometric analysis in clinical immunology. Yekaterinburg; 2011. 223 p. (In Russ.)
24. Ключкова-Абелянц С.А., Суржикова Г.С. Экспрессия HLA-DR-антигенов на моноцитах периферической крови как показатель состояния иммунной системы при гипохромной анемии. *Политравма*. 2012;(2):59–67. Klochkova-Abelyants SA, Surzhikova GS. Expression of HLA-DR antigens on peripheral blood monocytes as an indicator of the state of the immune system in hypochromic anemia. *Polytrauma*. 2012;(2):59–67.
25. Зурочка А.В., Котляров А.Н., Кувайцев М.В. и др. Изменения экспрессии HLA-DR-антигенов на моноцитах у детей и ее клиническая значимость при сепсисе. *Медицинская иммунология*. 2008;10(4-5):379–387. Zurochka A.V., Kotlyarov A.N., Kuvaytsev M.V. et al. Changes in the expression of HLA-DR antigens on monocytes in children and its clinical significance in sepsis. *Medical immunology*. 2008;10(4-5):379–387.
26. Strohmeier JC, Blume C, Meisel C, et al. Standardized immune monitoring for the prediction of infections after cardiopulmonary bypass surgery in risk patients. *Cytometry B Clin Cytom*. 2003;53(1):54–62. doi: 10.1002/cyto.b.10031
27. Hoffman JA, Weinberg KI, Azen CG, et al. Human leukocyte antigen-DR expression on peripheral blood monocytes and the risk of pneumonia in pediatric lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2004;6(4):147–155. doi: 10.1111/j.1399-3062.2004.00069.x
28. Чукина Ю.Ю., Москалец О.В., Яздовский В.В. и др. Клинико-иммунологические параллели при перипротезной инфекции после тотального эндопротезирования крупных суставов. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97(4):514–518. Chuksina YuYu, Moskalets OV, Yazdovsky VV, et al. Clinical and immunological parallels in periprosthetic infection after total endoprosthetics of large joints. *Kazan Medical Journal*. 2016;97(4):514–518.

Информация об авторах

Белова Юлиана Алексеевна — канд. мед. наук, с. н. с. неврологического отделения МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1509-9608>

Чукина Юлия Юрьевна — канд. мед. наук, с. н. с. лаб. биомедицинских методов исследования отдела экспериментальных и клинических исследований МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4393-1759>

Котов Сергей Викторович — д-р мед. наук, профессор, зав. каф. неврологии факультета усовершенствования врачей, руководитель неврологического отделения МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Вклад авторов: Белова Ю.А. — набор материала и проведение исследования, осмотр и динамическое наблюдение пациентов, написание текста рукописи; Чукина Ю.Ю. — выполнение лабораторных исследований, обработка и статистический анализ данных, написание текста рукописи; Котов С.В. — руководство исследованием, обработка данных, написание и редактирование текста рукописи.

Information about the authors

Yuliana A. Belova — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Neurological department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1509-9608>

Yulia Yu. Chuksina — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Laboratory of biomedical research methods, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4393-1759>

Sergey V. Kotov — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of neurology, Faculty of advanced training for doctors; Head, Neurological department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Author contribution: Belova Yu.A. — collection of material and conducting research, examination and dynamic observation of patients, writing the article; Chuksina Yu.Yu. — performing laboratory tests, processing and statistical analysis of data, writing the article; Kotov S.V. — research management, data processing, writing and editing of the article.



Ранние маркеры «тромботической опасности» при цереброваскулярной патологии

М.М. Танащян¹, Е.В. Ройтман^{1,2}, А.А. Раскуражев¹, М.А. Домашенко³, А.А. Шабалина¹, А.С. Мазур¹

¹Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия;

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) – патогенетически гетерогенная и сложная для диагностики группа состояний, при которых нарушения в системах гемореологии и гемостаза играют значимую роль, определяя риск ишемического инсульта (ИИ), его прогноз и ответ на реперфузионную и превентивную терапию. Недостаточно изучены лабораторные маркеры «тромботической опасности»: комплекс тромбин–анти тромбин III (ТАТ), комплекс плазмин– α 2-антиплазмин (РАР), тромбомодулин (ТМ) и соотношение активности тканевого активатора плазминогена (tPA) и его антагониста – ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) в качестве предикторов различных патогенетических подтипов ИИ. Не уточнён потенциал их значимости у пациентов в остром периоде ИИ.

Цель исследования – определение диагностической и прогностической роли основных маркеров «тромботической опасности» у пациентов с ЦВЗ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование был включен 91 пациент с ИИ в острой стадии (45% – мужчины, медиана возраста – 62 года). В день поступления в стационар были определены базовые клинические (в том числе оценка выраженности неврологических нарушений по шкале NIHSS) и лабораторные показатели, а также вышеперечисленные маркеры «тромботической опасности» с помощью иммуноферментного анализа. ИИ был представлен тремя патогенетическими подтипами: атеротромботическим ($n = 32$), лакунарным ($n = 27$) и гемореологическим ($n = 32$), клинический исход которых оценивали через 10 сут по шкале NIHSS. В качестве группы сравнения были выбраны пациенты с хроническим течением ЦВЗ ($n = 29$; 34% – мужчины, медиана возраста – 55 лет).

Результаты. Плазменная концентрация практически всех исследованных биомаркеров значимо отличалась как при сравнении групп пациентов с ИИ и хроническими ЦВЗ, так и у пациентов с разными патогенетическими подтипами ИИ. С развитием ИИ оказались значимо ассоциированными 4 из 6 маркеров (PAI-1, РАР, ТАТ и отношение активности t-РА/PAI-1), причём по магнитуде связи наибольший вес имел комплекс ТАТ – отношение шансов 4,78 (95% ДИ 2,70–9,68). Потенциальную предикторную роль биомаркеров «тромботической опасности» в отношении исхода ИИ оценивали с помощью моделей линейной регрессии: наиболее значимым оказался также уровень комплекса ТАТ ($p < 0,001$). Уровень PAI-1 является наиболее чувствительным (0,969) в отношении атеротромботического ИИ, в то время как соотношение активности t-РА/PAI-1 (0,99) и уровень ТАТ (0,889) обладают хорошей предсказательной способностью для лакунарного ИИ.

Заключение. Расширение лабораторного арсенала маркерами «тромботической опасности» и использование их в качестве панели у пациентов с ИИ – потенциально перспективный инструмент определения риска ИИ, прогнозирования его функционального исхода и, возможно, ответа на реперфузионную терапию.

Ключевые слова: комплекс тромбин–анти тромбин III; комплекс плазмин– α 2-антиплазмин; тромбомодулин; тканевой активатор плазминогена; ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; цереброваскулярные заболевания

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном письменном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Российского центра неврологии и нейронаук (протокол № 6-5/17 от 24.05.2017).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Российский центр неврологии и нейронаук. E-mail: mazur@neurology.ru. Мазур А.С.

Для цитирования: Танащян М.М., Ройтман Е.В., Раскуражев А.А., Домашенко М.А., Шабалина А.А., Мазур А.С. Ранние маркеры «тромботической опасности» при цереброваскулярной патологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(3):37–48.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1419>

EDN: <https://elibrary.ru/NKBDZM>

Поступила 03.09.2025 / Принята в печать 10.09.2025 / Опубликовано 30.09.2025

Early Markers of Thrombotic Hazard in Cerebrovascular Diseases

Marine M. Tanashyan¹, Eugene V. Roitman^{1,2}, Anton A. Raskurazhev¹, Maksim A. Domashenko³, Alla A. Shabalina¹, Andrey S. Mazur¹

¹Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Cerebrovascular disease (CVD) is a heterogeneous group of difficult-to-diagnose conditions in which hemorheological and hemostatic disorders significantly impact the risk of ischemic stroke (IS), as well as the prognosis and response to reperfusion therapy and preventive treatment. Laboratory thrombotic hazard markers, such as the thrombin-antithrombin III (TAT) complex, the plasmin- α 2-antiplasmin (PAP) complex, thrombomodulin (TM), and the tissue plasminogen activator (tPA)/plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity ratio, have not been adequately evaluated as predictors of different IS subtypes. Their potential role in acute IS has also not been determined.

Aim. The study aimed to evaluate the diagnostic and predictive value of primary thrombotic hazard markers in patients with CVD.

Materials and methods. The retrospective study included 91 patients with acute IS (45% of men; median age: 62 years). At admission, primary clinical parameters were assessed, including a National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score. Laboratory parameters and thrombotic hazard markers were also measured using an enzyme-linked immunosorbent assay. Three IS subtypes included large artery atherosclerosis (LAA)-related IS ($n = 32$), lacunar IS ($n = 27$), and hemorheological (small artery occlusion-related) IS ($n = 32$). The clinical outcomes were evaluated at day 10 using the NIHSS scale. A comparison group included patients with chronic CVD ($n = 29$; 34% men; median age: 55 years).

Results. The plasma levels of almost all study biomarkers differed significantly between patients with IS and chronic CVD, as well as between patients with different IS subtypes. Four of six markers (PAI-1, PAP, TAT, t-PA/PAI-1) were significantly associated with IS development, with TAT showing the strongest association (odds ratio: 4.78; 95% confidence interval: 2.70, 9.68). Linear regression models were used to evaluate the predictive value of thrombotic hazard biomarkers for IS outcomes, and TAT showed the most significant association in this case ($p < 0.001$). An analysis of the differential value of study biomarkers for different IS subtypes showed that PAI-1 was the most sensitive (0.969) marker for LAA-related IS, while t-PA/PAI-1 (0.99) and TAT (0.889) demonstrated high predictive value for lacunar IS.

Conclusion. Thrombotic hazard markers are a promising laboratory tool for evaluating IS risk and predicting functional outcomes and response to reperfusion therapy in patients with IS.

Keywords: thrombin-antithrombin III complex; plasmin- α 2-antiplasmin complex; thrombomodulin; tissue plasminogen activator; plasminogen activator inhibitor-1; cerebrovascular

Ethics approval. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Russian Center of Neurology and Neurosciences (protocol No. 6-5/17, May 24, 2017). The study was conducted with the informed consent of the patients.

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, Russia, 125367. Russian Center of Neurology and Neurosciences. E-mail: mazur@neurology.ru. Andrey S. Mazur.

For citation: Tanashyan M.M., Roitman E.V., Raskurazhev A.A., Domashenko M.A., Shabalina A.A., Mazur A.S. Early markers of thrombotic hazard in cerebrovascular diseases. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(3):37–48.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1419>

EDN: <https://elibrary.ru/NKBDZM>

Received 03.09.2025 / Accepted 10.09.2025 / Published 30.09.2025

Введение

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) представляют собой значимый медицинский и социально-экономический вызов. Эпидемиологические данные свидетельствуют о росте абсолютных показателей заболеваемости, смертности и инвалидизации вследствие острых и хронических нарушений мозгового кровообращения,

а также о значительном вкладе последних в структуру расширяющегося ландшафта когнитивной дисфункции [1].

В результате многолетних работ Научного центра неврологии (ныне — Российского центра неврологии и нейронаук) была сформулирована, комплексно изучена, обоснована и клинически апробирована концепция дисрегуляции систем гемореологии и гемостаза в качестве

одного из ведущих «драйверов» сосудистой патологии головного мозга, вне зависимости от патогенетического подтипа [2]. Более того, были детально описаны лабораторные, нейровизуализационные и неврологические проявления особого подтипа ишемического инсульта (ИИ) — по типу гемореологической микроокклюзии, при котором нарушения гемореологии и гемостаза играют определяющую роль. Клиническая картина ишемических нарушений мозгового кровообращения зачастую не позволяет однозначно разграничить патогенетические подтипы ЦВЗ (например, в случае дифференциального диагноза экстра/интракраниального атеросклеротического поражения [3, 4], сочетания атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий и патологии сердца с высоким риском кардиоцеребральной эмболии), что принципиально важно для адекватной и патогенетически обоснованной вторичной профилактики ИИ. Этот факт подчёркивает необходимость обогащения палитры нейровизуализационных, ультразвуковых и лабораторных исследований при определении тактики ведения пациента. При этом, несмотря на расширение возможностей эффективной ангионеврологической помощи (включая внедрение реперфузионных методик — тромболитической терапии и механической тромбоэкстракции), возможности лечения пациентов с острым ИИ зачастую ограничены и неуспешны. Одной из потенциальных причин этого может являться недоучёт и неадекватная коррекция параметров «тромботической опасности».

Последние представлены группой биомаркеров, среди которых перспективными в отношении уточнения риска развития ИИ, ответа на проводимую антитромботическую и/или реперфузионную терапию, а также улучшения дифференциальной диагностики ЦВЗ могут выступать следующие [5]:

- комплекс тромбин–антитромбин III (ТАТ), отвечающий за клоттинговые процессы;
- комплекс плазмин– α_2 -антиплазмин (РАР), характеризующий фибринолиз;
- тромбомодулин (ТМ), отражающий степень эндотелиальной дисфункции;
- комплекс «соотношение активности тканевого активатора плазминогена (tPA) и его антагониста — ингибитора активатора плазминогена I-го типа (PAI-1)», управляющий и контролирующий в зависимости от состояния эндотелия степень фибринолитической активации.

Изучаемый с 1980-х гг. комплекс ТАТ является валидированным маркером генерации тромбина [6], а его значимость в отношении ИИ подтверждена результатами систематического обзора и метаанализа [7]. Комплекс РАР был описан в 1960 г. [8] и представляет собой маркер фибринолитической активации [9]. Несмотря на то что основные свидетельства о его прогностической значимости были получены в отношении венозных тромбоэмболических состояний [10], отмечено повышение уровня α_2 -антиплазмина как фактора риска развития ИИ [11], а у пациентов, которым проводилась тромболитическая терапия, — как фактора риска недостижения успешной реперфузии [12].

ТМ и растворимый ТМ (sTM) — трансмембранный гликопротеин, связывающий тромбин, играет двоякую роль при ИИ: это чувствительный маркер острого повреждения эндотелия, а также модулятор восстановительных и противовоспалительных процессов. Так, его повышение в первые 24–48 ч после развития ИИ ассоциируется с тяжестью заболевания и показателями смертности, а также зависит от сопутствующих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (мужской пол, дислипидемия) [13]. Это подчёркивает важность мониторинга уровня тромбомодулина в ранние сроки после ИИ для прогнозирования клинических исходов.

PAI-1 — основной эндогенный ингибитор t-PA. Связывая t-PA в соотношении 1 : 1 и образуя неактивный комплекс t-PA–PAI-1, он резко снижает образование плазмина и растворение тромба [14]. Экспрессия PAI-1 усиливается провоспалительными цитокинами (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- α) и факторами стресса (гипоксия, окислительный стресс), что приводит к эндотелиальной дисфункции и поддержанию тромбогенеза. Высокий уровень PAI-1 до начала тромболитической терапии ассоциирован со снижением частоты успешной реканализации и повышенным риском неблагоприятного исхода через 3 мес [15].

Важно, что патологические изменения значений этих показателей наступают задолго до непосредственного фибринообразования и в ряде случаев трансформации в тромбоз и таким образом могут служить до определённой степени ранними биомаркерами ИИ.

Несмотря на достаточно большое число работ, посвящённых диагностической и прогностической роли отдельно взятых вышеназванных маркеров при различных тромботических состояниях (тромбоэмболические события, инфаркт миокарда и т. п.), воспроизводимость этих результатов невысока, что может быть связано с необходимостью анализа паттерна изменений сразу всего пула биомаркеров. Немаловажным является и тот факт, что на текущий момент в данной области имеется крайне ограниченное количество исследований, посвящённых ишемическим ЦВЗ.

Целью настоящего исследования явилось определение диагностической и прогностической роли основных маркеров «тромботической опасности» у пациентов с ЦВЗ.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены пациенты, проходившие стационарное лечение в РЦНН. По материалам архива медицинской документации были проанализированы данные 342 пациентов с острым ИИ, из которых был отобран 91 пациент с ИИ в острой стадии, для которых были доступны результаты исследования маркеров (ТМ, tPA, PAI-1, ТАТ, комплекс РАР) в день поступления, а также динамика показателей оценки степени выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS* исходно и на 10-й день госпитализации. Контрольная группа была представлена 29 пациентами с хроническими формами ЦВЗ (мужчины 34%, медиана возраста — 55 лет).

Таблица 1. Основные клинико-демографические показатели пациентов обследованных групп

Показатель	Атеротромботический ИИ (n = 32)	Гемореологический ИИ (n = 32)	Лакунарный ИИ (n = 27)	Хроническое ЦВЗ (n = 29)	p (тест Краскела-Уоллиса; тест χ^2 Пирсона)
Возраст, лет, медиана [Q ₁ ; Q ₃]	66 [58; 70]	58 [54; 64]	63 [57; 69]	55 [49; 62]	<0,001
Мужчины, n (%)	16 (50)	11 (34)	14 (52)	10 (34)	0,3
Курение, n (%)	13 (41)	5 (16)	12 (44)	5 (17)	0,019
Вес, кг, медиана [Q ₁ ; Q ₃]	81 [74; 95]	80 [67; 94]	89 [76; 101]	72 [67; 88]	0,081
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	19 (59)	8 (25)	16 (59)	9 (31)	0,006
Наличие и стадия артериальной гипертензии, n (%)					
нет	2 (6,3)	0 (0)	0 (0)	2 (6,9)	
стадия 1	2 (6,3)	14 (44)	2 (7,4)	21 (72)	
стадия 2	17 (53)	9 (28)	18 (67)	6 (21)	
стадия 3	11 (34)	9 (28)	7 (26)	0 (0)	

Образцы крови для лабораторных исследований были получены при кубитальной венопункции в утренние часы натощак с использованием вакуумных систем и пробирок с 3,2% цитратом натрия (цитратная плазма) и с активатором свёртывания и гелем (сыворотка). Получение, транспортировка, хранение образцов и другие условия преаналитического этапа выполнены в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации. Определение t-PA, PAI-1, TAT и PAP в сыворотке/плазме крови проводили в дублях иммуноферментным методом (ELISA) сэндвич-типа с использованием наборов реагентов «Technoclone» и «Cloud Clone Corporation» на планшетных ридерах «Victor 2» («Perken Elmer») и/или «Реал-Бест».

Статистический анализ проводили с помощью языка программирования R v. 4.4.1 в программной оболочке RStudio v. 2025.05.1 с подключаемыми модулями: «tidyverse», «gtsummary», «corrplot», «pheatmap», «ggplot2», «RcppCNP»; также использовалось программное обеспечение GraphPad Prism 10 v. 10.4.0. Описательную статистику проводили с помощью медианы и указания верхнего и нижнего квартилей (для непрерывных переменных) или частот (для дискретных переменных). Для сравнения двух независимых групп использовали тест Вилкоксона–Манна–Уитни (непрерывные величины) или тест χ^2 Пирсона (в случае дискретных величин); сравнение 3 и более независимых групп проводилось методикой ANOVA (тест Краскела–Уоллиса) с дальнейшим проведением попарных сравнений и получением скорректированного значения p с помощью поправки на множественные сравнения по методике Данна. Тепловая карта относительного уровня переменных выполнена с предварительным расчётом перцентиля каждого

значения по столбцу. Анализ ассоциаций и предикторной значимости выполнен с помощью регрессионного анализа: в случае биномиальной зависимой переменной (инсульт) использована одно- и многофакторная логистическая регрессия с дальнейшим вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ), в случае непрерывной величины (для однофакторной модели – динамика по шкале NIHSS к 10-му дню согласно формуле $\Delta\text{NIHSS} = \text{NIHSS}_{\text{к 10 дню}} - \text{NIHSS}_{\text{исх.}}$; для многофакторной – значение $\text{NIHSS}_{\text{к 10 дню}}$ (+ значение $\text{NIHSS}_{\text{исх.}}$ в качестве ковариаты) – линейная регрессия в определении бета-коэффициентов. Корреляционный анализ проведён по методу Спирмена, визуализирован с помощью коррелограммы. Уровень значимости был 0,05, все тесты были двусторонними.

Результаты

Основные клинические данные, распределённые по подгруппам исследования, представлены в табл. 1. Пациенты, перенёвшие ИИ, были в среднем старше больных хроническими ЦВЗ. Группы сопоставимы по гендерному признаку и антропометрическим показателям (вес); при этом распределение классических факторов риска было ожидаемо смещено в сторону групп с атеротромботическим и лакунарным ИИ.

Пациенты с острым ИИ были госпитализированы в стационар РЦНН в первые 48 ч от развития острого нарушения мозгового кровообращения. Клиническая картина у обследованных пациентов была представлена общемозговой (нарушение уровня бодрствования) и очаговой неврологической симптоматикой, обусловленной поражением одного из полушарий большого мозга. Несколько чаще (у 52,7%) отмечалось ишемическое поражение левого полушария большого мозга. Снижение уровня бодрствования до оглушения было зарегистрировано у 27 (29,7%) больных. Очаговая симптоматика наиболее

*National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke Scale. https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/documents/NIH-Stroke-Scale_updatedFeb2024_508.pdf Стандартизированный инструмент для количественной оценки тяжести неврологического дефицита у пациентов с острым ИИ, баллы по NIHSS варьируются от 0 до 42.

часто определялась поражением волокон пирамидного тракта на стороне ишемического поражения полушария большого мозга. При этом превалировали двигательные нарушения в виде центрального гемипареза (у 84 (92,3%) больных), центрального монопареза руки (у 7 (7,7%) больных). У трети пациентов степень двигательных нарушений достигала гемиплегии (у 29 (31,9%) больных). Центральный парез мимической мускулатуры отмечался у 86 (94,5%) пациентов. Не менее частыми очаговыми неврологическими симптомами были нарушения речи. Так, афазия разной степени выраженности имела место у 28 (30,8%) пациентов; дизартрия — у 30 (32,9%). Расстройства поверхностной чувствительности (гемигипалгезия, гемиянальгезия) отмечались у 46 (50,5%) больных, нарушения глубокой чувствительности, а также неглект-синдром — у 35 (38,5%). Глазодвигательные нарушения (ограничение взора, парез взора) изолированно или в сочетании с насильственным поворотом головы в сторону поражённого полушария, а также гемиянопия отмечались несколько реже — у 12 (13,2%) и 11 (12,1%) больных соответственно.

С учётом срока госпитализации пациентов, превышающего 6 ч от дебюта заболевания, реперфузионные методы терапии не применяли.

Группа хронических ЦВЗ представлена пациентами, не перенёвшими острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, с подостро нарастающей общемозговой и очаговой неврологической симптоматикой на фоне церебрально-атеросклероза и церебральной микроангиопатии (верифицированных ангионейровизуализационными методами) по типу дисциркуляторной энцефалопатии 1–2-й стадии. В неврологическом статусе у пациентов данной группы превалировали цефалгический синдром (58,6%), вестибуломозжечковая симптоматика (55,2%) и астеноневротический синдром (55,2%). У пациентов также регистрировалась рассеянная «микросимптоматика», представленная расстройствами чувствительности (20,7%), пирамидной (17,2%) и экстрапирамидной симптоматикой (17,2%).

Уровни изучаемых биомаркеров значительно различались между группами (рис. 1), причём дифференцированно в зависимости от подтипа перенесённого ИИ.

Количественные значения маркеров по группам, а также динамика неврологического дефицита по шкале NIHSS представлены в табл. 2.

В клиническом аспекте обращает на себя внимание изначально менее выраженный неврологический дефицит

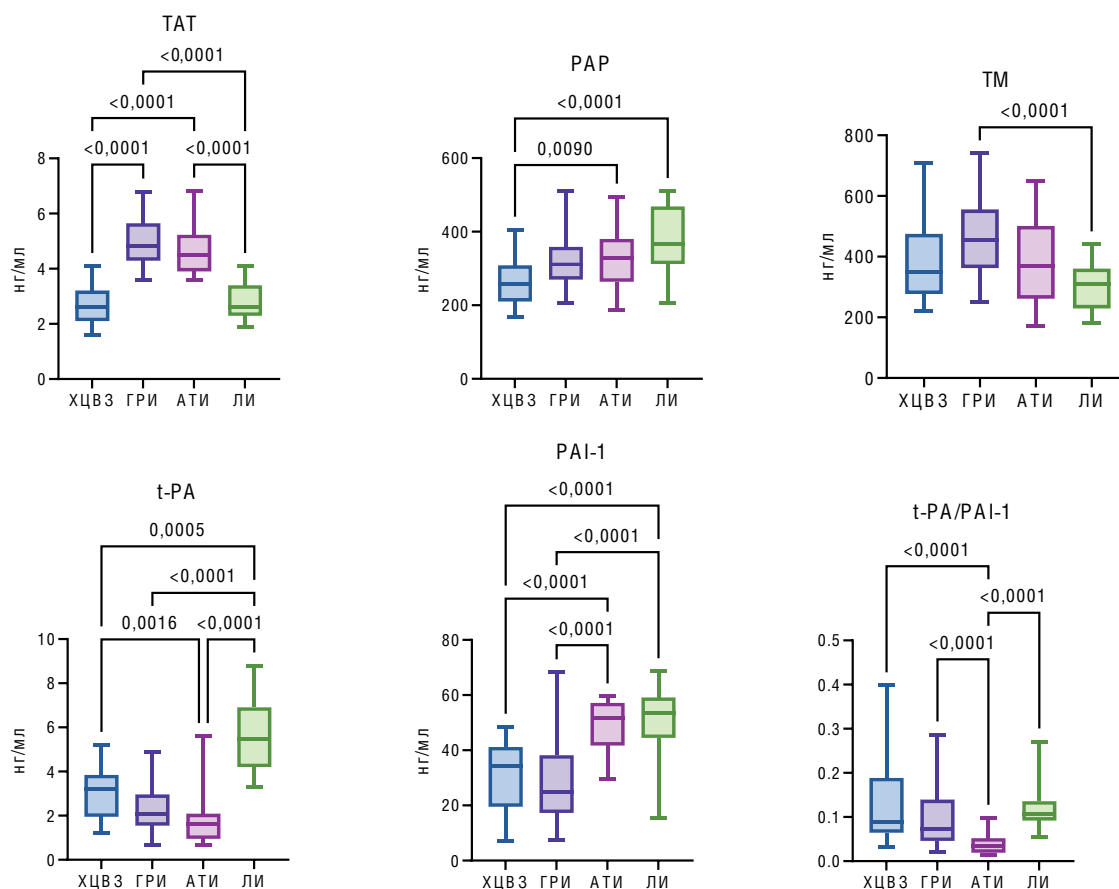


Рис. 1. Box-plot концентраций исследованных биомаркеров в зависимости от подгруппы; указаны только значимые отличия в парных апостериорных сравнениях с применением поправки на множественные сравнения по методу Данна; данные представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей и разброса.

ХЦВЗ — хроническое ЦВЗ; ГРИ — гемореологический ИИ; АТИ — атеротромботический ИИ; ЛИ — лакунарный ИИ.

Таблица 2. Уровни маркеров «тромботической опасности», а также динамика NIHSS в зависимости от подтипа ИИ, медиана [Q₁; Q₃]

Показатель	Атеротромботический ИИ (n = 32)	Лакунарный ИИ (n = 27)	Гемореологический ИИ (n = 32)	p (тест Краскела-Уоллиса)
NIHSS, баллы				
исходно	13 [11; 16]	10 [9; 12]	14 [9; 16]	0,006
10-е сутки	12 [9; 14]	7 [6; 9]	11 [7; 15]	< 0,001
Тромбомодулин, нг/мл	370 [268; 482]	311 [230; 360]	455 [363; 555]	< 0,001
t-PA, нг/мл	1,60 [0,97; 2,05]	5,45 [4,20; 6,90]	2,10 [1,56; 2,81]	< 0,001
PAI-1, нг/мл	52 [42; 57]	54 [45; 59]	25 [18; 37]	< 0,001
t-PA/PAI-1	0,03 [0,02; 0,05]	0,11 [0,09; 0,14]	0,07 [0,05; 0,14]	< 0,001
TAT, нг/мл	4,51 [3,93; 5,23]	2,60 [2,30; 3,40]	4,82 [4,34; 5,64]	< 0,001
PAP, нг/мл	328 [266; 380]	366 [312; 468]	311 [270; 358]	0,052

у пациентов с лакунарным ИИ; в то же время медиана балла по шкале NIHSS к 10-му дню после ИИ не была ниже 6 (условная граница «благоприятного исхода») — в дальнейшем анализе нами также были рассмотрены эти пациенты в зависимости от динамики неврологических нарушений.

С целью идентификации дифференцированного паттерна изменений тромбогенных маркеров у пациентов с различными проявлениями ЦВЗ проведён кластерный анализ относительных значений и визуализация результатов (рис. 2). Так, практически у всех пациентов с лакунарным ИИ выявляется повышение уровней t-PA и соотношения t-PA/PAI-1 при снижении уровней ТМ и ТАТ; в то же время противоположная по направленности картина прослеживается у пациентов с атеротромботическим (в большей степени) и гемореологическим (в меньшей степени) ИИ. Пациенты с ХЦВЗ демонстрируют более низкие относительные уровни ТАТ и PAI-1 и средние-высокие — t-PA.

Для дальнейшего анализа вероятных ассоциаций исследуемых биомаркеров с развитием ИИ и определения возможности их использования в качестве предикторов краткосрочного исхода ИИ нами были сформированы регрессионные модели и оценены их характеристики (табл. 3).

При рассмотрении по отдельности 4 из 6 маркеров (PAI-1, PAP, TAT и отношение t-PA/PAI-1) оказались значимо ассоциированными с развитием ИИ, причём по магнитуде связи наибольший вес имел ТАТ (ОШ = 4,78; 95% ДИ 2,70–9,68), однако множественная логистическая регрессия продемонстрировала независимость лишь уровня ТАТ в качестве значимого фактора ИИ (ОШ = 10,9; 95% ДИ 4,45–37,40).

Потенциальную предикторную роль биомаркеров тромботической опасности в отношении исхода ИИ также оценивали с помощью одно- и многофакторной моделей линейной регрессии: наиболее значимым также оказался уровень комплекса ТАТ, который, однако, при рассмотрении в структуре других факторов не подтвердил свою независимую прогностическую роль.

С целью уточнения чувствительности и специфичности каждого маркера в отношении развития ИИ проведён ROC-анализ с определением пороговых уровней исследуемых показателей (табл. 4): наиболее ассоциированным с ИИ является уровень комплекса ТАТ.

Другая картина определяется при оценке дифференциального значения исследованных биомаркеров в отношении ассоциации с патогенетическим подтипом ИИ при проведении мультиномиальной логистической регрессии (табл. 5). Так, уровень PAI-1 является наиболее чувствительным в отношении атеротромботического ИИ, в то время как соотношение t-PA/PAI-1 и уровень ТАТ обладают хорошей предсказательной способностью для лакунарного ИИ.

При корреляционном анализе (рис. 3) обращают на себя внимание разнонаправленные ассоциации биомаркеров друг с другом: так, повышение уровня ТАТ сопровождается уменьшением амплитуды положительной динамики по шкале NIHSS (Δ NIHSS) и снижением tPA и одновременно — положительно коррелирует с концентрацией ТМ.

Обсуждение

В настоящей работе на ретроспективной когорте пациентов с ЦВЗ различного генеза (как острой, так и хронической) нами продемонстрирован дифференцированный паттерн изменений маркеров «тромботической опасности»: ТМ, комплексов ТАТ и PAP, соотношение активности tPA/PAI-1.

Наиболее важным результатом проведённого исследования является демонстрация значимости комплекса ТАТ как раннего маркера тромботической опасности при ИИ. Показано, что уровни ТАТ значительно различались между обследованными группами, причём наиболее высокие значения были выявлены у пациентов с атеротромботическим (4,51 нг/мл) и гемореологическим (4,82 нг/мл) ИИ, в то время как у пациентов с лакунарным ИИ уровни ТАТ были существенно ниже (2,60 нг/мл). Эти находки согласуются с данными современных метаанализов,

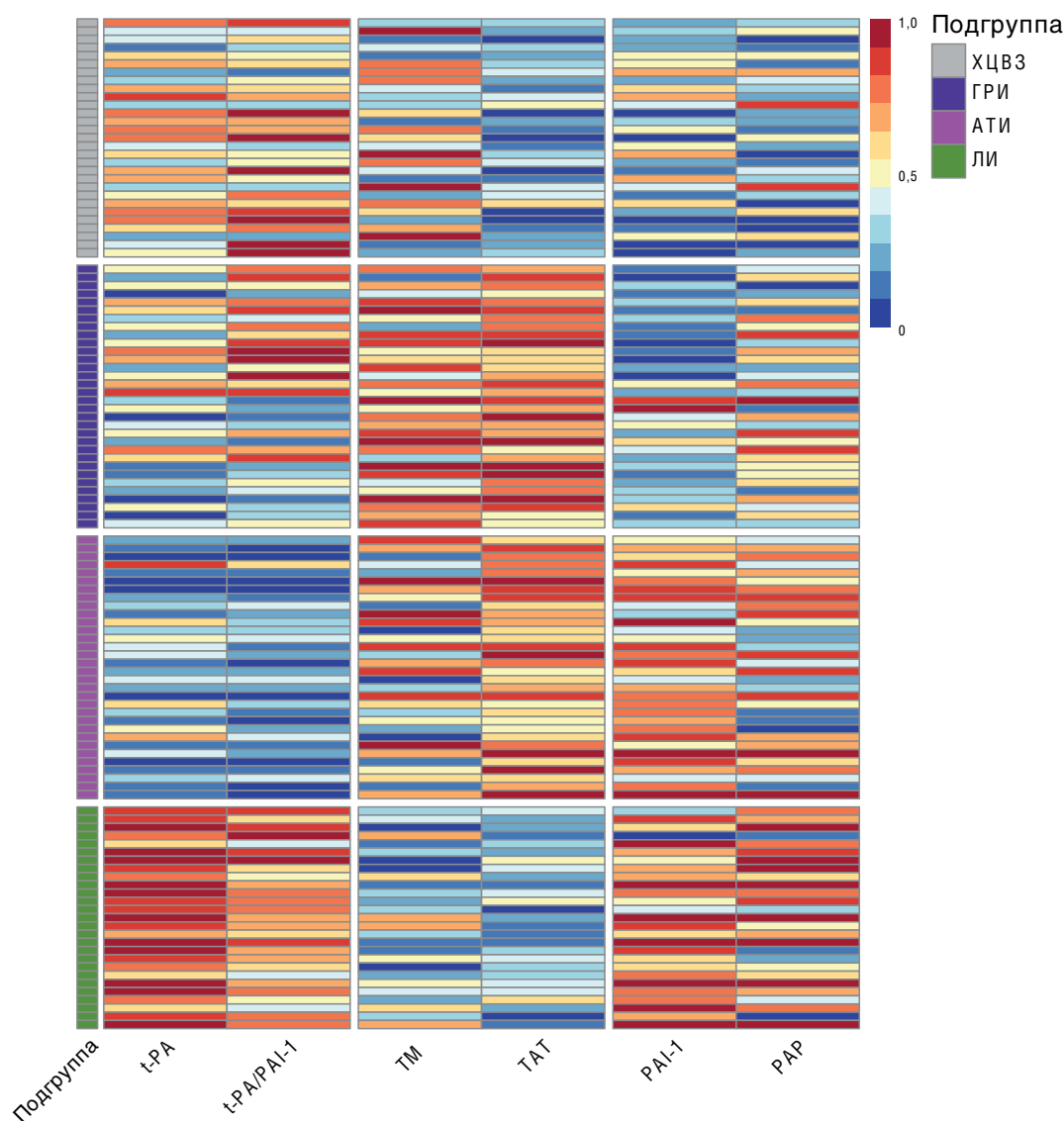


Рис. 2. Тепловая карта относительного уровня исследованных биомаркеров в зависимости от подгруппы.

демонстрирующих повышенные уровни ТАТ у пациентов с ИИ по сравнению с контрольной группой (средняя разность 5,31; 95% ДИ 4,12–6,51) [7]. Показательно, что уровень ТАТ наиболее высок в острой фазе ИИ и постепенно снижается с течением времени, причём прослеживается различная степень его повышения в зависимости от патогенетического подтипа ИИ.

Важно отметить, что в нашем анализе ТАТ оказался единственным биомаркером, который сохранил свою прогностическую значимость в многофакторной модели ассоциации с ИИ (ОШ 10,9; 95% ДИ 4,45–37,4; $p < 0,001$). С данными других исследователей согласуется и значимая ассоциация ТАТ с менее благоприятным исходом ИИ, установленная в нашей работе. Р. Welsh и соавт. выявили более высокие уровни комплекса ТАТ в острейшем периоде ИИ у пациентов с оценкой по модифицированной

шкале Рэнкина 3 и более баллов [16]. ТАТ является чувствительным индикатором протромботического состояния – а в контексте ИИ может быть ассоциирован и с системной воспалительной реакцией [17].

В нашем исследовании уровни ТМ также продемонстрировали значимые различия между группами, при этом наиболее высокие концентрации наблюдались у пациентов с гемореологическим ИИ (455 нг/мл), тогда как у пациентов с лакунарным ИИ они были существенно ниже (311 нг/мл).

Современные данные литературы подтверждают важную роль ТМ в патогенезе ЦВЗ. В крупном мультицентровом исследовании с участием 3532 пациентов с ИИ показано, что повышенные уровни ТМ в плазме ассоциированы со снижением риска неблагоприятных клинических исходов через 3 мес после ИИ [18]. Парадоксальные свойства

Таблица 3. Модели регрессионного анализа

Биомаркер	Предикторы ИИ				Предикторы неблагоприятного исхода			
	однофакторная модель		многофакторная модель		однофакторная модель		многофакторная модель	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p	бета-коэффициент (95% ДИ)	p	бета-коэффициент (95% ДИ)	p
TM	1,00 (1,00–1,00)	0,8	1,00 (0,99–1,00)	0,2	0,00 (0,00–0,00)	0,009	0,001 (–0,002–0,003)	0,561
t-PA	1,02 (0,83–1,29)	0,8	1,79 (0,80–4,50)	0,2	–0,15 (–0,26, –0,03)	0,014	–0,046 (–0,316–0,224)	0,734
PAI-1	1,05 (1,02–1,08)	<0,001	1,04 (0,96–1,14)	0,4	–0,01 (–0,03, 0,01)	0,2	–0,001 (–0,03–0,027)	0,928
PAP	1,01 (1,01–1,02)	<0,001	1,01 (1,00–1,02)	0,12	00,00 (0,00–0,00)	0,4	0,002 (–0,002–0,005)	0,348
TAT	4,78 (2,70–9,68)	<0,001	10,9 (4,45–37,4)	<0,001	0,40 (0,22–0,59)	<0,001	0,306 (–0,009–0,62)	0,057
tPA/PAI-1	0,00 (0,00–0,10)	0,006	4,11 (0,00–4 × 10 ⁸)	0,9	0,00 (–6,0, 2,0)	0,3	1,753 (–6,886–10,393)	0,688

Примечание. В качестве ковариаты использовано исходное значение NIHSS.

Таблица 4. Данные ROC-анализа для дифференциации ИИ и хронических ЦВЗ

Биомаркер	AUC (95% ДИ)	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
TM	0,498 (0,376–0,620)	355	0,582	0,517
t-PA	0,56 (0,458–0,663)	1,675	0,319	0,931
PAI-1	0,72 (0,626–0,814)	48,8	0,429	1
t-PA/PAI-1	0,662 (0,555–0,769)	0,061	0,516	0,793
PAP	0,758 (0,66–0,856)	286,95	0,703	0,724
TAT	0,869 (0,806–0,931)	3,55	0,736	0,931

Таблица 5. Данные ROC-анализа для дифференциации патогенетического подтипа ИИ

Биомаркер	Подтип	Чувствительность	Специфичность	AUC
t-PA	Атеротромботический ИИ	0,812	0,729	0,796
	Лакунарный ИИ	1	0,875	0,971
	Гемореологический ИИ	0,719	0,661	0,710
TM	Атеротромботический ИИ	0,375	0,831	0,530
	Лакунарный ИИ	0,704	0,734	0,758
	Гемореологический ИИ	0,875	0,542	0,755
PAI-1	Атеротромботический ИИ	0,969	0,441	0,706
	Лакунарный ИИ	0,815	0,594	0,726
	Гемореологический ИИ	0,750	0,949	0,893
t-PA/PAI	Атеротромботический ИИ	0,969	0,746	0,907
	Лакунарный ИИ	1	0,656	0,821
	Гемореологический ИИ	0,969	0,237	0,540
PAP	Атеротромботический ИИ	0,438	0,593	0,467
	Лакунарный ИИ	0,370	0,938	0,656
	Гемореологический ИИ	0,719	0,542	0,608
TAT	Атеротромботический ИИ	1	0,407	0,721
	Лакунарный ИИ	0,889	1	0,986
	Гемореологический ИИ	0,781	0,695	0,772

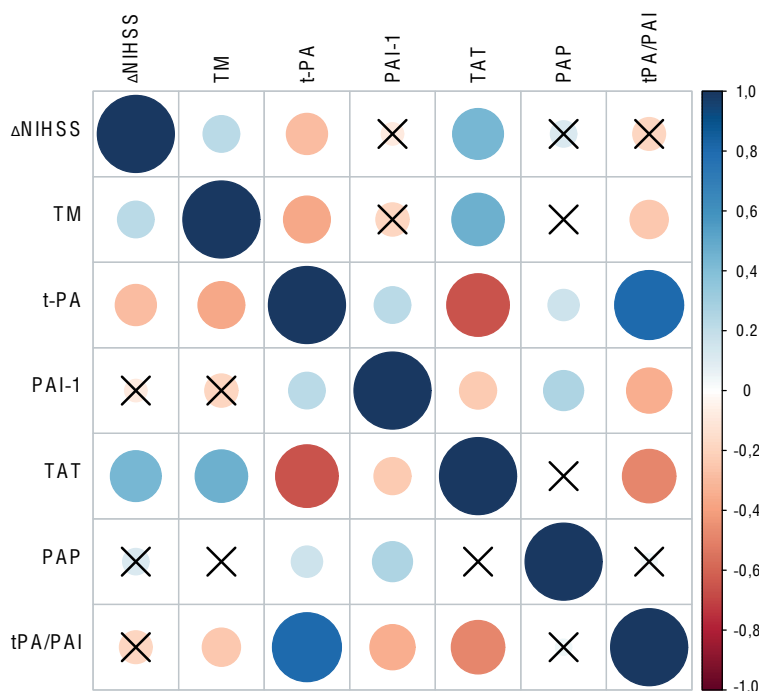


Рис. 3. Корреляционный анализ биомаркеров и динамики по шкале NIHSS в группе пациентов с ИИ; метод Спирмена, вычеркнуты корреляции с $p > 0,05$. Δ NIHSS = NIHSS (10-е сут.) – NIHSS (исх.).

ТМ объясняются его двойственной ролью в гемостазе. С одной стороны, уровень растворимого ТМ отражает повреждение эндотелия, способствующее тромбообразованию [19]. С другой стороны, у ряда пациентов повышение уровня ТМ может играть протективную роль в отношении дебюта ИИ [20]. Согласно полученным результатам ТМ не продемонстрировал независимой прогностической ценности в многофакторном анализе, что может объясняться сложностью интерпретации данного маркера в зависимости от сосудистого анамнеза пациентов.

Наше исследование выявило значимые различия в уровнях t-PA и PAI-1 между группами обследованных больных. Особенно интересным является существенное повышение уровня tPA у пациентов с лакунарным ИИ (5,45 нг/мл) по сравнению с атеротромботическим (1,60 нг/мл) и гемореологическим (2,10 нг/мл) ИИ. При этом уровни PAI-1 были снижены у последних (25 нг/мл) по сравнению с другими группами. Соотношение tPA/PAI-1 является важным показателем фибринолитического потенциала. Нами получены наиболее высокие значения этого соотношения у пациентов с лакунарным ИИ (0,11), что может отражать компенсаторную активацию фибринолитической системы в ответ на микрососудистое повреждение.

Известна значимость нарушений фибринолитической системы в патогенезе ИИ. В проспективном исследовании Northern Sweden MONICA показано, что комплекс tPA/PAI-1 является независимым предиктором развития первого ИИ (в 2,74 раза у пациентов с уровнем комплекса в верхнем quartile по сравнению с нижним) [21]. PAI-1 может препятствовать эффективности тромболитической терапии. Концентрации активного PAI-1 в свежих тромбах могут

в тысячи раз превышать нормальные плазменные уровни, что достаточно для ингибирования клинических доз tPA. Одновременно в центральной нервной системе PAI-1, продуцируемый астроцитами, может оказывать нейропротективное действие, ограничивая избыточную активность tPA в паренхиме мозга и предотвращая повреждение гематоэнцефалического барьера [14].

Роль α 2-антиплазмина в патогенезе ИИ активно изучается в последние годы. Эпидемиологические исследования показали, что высокие уровни α 2-антиплазмина ассоциированы с повышенным риском ИИ [22]. В нашем исследовании уровни комплекса PAP не показали значимых различий между группами ($p = 0,052$), хотя наблюдалась тенденция к более высоким значениям у пациентов с лакунарным ИИ (366 нг/мл).

Изменения исследуемых маркеров активно обсуждаются в литературе в контексте эффективности и безопасности реперфузионных методов лечения ИИ, прежде всего внутривенной тромболитической терапии (ТЛТ). Так, восстановление кровотока на фоне ТЛТ ассоциировано с низким уровнем sTM [23]. Высокий уровень TAT ассоциирован с плохим функциональным исходом и большей частотой летальных исходов, отражая меньший процент успешной ревазуляризации на фоне ТЛТ [7]. Низкий уровень α 2-антиплазмина ассоциирован с неблагоприятными исходами ТЛТ и более высокой частотой внутричерепных геморрагических осложнений [24]. Активность PAI-1 не ассоциирована с геморрагическими осложнениями и функциональным исходом на фоне ТЛТ, несмотря на то что более высокие значения PAI-1 и его уровень перед ТЛТ были сопряжены с негативной динамикой

инфаркта головного мозга при нейровизуализации через 24 ч после тромболизиса, а 5G/5G-полиморфизм гена *PAI-1* продемонстрировал себя как независимый фактор риска внутричерепных кровоизлияний на фоне ТЛТ [25].

Нельзя не остановиться и на изменениях рассмотренных показателей, которые могут служить важными прогностическими маркерами и предикторами осложнений при механической тромбэкстракции (МТЭ) — геморрагической трансформации и реканализации. Даже после достижения успешной с ангиографической точки зрения реканализации уровень этих маркеров «тромботической опасности» может сигнализировать об ухудшении прогноза пациентов. Важно подчеркнуть, что при МТЭ эти изменения могут отражать как исходное состояние пациента, так и локальные повреждения сосудистой стенки при проведении процедуры МТЭ. Более того, существующие протоколы проведения МТЭ включают и системное введение тромболитика перед началом эндоваскулярного лечения, что также может в значительной степени влиять на ответ системы гемостаза. Х. Хи и соавт. оценивали уровни sTM, TAT, PAP и соотношение активности tPA-PAI-1 в артериальной крови, взятой из бедренной артерии и из артерии дистальнее места тромботической окклюзии [26]. Авторы продемонстрировали, что низкий уровень sTM и высокие уровни TAT, PAP и соотношение активности tPA-PAI-1 ассоциированы с плохим функциональным исходом ИИ после МТЭ. Более того, повышенный уровень TAT и PAP в пробах артериальной крови из зоны ишемии являлся независимым фактором риска симптомных внутричерепных кровоизлияний после МТЭ.

Оценка прогностической ценности исследуемых биомаркеров для предсказания краткосрочного исхода ИИ явилась ещё одним важным аспектом нашего исследования. В однофакторном анализе наиболее значимые ассоциации с неблагоприятным исходом продемонстрировали tPA и TAT. Однако в многофакторном анализе ни один из биомаркеров не сохранил независимой прогностической значимости.

Эти результаты согласуются с данными систематических обзоров, показывающих, что, несмотря на выявленные ассоциации многих коагуляционных и воспалительных биомаркеров с ИИ, пока рано делать выводы о возможности их применения в терапевтических целях для предсказания риска развития ИИ, тяжести острой фазы и клинического исхода после лечения [27].

Ограниченная прогностическая ценность отдельных биомаркеров объясняется сложностью и многофакторностью патогенеза ИИ. Современные исследования показывают, что именно комбинация множественных биомаркеров, отражающих различные патофизиологические пути, может существенно улучшить стратификацию риска неблагоприятных исходов [28]. Это в полной мере касается как пула пациентов, которым проводились те или иные реперфузионные методы лечения, так и больных, получающих базисную и антитромботическую терапию.

В эпоху тотального алгоритма следования только клиническим рекомендациям одним из актуальных персонализированных аспектов нашего исследования являются

полученные данные о способности исследуемых биомаркеров дифференцировать разные подтипы ИИ. Особенно выраженные различия наблюдались между лакунарным ИИ и другими подтипами ИИ по уровням t-PA, что может отражать особенности патогенеза микрососудистой патологии. Эти находки подтверждаются данными литературы о том, что различные подтипы ИИ характеризуются разными паттернами активации гемостатической системы [7, 29]. Всё вышеуказанное ставит вопросы оптимальной и патогенетически обоснованной, в том числе со стороны изменений гемореологии и гемостаза, персонализированной лечебной гемангиокоррекции не только развившегося тромботического события, но и его профилактики.

Настоящее исследование имеет ряд важных ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов. Прежде всего следует отметить относительно небольшой размер выборки, что может при использовании многомерного регрессионного анализа приводить к переобучению модели и снижению точности оценок параметров — а это, в свою очередь, требует осторожной интерпретации полученных коэффициентов регрессии. Ретроспективный дизайн исследования накладывает существенные ограничения на возможность установления причинно-следственных связей между выявленными факторами и исходами заболевания: данный подход не позволяет в полной мере контролировать влияние неучтённых конфаундеров. Таким образом, представленные результаты следует рассматривать как требующие подтверждения в проспективных исследованиях с увеличенным объёмом выборки.

Заключение

Маркеры тромботической опасности (TAT, комплекс PAP, TM и соотношение активности tPA/PAI-1) представляют собой потенциальный перспективный инструмент определения риска ИИ, прогнозирования функционального исхода и ответа на реперфузионную терапию. В контексте проведённого исследования перспективными представляются результаты, продемонстрировавшие дифференцированный паттерн экспрессии описанных показателей гемостаза в зависимости от патогенетического подтипа ИИ, что является очередным «мостиком» к персонализации терапевтических стратегий у пациентов с ЦВЗ.

И, наконец, целесообразность изучения и применения подобного диагностического подхода обусловлена его предиктивностью, что отражается в тенденции к отклонению этих компонентов гемокоагуляции от нормы значительно раньше, чем происходит непосредственно образование фибрина и/или тромба. Именно раннее выявление тромбогенной тенденции может стать основой для персонификации профилактических назначений антитромботических средств у неврологических больных, а комплексное исследование данных маркеров даст как более глубокое понимание механизмов индивидуальной эффективности или, наоборот, неэффективности медикаментозных и эндоваскулярных реперфузионных методов лечения ИИ, так и откроет перспективы персонифицированной антитромботической терапии пациентов после реперфузионных вмешательств.

Список источников | References

1. Инсульт: инновационные технологии в лечении и профилактике. Руководство для врачей. 4-е издание / под ред. М.А. Пирадова, М.М. Танашиян, М.Ю. Максимовой. М.; 2024. Piradov MA, Tanashyan MM, Maksimova MYu (eds.) Stroke: innovative technologies in treatment and prevention. A guide for physicians. 4th ed. Moscow; 2024. (In Russ.)
2. Танашиян М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007;2(1):29–33. Tanashyan MM. Hemostasis, hemorheology, and the atherothrombotic activity of the vascular wall in angioneurology. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2007;2(1):29–33.
3. Танашиян М.М., Мазур А.С., Раскуражев А.А. и др. Интракраниальный атеросклероз: структура, клинические аспекты и факторы риска. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(1):5–13. Tanashyan MM, Mazur AS, Raskurazhev AA, et al. Intracranial atherosclerosis: structure, clinical aspects and risk factors. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2025;19(1):5–13. doi: 10.17816/ACEN.1266
4. Танашиян М.М., Мазур А.С., Раскуражев А.А. Интракраниальный атеросклероз: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Артериальная гипертензия*. 2024;30(4):354–363. Tanashyan MM, Mazur AS, Raskurazhev AA. Intracranial atherosclerosis: the current state of the problem (literature review). *Arterial Hypertension*. 2024;30(4):354–363. doi: 10.18705/1607-419X-2024-2425
5. Zhao X, Yang S, Lei R, et al. Clinical study on the feasibility of new thrombus markers in predicting massive cerebral infarction. *Front Neurol*. 2023;13:942887. doi: 10.3389/fneur.2022.942887
6. Mo J, Liang B, Cen J, et al. Plasma thrombin-antithrombin complex as a candidate biomarker for coronary slow flow. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1621655. doi: 10.3389/fcvm.2025.1621655
7. Song P, Xie J, Li W, et al. Effect of plasma thrombin-antithrombin complex on ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2023;12(1):17. doi: 10.1186/s13643-023-02174-9
8. Ambrus CM, Markus G. Plasmin-antiplasmin complex as a reservoir of fibrinolytic enzyme. *Am J Physiol*. 1960;199:491–494. doi: 10.1152/ajplegacy.1960.199.3.491
9. Singh S, Saleem S, Reed GL. Alpha2-antiplasmin: the devil you don't know in cerebrovascular and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:608899. doi: 10.3389/fcvm.2020.608899
10. Evensen LH, Folsom AR, Pankow JS et al. Hemostatic factors, inflammatory markers, and risk of incident venous thromboembolism: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2021;19(7):1718–1728. doi: 10.1111/jth.15315
11. Wiman B, Collen D. On the kinetics of the reaction between human antiplasmin and plasmin. *Eur J Biochem*. 1978;84(2):573–578. doi: 10.1111/j.1432-1033.1978.tb12200.x
12. Martí-Fàbregas J, Borrell M, Cocho D, et al. Hemostatic markers of recanalization in patients with ischemic stroke treated with rt-PA. *Neurology*. 2005;65(3):366–370. doi: 10.1212/01.wnl.0000171704.50395.ba
13. Zaharia AL, Tutunaru D, Oprea VD, et al. Thrombomodulin serum levels – a predictable biomarker for the acute onset of ischemic stroke. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(1):677–688. doi: 10.3390/cimb46010044
14. Tjærnlund-Wolf A, Brogren H, Lo EH, Wang X. Plasminogen activator inhibitor-1 and thrombotic cerebrovascular diseases. *Stroke*. 2012;43(10):2833–2839. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.622217
15. Kim SH, Han SW, Kim EH, et al. Plasma fibrinolysis inhibitor levels in acute stroke patients with thrombolysis failure. *J Clin Neurol*. 2005;1(2):142. doi: 10.3988/jcn.2005.1.2.142
16. Welsh P, Barber M, Langhorne P, et al. Associations of inflammatory and haemostatic biomarkers with poor outcome in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(3):247–253. doi: 10.1159/000196823
17. Piazza O, Scarpato G, Cotena S, et al. Thrombin antithrombin complex and IL-18 serum levels in stroke patients. *Neurol Int*. 2010;2(1):1. doi: 10.4081/ni.2010.e1
18. Zhu Z, Guo D, Jia Y, et al. Plasma thrombomodulin levels and ischemic stroke: a population-based prognostic cohort study. *Neurology*. 2022;99(9):e916–e924. doi: 10.1212/WNL.000000000000200783
19. Dharmasaroja P, Dharmasaroja PA, Sobhon P. Increased plasma soluble thrombomodulin levels in cardioembolic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18(3):289–293. doi: 10.1177/1076029611432744
20. Olivot JM, Labreuche J, Aiach M, et al. Soluble thrombomodulin and brain infarction: case-control and prospective study. *Stroke*. 2004;35(8):1946–1951. doi: 10.1161/01.STR.0000133340.37712.9b
21. Johansson L, Jansson JH, Boman K, et al. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factors for the development of a first stroke. *Stroke*. 2000;31(1):26–32. doi: 10.1161/01.STR.31.1.26
22. Reed GL, Hough AK, Singh S, Wang D. α 2-Antiplasmin: new insights and opportunities for ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(2):191–199. doi: 10.1055/s-0036-1585077
23. Faillie D, Labreuche J, Meseguer E, et al. Endothelial markers are associated with thrombolysis resistance in acute stroke patients. *Eur J Neurol*. 2014;21(4):643–647. doi: 10.1111/ene.12369
24. Székely EG, Orbán-Kálmándi R, Szegedi I, et al. Low α 2-plasmin inhibitor antigen levels on admission are associated with more severe stroke and unfavorable outcomes in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:901286. doi: 10.3389/fcvm.2022.901286
25. Szegedi I, Nagy A, Székely EG, et al. PAI-1 5G/5G genotype is an independent risk of intracranial hemorrhage in post-lysis stroke patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(11):2240–2250. doi: 10.1002/acn3.50923
26. Xu X, Song Y, Cao W, et al. Alterations of hemostatic molecular markers during acute large vessel occlusion stroke. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(3):e032651. doi: 10.1161/JAHA.123.032651
27. Barakzie A, Jansen AJG, Ten Cate H, de Maat MPM. Coagulation biomarkers for ischemic stroke. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(4):100160. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100160
28. Jia WL, Jiang YY, Jiang Y, et al. Associations between admission levels of multiple biomarkers and subsequent worse outcomes in acute ischemic stroke patients. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2024;44(5):742–756. doi: 10.1177/0271678X231214831
29. Yamazaki M, Uchiyama S, Maruyama S. Alterations of haemostatic markers in various subtypes and phases of stroke. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1993;4(5):707–712.

Информация об авторах

Танашиан Маринэ Мовсесовна — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зам. директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии РЦНН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Ройтман Евгений Витальевич — д-р биол. наук, в. н. с. РЦНН, Москва, Россия; профессор каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3015-9317>

Раскуражев Антон Алексеевич — канд. мед. наук, с. н. с. 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии РЦНН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>

Домашенко Максим Алексеевич — канд. мед. наук, зав. каф. неврологии и нейрохирургии факультета фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-3630-6130>

Шабалина Алла Анатольевна — д-р мед. наук, в. н. с., рук. отд. лабораторной диагностики РЦНН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7393-0979>

Мазур Андрей Сергеевич — аспирант 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии РЦНН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8960-721X>

Вклад авторов: *Танашиан М.М., Ройтман Е.В.* — концептуализация и проверка исследования; *Раскуражев А.А., Домашенко М.А.* — проведение исследования, сбор клинических данных, описание и регистрация результатов; *Шабалина А.А.* — проверка и актуализация исследования; *Мазур А.С.* — проведение исследования, описание и регистрация результатов.

Information about the authors

Marine M. Tanashyan — Dr. Sci. (Med.), Professor, Full member of RAS, Deputy Director for Science, Head, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Eugene V. Roitman — Dr. Sci. (Biol.), leading researcher, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia; Professor, Department of oncology, hematology and radiation therapy, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3015-9317>

Anton A. Raskurazhev — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>

Maksim A. Domashenko — Cand. Sci. (Med.), Head, Neurology and neurosurgery department, Faculty of fundamental medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-3630-6130>

Alla A. Shabalina — Dr. Sci. (Med.), leading researcher, Head, Laboratory diagnostics department, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7393-0979>

Andrey S. Mazur — postgraduate student, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8960-721X>

Authors' contribution: *Tanashyan M.M., Roitman E.V.* — conceptualization and verification of the research; *Raskurazhev A.A., Domashenko M.A.* — conducting research, collection of clinical, data describing and recording results; *Shabalina A.A.* — verification and actualization of the research; *Mazur A.S.* — conducting research, describing and recording results.



Депрессия при боковом амиотрофическом склерозе: скрининг методом оценки предвзятости внимания

Е.В. Первушина¹, М.А. Кутлубаев¹, А.Э. Бикметова¹, Ю.И. Мурзакова¹, В.Д. Менделевич²

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;

²Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Аннотация

Введение. Депрессия широко распространена при боковом амиотрофическом склерозе (БАС). Её выявление может представлять сложности, особенно на развёрнутых стадиях болезни, когда у многих пациентов развиваются бульбарные нарушения, слабость в мышцах рук. В связи с этим целесообразна разработка объективных методов диагностики аффективных нарушений при БАС.

Цель работы – оценить потенциальную информативность метода трекинга глаз для выявления депрессии у пациентов с БАС на основе парадигмы предвзятости внимания.

Материал и методы. В исследование включались пациенты с БАС по критериям Gold Cost. Для оценки депрессивных жалоб использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). При проведении трекинга глаз пациентам показывали экран, на котором демонстрировали изображения пар лиц, одно из которых было эмоциональным (грустным или радостным), второе – нейтральным.

Результаты. Проанализированы данные 33 человек. Сравнительный анализ средней длительности фиксации взгляда на лицах с различными эмоциями показал, что у пациентов с БАС с симптомами депрессии среднее время фиксации на грустных лицах было значимо более длительным, чем у пациентов без депрессии. Выраженность депрессии по HADS коррелировала со средней длительностью фиксации взгляда на грустных ($r = 0,421$; $p = 0,018$) и нейтральных ($r = 0,36$; $p = 0,047$) лицах. С целью анализа взаимодействия чувствительности и специфичности среднего времени фиксации на грустном лице для выявления депрессивных нарушений был проведён ROC-анализ. Площадь под кривой составила 0,722 (приемлемое значение).

Заключение. Скрининг с использованием трекинга глаз, основанный на парадигме предвзятости внимания, потенциально информативен для выявления депрессии у пациентов с БАС. Использование данной методики будет особенно актуально на развёрнутой стадии болезни, когда пациент обездвижен и не может поддерживать речевой контакт или заполнять бумажные бланки опросников.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз; болезнь двигательного нейрона; депрессия; диагностика; трекинг глаз

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном письменном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (протокол № 6 от 24.06.2024).

Источник финансирования. Работа выполнена за счёт средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3. Башкирский государственный медицинский университет. E-mail: mansur.kutlubayev@yahoo.com. Кутлубаев М.А.

Для цитирования: Первушина Е.В., Кутлубаев М.А., Бикметова А.Э., Мурзакова Ю.И., Менделевич В.Д. Депрессия при боковом амиотрофическом склерозе: скрининг методом оценки предвзятости внимания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(3):49–54.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1296>

EDN: <https://elibrary.ru/OLEKRZ>

Поступила 24.02.2025 / Принята в печать 15.07.2025 / Опубликовано 30.09.2025

Depression in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Screening Using Attention Bias Assessment

Ekaterina V. Pervushina¹, Mansur A. Kutlubaev¹, Adelina E. Bikmetova¹, Yulia I. Murzakova¹, Vladimir D. Mendelevich²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Introduction. Depression is highly prevalent in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) [9]. Its detection can be challenging, particularly in advanced disease when many patients develop bulbar dysfunction and upper limb muscle weakness. This necessitates objective methods for diagnosing affective disorders in ALS.

The study aimed to evaluate the potential utility of eye-tracking technology for detecting depression in ALS patients using an attention bias assessment.

Materials and methods. The study enrolled ALS patients meeting Gold Coast criteria. Depressive symptoms were assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). During eye-tracking sessions, patients viewed a screen displaying pairs of faces – one emotional (sad or happy) and one neutral.

Results. Data from 33 participants were analyzed. Comparative analysis of mean gaze fixation duration showed that ALS patients with depressive symptoms had significantly longer fixation times on sad faces compared to non-depressed patients. HADS depression scores correlated with mean fixation duration on sad ($r = 0.421$; $p = 0.018$) and neutral ($r = 0.36$; $p = 0.047$) faces. To analyze the interaction of sensitivity and specificity of mean fixation time on sad faces for detecting depressive disorders, ROC analysis was performed. An area under the curve was 0.722 (acceptable value).

Conclusion. Eye tracking-based attention bias screening assessment shows potential utility for depression detection in ALS. This method may be particularly valuable in advanced disease when patients become immobilized and lose capacity for verbal communication or questionnaire completion [9].

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis; motor neuron disease; depression; diagnosis; eye tracking

Ethics approval. All patients provided their written informed consent to participate in the study. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Bashkir State Medical University, Ufa, Russia (protocol No. 6, June 24, 2024).

Source of funding. This work was supported by the Bashkir State Medical University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 3 Lenin str., Ufa, Russia, 450008. Bashkir State Medical University. E-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com. Mansur A. Kutlubaev.

For citation: Pervushina E.V., Kutlubaev M.A., Bikmetova A.E., Murzakova Yu.I., Mendelevich V.D. Depression in amyotrophic lateral sclerosis: screening using attention bias assessment. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(3):49–54.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1296>

EDN: <https://elibrary.ru/OLEKRZ>

Received 24.02.2025 / Accepted 15.07.2025 / Published 30.09.2025

Введение

Депрессивные расстройства широко распространены среди пациентов с болезнями нервной системы [1]. В их основе могут лежать как органические, так и психогенные механизмы, связанные с эмоциональной реакцией человека на развитие симптомов поражения нервной системы. Органические механизмы связаны с патогенезом основного заболевания и представлены нейротрансмиссивными нарушениями, очаговым повреждением эмоциогенных зон мозга, асептической воспалительной реакцией, а также нейроэндокринными расстройствами [2]. Депрессия снижает качество жизни пациентов и ухудшает прогноз основного заболевания [3].

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — тяжёлое заболевание нервной системы, приводящее к повреждению

двигательных нейронов и развитию прогрессирующей мышечной слабости. Патогенетическая терапия БАС в настоящее время представлена единичными препаратами с минимальным терапевтическим эффектом [4]. Продолжительность жизни пациентов с БАС с момента появления первых симптомов составляет 2–3 года. В связи с этим ключевой задачей при организации медицинской помощи данной категории пациентов является совершенствование подходов к паллиативной терапии [5].

Частота депрессии при БАС может достигать 75%, она затрудняет уход за пациентами и может сокращать продолжительность жизни за счёт снижения комплаентности и других механизмов. Предполагается, что депрессия при БАС развивается в результате эмоционального дефицита и информированностью пациента о неблагоприятном

прогнозе заболевания. Имеются также данные о распространении нейродегенеративного процесса при БАС за пределы двигательных центров нервной системы и вовлечения соседних структур, например, префронтальной коры, что может рассматриваться как фактор, предрасполагающий к развитию депрессии [6, 7].

В практике невролога депрессивная симптоматика в первую очередь выявляется с использованием различных диагностических шкал. Наиболее популярные шкалы – Госпитальная шкала тревоги и депрессии, Шкала депрессии Бека, Шкала Монтгомери–Асберга и др. Их использование занимает 10–20 мин, требует кооперации со стороны пациента и определённой квалификации исследователя [1].

Речевые и двигательные нарушения, характерные для БАС, часто приводят к нарушению коммуникативной функции. Выявление депрессивной симптоматики в таком случае представляет существенные трудности, в связи с этим проводится поиск различных биомаркеров депрессии. Одна из методик для выявления депрессии основана на феномене предвзятости внимания. Было показано, что у пациентов с депрессией наблюдается предвзятость внимания в отношении изображений лиц с эмоцией грусти [8]. Данный подход ранее изучался в психиатрической практике [8], но возможность его использования при БАС не исследовалась.

Цель: оценить потенциальную информативность метода трекинга глаз для выявления депрессии у пациентов с БАС на основе парадигмы предвзятости внимания.

Материал и методы

В исследование включались пациенты с БАС по критериям Gold Cost [9]. Критериями исключения были хронические болезни глаз, иные тяжёлые болезни нервной системы, сочетание БАС с лобно-височной деменцией и приём психотропных препаратов.

При проведении трекинга глаз пациент находился в тихой комнате с постоянным освещением, перед экраном компьютера, на котором демонстрировались изображения пар лиц, одно из которых – эмоциональное (грустное или радостное), второе – нейтральное. Всего было 20 пар лиц со счастливым/нейтральным выражением и 20 пар грустных/нейтральных лиц (один и тот же актёр на одной паре фото). Изображения лиц выбирали из набора фотографий профессиональных актёров, демонстрирующих различные эмоции [10]. Размер изображения составил 506 × 650 пикселей. Неинформативные части изображения (серьги и т.п.) убирали за счёт помещения изображения в фигуру эллипсоидной формы 280 × 360 пикселей. Каждая пара демонстрировалась дважды (всего 80 демонстраций). В начале демонстрировался чёрный экран в течение 500 мс, белый крест для фиксации взора – 1000 мс. Длительность одной демонстрации изображений составляла 3500 мс [11].

Трекинг глаз проводили с помощью стационарного аппарата «GazerpointGP3» примерно в одно и то же время суток. Изначально проводилась стандартная процедура

калибровки айтрекера, затем начиналась регистрация данных. Пациента предупреждали, что на экране будут демонстрироваться разные лица и инструктировали всё время смотреть на экран без дополнительных уточнений. Оценивали направление первого взгляда (эмоциональное или нейтральное лицо), среднюю длительность до первой фиксации на лицах, среднюю длительность первой фиксации, число возвратов к различным лицам и среднюю продолжительность фиксации.

Для оценки депрессивных жалоб использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS). Врач зачитывал вопросы и возможные ответы, а пациент выбирал один из них либо словами, либо кивком головы. Показатель 0–7 баллов соответствовал отсутствию депрессии, 8–10 баллов – субклинической депрессии, 11 баллов и более – клинически выраженной депрессии [12]. Пациенты, набравшие 11 и более баллов, были консультированы врачом-психиатром.

Выраженность неврологического дефицита определяли по Шкале функционального состояния при БАС (ALSF-RS-R) [13], стадирование болезни осуществляли по системе King's College [14]. Когнитивные функции оценивали по Эдинбургской шкале оценки степени нарушения когнитивных функций и поведения у пациентов с БАС (ECAS) [15], астении – по Шкале субъективной оценки усталости (MFI-20) [16].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «SPSS Statistics v. 26» («IBM»). Использовали методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Сравнительный анализ данных проводили с помощью параметра χ^2 и теста Манна–Уитни. Для выявления взаимосвязи между различными параметрами проводили корреляционный анализ Спирмена. Для оценки диагностической ценности данной методики был использован ROC-анализ. Значимой считали разницу при $p < 0,05$.

Результаты

Проанализированы данные 33 пациентов с БАС. Все пациенты успешно прошли калибровку и процедуру регистрации трекинга глаз. Основные характеристики пациентов, набранных в исследование, представлены в табл. 1. У 9 (27%) пациентов были выявлены признаки клинически значимой депрессии (HADS ≥ 11) и установлен диагноз депрессивного эпизода методом клинического интервью.

Сравнительный анализ показал, что среднее время фиксации на всех видах лиц у пациентов с БАС и депрессией было больше, чем у пациентов с БАС без депрессии, что можно объяснить идеаторной заторможенностью, характерной для депрессии [1, 2]. Однако статистической значимости эти различия достигли только в отношении лиц с грустным выражением лица (табл. 2). На рис. 1 представлены тепловые карты, отражающие фокусировку внимания на грустных и нейтральных лицах у 2 пациентов с клинически явной депрессией и без таковой. Анализ других параметров трекинга глаз не выявил значимых различий у пациентов с БАС с симптомами депрессии и без них.

Таблица 1. Социально-демографические характеристики пациентов с БАС

Параметр	Значение
Возраст, лет, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	63,0 [52,0; 67,0]
Пол (мужчины/женщины), <i>n</i> (%)	14 (42,4)/19 (57,6)
Начало заболевания (бульбарное/спинальное), <i>n</i> (%)	6 (18,2)/27 (81,8)
Классификация по шкале King's college, <i>n</i> (%)	
I	1 (3,0)
II	10 (30,3)
III	10 (30,3)
IV	12 (36,4%)
Образование (высшее/среднее), <i>n</i> (%)	11(33,3)/22(66,7)
Семейное положение (женат (замужем)/не женат (незамужем)), <i>n</i> (%)	27(81,8)/6(18,2)
Симптомы депрессии по HADS, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	7 [3; 11]
Симптомы тревоги по HADS, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	7 [5; 11]
Тяжесть болезни по ALSFRS-R, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	39 [35,0; 43,5]
Когнитивные нарушения по ECAS:	
- специфические Ме [Q ₁ ; Q ₃]	63 [51,5; 73,5]
- неспецифические Ме [Q ₁ ; Q ₃]	25 [20,5; 28,0]
- общий балл Ме [Q ₁ ; Q ₃]	86 [76,5; 99,0]

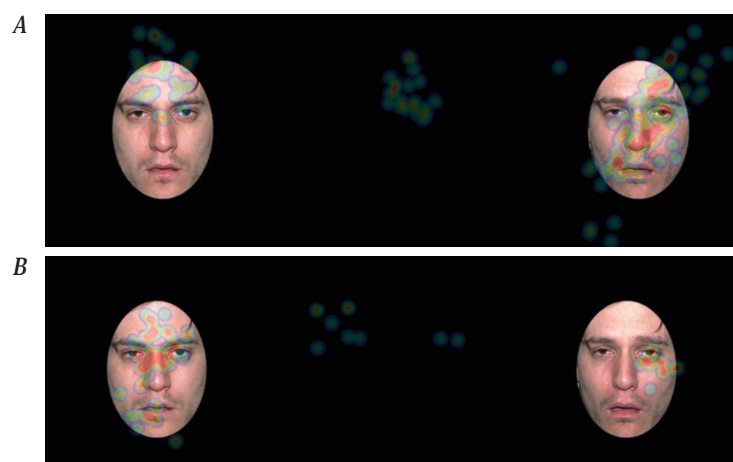


Рис. 1. Тепловые карты.

А – пациент В. с БАС и клинически явной депрессией – отмечается более длительная зрительная фиксация на грустном лице, чем на нейтральном; В – пациент Н. с БАС без депрессии – отмечается более длительная фиксация на нейтральном лице, чем на грустном.

Корреляционный анализ выявил значимую связь между выраженностью депрессии по HADS и средней длительностью фиксации взгляда на грустных ($r = 0,421$; $p = 0,018$) и нейтральных ($r = 0,36$; $p = 0,047$) лицах. Значимой связи между средней длительностью фиксации взгляда на лицах с различными эмоциями и показателями тревоги по HADS, когнитивного снижения по ECAS, астении по MFI-20 и тяжестью неврологического дефицита по ALSFRS-R не установлено.

С целью анализа взаимодействия чувствительности и специфичности среднего времени фиксации на грустном лице для выявления депрессивных нарушений был проведен ROC-анализ. Площадь под кривой составила 0,72 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,54–0,90 – приемлемое значение; рис. 2).

Пограничное значение средней длительности фиксации на грустных лицах для выявления депрессивной симптоматики у пациентов с БАС было выбрано исходя из принципа максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. Анализ координат кривой показал, что значение медианы средней длительности фиксации на изображении грустного лица более 0,37 с указывало на наличие депрессии с чувствительностью 88,8% (95% ДИ 51,75–99,72%) и специфичностью 50% (95% ДИ 35,75–82,70%).

Обсуждение

Анализ данных, полученных в группе 33 пациентов с БАС, показал потенциальную возможность использования скрининга на депрессивную симптоматику на основе феноме-

Таблица 2. Сравнительный анализ средней длительности фиксации взора у пациентов с симптомами депрессии и без них, Ме [Q₁–Q₃]

Показатель	Отсутствуют симптомы депрессии (n = 26)	Присутствуют симптомы клинически значимой депрессии (n = 7)	p
Средняя длительность фиксации взора на нейтральных лицах, с	0,42 [0,08–1,04]	0,61 [0,32–1,32]	0,199
Средняя длительность фиксации взора на радостных лицах, с	0,48 [0,05–0,87]	0,65 [0,32–1,32]	0,182
Средняя длительность фиксации взора на грустных лицах, с	0,36 [0,12–0,92]	0,83 [0,44–1,43]	0,048

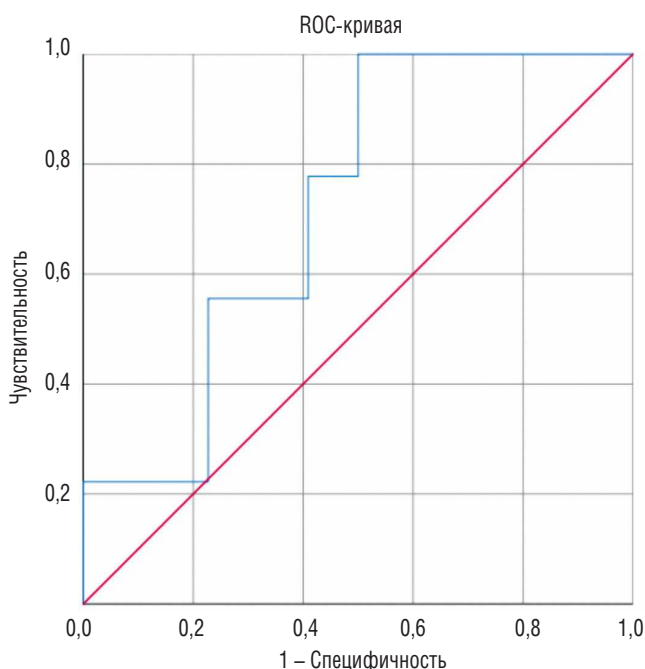


Рис. 2. ROC-кривая, отражающая зависимость чувствительности и специфичности средней длительности фиксации на грустных лицах для выявления депрессивной симптоматики у пациентов с БАС.

на предвзятости внимания с использованием методики трекинга глаз. Этот подход не требует участия врача и может применяться под контролем обученной медицинской сестры или техника. Отсутствие значимой связи между средней длительностью фиксации на грустных лицах и такими показателями, как выраженность астении или когнитивных нарушений, указывает на то, что данный показатель в наибольшей степени отражает именно наличие депрессивных нарушений. Ранее исследования показали, что метод трекинга глаз может использоваться у пациентов неврологического профиля с нарушениями коммуникации, например, при постинсультной афазии [11]. Развитие у пациентов с БАС дизартрии может препятствовать диагностике депрессии методом клинического интервью. Использование бумажных/электронных анкет также не всегда возможно в связи с развитием мышечной слабости в верхних конечностях. Исследования последних лет показали, что на развёрнутых стадиях БАС возможно развитие субклинических глазодвигательных нарушений [17].

Однако в данной работе влияние названных нарушений маловероятно, так как оценивалась предвзятость внимания, а не характеристики зрительных саккад/антисаккад.

В оценку состояния пациентов с БАС широко внедряются цифровые технологии. Основные работы в этой сфере посвящены изучению двигательного дефицита. Предполагается, что использование технических средств позволяет более точно оценить выраженность неврологического дефицита при БАС, лучше проследить его динамику [18]. Работ, посвящённых оценке немоторных проявлений БАС с использованием цифровых технологий, значительно меньше. Методика трекинга глаз в настоящее время успешно используется для альтернативной коммуникации пациентов с БАС на развёрнутых стадиях болезни. В частности, она может применяться для заполнения традиционных психометрических шкал у пациентов с нарушением речи и парезом верхних конечностей [19].

Своевременная диагностика депрессии – высоко актуальная задача при болезнях нервной системы, так как депрессия является основанием для назначения фармакотерапии. Терапия может нормализовать эмоциональное состояние пациента, облегчить уход за ним, повысить комплаентность и, как следствие, улучшить краткосрочный прогноз заболевания.

Ограничением данного исследования является малое число участников, относительно небольшая доля пациентов с симптомами клинически значимой депрессии и отсутствие пациентов на терминальной стадии болезни. В данной работе не проводилась подробная оценка диагностической ценности скрининга депрессии при БАС с использованием трекинга глаз.

Будущие исследования должны определить оптимальные технические параметры данной методики, а также оценить её чувствительность и специфичность при сравнении со стандартными методами диагностики депрессии. Интерес также представляет анализ возможных коррелирующих других параметров с показателями когнитивных и поведенческих нарушений.

Заключение

Скрининг на основе парадигмы предвзятости внимания с использованием метода трекинга глаз потенциально информативен для выявления депрессии у пациентов

с БАС. Использование данной методики будет особенно актуально на развёрнутой стадии болезни, когда паци-

ент обездвижен и не может поддерживать речевой контакт или заполнять бланки опросников.

Список источников | References

1. Pagonabarraga J, Álamo C, Castellanos M, et al. Depression in major neurodegenerative diseases and strokes: a critical review of similarities and differences among neurological disorders. *Brain Sci.* 2023;13(2):318. doi: 10.3390/brainsci13020318
2. Baquero M, Martín N. Depressive symptoms in neurodegenerative diseases. *World J Clin Cases.* 2015;3(8):682–693. doi: 10.12998/wjcc.v3.i8.682
3. Marx W, Penninx BWJH, Solmi M, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):44. doi: 10.1038/s41572-023-00454-1
4. Lu L, Deng Y, Xu R. Current potential therapeutics of amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurol.* 2024;15:1402962. doi: 10.3389/fneur.2024.1402962
5. Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol.* 2020;27(10):1918–1929. doi: 10.1111/ene.14393
6. Jellinger KA. Understanding depression with amyotrophic lateral sclerosis: a short assessment of facts and perceptions. *J Neural Transm (Vienna).* 2024;131(2):107–115. doi: 10.1007/s00702-023-02714-6
7. Larsson BJ, Nordin K, Nygren I. Symptoms of anxiety and depression in patients with amyotrophic lateral sclerosis and their relatives during the disease trajectory. *J Neurol Sci.* 2023;455:122780. doi: 10.1016/j.jns.2023.122780
8. Suslow T, Hublack A, Kersting A, Bodenschatz CM. Attentional biases to emotional information in clinical depression: a systematic and meta-analytic review of eye tracking findings. *J Affect Disord.* 2020;274: 632–642. doi: 10.1016/j.jad.2020.05.140
9. Turner MR; UK MND Clinical Studies Group. Diagnosing ALS: the Gold Coast criteria and the role of EMG. *Pract Neurol.* 2022;22(3):176–178. doi: 10.1136/practneurol-2021-003256
10. Tottenham N, Tanaka JW, Leon AC, et al. The NimStim set of facial expressions: judgments from untrained research participants. *Psychiatry Res.* 2009;168(3):242–249. doi: 10.1016/j.psychres.2008.05.006
11. Ashaie SA, Cherney LR. Eye tracking as a tool to identify mood in aphasia: a feasibility study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2020;34(5):463–471. doi: 10.1177/1545968320916160
12. Морозова М.А., Потанин С.С., Бениашвили А.Г. и др. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции. *Профилактическая медицина.* 2023;26(4):7–14.
13. Morozova MA, Potanin SS, Beniashvili AG, et al. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale Russian-language version in the general population. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2023;26(4):7–14. doi: 10.17116/profmed2023260417
14. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci.* 1999;169(1-2):13–21. doi:10.1016/s0022-510x(99)00210-5
15. Balendra R, Al Khleifat A, Fang T, Al-Chalabi A. A standard operating procedure for King's ALS clinical staging. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2019;20(3-4):159–164. doi:10.1080/21678421.2018.1556696
16. Kutlubaev MA, Areprintseva DK, Radakovic R, Pervushina EV. Psychometric properties of the Russian version of the Edinburgh cognitive and behavioral amyotrophic lateral sclerosis screen. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2024;25(7-8):785–787. doi: 10.1080/21678421.2024.2328579
17. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res.* 1995;39(3):315–325. doi: 10.1016/0022-3999(94)00125-0
18. Кузнецова Д.Р., Кутлубаев М.А., Первушина Е.В. Глазодвигательные нарушения при боковом амиотрофическом склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2025;125(4):7–12. Kuznetsova DR, Kutlubaev MA, Pervushina EV. Oculomotor disorders in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2025;125(4):7–12. doi: 10.17116/jnevro20251250417
19. Beswick E, Fawcett T, Hassan Z, et al. A systematic review of digital technology to evaluate motor function and disease progression in motor neuron disease. *J Neurol.* 2022;269(12):6254–6268. doi: 10.1007/s00415-022-11312-7
20. Fernandes F, Barbalho I, Bispo Júnior A, et al. Digital alternative communication for individuals with amyotrophic lateral sclerosis: what we have. *J Clin Med.* 2023;12(16):5235. doi: 10.3390/jcm12165235

Информация об авторах

Первушина Екатерина Владимировна — канд. мед. наук, доцент каф. неврологии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9352-5783>

Кутлубаев Мансур Амирович — д-р мед. наук, доцент, зав. каф. неврологии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

Бикметова Аделина Эдуардовна — студентка лечебного факультета Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0009-0001-3147-0852>

Мурзакова Юлия Ильинична — студентка лечебного факультета Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0009-0005-4341-8321>

Менделевич Владимир Давыдович — д-р мед. наук, профессор, зав. каф. психиатрии и медицинской психологии Казанского государственного медицинского университета, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8476-6083>

Вклад авторов: Первушина Е.В. — проведение исследования, анализ данных, написание текста; Кутлубаев М.А. — создание концепции исследования, анализ данных, написание текста; Бикметова А.Э., Мурзакова Ю.И. — проведение исследования; Менделевич В.Д. — научное редактирование текста.

Information about the authors

Ekaterina V. Pervushina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9352-5783>

Mansur A. Kutlubaev — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head, Department of neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

Adelina E. Bikmetova — student, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0009-0001-3147-0852>

Yulia I. Murzakova — student, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0009-0005-4341-8321>

Vladimir D. Mendelevich — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of psychiatry and medical psychology, Bashkir State Medical University, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8476-6083>

Author contribution: Pervushina E.V. — conducting research, analyzing data, writing a text; Kutlubaev M.A. — creation of a research concept, analyzing data, writing a text; Bikmetova A.E., Murzakova Yu.I. — conducting research; Mendelevich V.D. — editing of the text.



Ассоциация полиморфных вариантов генов *COMT* и *MAO-B* с чувствительностью к дофаминергической терапии у пациентов с болезнью Паркинсона

Ю.И. Хабарова¹, А.А. Таппахов^{1,2}, Т.Е. Попова³, Н.Е. Максимова⁴, А.С. Асекритова^{2,4}, О.В. Татарина^{1,4}

¹Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Якутск, Россия;

²Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, Якутск, Россия;

³Медицинская клиника «Лотос», Якутск, Россия;

⁴Республиканская клиническая больница № 3, Якутск, Россия

Аннотация

Введение. Препараты леводопы и другие дофаминергические препараты остаются основой фармакотерапии болезни Паркинсона (БП). В метаболизме дофамина ключевую роль играют два фермента: катехол-О-метилтрансфераза и моноаминоксидаза типа В, которые кодируются генами *COMT* и *MAO-B* соответственно.

Целью настоящего исследования явилось изучение возможной взаимосвязи между выраженностью ответа на дофаминергическую терапию и носительством полиморфных вариантов генов *COMT* (rs4680) и *MAO-B* (rs1799836) у пациентов с БП.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 96 пациентов с БП 2–3-й стадии по модифицированной шкале Hoehn-Yahr. Большинство пациентов ($n = 64$; 66,7%) принимали препараты леводопы/карбидопы, 40,6% пациентов – комбинированную дофаминергическую терапию. Всем включённым в исследование пациентам проводили тест эффективности принимаемой дофаминергической терапии с расчётом разности двигательного дефицита, оценённого по 3-й части Унифицированной рейтинговой шкалы БП, в фазах наихудшего и наилучшего самочувствия (в %). Определение полиморфных вариантов генов *COMT* и *MAO-B* проведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Аллельный анализ показал, что носители аллеля G гена *COMT* (rs4680) лучше отвечают на дофаминергическую терапию, чем носители аллеля A ($43,78 \pm 18,15\%$ против $38,53 \pm 16,58\%$; $p = 0,038$). Среди мужчин мы не обнаружили значимых различий по чувствительности к дофаминергической терапии в зависимости от носительства полиморфных вариантов гена *MAO-B* (rs1799836), а женщины – носители генотипа CC характеризовались лучшим ответом на дофаминергическую терапию, чем гетерозиготы TC ($35,45 \pm 17,78\%$ против $55,16 \pm 11,22\%$; $p = 0,019$).

Заключение. Основываясь на полученных данных, можно предположить, что не только развитие лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций, но и чувствительность к дофаминергической терапии в целом у пациентов с БП может быть обусловлена носительством определённых полиморфных вариантов генов *COMT* и *MAO-B*.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; полиморфные варианты; леводопы; дофамин; *MAO-B*; *COMT*

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном письменном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (протокол № 51 от 17.12.2020).

Благодарность. Выражаем глубокую признательность фельдшеру-лаборанту лаборатории молекулярной генетики Центра предиктивной медицины и биоинформатики Республиканской клинической больницы № 3 (Якутск) Е.В. Темербаевой за непосредственное участие в исследовательской работе.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 677018, Россия, Якутск, ул. Кулаковского, д. 6. Якутский научный центр комплексных медицинских проблем. E-mail: september062007@mail.ru. Хабарова Ю.И.

Для цитирования: Хабарова Ю.И., Таппахов А.А., Попова Т.Е., Максимова Н.Е., Асекритова А.С., Татарина О.В. Ассоциация полиморфных вариантов генов *COMT* и *MAO-B* с чувствительностью к дофаминергической терапии у пациентов с болезнью Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(3):55–62.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1248>

EDN: <https://elibrary.ru/PBNTQH>

Поступила 13.12.2024 / Принята в печать 21.03.2025 / Опубликовано 30.09.2025

Association of *COMT* and *MAO-B* Gene Polymorphic Variants with Sensitivity to Dopaminergic Therapy in Patients with Parkinson's Disease

Yulia I. Khabarova¹, Alexey A. Tappakhov^{1,2}, Tatiana E. Popova³, Nadezhda E. Maksimova⁴, Aleksandra S. Asekritova^{2,4}, Olga V. Tatarinova^{1,4}

¹*Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia;*

²*M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;*

³*Lotus Medical Clinic, Yakutsk, Russia;*

⁴*Republican Clinical Hospital No. 3, Yakutsk, Russia*

Abstract

Introduction. Levodopa and other dopaminergic agents remain the cornerstone of pharmacotherapy for Parkinson's disease (PD). Two enzymes play key roles in dopamine metabolism: catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase type B, encoded by the *COMT* and *MAO-B* genes respectively.

This study aimed at analyzing potential association between dopaminergic therapy response and carrier status of *COMT* (rs4680) and *MAO-B* (rs1799836) polymorphisms in patients with PD.

Materials and methods. The study included 96 PD patients at stages 2–3 on the modified Hoehn and Yahr scale. Most patients ($n=64$; 66.7%) received levodopa/carbidopa, with 40.6% on combined dopaminergic therapy. All patients underwent assessment of dopaminergic therapy effectiveness using the difference in motor deficit (calculated from part III of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale) between the worst and best states (%). *COMT* and *MAO-B* polymorphisms were detected by real-time polymerase chain reaction.

Results. Allelic analysis demonstrated that carriers of the *COMT* gene rs4680 G allele responded better to dopaminergic therapy than A allele carriers ($p = 0.038$) ($43.78 \pm 18.15\%$ vs $38.53 \pm 16.58\%$; $p = 0.038$). Among men, we found no significant differences in therapy sensitivity related to *MAO-B* (rs1799836) variants, while female CC genotype carriers demonstrated better treatment response than TC heterozygotes ($35.45 \pm 17.78\%$ vs $55.16 \pm 11.22\%$; $p=0.019$).

Conclusion. Our data suggest that in patients with PD, not only drug-induced dyskinesias and motor fluctuations, but also overall sensitivity to dopaminergic therapy may be associated with specific *COMT* and *MAO-B* polymorphisms.

Keywords: Parkinson's disease; polymorphism; levodopa; dopamine; *MAO-B*; *COMT*

Ethical approval. The study was conducted with the voluntary informed written consent of the patients. The study protocol was approved by the Local committee on biomedical ethics of the Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems (protocol No. 51, December 17, 2020).

Acknowledgment. We express our deep gratitude to Ekaterina V. Temerbaeva, laboratory technician of the Molecular Genetics Laboratory at the Predictive Medicine and Bioinformatics Center of Republican Clinical Hospital No. 3 (Yakutsk), for her direct participation in the research work.

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 6 Kulakovskogo st., Yakutsk, Russia, 677018. Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems. E-mail: september062007@mail.ru. Khabarova Yu.I.

For citation: Khabarova Yu.I., Tappakhov A.A., Popova T.E., Maksimova N.E., Asekritova A.S., Tatarinova O.V. Association of *COMT* and *MAO-B* gene polymorphic variants with sensitivity to dopaminergic therapy in patients with Parkinson's disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(3):55–62.
DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1248>
EDN: <https://elibrary.ru/PBNTQH>

Received 13.12.2024 / Accepted 21.03.2025 / Published 30.09.2025

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее распространённых нейродегенеративных заболеваний, характеризуется прогрессирующим разрушением прежде всего дофаминергических нейронов в области чёрной субстанции головного мозга, что ведёт к резкому дефициту дофамина и появлению таких симптомов, как замедленность движений, мышечная ригидность и тремор покоя [1, 2]. С каждым годом растёт количество людей с БП, причём это объясняется не только постарением населения, по-видимому, играют роль определённые взаимодействия генетических, эпигенетических и экологических факторов, понимание которых требует дальнейшего изучения [3–5].

Основу фармакотерапии БП составляют препараты леводопы и другие дофаминергические препараты [6]. Леводопа, являясь предшественником дофамина и проникая через гематоэнцефалический барьер, превращается в дофамин и восполняет дефицит этого нейромедиатора. Другие препараты, такие как агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы моноаминоксидазы В (МАО-В) и препараты амантадина, непосредственно влияют на дофаминовые рецепторы либо усиливают/продлевают действие леводопы [7, 8].

Генетические особенности отдельно взятого пациента могут явиться одним из ведущих факторов, определяющих терапевтический ответ на дофаминергическую терапию. Дофамин метаболизируется двумя ферментами: катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ) и моноаминоксидазой типа В (МАО-В), которые кодируются генами *COMT* и *MAO-B*, расположенными на хромосомах 22q11.21 и Xp11.3 соответственно [9].

Полиморфный вариант *Val158Met* (rs4680) гена *COMT* значительно изменяет активность фермента. Аллель G, кодирующий валин, ассоциирован с более высокой активностью фермента КОМТ и, как следствие, более быстрым истощением запасов дофамина в синапсе; аллель A, кодирующий метионин, связан с медленной активностью КОМТ и более длительным сохранением дофамина в синапсе [10]. Полиморфный вариант *A644G* (rs1799836) гена *MAO-B* может изменять активность фермента МАО-В. Так, генотипы *TT* (AA), *TC* (AG), *CC* (GG) связаны с высокой, промежуточной и низкой активностью данного фермента соответственно [11].

Большинство исследований посвящены изучению ассоциаций полиморфных вариантов генов *COMT* и *MAO-B* с развитием лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций у пациентов с БП [12–16], но нет исследований, направленных на изучение выраженности ответа

на дофаминергическую терапию в зависимости от носительства полиморфных вариантов. Это обусловило выбор конкретных генов и полиморфных вариантов, включённых в настоящее исследование.

Цель исследования — изучение взаимосвязи между выраженностью ответа на дофаминергическую терапию и носительством полиморфных вариантов генов *COMT* (rs4680) и *MAO-B* (rs1799836) у пациентов с БП.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Центра нейродегенеративных заболеваний Клиники ЯНЦ КМП и включило 96 пациентов (43 мужчины и 53 женщины) с БП 2–3-й стадии по модифицированной шкале Hoehn–Yahr в период с января 2021 г. по декабрь 2022 г.

Критерии включения в исследование:

- клинически достоверный диагноз БП по критериям Международного общества изучения расстройств движения и БП (2013);
- постоянный приём препаратов леводопы или других противопаркинсонических препаратов как минимум в течение предшествующего года;
- возраст 18 лет и старше.

Критерии невключения:

- пациенты со вторичным паркинсонизмом или паркинсонизмом в рамках мультисистемных нейродегенераций;
- пациенты с тяжёлыми соматическими заболеваниями;
- пациенты, которые принимали холинолитики, антидементные препараты, антидепрессанты в течение предшествующих 6 мес;
- отказ от участия в исследовании.

Исследование проводилось при добровольном информированном письменном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биоэтической этике ЯНЦ КМП (протокол № 51 от 17.12.2020).

Средний возраст пациентов составил $66,58 \pm 9,37$ года (95% ДИ 64,68–68,48), средняя продолжительность болезни — $5,71 \pm 3,59$ года (95% ДИ 4,98–6,44). Большинство пациентов (66,7%) принимали препараты леводопы/карбидопы, медиана суточной дозы составила 500,0 [375,0; 750,0] мг. 40,6% пациентов принимали комбинированную дофаминергическую терапию. В табл. 1 приведена полная характеристика включённых в исследование пациентов.

Всем включённым в исследование пациентам проводили тест эффективности принимаемой дофаминергической

терапии. После получения согласия пациенту отменяли все принимаемые противопаркинсонические препараты до достижения наихудшего состояния (1-я фаза), по оценке самого пациента, во время которого изучали двигательные нарушения (3-я часть шкалы Унифицированной рейтинговой шкалы БП). Затем после приёма однократной дозы уже принимаемых дофаминергических препаратов и достижения наилучшего эффекта (2-я фаза) двигательные нарушения оценивали повторно. Мы принимали баллы в наихудшем состоянии как исходный уровень и рассчитывали их изменение (в %) в наилучшем состоянии после приёма дофаминергических препаратов.

Молекулярно-генетическое исследование проведено в лаборатории молекулярной генетики Центра предиктивной медицины и биоинформатики Республиканской клинической больницы № 3. Забор крови у пациентов производили из кубитальной вены в вакуумные пробирки «Improvacuter» («Guangzhou Improve Medical Instruments»), содержащие 0,5 М раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты. Выделение геномной ДНК осуществляли с помощью набора для выделения ДНК/РНК «Амплисенс РИБО-ПРЕП» (ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) согласно инструкции производителя. Выделенную ДНК хранили при -20°C . Полиморфные варианты генов *COMT* (rs4680) и *MAO-B* (rs1799836) определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на амплификаторе нуклеиновых кислот «CFX 96» («Bio-

Rad») с использованием коммерческих наборов реагентов (rs4680: «Синтол»; rs1799836: «ТестГен»). Для генотипирования полиморфного варианта rs4680 гена *COMT* использовали праймеры 5'-TCGTGGACGCCGTGATTCAGG-3' и 5'-AGGTCTGACAACGGGTCAGGC-3', для генотипирования полиморфного варианта rs1799836 гена *MAO-B* – праймеры 5'-GGAACCTCTTATACCACAGG3 и 5'-GACTGCCAGATTTTCATCCTC-3'. Для анализа результатов генотипирования применяли технологию аллельных дискриминаций TaqMan и флюоресцентных зондов.

Статистическую обработку полученных данных выполняли в программе «SPSS Statistics v. 25.0». Количественные данные проверяли на нормальность распределения с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. При нормальном распределении количественные данные представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) с расчётом 95% доверительного интервала (ДИ). При распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$). Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) применён для сравнения 3 групп независимых количественных переменных при нормальном распределении, при статистически значимом различии проводился апостериорный post-hoc-анализ. Для сравнения 2 групп независимых количественных переменных при нормальном распределении применяли t-критерий для независимых выборок.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов с БП

Параметр	Значение
Всего пациентов	96
Мужчины, n (%)	43 (44,8)
Средний возраст, лет	$66,58 \pm 9,37$
Средняя продолжительность болезни, лет	$5,71 \pm 3,59$
Форма болезни, n (%):	
смешанная	65 (67,7)
акинетико-ригидная	18 (18,8)
дрожательная	13 (13,5)
Приём препаратов леводопы/карбидопы, n (%)	64 (66,7)
Медиана [Q1; Q3] суточной дозы леводопы, мг	500,0 [375,0; 750,0]
Комбинированная дофаминергическая терапия, n (%)	39 (40,6)
Приём агонистов дофаминовых рецепторов, n (%)	45 (46,9)
Приём препаратов амантадина, n (%)	31 (32,3)
Медиана [Q1; Q3] эквивалентной суточной дозы леводопы, мг/сут	500,0 [300,0; 750,0]
Средний балл по Унифицированной рейтинговой шкале БП, 3-я часть:	
1-я фаза	$54,25 \pm 16,57$
2-я фаза	$32,53 \pm 15,69$
Средний балл по Монреальской шкале оценки когнитивных функций:	
1-я фаза	$19,6 \pm 4,97$
2-я фаза	$23,43 \pm 4,97$

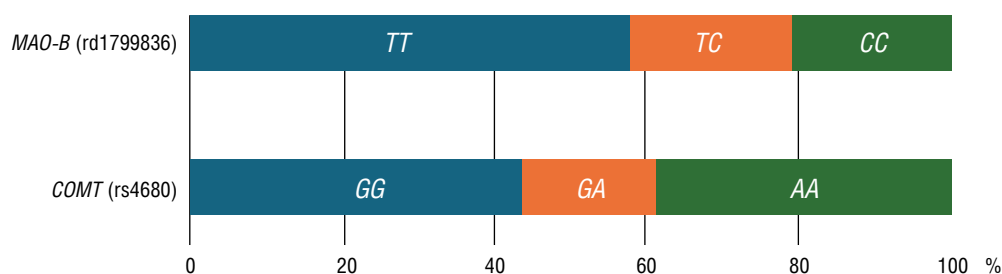


Рис. 1. Распределение частот генотипов в генах *MAO-B* и *COMT*.

Таблица 2. Ассоциация полиморфного варианта rs4680 гена *COMT* с ответом на дофаминергическую терапию

Генотип/аллель	n	Разница по 3-й части Унифицированной рейтинговой шкалы БП (%)		p
		M ± SD	95% ДИ	
GG	42	45,30 ± 17,80	39,77–50,87	0,12
GA	17	36,15 ± 18,90	26,39–45,91	
AA	37	39,07 ± 16,17	33,68–44,46	
G	101	43,78 ± 18,15	40,20–47,36	0,038
A	91	38,53 ± 16,58	35,07–41,97	

Качественные данные приведены в виде частот (%). Значимыми различия считали при $p \leq 0,05$.

Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. На рис. 1 представлено частотное распределение генотипов включённых в исследование полиморфных вариантов генов.

Результаты

В табл. 2 представлено сравнение разности двигательного дефицита пациентов с БП в двух фазах исследования в зависимости от носительства полиморфного варианта rs4680 гена *COMT*. Носители генотипа GG по сравнению с носителями генотипа AA характеризовались более выраженным снижением двигательного дефицита в ответ на проводимую противопаркинсоническую терапию, однако различия не были значимыми. Аллельный анализ показал, что носители аллеля G гена *COMT* (rs4680) лучше отвечают на дофаминергическую терапию, чем носители аллеля A ($p = 0,038$).

Поскольку ген *MAO-B* располагается на X-хромосоме, анализ проводили как в общей выборке, так и отдельно по гендерной принадлежности. В общей выборке мы не выявили статистически значимого различия в ответе на противопаркинсоническую терапию в зависимости от распределения генотипов, хотя меньшее снижение двигательного дефицита наблюдалось у гетерозигот ($p = 0,093$). Среди мужчин также не обнаружили статистически значимых различий в зависимости от носительства аллеля T или аллеля C ($p = 0,941$). У женщин однофакторный дисперсионный анализ выявил значимую ($p = 0,043$) разницу в динамике двигательного дефицита в зависимости от генотипов полиморфного варианта rs1799836.

Апостериорный тест показал, что разница обусловлена различиями в генотипах гетерозигот TC и гомозигот по мутантному аллелю CC ($35,45 \pm 17,78$ против $55,16 \pm 11,22$; $p = 0,019$). Следовательно, генотип CC у женщин ассоциировался с лучшим ответом на дофаминергическую терапию. В то же время аллельный анализ, проведённый как в общей группе, так и отдельно по гендерному признаку, значимых различий не выявил (табл. 3).

Обсуждение

Полиморфные варианты генов *COMT* и *MAO-B*, включённые в настоящее исследование, ранее неоднократно на разных популяциях изучались как с целью определения риска развития БП, так и для определения взаимосвязи с ответом на фармакотерапию болезни. В метаанализе, основанном на анализе 20 исследований «случай–контроль» и включением 2846 опытных образцов и 3508 контрольных образцов, было доказано, что генотип AA полиморфного варианта A644G гена *MAO-B* связан с повышенным риском БП по сравнению с генотипами AG + GG (OR = 1,32; 95% ДИ 1,18–1,47) [17]. Напротив, генотипы AG и GG были ассоциированы с более частым и более ранним развитием лекарственных дискинезий у пациентов с БП, что авторы объясняли низкой активностью фермента MAO-B и более высоким уровнем содержанием дофамина в синаптической щели [12, 18]. Изучалось также влияние гаплотипов гена *COMT* (rs6269:A>G; rs4633C>T; rs4818:C>G и rs4680:A>G) на дозу леводопы у пациентов с БП. В ходе исследования было установлено, что пациенты, имеющие гаплотип G_C_G_G, ассоциированный с высокой активностью фермента КОМТ, по сравнению с носителями других гаплотипов, принимают более высокие дозы леводопы ($604,2 \pm 261,9$ мг против $512,2 \pm 133,5$ мг, $p < 0,05$) [19]. Изучение влияния генов *MAO-B* и *COMT*

Таблица 3. Ассоциация полиморфного варианта rs1799836 гена *MAO-B* с ответом на дофаминергическую терапию

Генотип/аллель	n	Разница по 3-й части Унифицированной рейтинговой шкалы БП, %		p
		M ± SD	95% ДИ	
Общая выборка				
TT	56	42,02 ± 18,23	37,13–46,90	0,093
TC	20	35,27 ± 17,3	27,16–43,38	
CC	20	45,26 ± 15,29	38,10–52,42	
T	132	40,99 ± 18,13	37,87–44,12	0,724
C	60	41,93 ± 16,42	37,69–46,17	
Мужчины				
T	30	40,22 ± 17,74	35,71–44,74	0,941
C	13	39,93 ± 14,51	34,07–45,79	
Женщины				
TT	26	44,09 ± 19,05	36,39–51,78	0,043 $p_{TT,TC} = 0,1^*$ $p_{TT,CC} = 0,344^*$ $p_{TC,CC} = 0,019^*$
TC	20	35,45 ± 17,78	26,89–44,02	
CC	7	55,16 ± 11,22	44,78–65,53	
T	72	41,78 ± 18,86	37,32–46,24	0,604
C	34	43,82 ± 17,97	37,44–50,18	

Примечание. * Для апостериорного теста использован критерий Шеффе.

на развитие БП в якутской популяции только планируется, с акцентом на этническую принадлежность.

В исследовании мы оценили, может ли носительство определённых генотипов или аллелей полиморфных вариантов генов *COMT* и *MAO-B* влиять на чувствительность к дофаминергической терапии пациентов с БП. Под дофаминергической терапией мы подразумевали любую терапию, способную усилить дофаминергическую передачу. Это лечение препаратами леводопы, агонистами дофаминовых рецепторов, ингибиторами *MAO-B*, препаратами амантадина. Мы не включили в исследование пациентов, принимающих любые другие препараты, которые могут изменить ответ на проводимую противопаркинсоническую терапию как в сторону усиления, так и в сторону угнетения. По результатам нашего исследования, носители аллеля *G* полиморфного варианта rs4680 гена *COMT* отличались более выраженным снижением двигательного дефицита при приёме противопаркинсонических препаратов. Однако генотип *GG* и аллель *G* ассоциируются с высокой активностью фермента *COMT* и, следовательно, быстрым истощением запасов дофамина [15]. Наш вывод не вполне сходится с этими данными, вероятно, имеют место и другие механизмы, определяющие выраженность ответа.

По нашим данным, женщины – носители генотипа *CC* гена *MAO-B* (rs1799836) отличались лучшим ответом на проводимую противопаркинсоническую терапию. Генотип *CC* (в большинстве исследований обозначается как *GG*) связан с низкой активностью фермента *MAO-B* [17]. Следовательно, носители данного генотипа могут нуж-

даться в более низких дозах противопаркинсонических препаратов или иметь лучший ответ на эквивалентные дозы препаратов. В то же время T. Sampaio и соавт. установили, что мужчины – носители аллеля *G* гена *MAO-B* (rs1799836) имеют более высокий относительный шанс лечения, напротив, высокими дозами леводопы (> 600 мг/сут; $p = 0,04$); в то же время у женщин значимых различий по частоте носительства генотипов и аллелей данного полиморфизма и приёму различных доз леводопы не выявлено [12].

Наше исследование имеет ряд существенных ограничений, главное из которых – отсутствие разделения пациентов по группе принимаемых противопаркинсонических препаратов. Вероятно, носители различных генотипов будут по-разному реагировать на препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов и другие препараты. Несмотря на это, мы установили, что чувствительность к дофаминергической терапии зависит от полиморфных вариантов генов, продукты которых участвуют в метаболизме леводопы. Во-вторых, пациенты принимали противопаркинсонические препараты в различных дозах. В связи с этим было решено рассчитать разность в фазах исследования не в абсолютных числах (баллах), а в процентах. В ходе исследования мы не меняли дозы уже принимаемых препаратов. Мы временно отменяли принимаемые противопаркинсонические препараты на ночь, однако большинство пациентов к утру следующего дня не достигали наихудшего состояния, в связи с чем период отмены был пролонгирован. Третьим важным ограничением является малый объём выборки и отсутствие разделения пациентов по этнической принадлеж-

ности. Мы предполагаем, что представители различных этносов также будут иметь особенности в чувствительности к противопаркинсонической терапии.

Заключение

На основе полученных данных можно предположить, что не только развитие лекарственных дискине-

зий и моторных флуктуаций, но и чувствительность к дофаминергической терапии в целом у пациентов с БП может быть обусловлена носительством определённых полиморфных вариантов генов *COMT* и *MAO-B*. Безусловно, необходимы более масштабные исследования с разделением пациентов по принимаемым противопаркинсоническим препаратам и этнической принадлежности.

Список источников | References

1. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*. 2020;323(6):548–560. doi: 10.1001/jama.2019.22360
2. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2021;20(5):385–397. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00030-2
3. Deliz JR, Tanner CM, Gonzalez-Latapi P. Epidemiology of Parkinson's disease: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2024;24(6):163–179. doi: 10.1007/s11910-024-01339-w
4. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The incidence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2016;46(4):292–300. doi: 10.1159/000445751
5. Федотова Е.Ю., Абрамычева Н.Ю., Яковенко Е.В. и др. Эпигенетика нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся расстройствами движений. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона*. 2022;(2):215–218. Fedotova EYu, Abramychyeva NYu, Yakovenko EV, et al. Epigenetics of neurodegenerative diseases accompanied by movement disorders. *Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease*. 2022;(2):215–218. doi: 10.24412/2226-079X-2022-12471
6. Pringsheim T, Day GS, Smith DB, et al. Dopaminergic therapy for motor symptoms in early Parkinson disease Practice Guideline Summary: a report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2021;97(20):942–957. doi: 10.1212/WNL.00000000000012868
7. Левин О.С., Артемьев Д.В., Бриль Е.В., Кулуа Т.К. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению. *Практическая медицина*. 2017;(1):45–51. Levin OS, Artemyev DV, Bril EV, Kulua TK. Parkinson's disease: modern approaches to diagnosis and treatment. *Practical medicine*. 2017;(1):45–51.
8. DeMaagd G, Philip A. Part 2: introduction to the pharmacotherapy of Parkinson's disease, with a focus on the use of dopaminergic agents. *P T*. 2015;40(9):590–600.
9. Fatima TS, Fathima ST, Kandadai RM, et al. Association of catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms and haplotypes in the levodopa-induced adverse events in subjects with Parkinson's disease. *Indian J Clin Biochem*. 2023;38(2):262–274. doi: 10.1007/s12291-022-01046-8
10. Muellner J, Gharrad I, Habert MO, et al. Dopaminergic denervation severity depends on COMT Val158Met polymorphism in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(5):471–476. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.02.009
11. Löhle M, Mangone G, Hermann W, et al. Functional MAOB gene intron 13 polymorphism predicts dyskinesia in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2022;2022:5597503. doi: 10.1155/2022/5597503
12. Sampaio TF, dos Santos EUD, de Lima GDC, et al. MAO-B and COMT genetic variations associated with levodopa treatment response in patients with Parkinson's disease. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(7):920–926. doi: 10.1002/jcph.1096
13. Ахмадеева Г.Н., Хидиятова И.М., Насибуллин Т.Р. и др. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов дофаминергической системы (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, TH, COMT и MAO-B) с идиопатической болезнью Паркинсона. *Якутский медицинский журнал*. 2017;(3):5–9. Akhmadeeva GN, Hidayatova IM, Nasibullin TR, et al. A study of the association of polymorphic variants of the dopaminergic system genes (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, TH, CO and MAO-B) with idiopathic Parkinson's disease. *Yakut Medical Journal*. 2017;(3):5–9.
14. Ivanova SA, Alifirova VM, Pozhidaev IV, et al. Polymorphisms of catechol-O-methyl transferase (COMT) gene in vulnerability to levodopa-induced dyskinesia. *J Pharm Pharm Sci*. 2018;21(1):340–346. doi: 10.18433/jpps29903
15. Zhao C, Wang Y, Zhang B, et al. Genetic variations in catechol-O-methyltransferase gene are associated with levodopa response variability in Chinese patients with Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2020;10(1):9521. doi: 10.1038/s41598-020-65332-2
16. Xiao Q, Qian Y, Liu J, et al. Roles of functional catechol-O-methyltransferase genotypes in Chinese patients with Parkinson's disease. *Transl Neurodegener*. 2017;6:11. doi: 10.1186/s40035-017-0081-9
17. Liu Y, Wang Z, Zhang B. The relationship between monoamine oxidase B (MAOB) A644G polymorphism and Parkinson disease risk: a meta-analysis. *Ann Saudi Med*. 2014;34(1):12–17. doi: 10.5144/0256-4947.2014.12
18. Kakinuma S, Beppu M, Sawai S, et al. Monoamine oxidase B rs1799836 G allele polymorphism is a risk factor for early development of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *eNeurologicalSci*. 2020;19:100239. doi: 10.1016/j.ensci.2020.100239
19. Bialecka M, Kurzawski M, Kłodowska-Duda G, et al. The association of functional catechol-O-methyltransferase haplotypes with risk of Parkinson's disease, levodopa treatment response, and complications. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(9):815–821. doi: 10.1097/FPC.0b013e328306c2f2

Информация об авторах

Хабарова Юлия Ильинична — м. н. с., врач-невролог, зав. неврологическим отделением Центра нейродегенеративных заболеваний Клиники Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, Якутск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5674-4426>

Татпахов Алексей Алексеевич — канд. мед. наук, доцент каф. «Неврология и психиатрия» Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия; с. н. с. Центра нейродегенеративных заболеваний Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, Якутск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4159-500X>

Попова Татьяна Егоровна — д-р мед. наук, врач-невролог ООО «Медицинская клиника Лотос», Якутск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1062-1540>

Максимова Надежда Евгеньевна — биолог Центра предиктивной медицины и биоинформатики Республиканской клинической больницы № 3, Якутск, Россия, <https://orcid.org/0009-0003-9677-7526>

Асекритова Александра Степановна — канд. мед. наук, доцент каф. «Внутренние болезни и общеврачебная практика (семейная медицина)» Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия; зав. Центром предиктивной медицины и биоинформатики Республиканской клинической больницы № 3, Якутск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5378-2128>

Татаринова Ольга Викторовна — д-р мед. наук, главный врач Республиканской клинической больницы № 3, Якутск, Россия; с. н. с. Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, Якутск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5499-9524>

Вклад авторов: *Хабарова Ю.И.* — сбор и проведение исследования, разработка дизайна статьи, интерпретация данных, анализ данных, написание текста статьи; *Татпахов А.А.* — разработка концепции и дизайна статьи, координация разработки, редактирование и финальная корректура текста статьи, курирование научно-исследовательской работы, утверждение окончательного варианта текста; *Попова Т.Е.* — разработка проекта исследования, финальная корректировка текста, утверждение окончательного варианта текста; *Асекритова А.С.* — координация разработки исследования; *Максимова Н.Е.* — проведение молекулярно-генетического исследования; *Татаринова О.В.* — организация исследования. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Yuliya I. Khabarova — junior researcher, neurologist, Head, Neurological department, Center for neurodegenerative diseases, Clinic of the Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5674-4426>

Alexey A. Tappakhov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology and psychiatry, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia; senior researcher, Neurodegenerative disorders center, Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4159-500X>

Tatiana E. Popova — Dr. Sci. (Med.), neurologist, LLC "Lotus Medical Clinic", Yakutsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1062-1540>

Nadezhda E. Maksimova — biologist, Center for predictive medicine and bioinformatics, Republican Clinical Hospital No. 3, Yakutsk, Russia, <https://orcid.org/0009-0003-9677-7526>

Aleksandra S. Asekritova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of internal medicine and general practice (family medicine), M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia; Head, Center for predictive medicine and bioinformatics, Republican Clinical Hospital No. 3, Yakutsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5378-2128>

Olga V. Tatarinova — Dr. Sci. (Med.), Chief doctor, Republican Clinical Hospital No. 3, Yakutsk, Russia; senior researcher, Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5499-9524>

Contribution of the authors: *Khabarova Yu.I.* — data collection and research implementation, article design development, data interpretation and analysis, manuscript writing; *Tappakhov A.A.* — conceptualization and article design, coordination of development, manuscript editing and final revision, supervision of the research project, and approval of the final manuscript version; *Popova T.E.* — study design development, final text revision, and manuscript approval; *Asekritova A.S.* — coordination of the study; *Maksimova N.E.* — research implementation; *Tatarinova O.V.* — organization of the study. All authors made significant contributions to the study's conceptualization, execution, and manuscript preparation, and have read and approved the final version for publication.



Метаболические проявления болезни Паркинсона в клеточных моделях, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток

Н.А. Колотьева, Р.С. Мударисова, Н.А. Розанова, А.К. Бердников, С.В. Новикова, Ю.К. Комлева

Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия

Аннотация

Модели на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) являются частью инновационного подхода к изучению патогенеза наследственных форм болезни Паркинсона на молекулярном и клеточном уровнях. Возможность получения из ИПСК нейронов, астроцитов и микроглии, несущих мутации в гене SNCA, позволяет существенно продвинуть понимание ключевых метаболических нарушений, сопровождающих данную патологию. Каждый отдельный тип мутаций в гене SNCA (A53T, A30P, трипликации, дубликации и др.) по-разному влияет на функциональные и биохимические характеристики дифференцированных клеток. Эти различия затрагивают процессы синаптогенеза, внемитохондриального потребления кислорода и белкового обмена. Разнообразие эффектов делает актуальным выбор строго определённых линий ИПСК в зависимости от задач исследования. Целью обзора является изучение метаболических особенностей клеток головного мозга, полученных из ИПСК с генетической формой болезни Паркинсона, ассоциированной с мутациями в гене SNCA, а также потенциала использования ИПСК для разработки персонализированных моделей *in vitro* для понимания механизмов заболевания, что будет способствовать выявлению новых мишеней и усовершенствованию существующих технологий для диагностики и таргетной терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; ген SNCA; метаболическая пластичность; индуцированные плюрипотентные стволовые клетки; астроциты; нейроны; микроглия

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 24-25-00239 «Метаболизм, рецепция и транспорт лактата в астроцитах головного мозга при экспериментальной болезни Паркинсона».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Российский центр неврологии и нейронаук. E-mail: kolotyeva.n.a@neurology.ru. Колотьева Н.А.

Для цитирования: Колотьева Н.А., Мударисова Р.С., Розанова Н.А., Бердников А.К., Новикова С.В., Комлева Ю.К. Метаболические проявления болезни Паркинсона в клеточных моделях, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(3):63–72.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1386>

EDN: <https://elibrary.ru/RHVBWU>

Поступила 06.06.2025 / Принята в печать 13.08.2025 / Опубликовано 30.09.2025

Metabolic Manifestations of Parkinson's Disease in Cell Models Derived from Induced Pluripotent Stem Cells

Nataliya A. Kolotyeva, Regina S. Mudarisova, Natalia A. Rozanova, Arseniy K. Berdnikov, Svetlana V. Novikova, Yulia K. Komleva

Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia

Abstract

Induced pluripotent stem cell (iPSC)-based models represent an innovative approach to studying the pathogenesis of inherited Parkinson's disease (PD) at molecular and cellular levels. The ability to derive neurons, astrocytes, and microglia carrying SNCA gene mutations from iPSCs significantly advances our understanding of key metabolic disturbances in PD. Each specific type of SNCA gene mutation (A53T, A30P, triplications, duplications, etc.) exhibits individual effects on functional and biochemical characteristics of differentiated cells. These differences involve synaptogenesis,

extramitochondrial oxygen consumption, and protein metabolism. The diversity of effects makes critical the selection of strictly defined iPSC lines depending on research objectives. The aim of this review is to examine metabolic features of brain cells derived from iPSCs with inherited PD associated with SNCA mutations, as well as the potential of using iPSCs to develop personalized in vitro models for understanding disease mechanisms. This approach will facilitate identification of new therapeutic targets and refinement of existing technologies for diagnosis and targeted therapy.

Keywords: Parkinson's disease; SNCA gene; metabolic plasticity; induced pluripotent stem cells; astrocytes; neurons; microglia

Source of funding. The study was supported by the RSF grant No. 24-25-00239 "Metabolism, Reception, and Transport of Lactate in Brain Astrocytes in Experimental Parkinson's Disease".

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, Russia, 125367. Research Center of Neurology and Neurosciences. E-mail: kolotyeva.n.a@neurology.ru. Nataliya A. Kolotyeva

For citation: Kolotyeva N.A., Mudarisova R.S., Rozanova N.A., Berdnikov A.K., Novikova S.V., Komleva Yu.K. Metabolic manifestations of Parkinson's disease in cell models derived from induced pluripotent stem cells. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(3):63–72.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1386>

EDN: <https://elibrary.ru/RHVBWU>

Received 06.06.2025 / Accepted 13.08.2025 / Published 30.09.2025

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой сложное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся потерей дофаминергических нейронов в чёрной субстанции, что приводит к снижению уровня дофамина, разнообразным двигательным и немоторным симптомам. Заболевание характеризуется наличием агрегатов телец Леви, состоящих из aberrантного α -синуклеина. Несмотря на то что БП была впервые описана более 200 лет назад, наше понимание биологической основы заболевания остаётся фрагментарным и недостаточно глубоким. Существуют гипотезы, связывающие развитие БП с окислительным стрессом, митохондриальной дисфункцией, воспалительным процессом, нарушениями в системах белкового обмена и др. [1]. Однако ни одна из этих теорий не может в полной мере объяснить все аспекты заболевания, что подчёркивает необходимость комплексного подхода к его изучению.

В последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в диагностике и лечении нейродегенеративного расстройства, однако многие ключевые механизмы, лежащие в основе его развития, остаются неясными. Генетические исследования, приведшие к идентификации генов, ассоциированных с БП, включая *SNCA*, *PRKN*, *PINK1*, *GBA* и *LRRK2*, сыграли ключевую роль в раскрытии патогенеза БП [2]. Степень влияния факторов окружающей среды, изменения образа жизни, старения на проявление заболевания у носителей данных мутаций остаётся предметом активных исследований [3].

Современные исследования стремятся разработать модели, которые бы максимально точно отражали патофизиологические процессы, происходящие при БП: моделирование *in silico*, клеточные технологии *in vitro* (в том числе клетки человека), экспериментальные организмы *in vivo*, при этом каждая система имеет свои преимущества и недостатки [4]. Вскоре после революционного открытия,

что соматические клетки взрослого человека могут быть перепрограммированы в эмбриональное состояние посредством экспрессии определённого набора плюрипотентных транскрипционных факторов [5], моделирование заболеваний человека вышло на качественно новый уровень. Данная технология позволила использовать различные клетки пациента, включая фибробласты кожи, мононуклеарные клетки периферической крови, эпителиальные клетки, выделенные из мочи, для получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК). ИПСК представляют собой практически неограниченный источник человеческих клеток, сохраняющий индивидуальный генетический профиль донора, обладают способностью к направленной химической и/или транскрипционной дифференцировке в специфические типы клеток. Это открывает уникальные возможности для изучения молекулярных и клеточных механизмов патогенеза в условиях, максимально приближенных к физиологическим. В отличие от традиционных моделей, основанных на клеточных линиях, ИПСК сохраняют эндогенные механизмы, что делает их более репрезентативными для изучения сложных наследственных и молекулярных аспектов БП [6]. Кроме того, ИПСК и клетки, дифференцированные из них, являются ключевыми инструментами для моделирования биологических процессов, в клетках и тканях, которые трудно получить от живых доноров, в частности клетки нейроваскулярной единицы (НВЕ) головного мозга и гематоэнцефалического барьера.

В большинстве исследований БП преимущественное внимание уделяется использованию ИПСК, дифференцированных в нейроны дофаминергической природы, поскольку утрата именно этих клеток лежит в основе моторной симптоматики заболевания. Единичные работы посвящены изучению других типов клеток (астроциты, олигодендроциты, микроглия и др.).

Целью обзора является изучение метаболических особенностей клеток головного мозга, полученных из ИПСК

с генетической формой БП, ассоциированной с мутациями в гене *SNCA*, а также потенциала использования ИПСК для разработки персонализированных моделей *in vitro* для понимания механизмов заболевания, что будет способствовать выявлению новых мишеней и усовершенствованию существующих подходов для диагностики и таргетной терапии.

Современные клеточно-молекулярные гипотезы патогенеза болезни Паркинсона

Современная концепция патогенеза БП рассматривает её не как единое заболевание, а как совокупность патологических процессов, характеризующихся индивидуальным сочетанием генетических факторов, факторов окружающей среды и сопутствующих расстройств [1]. Вклад каждого процесса у пациентов различается в зависимости от их предрасположенности к развитию заболевания. Существует несколько клеточно-молекулярных гипотез, описывающих развитие БП, гипотеза о роли мутаций генов *SNCA*, *PRKN*, *PINK1*, *GBA* и *LRKK2*, ассоциированных с БП, как предрасполагающих факторов риска. Биаллельные мутации в генах *PRKN* и *PINK1* обладают полной пенетрантностью. Мутации в генах *GBA* и *LRKK2* могут повышать индивидуальный риск и не связаны с полной пенетрантностью. Независимо от генетической предрасположенности, важнейшими процессами, способствующими патогенезу БП, являются дисфункция митохондрий и накопление патологического α -синуклеина [7].

Теория митохондриального повреждения связана с многообразными клеточно-молекулярными механизмами и нарушением биоэнергетики. Митохондриальная дисфункция вызывает гибель нейронов чёрной субстанции, способствует окислительному стрессу, повреждению мембран, белков, ДНК, усилению митофагии, истощению ресурсов аутофагии. Повышенная продукция активных форм кислорода (АФК) нарушает работу лизосомальной и протеасомной систем, стимулирует агрегацию aberrантного α -синуклеина [8]. Повреждённые митохондрии высвобождают митохондриальную ДНК, усиливающую выработку провоспалительных цитокинов и активацию цитотоксичных Т-клеток, таким образом соединяя процессы нейродегенерации и нейровоспаления. Под воздействием патогенных стимулов (травма, инфекция, старение, фибриллы α -синуклеина, митохондриальная дисфункция) клетки глии (астроциты и микроглия) переходят из физиологического в реактивное состояние, секретируя провоспалительные цитокины, активируя систему комплемента. Хроническая активация приводит к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера, инфильтрации периферических иммунных клеток, что увеличивает локальную выработку медиаторов воспаления и усиливает окислительный стресс [9].

Гипотеза о роли патологического α -синуклеина в патогенезе БП основана на том, что aberrантные белковые структуры формируют токсичные фибриллярные комплексы — тельца Леви, способные распространяться между нейронами и вызывать их дегенерацию. Агрегация α -синуклеина может быть результатом избыточной продукции эндогенного α -синуклеина, в частности при

мутации *SNCA*, что может подавлять эффективные пути клиренса белка, который, в свою очередь, может быть нарушен из-за мутаций в гене *GBA*. Агрегаты α -синуклеина нарушают целостность мембран, повышают уровень внутриклеточного кальция, усиливая стресс. Снижается эффективность протеасомной деградации и лизосомального клиренса, происходит накопление окисленных и агрегированных белков, образование АФК, усугубление повреждения клетки [10–12]. Показано также, что шапероны, такие как GroEL, способствуют амилоидной трансформации α -синуклеина, что связывает микробиоту с патогенезом нейродегенеративных заболеваний [13].

Таким образом, точный механизм утраты дофаминергических нейронов при БП остаётся предметом активных исследований и обсуждений в научном сообществе. Существующие гипотезы (токсичности α -синуклеина, воспаления, митохондриальной дисфункции, генетической предрасположенности) описывают различные критические звенья в патогенезе деградации нейрональных клеток. Однако каждое из этих направлений подчёркивает сложность и многофакторность процесса, в котором взаимодействие между различными патофизиологическими механизмами создаёт взаимосвязанную сеть, способствующую прогрессированию заболевания.

Метаболическая пластичность клеток НВЕ головного мозга

Метаболическая пластичность клеток НВЕ головного мозга представляет собой способность различных клеточных компонентов адаптировать свои метаболические пути в ответ на изменение микроокружения и функциональные потребности. НВЕ является сложной многоклеточной структурой мозга, состоящей из нейронов, астроцитов, цереброваскулярных эндотелиоцитов, перicyтов, микроглии [14]. Известно, что 25% энергозатрат организма приходится на мозг. В клетках НВЕ непрерывно происходит активация гликолитических процессов, доминирующих в астроцитах, реактивной микроглии, зрелых олигодендрocyтах, а также окислительного фосфорилирования, преобладающего в зрелых нейронах, покоящейся микроглии, эндотелиальных клетках церебральных сосудов и клетках-предшественниках олигодендроглии [15].

Регуляция энергетического обмена и метаболических потребностей происходит за счёт межклеточных взаимодействий. Лактат является важным источником энергии для нейронов, синтезируется в астроцитах из глюкозы и переносится в нейроны посредством монокарбоксилатных транспортёров. После поступления в нейроны лактат окисляется в митохондриях, обеспечивая энергетические потребности клеток [16]. Зрелые нейроны в основном используют митохондриальный метаболизм для обеспечения синаптической активности, обладают способностью транспортировать митохондрии вдоль дендритов к перисинаптическим областям [17]. В активированных нейронах возрастает зависимость от лактата эндогенного нейронального и астроцитарного происхождения, который становится важным энергетическим субстратом, особенно при сложных когнитивных задачах [18]. Метаболизм глутамата строго регулируется через глутамат-

глутаминовый цикл с участием астроцитов. Глутамат и оксалоацетат регулируют митохондриальные процессы, влияя на образование АФК [19].

Астроциты синтезируют и используют жирные кислоты для поддержки нейронов и защиты своих митохондрий от окислительного стресса [20]. Астроциты обладают ферментами глутаминазы, способны синтезировать глутамин из глутамата и участвуют в цикле «глутамат–глутамин», важном для нейрональной активности [21], имеют высокую активность пентозофосфатного пути для выработки НАДФН и поддержания антиоксидантной защиты [22]. Кроме того, астроциты играют важную роль в регуляции местного кровообращения, обеспечивая быструю реакцию на потребности нейронов путём выделения вазоактивных метаболитов [23–25].

При стимуляции и поляризации микроглия переключается с митохондриального окислительного фосфорилирования на гликолиз, что связано с лактат-индуцированным лактированием гистонов и эпигенетическими изменениями, ассоциированными с провоспалительным фенотипом [26]. Микроглия активно метаболизирует жирные кислоты через бета-окисление, что важно для пластичности мозга и памяти [27]. При дефиците глюкозы микроглия использует глутаминазу для генерации метаболитов цикла трикарбоновых кислот и энергии, что поддерживает её метаболическую гибкость для миграции и патрулирования [28]. Провоспалительные факторы — интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли- α , продуцируемые активированной микроглией, переводят астроциты в активный фенотип, усиливая процесс воспаления. Тесное взаимодействие глиальных клеток в составе НВЕ способствует поддержанию иммунитета, поддерживая функции ЦНС [29, 30].

Метаболизм клеток НВЕ значительно зависит от локального микроокружения, активации различных типов клеток, что приводит к метаболическому перепрограммированию и изменению вклада отдельных метаболических путей в производство энергии и синтез биомолекул и играет ключевую роль в регуляции пластичности мозга [24]. Мутации, ассоциированные с БП, приводят к дисфункции энергетического обмена и митохондрий, снижая эффективность окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ. Кроме того, они нарушают межклеточные взаимодействия, транспорт метаболитов, экспрессию и функцию соответствующих переносчиков, что может сопровождаться сосудистыми изменениями и другими патофизиологическими процессами. Актуальным является изучение метаболических особенностей клеток НВЕ, полученных из ИПСК с мутацией в гене *SNCA*.

Метаболические характеристики клеток НВЕ, полученных из ИПСК с мутацией *SNCA*

Ген *SNCA* является первым идентифицированным геном, ассоциированным с семейной формой БП, кодирует белок α -синуклеин, который представляет собой один из ключевых маркеров заболевания [31, 32]. К патологическим вариантам *SNCA* относятся точечные мутации *A53T*, *A30P*, *E64K*, *H50Q*, *G51D* и *A53E*, а также структурные

варианты, такие как дупликация и трипликация гена [33]. Наличие мутаций или репликация *SNCA* приводят к конформационным изменениям белка α -синуклеина либо к повышенной экспрессии белка, что способствует развитию БП. Связь однонуклеотидной замены *A53T* в данном гене с БП была впервые обнаружена М.Н. Polymeropoulos и соавт. [32]. Далее были изучены другие замены (*A30P*, *E46K*, *G51D*, *A53E*) [34–36] и гены с 2 копиями *SNCA* [37, 38], 3 копиями *SNCA* [39] или 4 копиями *SNCA* [40]. Трипликация *SNCA* была впервые выявлена в 2003 г. в американской семье с наследственной формой БП [39]. Впоследствии были получены ИПСК с трипликацией *SNCA* и дифференцированные дофаминергические нейроны среднего мозга, которые воспроизводили фенотип накопления α -синуклеина [41]. Некоторые из описанных ниже метаболических изменений в клетках головного мозга, полученных из ИПСК с мутациями *SNCA*, непосредственно способствуют развитию нейродегенерации. В то же время ряд наблюдаемых эффектов может носить компенсаторный характер, отражая возможности клеток адаптироваться к стрессу и токсичному действию аберрантного белка и его агрегатов.

Морфофункциональные особенности клеток

В кортикальных нейронах, полученных из ИПСК с мутацией *SNCA A53T*, наблюдается значительное укорочение нейритов — длина их на 30% меньше по сравнению с контролем, что свидетельствует о сниженной способности к нормальному росту и развитию [42]. Данные морфологические изменения отражают нарушения внутриклеточного транспорта и организации цитоскелета, что подтверждается изменением экспрессии генов [43]. У дофаминергических нейронов, полученных из ИПСК с гетерозиготной дупликацией 2–7 экзонов гена *SNCA*, выявлена вакуолизация цитоплазмы, представленная аутофаголизосомами разной плотности, локализованными в перинуклеарной зоне и отростках. Внутри вакуолей обнаружены фрагменты митохондрий, в утолщениях аксонов — массивные аутофагические включения, нарушающие параллельный ход микротрубочек [44]. При индуцированном липополисахаридами стимулировании животных с трансплантированной ИПСК микроглией наблюдалось увеличение количества амёбидных клеток, в сравнении со здоровым контролем [45].

Транскриптомный анализ дофаминергических нейронов с мутацией *SNCA A53T* выявил повышение экспрессии генов, ответственных за модификацию гистонов и организацию хроматина, семейства ингибиторов дифференцировки *ID* (*ID1–ID4*), которые предположительно связаны с регуляцией дофаминергического сигналинга [43]. При трипликации *SNCA* наблюдается снижение экспрессии ключевых генов: δ -подобного гомолога 1 (*DLK1*); субъединицы 2 рецептора γ -аминомасляной кислоты типа В (*GABABR2*); белка, связанного с ядерным рецептором 1 (*NURR1*); G-белок-связанных калиевых каналов внутреннего выпрямления (*GIRK-2*); тирозингидроксилазы (*TH*), что указывает на нарушение дифференцировки клеток [46]. В кортикальных нейронах с мутацией *SNCA A53T* отмечается увеличение числа клеток с активированной каспазой 3/7, что свидетельствует об усилении апоптоза [42].

Молекулярный анализ выявил активацию сигнальных путей ERK1/2 и JNK, которые играют ключевую роль в регуляции клеточной гибели [42]. Таким образом, укорочение нейритов, вакуолизация цитоплазмы с дезорганизацией микротрубочек, повышение экспрессии каспаз-3/7 и ERK1/2-JNK сигналинга представляют собой прямые патологические сдвиги, ведущие к функциональной недостаточности нейронов и активации апоптотических каскадов. Провоспалительная реакция микроглии дополнительно потенцирует нейровоспаление и повреждение клеток. Образование аутофагосом служит компенсаторным механизмом удаления дефектных органелл и белков.

Одним из важных аспектов патологии является нарушение синаптогенеза. В нейронах с мутацией *SNCA A53T* выявлены значительные изменения в экспрессии генов, ответственных за пре- и постсинаптические процессы. В частности, наблюдается нарушенная регуляция пре-синаптических белков: синаптофизина 3 (*SYN3*), синаптического везикулярного белка 2C (*SV2C*), рафилина 3A (*RPH3A*), бета-белка, содержащего двойной C2-подобный домен (*DOC2B*). На постсинаптическом уровне снижена экспрессия белков *SLITRK1*, *SLITRK2*, *SLITRK4*, которые регулируют морфогенез дендритных шипиков и синаптическую пластичность; *DLG*-ассоциированного белка 2; *GRIN2D* и *GRIP2*, участвующих в возбуждающей синаптической передаче [47]. Это свидетельствует о нарушениях в формировании и созревании синапсов. Снижение транскрипции генов семейства кадгеринов (*CDH13* и *CDH15*) указывает на дефекты в межклеточной адгезии [47]. Показано значительное снижение экспрессии кальций-связывающих и кальций-ассоциированных белков (*RCN3*, *HPCA*, *CCBE1*, *CACNA2D4*, *CACNA1D*), важных для передачи сигнала и регуляции высвобождения нейромедиаторов, а также некоторых рецепторов и ионных каналов, непосредственно вовлечённых в синаптическую передачу. В частности, нарушение экспрессии *FABP7* и *ABLIM3* указывает на проблемы с аксональным направлением роста [47]. Одновременно пониженная транскрипция пре- и постсинаптических белков наряду с кадгеринами *CDH13/15* вызывает нарушение морфогенеза и зрелости синапсов, ухудшает межклеточную адгезию и правильное направление роста аксонов. Снижение экспрессии *GRIN2D* ограничивает кальций-зависимую эксайтотоксичность, однако, по-видимому, не компенсирует полностью функциональные дефициты.

Изменение белкового гомеостаза

В физиологических условиях α -синуклеин преимущественно локализован в пресинаптических терминалях и регулирует цикл синаптических везикул путём поддержания резервного пула, взаимодействуя с белками SNARE-комплекса (*VAMP2*, синтаксин, *SNAP-25*) и содействуя полному экзоцитозу нейромедиаторов. Дополнительно в дофаминергических нейронах он модулирует активность тирозингидроксилазы, контролируя синтез, хранение и метаболизм дофамина. Современные исследования подтверждают участие α -синуклеина в SNARE-зависимом высвобождении постсинаптических эндоканнабиноидов, расширяя представление о его функциях [48].

Дифференцированные нейроны с 3, 4 копиями гена *SNCA* и с мутацией *A53T* накапливают большее количество α -синуклеина [49–51]. Одновременно наблюдается снижение экспрессии гена *SNCG*, кодирующего γ -синуклеин, что может отражать компенсаторный механизм клеток на избыток α -синуклеина. Экспрессия гена β -синуклеина *SNCB* при этом остаётся стабильной. Известно, что β -синуклеин дикого типа оказывает защитное действие, подавляя агрегацию α -синуклеина [41]. В астроцитах с мутациями *SNCA (A30P, A53T, дупликация, трипликация)* также обнаруживается накопление α -синуклеина. Количество агрегатов α -синуклеина наиболее высоко в астроцитах с точечными мутациями *A30P* и *A53T*, трипликацией *SNCA*, при этом их концентрация ниже, чем в нейронах с трипликацией [52]. Эти данные коррелируют с клинической картиной, более раннее начало и выраженная тяжесть заболевания связаны с мутацией *A53T* и трипликацией *SNCA*, что ассоциировано с увеличением количества маркеров клеточной гибели в клетках [39].

Избыток α -синуклеина в нейронах с трипликацией *SNCA* вызывает выраженный стресс эндоплазматического ретикула (ЭПР), который запускает клеточную реакцию — отклик неструктурированных белков (*unfolded protein response, UPR*) в ответ на накопление развёрнутых или неправильно свёрнутых белков [53, 54]. Среди 3 основных сенсоров стресса в системе ответа на UPR — *PERK*, *ATF6* и *IRE1 α* — наиболее чувствительным к накоплению α -синуклеина является транскрипционный фактор *IRE1 α* . Его активация приводит к усиленному сплайсингу мРНК *XBP1*, образованию активной изоформы *XBP1(S)*, которая транслоцируется в ядро и повышает экспрессию генов, поддерживающих гомеостаз ЭПР, одновременно инициируя апоптоз через факторы *CHOP* и *BIM*. При этом наблюдается снижение уровня антиапоптотического белка *BCL-2* [53]. Однако в некоторых исследованиях отмечается недостаточная активация UPR при накоплении неправильно свёрнутых белков и фрагментация ЭПР в нейронах с трипликацией *SNCA*, что свидетельствует о дисфункции системы контроля качества белков [55]. При моделировании стресса ЭПР в нейронах с мутацией *SNCA* наблюдается активация экспрессии генов, ответственных за убиквитин-протеасомную деградацию (*UBB*, *UBC*, *RNF187*, *UCHL1*, *PSMC4*, *PSMB1*), связанных с ответом на стресс теплового шока (*DNAJC4*, *DNAJB9*, *HSPA5*, *PARK7*) и ЭПР-стресс (*PDIA4*, *DDIT3*). Одновременно отмечается снижение экспрессии генов, вовлечённых в синаптический везикулярный транспорт (*PCLO*, *RAB3B*, *RAB3C*, *ITSN1*), аксональный транспорт (*KIF2A*, *KIF1B*, *KIF3A*), что указывает на нарушение нейрональной коммуникации [43]. В нейронах с трипликацией *SNCA* снижается активность β -глюкоцереброзидазы (*GCase*), при этом незрелые формы фермента накапливаются в агрегатах, что ведёт к накоплению гликосфинголипидов и способствует нейродегенерации [55].

Таким образом, мутации гена *SNCA (A30P, A53T, трипликация)* ведут к накоплению агрегатов α -синуклеина, играющих критическую роль в патогенезе БП. Фибриллы α -синуклеина нарушают функционирование пресинаптической мембраны, блокируя SNARE-зависимый экзоцитоз, из-за чего высвобождение нейромедиаторов и трансмембранный транспорт становятся неполноценными. Агрега-

ты препятствуют клатрин-зависимому эндоцитозу, взаимодействуют с мембранными липидами, холестерином, дестабилизируя структуру и функции синаптической мембраны. Процесс агрегации детально описан в научной литературе, тогда как механизмы нарушения физиологических функций α -синуклеина при мутациях *SNCA* и то, каким образом это связано с развитием токсичности, изучены недостаточно. Мутация *A30P* снижает способность белка ассоциироваться с липидными везикулами по сравнению с белком дикого типа [56], уменьшая способность образования кластеров синаптических везикул и негативно влияя на нейротрансмиссию [57]. Мутация *A53T* напрямую влияет на скорость нуклеации белка, ускоряя агрегационные процессы [58, 59]. Кроме того, уровень α -синуклеина повышен вследствие стабилизации мутантных форм, а не гиперэкспрессии гена. Ключевую роль в развитии патологического процесса играет избыточная концентрация α -синуклеина при трипликации гена *SNCA*, однако вопрос о том, меняются ли функции отдельного α -синуклеина при этой мутации, остаётся открытым. Таким образом, избыточная внутриклеточная и внеклеточная аккумуляция α -синуклеина, его функциональные изменения и сопутствующие метаболические нарушения формируют комплекс патологических изменений, ведущих к блокаде экзоцитоза и инициации нейродегенеративных процессов. Клетки адаптируются в ответ на токсичное действие α -синуклеина, активируя UPR-путь IRE1 α -XBP1, однако эти защитные меры постепенно теряют эффективность, что ведёт к гибели нейронов.

Аутофагия

В дофаминергических нейронах с 4 копиями *SNCA* наблюдается накопление маркера аутофагосом LC3 [46]. α -Синуклеин снижает аутофагию, нарушая слияние аутофагосом с лизосомами, что приводит к снижению образования аутолизосом [60]. Нарушения метаболизма, ассоциированные с мутацией *SNCA*, сопровождаются дисфункцией регуляторных механизмов кальциевого гомеостаза [51]. Дисбаланс аутофагической активности и кальциевого гомеостаза способствует накоплению патологических агрегатов α -синуклеина и усиливает склонность к апоптотической гибели дофаминергических нейронов. Изменение активности аутофагии изначально выступает как компенсаторный механизм, направленный на удаление агрегатов α -синуклеина и повреждённых органелл. Однако при длительном накоплении аутофагических субстратов аутофагосомы утрачивают свою эффективность, превращаясь в нефункционирующие вакуоли, что переводит этот процесс из компенсаторного в патологический.

Энергетический обмен

В дофаминергических нейронах с мутацией *SNCA A53T* и трипликацией гена *SNCA* наблюдаются существенные изменения метаболического профиля, характеризующиеся снижением содержания лактата, N-ацетиласпартата, пантотеновой кислоты, холестерина, а также увеличением экспрессии сиртуина 1 (SIRT1). В ответ на окислительный стресс нейроны с данной мутацией несут изменённый профиль генов, связанных с гликолизом (*LDHA*, *ENO1*, *TPI1*, *ALDOA*), окислительным фосфорилированием (*NDUFA1*,

COX6A1) и биосинтезом холестерина (*SQLE*, *HMGCS1*, *MSMO1*) [43]. Метаболическая перестройка, сопровождаемая снижением уровней лактата, N-ацетиласпартата и холестерина, а также подавлением генов окислительного фосфорилирования, отражает патологическое нарушение гликолитического потока, функций митохондрий и метаболической активности нейронов. Одновременно возросший уровень SIRT1 и индукция гликолитических ферментов LDHA и ENO1 указывают на компенсаторную попытку переключиться на анаэробное получение АТФ, активируя митофагию и антиоксидантные пути.

В нейронах с мутацией *SNCA A53T* и с трипликацией *SNCA* выявляется значительное нарушение митохондриальной функции. Характерными признаками являются снижение базального дыхания, уменьшение продукции АТФ. Эти функциональные изменения сопровождаются морфологическими нарушениями митохондрий (округлая форма), выраженной фрагментацией, снижением мембранного потенциала, указывающим на ухудшение функционального состояния органелл [49]. Аналогичные нарушения выявлены в нейронах с 4 копиями гена *SNCA*, где дополнительно наблюдается функциональная перестройка АТФ-синтазы, работающей в обратном режиме для поддержания мембранного потенциала за счёт гидролиза АТФ, что сопровождается повышенной генерацией АФК, снижением уровня восстановленного глутатиона и указывает на усиление окислительного стресса [51]. Кроме того, показано, что повышенная продукция α -синуклеина при трипликации *SNCA* приводит к прямому взаимодействию олигомерных форм белка с комплексом АТФ-синтазы митохондрий, что вызывает снижение окислительно-восстановительного индекса НАДН, способствует энергетическому дисбалансу и усилению окислительного стресса [61]. В дифференцированных астроцитах с мутациями *SNCA* повышен уровень цитозольного кальция, причём в линиях с мутациями *A30P* и *A53T* кальций высвобождается с большей скоростью. У астроцитов с мутацией *A53T* дополнительно зарегистрировано снижение резервной дыхательной ёмкости, что свидетельствует о сниженной способности митохондрий адаптироваться к энергетическим нагрузкам [52].

Митохондриальные нарушения — хорошо описанное патологическое последствие мутаций гена *SNCA*. Снижение потребления кислорода и выработки АТФ демонстрирует, что аберрантный α -синуклеин препятствует эффективно протекающему окислительному фосфорилированию, создавая дефицит энергоснабжения. Фрагментированные деполяризованные митохондрии склонны к высвобождению АФК, проапоптотических молекул, угрожая выживанию клеток. Для предотвращения потери мембранного потенциала митохондрий клетка прибегает к гидролизу АТФ, увеличению уровня цитозольного кальция. Активация митофагии служит важным компенсаторным механизмом, предотвращающим накопление повреждённых митохондрий, и сдерживает продукцию АФК.

Окислительный стресс

Исследования показали, что трипликация *SNCA* вызывает повышение уровня мПНК α -синуклеина в дифференци-

рованных нейронах, сверхэкспрессию маркеров окислительного стресса и повышенную чувствительность к индуцированному H_2O_2 окислительному повреждению [62]. Эти изменения свидетельствуют о сниженной способности клеток справляться с избыточным образованием АФК, что, в свою очередь, приводит к нарушению митохондриальной функции и энергетического метаболизма. Кроме того, наблюдается значительное увеличение экспрессии ключевых генов, участвующих в ответе на окислительный стресс, таких как *HMOX2* (гемоксигеназа 2). Одновременно происходит активация экспрессии генов, кодирующих белки теплового шока (*DNAI1*, *HSPB1*), компонентов убиквитин-протеасомной системы деградации белков (*UCHL1*) [46, 62], что указывает на нарушение протеостаза в результате повышения нагрузки на систему деградации повреждённых или неправильно свёрнутых белков. Дифференцированная микроглия с мутацией *A53T* имеет повышенный уровень окислительного стресса, увеличение экспрессии гена *SLC11A1*, связанного с защитой от АФК при трансплантации животным *in vivo* [45]. Гиперпродукция АФК, повышенная чувствительность к окислительно-восстановительным агентам указывают на патологическую уязвимость клеток мозга с мутациями гена *SNCA*. Вероятно, увеличение экспрессии вышеперечисленных генов реализуется в качестве компенсаторной меры, направленной на усиление защитных механизмов в условиях окислительного стресса.

В таблице обобщены метаболические изменения, наблюдаемые в клетках НВЕ головного мозга, дифференцированных из ИПСК, несущих мутации, связанные с генетическими формами БП. Данные выявляют схожие и различные метаболические особенности при мутациях *SNCA*, что даёт представление о патофизиологических механизмах, лежащих в основе генетических форм БП.

Заключение

Единое мнение относительно точного понимания механизмов развития БП отсутствует. Несмотря на то что существуют различные гипотезы патогенеза БП — генетические факторы, накопление аберрантного α -синуклеина, воздействие митохондриальных токсинов, нейровоспаление, истинная причина БП остаётся неизвестной. Предполагается, что этиология БП носит мультифакториальный характер, что обусловлено вариативностью генетического фона, условиями окружающей среды, образа жизни и проявляется индивидуально, поэтому каждый пациент имеет уникальную форму заболевания.

Проанализировав большое количество исследований, мы выявили, что мутации в гене *SNCA* вызывают комплексные метаболические изменения в клетках мозга (нейронах, астроцитах, микроглии и др.), дифференцированных из ИПСК. Было показано повышение секреции и агрега-

Метаболические особенности нейронов и астроцитов, дифференцированных из ИПСК с мутациями *SNCA*
Metabolic features of neurons and astrocytes differentiated from iPSCs with *SNCA* mutations

Тип клеток	Мутация	Отличительные особенности	Общие проявления	Источники
Дофаминергические нейроны	<i>SNCA</i> (A53T)	• Короткие нейриты; • синаптические дефекты; • ↑ фосфорилированный α-синуклеин; • ↑ сиртуин 1; • ↓ лактат; • ↓ N-ацетиласпарагиновая кислота; • ↓ пантотеновая кислота; • ↓ холестерин	• Митохондриальная дисфункция; • дисфункция систем контроля качества белков (UPR/аутофагия); • повышенная базальная продукция АФК; • окислительный стресс; • нарушение кальциевого гомеостаза; • ↑ α-синуклеин	[42, 43, 47, 49, 50, 63]
	<i>SNCA</i> (triplication)	• Нарушение дифференцировки и созревания нейронов; • ↑ аутофагия; • ↓ активность β-глюкоцереброзидазы		[41, 46, 49, 50, 53, 55, 62, 63]
Корковые нейроны	<i>SNCA</i> (A53T)	• Нарушение трансляции белков; • ↑ никастрин; • ↑ нитрозативный стресс;		[53, 54, 64, 65]
	<i>SNCA</i> (triplication)	• редуктивный стресс; • аномальные уровни НАДН; • стресс ЭПР; • ↓ мембранный потенциал	• Митохондриальная дисфункция; • ↑ α-синуклеин	[53, 61]
Астроциты	<i>SNCA</i> (A53T)	• ↑ Количество пикнотических ядер; • ↓ скорость внеклеточного окисления; • ↓ внемитохондриальное потребление кислорода		[52]
	<i>SNCA</i> (A30P)	• ↓ Внемитохондриальное потребление кислорода	• Митохондриальная дисфункция; • ↑ α-синуклеин; • ↑ цитозольный кальций	[52]
	<i>SNCA</i> (triplication)	• ↑ Количество пикнотических ядер; • ↓ скорость внеклеточного окисления		[52]

ции патологического α -синуклеина, активация стресса ЭПР, ответ белков теплового шока и UPR, окислительный стресс, дисфункция митохондрий и лизосомальных ферментов, изменение липидного, белкового, углеводного обменов. Метаболические дефекты сопровождаются нарушениями дифференцировки, снижением роста нейритов и активацией апоптотических сигнальных путей. Полученные данные подчёркивают ключевую роль митохондриальной дисфункции, связанной с изменением активности митохондриальных генов, нарушений энергетического гомеостаза и межклеточного транспорта в патогенезе заболевания. Несмотря на наличие большого количества молекулярных паттернов, связанных с БП, наше понимание этиологии заболевания представляет собой лишь верхушку айсберга. Необходимость дальнейших исследований включает создание клеточных персонализированных моделей *in vitro*, в том числе органоидов, полученных из ИПСК, применение омиксных технологий, включая экспосому, позволяющих выявить различные

этиологические компоненты и возможные эпигенетические изменения на протяжении жизни. С точки зрения клинической практики и разработки эффективных терапевтических стратегий перспективным является усовершенствование персонализированного подхода, поиск таргетных мишеней, новых биомаркеров для ранней диагностики. Кроме того, модели, основанные на ИПСК, служат платформой для высокопроизводительного скрининга и доклинических исследований новых фармакологических препаратов, что способствует повышению прогностической ценности, снижению затрат и времени на разработку эффективных лекарственных средств. Таким образом, несмотря на значительный прогресс, требуется дальнейшая фундаментальная и клиническая работа для решения этих вопросов и успешного внедрения ИПСК для разработки персонализированных стратегий, способных в перспективе значительно повысить эффективность ранней диагностики, лечения, а также улучшить качество жизни пациентов.

Список источников | References

- Müller-Nedebock AC, Dekker MCJ, Farrer MJ, et al. Different pieces of the same puzzle: a multifaceted perspective on the complex biological basis of Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2023;9(1):110. doi: 10.1038/s41531-023-00535-8
- Cherian A, Divya KP. Genetics of Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg.* 2020;120(6):1297–1305. doi: 10.1007/s13760-020-01473-5
- Zanon A, Pramstaller PP, Hicks AA, Pichler I. Environmental and genetic variables influencing mitochondrial health and Parkinson's disease penetrance. *Parkinsons Dis.* 2018;2018:8684906. doi: 10.1155/2018/8684906
- Ferrari E, Cardinale A, Picconi B, Gardoni F. From cell lines to pluripotent stem cells for modelling Parkinson's Disease. *J Neurosci Methods.* 2020;340:108741. doi: 10.1016/j.jneumeth.2020.108741
- Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science.* 2007;318(5858):1917–1920. doi: 10.1126/science.1151526
- Huang Y, Tan S. Direct lineage conversion of astrocytes to induced neural stem cells or neurons. *Neurosci Bull.* 2015;31(3):357–367. doi: 10.1007/s12264-014-1517-1
- Pankratz N, Foroud T. Genetics of Parkinson disease. *Genet Med.* 2007;9(12):801–811. doi: 10.1097/gim.0b013e31815bf97c
- Henrich MT, Oertel WH, Surmeier DJ, Geibl FF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease – a key disease hallmark with therapeutic potential. *Mol Neurodegener.* 2023;18(1):83. doi: 10.1186/s13024-023-00676-7
- Белова О.В., Арефьева Т.И., Москвина С.Н. Иммуновоспалительные аспекты болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(2):110–119
- Belova OV, Arefeva TI, Moskvina SN. Immunological aspects of Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(2):110–119. doi: 10.17116/jnevro202012002110
- Kuo G, Kumbhar R, Blair W, et al. Emerging targets of α -synuclein spreading in α -synucleinopathies: a review of mechanistic pathways and interventions. *Mol Neurodegener.* 2025;20(1):10. doi: 10.1186/s13024-025-00797-1
- Pozdyshev DV, Leisi EV, Muronetz VI, et al. Cytotoxicity of α -synuclein amyloid fibrils generated with phage chaperonin OBP. *Biochem Biophys Res Commun.* 2025;742:151127. doi: 10.1016/j.bbrc.2024.151127
- Zohoorian-Abootorabi T, Meratan AA, Jafarkhani S, et al. Modulation of cytotoxic amyloid fibrillation and mitochondrial damage of α -synuclein by catechols mediated conformational changes. *Sci Rep.* 2023;13(1):5275. doi: 10.1038/s41598-023-32075-9
- Muronetz VI, Kudryavtseva SS, Leisi EV, et al. Regulation by different types of chaperones of amyloid transformation of proteins involved in the development of neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2747. doi: 10.3390/ijms23052747
- Salmina AB. Metabolic plasticity in developing and aging brain. *Neurochemical Journal.* 2023;17(3):325–337. doi: 10.1134/S1819712423030157
- Salmina AB, Gorina YV, Komleva YK, et al. Early life stress and metabolic plasticity of brain cells: impact on neurogenesis and angiogenesis. *Biomedicine.* 2021;9(9):1092. doi: 10.3390/biomedicine9091092
- Takahashi S. Metabolic compartmentalization between astroglia and neurons in physiological and pathophysiological conditions of the neurovascular unit. *Neuropathology.* 2020;40(2):121–137. doi: 10.1111/neup.12639
- Van Steenberghe V, Lavoie-Cardinal F, Kazwiny Y, et al. Nano-positioning and tubulin conformation contribute to axonal transport regulation of mitochondria along microtubules. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022;119(45):e2203499119. doi: 10.1073/pnas.2203499119
- Karagiannis A, Gallopini T, Lacroix A, et al. Lactate is an energy substrate for rodent cortical neurons and enhances their firing activity. *Elife.* 2021;10:e71424. doi: 10.7554/eLife.71424
- Selivanov VA, Zagubnaya OA, Nartsissov YR, Cascante M. Unveiling a key role of oxaloacetate-glutamate interaction in regulation of respiration and ROS generation in nonsynaptic brain mitochondria using a kinetic model. *PLoS One.* 2021;16(8):e0255164. doi: 10.1371/journal.pone.0255164
- Morant-Ferrando B, Jimenez-Blasco D, Alonso-Batan P, et al. Fatty acid oxidation organizes mitochondrial supercomplexes to sustain astrocytic ROS and cognition. *Nat Metab.* 2023;5(8):1290–1302. doi: 10.1038/s42255-023-00835-6
- Komatsuzaki S, Ediga RD, Okun JG, et al. Impairment of astrocytic glutaminolysis in glutaric aciduria type I. *J Inher Metab Dis.* 2018;41(1):91–99. doi: 10.1007/s10545-017-0096-5
- de Tredern E, Rabah Y, Pasquer L, et al. Glial glucose fuels the neuronal pentose phosphate pathway for long-term memory. *Cell Rep.* 2021;36(8):109620. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109620
- Mishra A, Gordon GR, MacVicar BA, Newman EA. Astrocyte regulation of cerebral blood flow in health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2024;16(4):a041354. doi: 10.1101/cshperspect.a041354
- Salmina AB, Kuvacheva NV, Morgun AV, et al. Glycolysis-mediated control of blood-brain barrier development and function. *Int J Biochem Cell Biol.* 2015;64:174–184. doi: 10.1016/j.biocel.2015.04.005
- Veys K, Fan Z, Ghobrial M, et al. Role of the GLUT1 glucose transporter in postnatal CNS angiogenesis and blood-brain barrier integrity. *Circ Res.* 2020;127(4):466–482. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316463
- Cheng J, Zhang R, Xu Z, et al. Early glycolytic reprogramming controls microglial inflammatory activation. *J Neuroinflammation.* 2021;18(1):129. doi: 10.1186/s12974-021-02187-y
- Bielanin JP, Sun D. Significance of microglial energy metabolism in maintaining brain homeostasis. *Transl Stroke Res.* 2023;14(4):435–437. doi: 10.1007/s12975-022-01069-6

28. Bernier LP, York EM, Kamyabi A, et al. Microglial metabolic flexibility supports immune surveillance of the brain parenchyma. *Nat Commun.* 2020;11(1):1559. doi: 10.1038/s41467-020-15267-z
29. Benarroch E. What are the roles of pericytes in the neurovascular unit and its disorders? *Neurology.* 2023;100(20):970–977. doi: 10.1212/WNL.00000000000020737
30. Liu LR, Liu JC, Bao JS, et al. Interaction of microglia and astrocytes in the neurovascular unit. *Front Immunol.* 2020;11:1024. doi: 10.3389/fimmu.2020.01024
31. Ioghien O, Chițoiu L, Gherghiceanu M, et al. CD36 – a novel molecular target in the neurovascular unit. *Eur J Neurosci.* 2021;53(8):2500–2510. doi: 10.1111/ejn.15147
32. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science.* 1997;276(5321):2045–2047. doi: 10.1126/science.276.5321.2045
33. Deas E, Cremades N, Angelova PR, et al. Alpha-Synuclein oligomers interact with metal ions to induce oxidative stress and neuronal death in Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal.* 2016;24(7):376–391. doi: 10.1089/ars.2015.6343
34. Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol.* 2004;55(2):164–173. doi: 10.1002/ana.10795
35. Lesage S, Anheim M, Letournel F, et al. G51D α -synuclein mutation causes a novel parkinsonian-pyramidal syndrome. *Ann Neurol.* 2013;73(4):459–471. doi: 10.1002/ana.23894
36. Pasanen P, Myllykangas L, Siitonen M, et al. Novel α -synuclein mutation A53E associated with atypical multiple system atrophy and Parkinson's disease-type pathology. *Neurobiol Aging.* 2014;35(9):2180.e1–5. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.024
37. Ibáñez P, Bonnet AM, Débarges B, et al. Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet.* 2004;364(9440):1169–1171. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17104-3
38. Mouroux V, Douay X, Lincoln S, et al. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet.* 2004;364(9440):1167–1169. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17103-1
39. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al. Alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science.* 2003;302(5646):841. doi: 10.1126/science.1090278
40. Ferese R, Modugno N, Campopiano R, et al. Four copies of SNCA responsible for autosomal dominant Parkinson's disease in two Italian siblings. *Parkinsons Dis.* 2015;2015:546462. doi: 10.1155/2015/546462
41. Devine MJ, Rytten M, Vodicka P, et al. Parkinson's disease induced pluripotent stem cells with triplication of the α -synuclein locus. *Nat Commun.* 2011;2:440. doi: 10.1038/ncomms1453
42. Suzuki H, Egawa N, Imamura K, et al. Mutant α -synuclein causes death of human cortical neurons via ERK1/2 and JNK activation. *Mol Brain.* 2024;17(1):14. doi: 10.1186/s13041-024-01086-6
43. Fernandes HJR, Patikas N, Foskolou S, et al. Single-cell transcriptomics of Parkinson's disease human in vitro models reveals dopamine neuron-specific stress responses. *Cell Rep.* 2020;33(2):108263. doi: 10.1016/j.celrep.2020
44. Vetchinova AS, Kapkaeva MR, Ivanov MV, et al. Mitochondrial dysfunction in dopaminergic neurons derived from patients with LRRK2- and SNCA-associated genetic forms of Parkinson's disease. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(10):8395–8411. doi: 10.3390/cimb45100529
45. Krzisch M, Yuan B, Chen W, et al. The A53T mutation in α -synuclein enhances proinflammatory activation in human microglia upon inflammatory stimulus. *Biol Psychiatry.* 2025;97(7):730–742. doi: 10.1016/j.biopsych.2024.07.011
46. Oliveira LM, Falomir-Lockhart LJ, Botelho MG, et al. Elevated α -synuclein caused by SNCA gene triplication impairs neuronal differentiation and maturation in Parkinson's patient-derived induced pluripotent stem cells. *Cell Death Dis.* 2015;6(11):e1994. doi: 10.1038/cddis.2015.318
47. Kouroupi G, Taoufik E, Vlachos IS, et al. Defective synaptic connectivity and axonal neuropathology in a human iPSC-based model of familial Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(18):E3679–E3688. doi: 10.1073/pnas.1617259114
48. Nordengen K, Morland C. From Synaptic physiology to synaptic pathology: the enigma of α -Synuclein. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):986. doi: 10.3390/ijms25020986
49. Zambon F, Cherubini M, Fernandes HJR, et al. Cellular α -synuclein pathology is associated with bioenergetic dysfunction in Parkinson's iPSC-derived dopamine neurons. *Hum Mol Genet.* 2019;28(12):2001–2013. doi: 10.1093/hmg/ddz038
50. Diao X, Wang F, Becerra-Calixto A, et al. Induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic neurons from familial Parkinson's disease patients display α -synuclein pathology and abnormal mitochondrial morphology. *Cells.* 2021;10(9):2402. doi: 10.3390/cells10092402
51. Iannielli A, Luoni M, Giannelli SG, et al. Modeling native and seeded Synuclein aggregation and related cellular dysfunctions in dopaminergic neurons derived by a new set of isogenic iPSC lines with SNCA multiplications. *Cell Death Dis.* 2022;13(10):881. doi: 10.1038/s41419-022-05330-6
52. Barbuti PA, Antony PMA, Novak G, et al. iPSC-derived midbrain astrocytes from Parkinson's disease patients carrying pathogenic SNCA mutations exhibit alpha-synuclein aggregation, mitochondrial fragmentation and excess calcium release: preprint. 2020. doi: 10.1101/2020.04.27.053470
53. Heman-Ackah SM, Manzano R, Hoozemans JJM, et al. Alpha-synuclein induces the unfolded protein response in Parkinson's disease SNCA triplication iPSC-derived neurons. *Hum Mol Genet.* 2017;26(22):4441–4450. doi: 10.1093/hmg/ddx331
54. Chung CY, Khurana V, Auluck PK, et al. Identification and rescue of α -synuclein toxicity in Parkinson patient-derived neurons. *Science.* 2013;342(6161):983–987. doi: 10.1126/science.1245296
55. Stojkowska I, Wani WY, Zunke F, et al. Rescue of α -synuclein aggregation in Parkinson's patient neurons by synergistic enhancement of ER proteostasis and protein trafficking. *Neuron.* 2022;110(3):436–451.e11. doi: 10.1016/j.neuron.2021.10.032
56. Zigoneanu IG, Yang YJ, Krois AS, et al. Interaction of α -synuclein with vesicles that mimic mitochondrial membranes. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1818(3):512–519. doi: 10.1016/j.bbame.2011.11.024
57. Diao J, Burré J, Vivona S, et al. Native α -synuclein induces clustering of synaptic-vesicle mimics via binding to phospholipids and synaptobrevin-2/VAMP2. *Elife.* 2013;2:e00592. doi: 10.7554/eLife.00592
58. Li W, Lesuisse C, Xu Y, et al. Stabilization of alpha-synuclein protein with aging and familial parkinson's disease-linked A53T mutation. *J Neurosci.* 2004;24(33):7400–7409. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1370-04.2004
59. Ohgita T, Namba N, Kono H, et al. Mechanisms of enhanced aggregation and fibril formation of Parkinson's disease-related variants of α -synuclein. *Sci Rep.* 2022;12(1):6770. doi: 10.1038/s41598-022-10789-6
60. Tang Q, Gao P, Arzberger T, et al. Alpha-synuclein defects autophagy by impairing SNAP29-mediated autophagosome-lysosome fusion. *Cell Death Dis.* 2021;12(10):854. doi: 10.1038/s41419-021-04138-0
61. Ludtmann MHR, Angelova PR, Horrocks MH, et al. α -Synuclein oligomers interact with ATP synthase and open the permeability transition pore in Parkinson's disease. *Nat Commun.* 2018;9(1):2293. doi: 10.1038/s41467-018-04422-2
62. Byers B, Cord B, Nguyen HN, et al. SNCA triplication Parkinson's patient's iPSC-derived DA neurons accumulate α -synuclein and are susceptible to oxidative stress. *PLoS One.* 2011;6(11):e26159. doi: 10.1371/journal.pone.0026159
63. Little D, Luft C, Mosaku O, et al. A single cell high content assay detects mitochondrial dysfunction in iPSC-derived neurons with mutations in SNCA. *Sci Rep.* 2018;8(1):9033. doi: 10.1038/s41598-018-27058-0
64. Dettmer U, Newman AJ, Soldner F, et al. Parkinson-causing α -synuclein missense mutations shift native tetramers to monomers as a mechanism for disease initiation. *Nat Commun.* 2015;6:7314. doi: 10.1038/ncomms8314
65. Khurana V, Peng J, Chung CY, et al. Genome-scale networks link neurodegenerative disease genes to α -synuclein through specific molecular pathways. *Cell Syst.* 2017;4(2):157–170.e14. doi: 10.1016/j.cels.2016.12.011

Информация об авторах

Колотьева Наталья Александровна — д-р мед. наук, доцент, зав. лаб. экспериментальной и трансляционной нейробиологии Института мозга Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7853-6222>

Мударисова Регина Салаватовна — аспирант, лаборант-исследователь лаб. экспериментальной и трансляционной нейробиологии Института мозга Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0008-8522-309X>

Розанова Наталья Александровна — аспирант, н. с. лаб. нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9619-4679>

Бердников Арсений Константинович — аспирант, лаборант-исследователь лаб. нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0007-4195-2533>

Новикова Светлана Викторовна — аспирант, н. с. лаб. нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0008-3905-1928>

Комлева Юлия Константиновна — д-р мед. наук, доцент, с. н. с. лаб. нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5742-8356>

Вклад авторов: *Колотьева Н.А.* — концепция, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *Мударисова Р.С., Бердников А.К.* — поиск и анализ литературы, написание текста, оформление рисунка и таблицы; *Розанова Н.А., Новикова С.В.* — поиск и анализ литературы, написание текста; *Комлева Ю.К.* — концепция, редактирование рукописи.

Information about the authors

Nataliya A. Kolotyeva — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Laboratory of experimental and translational neurochemistry, Brain Institute, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7853-6222>

Regina S. Mudarisova — laboratory assistant, Laboratory of experimental and translational neurochemistry, Brain Institute, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0008-8522-309X>

Natalia A. Rozanova — researcher, Laboratory of experimental and translational neurochemistry, Brain Institute, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9619-4679>

Arseniy K. Berdnikov — laboratory assistant, Laboratory of experimental and translational neurochemistry, Brain Institute, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0007-4195-2533>

Svetlana V. Novikova — researcher, Laboratory of experimental and translational neurochemistry, Brain Institute, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0008-3905-1928>

Yulia K. Komleva — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, senior researcher, Laboratory of experimental and translational neurochemistry, Brain Institute, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5742-8356>

Authors' contribution: *Kolotyeva N.A.* — concept, manuscript editing, approval of the final version of the article for publication; *Mudarisova R.S., Berdnikov A.K.* — literature search and analysis, text writing, figure and table design; *Rozanova N.A., Novikova S.V.* — literature search and analysis, text writing; *Komleva Yu.K.* — concept, manuscript editing.



Современные подходы к ведению рассеянного склероза во время беременности

В.А. Малько, Е.А. Садовничук, Г.Н. Бисага

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В статье представлен обзор данных литературы о влиянии рассеянного склероза (РС) на фертильность и течение беременности, об особенностях приёма препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), и грудного вскармливания. Результаты демонстрируют, что у женщин с РС показатели фертильности не отличаются от общей популяции, а частота осложнённой беременности, включая мертворождения, врождённые пороки и спонтанные аборт, не превышает популяционные показатели. Установлено снижение активности РС в III триместре беременности, однако в первые 3 мес после родов риск обострений возрастает на 50%, что требует своевременного возобновления терапии. Ведение беременности у женщин с РС должно включать междисциплинарное сотрудничество невролога и акушера-гинеколога, индивидуальную корректировку терапии и повышение осведомлённости пациенток о безопасных тактиках лечения. Некоторые ПИТРС могут безопасно использоваться в период беременности и лактации, при этом важно учитывать соотношение риска и пользы. Женщины с РС могут успешно планировать и вынашивать беременность без значимого влияния на её исход. Разработка индивидуальных стратегий ведения таких пациенток позволит минимизировать риски и повысить качество их жизни.

Ключевые слова: рассеянный склероз; беременность; фертильность; грудное вскармливание; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

Источник финансирования. Выполнено при поддержке НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. НМИЦ им. В.А. Алмазова.
E-mail: malko_va@almazovcentre.ru. Малько В.А.

Для цитирования: Малько В.А., Садовничук Е.А., Бисага Г.Н. Современные подходы к ведению рассеянного склероза во время беременности. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(3):73–84.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1378>

EDN: <https://elibrary.ru/HQMCDW>

Поступила 27.05.2025 / Принята в печать 28.07.2025 / Опубликовано 30.09.2025

Current Approaches to Multiple Sclerosis Management in Pregnancy

Valeriya A. Malko, Ekaterina A. Sadovnichuk, Gennady N. Bisaga

V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Abstract

This article reviews literature data on the impact of multiple sclerosis (MS) on fertility and pregnancy outcomes, the specifics of using disease-modifying therapies (DMTs), and breastfeeding practices. The results demonstrate that fertility rates in women with MS do not differ from the general population, and the frequency of pregnancy complications, including stillbirths, congenital malformations, and spontaneous abortions, does not exceed population-level rates. A reduction in MS activity is observed during the third trimester of pregnancy; however, the risk of relapses increases by 50% within the first three months postpartum, necessitating timely resumption of therapy. Pregnancy management in women with MS should involve interdisciplinary collaboration between neurologists and obstetricians and gynecologists, personalized therapy adjustments, and patient education about safe treatment strategies. Certain DMTs can be safely used during pregnancy and lactation, though careful benefit-risk assessment remains crucial. Women with MS can successfully plan and carry pregnancies to term without significant untoward effects on outcomes. Developing personalized management strategies for these patients will help minimize risks and improve their quality of life.

Keywords: multiple sclerosis; pregnancy; fertility; breastfeeding; DMTs

Source of funding. Supported by the V.A. Almazov National Medical Research Centre.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 2 Akkuratov St., Saint Petersburg, Russia, 197341. V.A. Almazov National Medical Research Centre.
E-mail: malko_va@almazovcentre.ru. Valeriya A. Malko

For citation: Malko V.A., Sadovnichuk E.A., Bisaga G.N. Current approaches to multiple sclerosis management in pregnancy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(3):73–84.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1378>

EDN: <https://elibrary.ru/HQMCDW>

Received 27.05.2025 / Accepted 28.07.2025 / Published 30.09.2025

Введение

Общая заболеваемость рассеянным склерозом (РС) составляет около 2,3 млн человек во всём мире [1]. В России РС выявляется с частотой 15–55 на 100 тыс. населения. Заболевание чаще дебютирует в возрасте 20–50 лет. У женщин РС встречается в 2,5–3,0 раза чаще, чем у мужчин, таким образом большую часть пациентов с РС составляют женщины репродуктивного возраста, поэтому важным вопросом является изучение влияния РС на фертильность, течение беременности и грудное вскармливание (ГВ) [1–4].

Среди пациенток с РС показатели рождаемости ниже, чем у здоровых женщин, что, вероятно, связано не с влиянием заболевания на репродуктивную систему, а с психоэмоциональным и физическим состоянием пациенток, а также страхом перед беременностью и родами на фоне хронического заболевания [5]. Женщины с РС опасаются беременности как из-за риска обострений заболевания, так и из-за возможного влияния терапии на плод, что требует повышения информированности пациенток о существующей безопасной тактике планирования и ведения беременности [6]. На сегодняшний день ведение беременных пациенток с РС является совместной задачей невролога и гинеколога, и за последние десятилетия многие устоявшиеся представления претерпели изменения. Это обусловлено тем, что более детально изучен патогенез РС, проведено много исследований, касающихся течения беременности и родов у пациенток с РС, существенно расширены возможности терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС) [7].

Для правильного ведения пациенток с РС следует понимать возможное влияние заболевания на прегравидарную подготовку, беременность и послеродовой период. Установлено отсутствие негативного влияния РС на фертильность, беременность и ГВ при условии правильной подготовки и ведения беременности [3, 8]. Течение РС в сравнении со здоровой популяцией не увеличивает вероятность мертворождения, врождённых пороков развития, малого балла по шкале Апгар, спонтанных аборт, внематочной беременности [9–11]. Также РС не является фактором риска развития таких осложнений, как преэклампсия, послеродовое кровотечение или хориоамнионит [9, 12]. Кроме того, РС не влияет на уровни антимюллерова гормона, фолликулостимулирующего гормона и размеры яичников, хотя уровень эстрогена и количество антральных фолликулов при РС несколько меньше, а уровень лютеинизирующего гормона — выше в сравнении со здоровой популяцией [6].

Влияние беременности, родов и грудного вскармливания на течение рассеянного склероза

Беременность является протективным фактором развития обострений у женщин с РС: среднегодовая частота обострений РС и его активность во время беременности постепенно снижаются к III триместру, что может быть связано с увеличением концентрации гормонов (17-бета-эстрадиола, прогестерона, пролактина, тестостерона), которые стимулируют продукцию противовоспалительных медиаторов (интерлейкин-10) и угнетают секрецию провоспалительных (интерлейкин-6 и -17), а также с продукцией плацентой и плодом цитокинов, уменьшающих активность иммунного ответа T1-типа [8, 12–15]. Во время беременности вырабатывается ряд факторов, стимулирующих восстановление миелиновых оболочек: преимплантационный фактор, циркулирующий в организме матери, стимулирует процессы ремиелинизации, аллопрегнанолон (метаболит прогестина) усиливает влияние гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), тем самым воздействуя на ГАМК-рецепторы олигодендроцитов и стимулируя регенерацию миелина [14]. Беременность не влияет и на отсроченные прогнозы накопления инвалидизации при РС [6, 14]. Однако физиологическая иммуносупрессия во время беременности не всегда компенсирует прекращение защитного действия ПИТРС при их отмене с целью снижения потенциальных рисков для плода, в связи с чем во время беременности на фоне отмены ПИТРС активность РС иногда может повышаться [13].

Важно учитывать, что активность РС закономерно значительно повышается в первые 3 мес после родов, а затем постепенно снижается в течение года [2, 4, 8, 14, 16]. К факторам риска обострений в послеродовом периоде относят высокую активность РС до родов, обострения в течение беременности, отмену ПИТРС 2-й линии до или во время беременности, позднее восстановление приёма ПИТРС после родов [17, 18]. Напротив, раннее возобновление терапии ПИТРС снижает риски обострений после беременности [13, 16].

Результаты ретроспективных исследований с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) во время беременности и в послеродовом периоде продемонстрировали увеличение количества очагов в T1- и T2-режимах во время беременности без увеличения степени атрофии серого вещества [14]. Данные о накоплении очагами контраста оказались противоречивы: в некоторых исследованиях показано отсутствие влияния беременности на количество контрастируемых очагов, а в других на-

блюдалось увеличение числа очагов, накапливающих гадолиний, в послеродовом периоде [6, 14]. Изучали также уровни лёгких цепей нейрофиламентов в качестве маркера активности и нейродегенерации при РС. У пациенток без приёма ПИТРС после беременности отмечено временное повышение уровня нейрофиламентов, а в случае приёма натализумаба (до и во время беременности) уровень нейрофиламентов был ниже, чем без ПИТРС [6].

Проведён анализ возможной защитной роли ГВ в отношении развития обострений заболевания в послеродовом периоде: в ряде исследований описывается отсутствие воздействия ГВ на течение РС, другие авторы отмечают снижение риска и частоты обострений на фоне ГВ [4–6, 8, 16–19].

Планирование и ведение беременности у пациенток с рассеянным склерозом

Планирование беременности — важный этап взаимодействия пациента, невролога и гинеколога, на котором медицинским специалистам необходимо донести до пациента, что нет препятствий к беременности при РС с учётом правильной её подготовки и ведения. Поэтому ещё на этапе подбора терапии РС важно уточнить у пациентки: планирует ли она беременность, если да,

то через какое время от начала терапии, были ли у неё беременности и роды, планирует ли она ГВ [12] (табл. 1).

Для пациенток с РС, не планирующих беременность, важно использовать эффективную контрацепцию для предотвращения незапланированной беременности [6, 14]. Использование обратимых длительно действующих средств контрацепции (внутриматочная спираль), необратимых постоянно действующих (перевязка маточных труб), а также барьерных методов приемлемо, безопасно и эффективно при РС [5, 6]. Длительно действующие и постоянные методы контрацепции могут быть методами выбора для пациенток, находящихся на терапии препаратами с доказанным тератогенным эффектом [5]. Мнения в отношении применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) у пациенток с РС различаются [19]. С одной стороны, более ранние исследования показывают, что применение КОК может негативно влиять на течение РС в связи с изменением иммунного статуса женщины на фоне гормональной стимуляции, также они могут повышать риск развития РС на 40%, способствовать развитию более тяжёлого его течения [14, 15]. С другой стороны, рядом авторов показано, что нет связи между применением КОК и течением РС, даже отмечают возможный нейропротективный эффект, связанный с изменением гормональной актив-

Таблица 1. Практическая схема по тактике ведения беременных с РС (на основе [17])

До беременности	Во время беременности	После родов
1. Необходимо регулярное проведение консультаций (не реже 1 раза в год), на которых обсуждается: - какую форму контрацепции следует использовать? - может ли женщина физически забеременеть и как следует скорректировать лечение? - если она не может забеременеть, следует ли ей использовать вспомогательные репродуктивные технологии? 2. Во время подготовки к беременности следует принимать витамин D и фолиевую кислоту в соответствии с общепринятыми рекомендациями	1. Женщинам с незапланированной беременностью необходимо скорректировать схему ПИТРС и провести ультразвуковое исследование. Интерферон бета и глатирамера ацетат можно продолжать принимать, остальные препараты следует прекратить как можно скорее: натализумаб во время беременности при высоких рисках обострений можно применять до 34-й недели беременности. Пациенты, принимающие терифлуномид, должны использовать схему ускоренной элиминации до тех пор, пока концентрация препарата в плазме не станет ниже 0,02 г/л. 2. Необходимо придерживаться здорового питания, принимать витамин D и фолиевую кислоту. 3. Большинство инактивированных вакцин можно использовать во время беременности, в то время как живые вакцины применять не рекомендуется. 4. Обострение можно купировать высокими дозами метилпреднизолона (но не дексаметазона), плазмаферезом. Метилпреднизолоном можно купировать обострения, начиная со II триместра беременности, в I триместре — лишь в случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает риски развития аномалий для плода. 5. Необходимо обращать внимание на инфекции мочевыводящих путей, тромбоэмболии, гипотироксинемия, перинатальную депрессию и другие осложнения. 6. Не существует противопоказаний, связанных с РС, к выбору способа родоразрешения и анестезии. Выбор должен основываться в первую очередь на акушерских показаниях. 7. Необходимость проведения МРТ должна оцениваться в каждом конкретном случае. Рекомендуется стандартный протокол с напряжённостью магнитного поля 1,5 Тл, контрастные вещества на основе гадолиния не рекомендуются	1. Необходимо учитывать желание женщины кормить грудью. Интерферон бета и глатирамера ацетат можно продолжать принимать во время ГВ, натализумаб и окрелизумаб могут приниматься в некоторых случаях. Другие ПИТРС не рекомендуются. 2. Женщинам с повышенным риском послеродовых обострений следует рекомендовать отложить или отказаться от ГВ и немедленно возобновить приём высокоэффективных ПИТРС. 3. Вероятность обострений увеличивается в послеродовом периоде. Метилпреднизолон и плазмаферез можно использовать для купирования обострений во время ГВ. Кормление грудью разрешается через 4–12 ч после внутривенного введения метилпреднизолона по решению лечащего врача. Медикаментозная профилактика обострений не проводится. 4. Ограничений по применению МРТ в послеродовом периоде нет. Рекомендуется выполнить МРТ головного мозга в течение 2–3 мес после родов, контрастные вещества на основе гадолиния не рекомендуются во время ГВ

ности на фоне приёма КОК [15, 19]. Использование КОК не увеличивает риски конверсии клинически изолированного синдрома в РС [5]. Согласно метаанализу М. Ghajarzadeh и соавт., приём КОК не оказывает ни положительного, ни негативного эффекта на течение РС [15]. Прогестиновые контрацептивы имеют возможный протективный эффект [14, 15]. Также есть исследования, по данным которых пациентки, принимавшие КОК, имели меньший балл по шкале EDSS и меньшую среднегодовую скорость [2]. На сегодняшний день нет окончательных представлений о влиянии средств экстренной гормональной контрацепции на течение РС, что ещё раз подчёркивает важность выбора адекватного метода постоянной контрацепции [6]. Выбор контрацепции должен проводиться с учётом индивидуальных особенностей пациентки, в том числе лекарственной совместимости, потенциальных противопоказаний и обратимости контрацепции [6]. Межгравидарная контрацепция снижает риски искусственного прерывания беременности, которое влечёт за собой возможные обострения РС и прогрессию вследствие гормонального стресса [6].

При консультации пациенток с РС, планирующих беременность, важно учитывать, что они могут опасаться возможных обострений и прогрессии РС, тяжести ухода за ребёнком на фоне своего заболевания [6]. Пациенткам, планирующим беременность, особенно важно при прегравидарной подготовке добиться стойкой ремиссии РС, осуществить коррекцию терапии ПИТРС, оптимизировать схемы приёма витаминов и микроэлементов (фолиевая кислота, витамин D) [8, 12]. Согласно данным R. Alroughani и соавт., женщины, находящиеся на терапии ПИТРС как минимум за 2 года до наступления беременности, имели меньшие риски обострений как во время беременности, так и в послеродовом периоде [20]. Ремиссия в течение года, предшествующего беременности, связана с отсутствием обострений РС в послеродовом периоде [6]. Во время планирования беременности у пациентки стоит уточнить принимаемые препараты, которые используются для симптоматического лечения РС или других хронических заболеваний, особенно при терапии депрессивных состояний, болевого синдрома, тревоги, так как они могут влиять как на эффективность гормональной контрацепции, так и на состояние плода [5, 12].

Некоторые препараты (в частности, циклофосфамид), используемые для терапии РС, могут снижать овариальный резерв и влиять на женскую фертильность [14]. Поэтому пациентам с РС, не планирующим беременность в ближайшее время, возможно рекомендовать консервацию яйцеклеток или спермы партнёра перед началом лечения при терапии препаратами, влияющими на фертильность [8]. Использование ПИТРС, влияющих на фертильность, и средний возраст дебюта РС могут предусматривать необходимость использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [8]. Необходимость гормональной стимуляции созревания яйцеклетки при ВРТ может повлечь увеличение частоты обострений и числа активных очагов на МРТ [6, 8, 21]. Установлено, что среднегодовая частота обострений может увеличиваться после применения ВРТ на фоне приёма агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), которые активируют образование аутореактивных CD4⁺-Т-лимфоцитов,

ведут к повышению уровня эстрогена и, как следствие, к увеличению провоспалительных факторов [5, 14]. Однако однозначного решения в отношении связи риска обострений РС и ВРТ нет. Считается, что протоколы ВРТ с применением антагонистов ГнРГ могут быть более безопасными в отношении течения РС [6, 19]. В случае необходимости использования ВРТ рекомендуется достигать стабильной клинической и рентгенологической ремиссии не менее 12 мес перед началом ВРТ и во время ВРТ продолжать приём ПИТРС для уменьшения риска обострений. При планировании беременности с использованием ВРТ необходимо проинформировать пациентку о потенциально неблагоприятном влиянии гормональной стимуляции [14].

Метод родоразрешения пациенток с РС определяется общими акушерскими показаниями, однако акушеры-гинекологи могут необоснованно выбирать кесарево сечение в связи с излишней настороженностью [13, 14, 22]. Родоразрешение путём кесарева сечения может определяться неврологической симптоматикой, повышающей риск развития вторичной слабости родовой деятельности: тяжёлым нижним парапарезом, слабостью мышц брюшного пресса или нарушением функций тазовых органов [22–25]. Установлено, что эпидуральная анестезия во время родов не несёт негативных последствий для течения РС: нет данных об увеличении числа обострений или влиянии на инвалидизацию пациентов [6, 12, 13]. Пациентки с РС могут иметь сенсорный дефицит, который не позволяет им распознать начало родовой деятельности, поэтому их следует обучить другим симптомам, указывающим на начало родов [14].

Применение МРТ во время беременности

Пациентам с РС во время беременности не рекомендуется рутинно выполнять МРТ, однако при наличии жизненных показаний исследование может быть выполнено на любом сроке. Допустимо использование аппаратов МРТ напряжённостью менее 3 Тл [5, 11, 14, 25]. Контрастные вещества с гадолинием не рекомендуется использовать из-за их способности преодолевать трансплацентарный барьер, накапливаться в головном мозге плода и вызывать внутриутробную гибель плода, аномалии развития, поэтому использование контраста с гадолинием ограничено случаями, когда польза явно превышает риски [5, 12, 14, 25].

Обзор препаратов и тактика применения ПИТРС во время беременности

Трудности в назначении и продолжении терапии РС у беременных возникают из-за необходимости отмены части препаратов по причине их тератогенности [5, 13]. Отмена ПИТРС увеличивает риск активности РС как во время беременности, так и после родов [3, 13, 14]. В настоящее время количество пациенток, остающихся на терапии ПИТРС во время беременности, снижается вдвое во время I триместра и в 6 раз во время II и III триместров беременности в сравнении с периодом до беременности [26]. По данным исследований, за последние годы мнение о безопасности ПИТРС значительно изме-

нилось: пролонгирование терапии ПИТРС и раннее восстановление приёма ПИТРС после родов рекомендуется всем пациенткам с РС, т. к. это способствует стабилизации заболевания, снижению риска обострений во время беременности и в послеродовом периоде [4, 5, 7, 16].

Согласно ретроспективному анализу М. Моссia и соавт., описывающему данные за 2018–2020 гг. популяции пациенток с РС, проживающих на территории Италии, продолжение приёма ПИТРС во время беременности (глатирамера ацетат, интерферон бета и натализумаб) было ассоциировано с меньшим весом ребёнка при рождении, при этом терапия ПИТРС не влияла на продолжительность беременности, необходимость кесарева сечения, врождённые пороки развития, длину и окружность головы ребёнка [3]. Данные были получены в сравнении с группой, прекратившей приём ПИТРС после зачатия. Воздействие препаратов на плод может быть связано с их способностью проникать через гематоплацентарный барьер: малые молекулы, преимущественно пероральной формы приёма, легче проникают через барьер, в отличие от больших молекул, которые задерживаются из-за размеров [5].

Интерферон бета и глатирамера ацетат

Для пациенток с РС с высоким риском обострений, планирующих беременность, безопасным считается использование ПИТРС 1-й линии, таких как интерферон бета и глатирамера ацетат, что связано с большой величиной молекул и меньшей способностью их проникновения через гематоплацентарный барьер [14]. Интерферон бета и глатирамера ацетат являются одними из первых ПИТРС, снижающих число обострений и отдаляющих инвалидизацию пациентов с РС [27]. Согласно исследованию М. Моссia и соавт., не было зарегистрировано ни одного случая рождения детей с пороками развития у пациенток, принимавших во время беременности глатирамера ацетат и интерферон бета [3]. Использование интерферона бета не сопряжено с негативными исходами беременности независимо от периода его применения [7, 27]. Однако использование интерферона бета и глатирамера ацетата в некоторых случаях может быть неэффективно для контроля заболевания, что требует перехода на 2-ю линию ПИТРС, для которых сегодня нет окончательного мнения о безопасности на период беременности [28].

Натализумаб

Натализумаб — моноклональное антитело, способное уменьшать число и размеры активных очагов в головном мозге, а также снижать частоту обострений [27]. Натализумаб способен проникать через гематоплацентарный барьер, однако его использование допускается, если терапевтический эффект потенциально превышает риски [12, 14]. Длительная терапия натализумабом до беременности значительно улучшает контроль РС и снижает частоту и вероятность обострений во время беременности и после родов [28]. У пациенток, отказавшихся от приёма натализумаба после наступления беременности, наблюдается более высокий риск обострений РС и инвалидизации как во время беременности, так и в послеродовом периоде [4, 5,

12, 29]. Поэтому не следует отменять натализумаб до беременности или в I триместре, учитывая повышенный риск тяжёлых обострений на фоне отмены препарата у беременных (риск тяжёлой инвалидности может быть около 10%), вместо этого следует продолжать приём препарата с увеличенным интервалом (6–8 нед) до III триместра (30–34 нед беременности) с ранним возобновлением приёма после родов, что снижает риск обострений [4–6, 12, 30]. Использование натализумаба во II и III триместрах беременности ассоциировано с меньшим весом ребёнка при рождении, а также развитием анемии и тромбоцитопении у плода, но не несёт риски тяжёлых пороков развития или самопроизвольного аборта [3, 5, 12, 28, 30].

Финголимод

Финголимод — первый препарат для перорального приёма и терапии ремиттирующего РС, эффективно снижающий частоту обострений [27]. Финголимод в исследованиях на животных показал способность вызывать гибель плода и значимые врождённые аномалии [27]. В исследовании М. Моссia и соавт. у 9,1% пациенток, принимавших финголимод в период беременности, рождались дети с пороками развития [3]. При приёме финголимода важно использовать эффективные средства контрацепции, необходимо отменить финголимод за 2 мес до планируемой беременности, при этом есть риск увеличения количества обострений РС на фоне его отмены, а также риск тяжёлой инвалидизации (6%) [4, 5, 12, 27]. Связь отмены финголимода с повышенным риском обострений требует планирования беременности с возможным переходом на альтернативную терапию, безопасную для плода, способную контролировать РС: можно использовать в качестве «терапевтического мостика» ПИТРС 1-й линии либо натализумаб на период отмены финголимода и до наступления беременности [31–33]. Поскольку препарат относится к ряду средств с повышенным риском синдрома отмены, необходимо раннее возобновление его терапии в послеродовом периоде.

Сипонимод

Отсутствует достаточное количество исследований о безопасности и исходах приёма сипонимода во время беременности [5]. Сипонимод противопоказан к приёму во время беременности и должен быть отменён минимум за 10 дней [4–6, 8].

Диметилфумарат

Данные об использовании диметилфумарата в период беременности ограничены: возможно токсическое воздействие на репродуктивную систему, вследствие чего рекомендовано прекратить приём при наступлении беременности, при этом соблюдать период вымывания не требуется [6–8, 14, 27]. Использование во время беременности допустимо только в случае, если польза превышает риски.

Терифлуномид

Применение терифлуномида имеет доказанный тератогенный эффект, он повышает риск самопроизвольного

аборта на 21–22% [5, 6, 12, 27]. Терифлуноид противопоказан во время беременности, перед планируемой беременностью препарат следует «отмывать» до тех пор, пока его концентрация в плазме крови не станет ниже 0,02 мг/л [4, 7, 12, 27]. При этом важно проинформировать пациентку о необходимости контрацепции на период «вымывания» для избежания риска нежелательной беременности [12]. Терифлуноид обнаруживается в семенной жидкости у мужчин, в связи с этим мужчины также должны соблюдать меры контрацепции в период лечения и «вымывания» препарата. Кроме того, мужчин необходимо предупредить о риске снижения фертильности во время приёма [34].

Алемтузумаб

Риск приёма алемтузумаба по отношению к плоду продолжает изучаться, но нельзя исключать, что использование алемтузумаба позднее чем за 4 мес до беременности может вызывать повышение риска спонтанного аборта и неонатального тиреотоксикоза вследствие трансплацентарного переноса антитиреоидных антител [5, 12, 25, 27, 35]. Согласно исследованиям, наиболее частым исходом беременности на фоне приёма алемтузумаба является нормальная беременность, тем не менее нет достоверных данных о безопасности препарата [3, 7, 14, 36]. У женщин с РС при приёме алемтузумаба не отмечен повышенный риск гипертонии, эклампсии и преэклампсии, родовых кровотечений по сравнению со здоровыми женщинами, однако отмечается повышенный риск аутоиммунных поражений щитовидной железы, инфекционных заболеваний [14, 27, 35]. Функция щитовидной железы должна контролироваться в период использования препарата и при планировании беременности. По инструкции препарат необходимо отменить за 4 месяца и более до наступления беременности [3, 4, 6, 14, 27].

Кладрибин

Безопасность приёма кладрибина во время беременности обсуждается: ряд исследований показывает, что большинство детей от беременности на фоне терапии кладрибином рождаются без тяжёлых пороков развития, тем не менее есть данные исследований на животных, результаты которых говорят о возможном токсическом влиянии препарата на репродуктивную систему [3, 5, 6, 14, 37]. Кладрибин рекомендуется отменить за 6–12 мес до планируемой беременности [3–5, 8, 25].

Митоксантрон

Митоксантрон токсичен, его недопустимо использовать во время беременности, поэтому перед началом терапии важно убедиться в том, что пациентка не беременна и не планирует беременность, а также назначить адекватную контрацепцию, а отмена препарата рекомендуется минимум за 4–6 мес до беременности [7, 25, 27, 38].

Анти-CD20 моноклональные антитела

Безопасность окрелизумаба в период беременности обсуждается. Применение препарата в период беремен-

ности может приводить к токсическому влиянию на репродуктивную систему [14, 27, 35]. Окрелизумаб следует отменить за 6–12 мес до беременности [4–6, 12, 35, 39].

Ритуксимаб во время беременности потенциально опасен для плода: существует риск преждевременных родов и пороков развития [27, 35]. Ритуксимаб необходимо отменить за 6–12 мес до беременности [35].

Использование ритуксимаба и окрелизумаба в период беременности может привести к истощению В-лимфоцитов плода с постепенным восстановлением в течение 6 мес [5, 12]. Этот факт важно учитывать при использовании живых вакцин у новорождённых: время вакцинации должно определяться индивидуально в зависимости от уровня В-лимфоцитов [5].

В ограниченных исследованиях офатумумаб не показал токсического влияния на плод, тем не менее он способен проникать через трансплацентарный барьер и вызывать уменьшение числа В-лимфоцитов у плода [5, 35]. Офатумумаб противопоказан во время беременности; поскольку данные о его безопасности ограничены, отменить препарат следует за 6 мес до беременности [5, 8, 12, 27, 35].

Препараты, влияющие на CD20⁺-В-лимфоциты (окрелизумаб, ритуксимаб и офатумумаб), могут быть препаратами выбора для ведения пациенток в послеродовом периоде как наиболее эффективные и безопасные в период повышенного риска обострений [6]. Также они могут применяться в качестве промежуточной терапии незадолго до или сразу после родов для пациенток, отказавшихся от натализумаба или финголимода по индивидуальным показаниям, для уменьшения риска обострений [5, 12, 37].

Терапия обострений

Обострения РС во время беременности рекомендуется лечить короткими курсами метилпреднизолона, так как, в отличие от дексаметазона, он метаболизируется в организме матери до прохождения гематоплацентарного барьера [14, 28]. Приём дексаметазона может быть связан с меньшим весом и длиной плода при рождении [5, 14]. В случае слабого ответа на глюкокортикостероиды рекомендуется использовать плазмаферез [5, 14].

Терапия в период грудного вскармливания

Важным фактором выбора терапии РС в послеродовом периоде является желание женщины проводить ГВ. Все ПИТРС, кроме интерферона бета, не считаются абсолютно безопасными для ребёнка на период ГВ [4, 8, 12, 14]. Этот фактор ставит вопрос об отказе от ГВ при необходимости раннего восстановления терапии РС другими препаратами. Хотя отмечается способность интерферона проникать в грудное молоко в небольших концентрациях, нет доказанной связи с его влиянием на рост и развитие ребёнка [27].

Глатирамера ацетат допустимо использовать во время ГВ, но необходимо оценивать необходимость его применения с учётом пользы для матери и способности препарата в небольших концентрациях проникать в груд-

ное молоко, хотя при этом нет данных о его негативном влиянии на ребёнка [4, 8, 12, 27].

Натализумаб в небольших концентрациях обнаруживается в грудном молоке, однако отдалённых последствий для здоровья ребёнка также не обнаружено [12, 27]. Тем не менее Европейское агентство лекарственных средств рекомендует отказаться от использования натализумаба в период ГВ [8, 12]. Вопрос использования натализумаба в период ГВ должен решаться на основании индивидуальных показаний с оценкой рисков и пользы [8, 14].

ГВ на фоне приёма кладрибина может быть восстановлено через неделю после приёма последней дозы [8].

При терапии алемтузумабом ГВ необходимо прекратить на период прохождения курса лечения, а затем на 4 мес после последнего приёма [8, 14].

По последним данным, препараты, влияющие на CD20⁺-лимфоциты, могут быть безопасными во время ГВ при условии регулярного контроля состояния ребёнка неонатологом или педиатром [8]. Хотя отмечается возможный токсический эффект ритуксимаба при ГВ, нет данных о негативном влиянии на ребёнка при применении окрелизумаба на ГВ [27]. После введения окрелизумаба при продолжающемся ГВ рекомендуется увеличить паузу до 4 ч до следующего кормления [8].

Использование митоксантрона, финголимода, сипонимода, диметилфумарата и терифлуномида во время ГВ противопоказано в связи с риском токсического воздействия на ребёнка [8, 14, 27].

Не рекомендуется проводить профилактическое лечение глюкокортикостероидами послеродовых обострений [14]. Для купирования случившегося обострения метилпреднизолон является препаратом выбора, его концентрация в грудном молоке минимальна [12, 14]. Согласно инструкции к применению, не рекомендуется использовать метилпреднизолон в период ГВ в связи с проникновением в грудное молоко, при этом через 12 ч концентрация метилпреднизолон в плазме снижается до очень низкого уровня, а через 18 ч не определяется вообще. Однако, по данным исследований, концентрация метилпреднизолон уменьшается в грудном молоке до безопасных для ребёнка концентраций уже в течение 2–4 ч после послед-

него применения, поэтому допустимость использования и режим введения препарата остаются на усмотрение врача [5, 12, 25]. Возможно применение плазмафереза у кормящих женщин в случае тяжёлого обострения, которое не поддается купированию метилпреднизолоном [25]. Суммирующая информация о применении ПИТРС у пациенток с РС приведена в табл. 2.

Заключение

Беременность при РС требует участия мультидисциплинарной команды. Важно оценить влияние текущей терапии на беременность и ГВ, необходимость её замены, риски для матери и плода, а также выбрать адекватную контрацепцию при необходимости отложить беременность. В случае нежелания беременности также необходимо подобрать безопасную контрацепцию. Нежелательная беременность и аборт могут спровоцировать обострение РС. КОК могут применяться у пациенток с РС, но их безопасность остаётся дискуссионной.

РС не снижает фертильность и не является противопоказанием к беременности и родам, но требует подготовки и контроля. Применение ВРТ может повышать риск обострений, поэтому перед ВРТ важно добиться стойкой ремиссии и использовать протоколы с антагонистами ГнРГ с точки зрения безопасности по отношению к риску обострения РС.

Выбор ПИТРС зависит как от формы РС, так и от планов пациентки. Не вся терапия безопасна для плода, но и отказ от лечения несёт риски обострений и инвалидизации. Единственные препараты с доказанной безопасностью при беременности – интерферон бета и глатирамера ацетат. Другие препараты требуют индивидуальной оценки рисков. При необходимости отмены терапии важно учитывать срок выведения препаратов и необходимость контрацепции в этот период.

После родов риск обострений РС возрастает, поэтому терапию ПИТРС следует возобновить как можно раньше с учётом ГВ. Безопасными при ГВ считаются интерферон бета и глатирамера ацетат, другие препараты требуют корректировки приёма либо отказа от ГВ. Во время выбора терапии в послеродовом периоде важно учитывать желание пациентки кормить грудью и в соответствии с этим подбирать допустимую терапию.

Таблица 2. Приём препаратов, изменяющих течение РС, до беременности, во время беременности и в период лактации

Препарат	Контрацепция до беременности	Применение во время беременности	Применение в период лактации
Интерферон бета			
Интерферон бета-1a (ребиф, тебериф) (ГРЛС)	Не требуется	Применение может быть рассмотрено после оценки риска лечащим врачом. Длительность применения в I триместре не определена, опыт применения во II и III триместрах очень ограничен. Нет повышенного риска пороков развития до зачатия и/или в течение I триместра беременности	Можно использовать. Количество препарата, попадающее в молоко, незначительно, неблагоприятного воздействия на детей не ожидается
Интерферон бета-1a (плегриди) (ГРЛС)	Нет указаний в инструкции	Имеющиеся данные не позволяют адекватно оценить риск спонтанного аборта у беременных при применении препаратов той же группы, но в то же время они не указывают на существование повышенного риска. Применение препарата может быть рассмотрено лечащим врачом, исходя из клинической необходимости	Имеющиеся данные позволяют предположить, что количество препарата, попадающего в грудное молоко, незначительно. Неблагоприятного влияния на новорожденного/ребенка, находящегося на ГВ, не ожидается. Допускается применять в период ГВ
Интерферон бета-1a (генфаксон, синновекс) (ГРЛС)	Женщины с сохранённой репродуктивной способностью должны использовать эффективные методы контрацепции	Противопоказано	Данные об экскреции препарата в грудное молоко отсутствуют, необходимо сделать выбор между отменой препарата и прекращением ГВ
Интерферон бета-1b (инфибета) (ГРЛС)	Нет указаний в инструкции	Не ожидается вредного воздействия на новорожденного/ребенка при применении препарата во время беременности. В случае клинической необходимости лечащий врач принимает решение о возможности применения интерферона бета-1b во время беременности, если ожидаемая польза применения препарата превышает возможный риск его применения	Можно применять в период ГВ. Вредного воздействия на ребенка, находящегося на ГВ, не ожидается
Сампэгинтерферон бета-1a (тенексия) (ГРЛС)	Нет указаний в инструкции	Противопоказано	Противопоказано
Глатирамера ацетат			
Аксоглатиран ФС (ГРЛС)	Нет указаний в инструкции	Противопоказано	Неизвестно, проникают ли глатирамера ацетат или его метаболиты в грудное молоко. Необходимо оценить ожидаемую пользу терапии для матери и потенциальный риск для ребенка
Тимексон, копаксон Тева, копаксон 40, глатиран, глацетат (ГРЛС)	Не требуется	Не рекомендуется применять, за исключением случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода	Можно применять. Неблагоприятного влияния на новорожденного не ожидается

Продолжение табл. 2 см. на стр. 81.

Препарат	Контрацепция до беременности	Применение во время беременности	Применение в период лактации
Терифлуноид			
Феморикс, терифлуноид, терифлуноид канон, терифлуноид ПСК, терифлуноид химрар, диссемил (ГРЛС)	Прекратить за 24 мес до зачатия. Следует измерить концентрацию препарата перед планированием беременности, если концентрация при 2 измерениях с интервалом в 14 дней < 0,02 мг/л, то ожидание или ускоренная элиминация не требуется. Риск эмбриофетальной токсичности у мужчин считается низким	Противопоказано	Противопоказано
Диметилфумарат			
Эумилео, флутерио, диметилфумарат (ГРЛС)	В течение всего курса лечения	Данные ограничены. Показано токсическое действие на репродуктивную систему. Можно назначать только в случае крайней необходимости, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода	Решение должно быть принято после тщательной оценки соотношения пользы для матери и риска для ребёнка
Финголимод			
Несклер, гилениа, склимон, модена, финголимод натив, лифеспан, финголимод, финголимод медисорб (ГРЛС)	В течение всего курса лечения и 2 мес после его окончания	Необходимо рассмотреть вопрос об отмене препарата, принимая во внимание пользу и риски для матери и плода, в связи с тяжёлыми обострениями после отмены. Репродуктивная токсичность	Противопоказан
Натализумаб			
Тизабри (ГРЛС)	Нет указаний	Можно использовать только в случае крайней необходимости. У новорождённых рекомендуется оценка числа тромбоцитов и уровня гемоглобина	Кормление грудью необходимо отменить во время терапии препаратом. Выделяется с грудным молоком
Консенсусное мнение экспертов [5, 25]	Не требуется	Прекращение приёма на 30–34-й неделе беременности с удлинённым интервалом дозирования (6–8 нед), а затем возобновление приёма через 1–2 нед после рождения ребенка. Альтернативный подход: переход на другой ПИТРС до наступления беременности, чтобы снизить вероятность обострения, особенно у пациентов с повышенным риском прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и положительными антителами к вирусу Джона Каннингема. Необходим контроль лабораторных показателей крови новорождённого (лактатдегидрогеназа, билирубин, гемоглобин) при приёме препарата во II или III триместре	Можно использовать. Интервал между инфузией и следующим кормлением грудью не требуется

Продолжение табл. 2 см. на стр. 82.

Препарат	Контрацепция до беременности	Применение во время беременности	Применение в период лактации
Алемтузумаб			
Лемтрада (ГРЛС)	На протяжении всего курса лечения и в течение 4 мес после его окончания	Можно применять, если предполагаемая польза для матери превышает риск для плода. Сообщалось о передаче через плаценту антител к рецептору тиреотропного гормона, приводящих к болезни Грейвса новорождённых. При отсутствии лечения гипотиреоза у беременных повышается риск невынашивания беременности (выкидыша) и негативного влияния на плод, включая задержку умственного развития и карликовость	Пользу ГВ для развития и здоровья ребёнка следует учитывать наряду с клинической потребностью матери в препарате и любыми потенциальными неблагоприятными воздействиями алемтузумаба или основного заболевания матери на ребёнка. Во время курса лечения и в течение 4 мес после последней инфузии ГВ запрещено
Окрелизумаб			
Окревус (ГРЛС)	На протяжении всего курса лечения и в течение 12 мес после его окончания	Следует избегать приём, только если польза не превышает риск. Данные ограничены. Возможны истощение В-клеток и лимфоцитопения у новорождённых. В исследованиях на животных не выявлено тератогенных эффектов, но в исследованиях отмечалась репродуктивная токсичность	Следует рекомендовать прекратить ГВ во время терапии. Риск не может быть исключён
Консенсусное мнение экспертов [5, 25]	Консервативный подход: беременность возможна через 3 мес после последней инфузии. Активный подход: беременность в следующем менструальном цикле	Если нет абсолютных показаний, рекомендуется прекратить приём окрелизумаба во время беременности. Снижение количества В-клеток у новорождённых и незначительное повышение риска преждевременных родов и снижения веса у новорождённых при исследовании < 30 беременностей у женщин	Можно использовать; необходимо ждать ≥ 4 ч после приёма антигистаминных препаратов перед следующим ГВ
Дивозилимаб			
Ивлизи (ГРЛС)	На протяжении всего курса лечения и в течение 12 мес после его окончания	Противопоказано. Не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда польза для матери превышает возможный риск для плода. У некоторых новорождённых, матери которых получали терапию анти-CD20-антителами во время беременности, наблюдались временное истощение пула периферических В-клеток и лимфоцитопения	Не рекомендуется во время терапии препаратом Нет данных о возможной экскреции препарата в грудное молоко
Офатумумаб			
Бонспри (ГРЛС)	На протяжении всего курса лечения и в течение 6 мес после его окончания	Противопоказан в связи с отсутствием данных по безопасности такой терапии. В исследованиях у животных не отмечено явлений репродуктивной токсичности	Противопоказан в связи с отсутствием соответствующих данных по безопасности
Консенсусное мнение экспертов [5, 25]	Рекомендуется придерживаться либо консервативного подхода, предполагающего прекращение приёма препарата при попытке забеременеть, либо активного подхода в виде приёма препарата до того, как женщина забеременеет (тогда инъекции препарата проводятся в период менструации)	Немногочисленные данные (30 беременностей) показывают отсутствие врождённых аномалий. Зарегистрировано 17 живорождений	Можно безопасно использовать препарат через 2 нед после родов, а интервал между кормлением грудью и инфузией не требуется

Окончание табл. 2 см. на стр. 83.

Препарат	Контрацепция до беременности	Применение во время беременности	Применение в период лактации
Кладрибин			
Мавенклад (ГРЛС)	Мужчины и женщины должны использовать контрацепцию в течение 6 мес после приёма последней дозы	Женщины, которые забеременели во время терапии, должны прекратить лечение препаратом. Исследования на животных показали токсичность в отношении репродуктивной системы	Данные об экскреции препарата в грудное молоко отсутствуют. Рекомендуется прекращение ГВ во время терапии и в течение 1 нед после приёма последней дозы препарата
Сипонимод			
Кайендра (ГРЛС)	На протяжении всего курса лечения и в течение 10 дней после его окончания	Противопоказано. В исследованиях на животных — эмбрио- и фетотоксичность	Противопоказано. Не известно, проникает ли в грудное молоко

Примечание. ГРЛС — инструкция по использованию препарата в России взята из Государственного реестра лекарственных средств. Зелёный цвет — безопасно применение у беременных, жёлтый — применение возможно во время беременности в случае, если польза для матери превышает возможный риск для плода, красный — применение противопоказано.

Список источников | References

1. Haki M, AL-Biati HA, Al-Tameemi ZS, et al. *Medicine*. 2024;103(8):e37297. doi: 10.1097/MD.00000000000037297

2. Тихоновская О.А., Кочеткова А.Ю., Алифинова В.М. Особенности репродуктивного здоровья женщин, больных рассеянным склерозом. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(5(1)):26–31. Tikhonovskaya OA, Kochetkova AY, Alifirova VM. The features of reproductive health in women with multiple sclerosis. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(5(1)):26–31. doi: 10.12737/article_59e85954b59223.59077292

3. Moccia M, Affinito G, Fumo MG, et al. Fertility, pregnancy and childbirth in women with multiple sclerosis: a population-based study from 2018 to 2020. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023;94(9):689–697. doi: 10.1136/jnnp-2022-330883

4. Toscano S, Chisari CG, Meli A et al. Pregnancy planning and management for women with multiple sclerosis: what has changed over the last 15 years? An Italian single-center experience. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;70:104526. doi: 10.1016/j.msard.2023.104526

5. Krysko KM, Dobson R, Alroughani R, et al. Family planning considerations in people with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2023;22(4):350–366. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00426-4

6. Houtchens MK. Pregnancy and reproductive health in women with multiple sclerosis: an update. *Curr Opin Neurol*. 2024;37(3):202–211. doi: 10.1097/WCO.0000000000001275

7. Якушина Т.И. Рассеянный склероз и беременность. Влияние патогенетической терапии рассеянного склероза на состояние здоровья новорожденных. *Русский журнал детской неврологии*. 2020;15(3-4):19–25. Yakushina TI. Multiple sclerosis and pregnancy. Impact of multiple sclerosis disease-modifying therapy on the health of newborns. *Russian Journal of Child Neurology*. 2020;15(3-4):19–25. doi: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-19-25

8. Oreja-Guevara C, González-Suárez I, Bilbao MM, et al. Multiple sclerosis: pregnancy, fertility, and assisted reproductive technology—a review. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;92:105893. doi: 10.1016/j.msard.2024.105893

9. Andersen JB, Kopp TI, Sellebjerg F, Magyari M. Pregnancy-related and perinatal outcomes in women with multiple sclerosis. *Neurol Clin Pract*. 2021;11(4):280–290. doi: 10.1212/CPJ.0000000000001035

10. MacDonald SC, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Pregnancy outcomes in women with multiple sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2019;188(1):57–66. doi: 10.1093/aje/kwy197

11. Andersen ML, Jølvig LR, Iachina M, et al. Neonatal outcomes in women with multiple sclerosis – influence of disease activity: a Danish nationwide cohort study. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;85:105549. doi: 10.1016/j.msard.2024.105549

12. Graham EL, Bove R, Costello K, et al. Practical considerations for managing pregnancy in patients with multiple sclerosis. *Neurol Clin Pract*. 2024;14(2):e200253. doi: 10.1212/CPJ.00000000000020253

13. Мурашко А.В., Муравин А.И., Попова Е.В., Рябов С.А. Анализ течения беременности и родов у женщин с рассеянным склерозом: проспективное исследование. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(4):5–9. Murashko AV, Muravin AI, Popova EV, Ryabov SA. Analysis of pregnancy and childbirth in women with multiple sclerosis: a prospective study. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2019;13(4):5–9. doi: 10.25692/ACEN.2019.4.1

14. Wang Y, Wang J, Feng J. Multiple sclerosis and pregnancy: pathogenesis, influencing factors, and treatment options. *Autoimmun Rev*. 2023;22(11):103449. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103449

15. Ghajarzadeh M, Mohammadi A, Shahraki Z, et al. Pregnancy history, oral contraceptive pills consumption (OCs), and risk of multiple sclerosis. *Int J Prev Med*. 2022;13(1):89. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_299_20

16. Попова Е.В., Коробко Д.С., Булатова Е.В. и др. Ретроспективный анализ влияния беременности на течение рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015;115(8-2):18–21. Popova EV, Korobko DS, Bulatova EV, et al. A retrospective analysis of the effect of pregnancy on the course of multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(8-2):18–21. doi: 10.17116/jnevro.20151158218-21

17. Jesus-Ribeiro J, Correia I, Martins AI, et al. Pregnancy in multiple sclerosis: a Portuguese cohort study. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;17:63–68. doi: 10.1016/j.msard.2017.07.002

18. Bsteh G, Hegen H, Riedl K, et al. Estimating risk of multiple sclerosis disease reactivation in pregnancy and postpartum: the VIPRIMS score. *Front Neurol*. 2022;12:766956. doi: 10.3389/fneur.2021.766956

19. Salehi F, Abdollahpour I, Nedjat S, et al. Uncovering the link between reproductive factors and multiple sclerosis: a case-control study on Iranian females. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;20:164–168. doi: 10.1016/j.msard.2018.01.019

20. Alroughani R, Alowayesh MS, Ahmed SF, et al. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology*. 2018;90(10). doi: 10.1212/WNL.0000000000005065

21. Sparaco M, Carbone L, Landi D, et al. Assisted reproductive technology and disease management in infertile women with multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2023;37(10):849–866. doi: 10.1007/s40263-023-01036-1

22. Sadovnick D, Criscuolo M, Yee I, et al. Caesarian sections in women with multiple sclerosis: a Canadian prospective pregnancy study. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2024;10(4):20552173241285546. doi: 10.1177/20552173241285546

23. Sharapi M, Loughrey J. B438 Dural puncture epidural for caesarean delivery in a patient with recently unstable multiple sclerosis. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2022; 47(Suppl 1):A290.3–A290. doi: 10.1136/rapm-2022-ESRA.514

24. Talih G, Kantekin C, Cikrikci A. Application of epidural anesthesia for cesarean section in a patient with multiple sclerosis: case report and literature review. *Ann Med Res*. 2019. doi: 10.5455/annalsmedres.2019-05-279
25. Vukusic S, Carra-Dalliere C, Ciron J, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: 2022 recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler*. 2023;29(1):11–36. doi: 10.1177/13524585221129472
26. Bove R, Applebee A, Bawden K, et al. Patterns of disease-modifying therapy utilization before, during, and after pregnancy and postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;88:105738. doi: 10.1016/j.msard.2024.105738
27. Khan E, Kagzi Y, Elkhooly M, et al. Disease modifying therapy and pregnancy outcomes in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol*. 2023;383:578178. doi: 10.1016/j.jneuroim.2023.578178
28. Якушина Т.И., Белова Ю.А. Случаи беременности у пациенток с агрессивным рассеянным склерозом на фоне приема натализумаба. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(2-2):94–97. Yakushina TI, Belova YuA. Cases of pregnancy in patients with aggressive multiple sclerosis treated with natalizumab. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(2-2):94–97. doi: 10.17116/jnevro20191192294
29. Hellwig K, Tokic M, Thiel S, et al. Multiple sclerosis disease activity and disability following discontinuation of natalizumab for pregnancy. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2144750. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.44750
30. Portaccio E, Pastò L, Razzolini L, et al. Natalizumab treatment and pregnancy in multiple sclerosis: a reappraisal of maternal and infant outcomes after 6 years. *Mult Scler*. 2022;28(13):2137–2141. doi: 10.1177/13524585221079598
31. Hellwig K, Tokic M, Thiel S, et al. Multiple sclerosis disease activity and disability following cessation of fingolimod for pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023;10(4):e200126. doi: 10.1212/NXI.0000000000200110
32. Callens A, Leblanc S, Le Page E, et al. Disease reactivation after fingolimod cessation in Multiple Sclerosis patients with pregnancy desire: a retrospective study. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;66:104066. doi: 10.1016/j.msard.2022.104066
33. Frahm N, Fneish F, Ellenberger D, et al. Therapy switches in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis: long-term experience from the German MS Registry. *Neurol Ther*. 2022;11(1):319–336. doi: 10.1007/s40120-021-00320-w
34. Guarnaccia JB, Cabot A, Garten LL, et al. Teriflunomide levels in women whose male sexual partner is on teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;57:103347. doi: 10.1016/j.msard.2021.103347
35. Krajnc N, Bsteh G, Berger T, et al. Monoclonal antibodies in the treatment of relapsing multiple sclerosis: an overview with emphasis on pregnancy, vaccination, and risk management. *Neurotherapeutics*. 2022;19(3):753–773. doi: 10.1007/s13311-022-01224-9
36. Oh J, Achiron A, Celius EG, et al. Pregnancy outcomes and postpartum relapse rates in women with RRMS treated with alemtuzumab in the phase 2 and 3 clinical development program over 16 years. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;43:102146. doi: 10.1016/j.msard.2020.102146
37. Dost-Kovalsky K, Thiel S, Ciplea AI, et al. Cladribine and pregnancy in women with multiple sclerosis: the first cohort study. *Mult Scler*. 2023;29(3):461–465. doi: 10.1177/13524585221131486
38. Cil AP, Leventoglu A, Sonmezer M, et al. Assessment of ovarian reserve and Doppler characteristics in patients with multiple sclerosis using immunomodulating drugs. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2009;10(4):213–219.
39. Bove R, Hellwig K, Pasquarelli N, et al. Ocrelizumab during pregnancy and lactation: rationale and design of the MINORE and SOPRANINO studies in women with MS and their infants. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;64:103963. doi: 10.1016/j.msard.2022.103963

Информация об авторах

Малько Валерия Алексеевна — ассистент кафедры неврологии с клиникой НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2230-3750>

Садовничук Екатерина Александровна — студентка 5-го курса НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0009-0007-6275-2725>

Бисага Геннадий Николаевич — д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии с клиникой ИМО НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1848-8775>

Вклад авторов. Малько В.А. — формулирование и проработка цели, сбор и обработка материала, написание текста; Садовничук Е.А. — сбор и обработка материала, написание текста; Бисага Г.Н. — руководство и координация работ, редактирование текста.

Information about the authors

Valeriya A. Malko — assistant, Department of neurology with the clinic, Medical Education Institute, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2230-3750>

Ekaterina A. Sadovnichuk — student, Faculty of medicine, Medical Education Institute, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0009-0007-6275-2725>

Gennady N. Bisaga — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of neurology with the clinic, Medical Education Institute, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1848-8775>

Author contribution. Malko V.A. — formulation and elaboration of the goal, collection and processing of material, writing of the text; Sadovnichuk E.A. — collection and processing of material, writing of the text; Bisaga G.N. — management and coordination of work, editing of the text.



Технологии нейровизуализации при болезни Гентингтона

Г.А. Аникин, С.А. Ключников, А.С. Филатов, А.А. Лясковик, С.Н. Иллариошкин

Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия

Аннотация

Болезнь Гентингтона (БГ) — аутосомно-доминантное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, эффективные патогенетические методы лечения которого пока не разработаны. Диагностика БГ в настоящий момент основывается на клинических критериях и данных генетического анализа, но методы нейровизуализации могут иметь большое значение для дифференцирования БГ со сходными фенотипами и главным образом — для объективного мониторинга нейродегенеративного процесса, в том числе на фоне разрабатываемых подходов болезнь-модифицирующей терапии. Возможности нейровизуализации у пациентов с данным заболеванием существенно выросли в последние годы в связи со всё более широким применением ряда новых технологий и режимов исследования. В обзоре представлен спектр наиболее перспективных нейровизуализационных методик (магнитно-резонансная морфометрия, функциональная и диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография и др.), которые оценивают нейродегенеративные паттерны БГ с различных сторон и уточняют патогенетические механизмы болезни и их взаимосвязь с клиническими проявлениями. Дальнейшее развитие этих технологий имеет значение не только для неврологии, но также для нейрофармакологии и нейрофизиологии.

Ключевые слова: болезнь Гентингтона; нейровизуализация; нейродегенерация; биомаркеры; магнитно-резонансная томография; позитронно-эмиссионная томография; функциональная магнитно-резонансная томография покоя; диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография; магнитно-резонансная трактография

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Российский центр неврологии и нейронаук. E-mail: dante3red@mail.ru. Аникин Г.А.

Для цитирования: Аникин Г.А., Ключников С.А., Филатов А.С., Лясковик А.А., Иллариошкин С.Н. Технологии нейровизуализации при болезни Гентингтона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(3):85–89.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1311>

EDN: <https://elibrary.ru/BWVAGI>

Поступила 26.03.2025 / Принята в печать 13.05.2025 / Опубликовано 30.09.2025

Neuroimaging in Huntington's Disease

Georgy A. Anikin, Sergey A. Klyushnikov, Alexey S. Filatov, Alina A. Liaskovik, Sergey N. Illarioshkin

Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia

Abstract

Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant progressive neurodegenerative disorder for which effective disease-modifying treatments have not yet been developed. Current diagnosis of HD relies on clinical criteria and genetic testing. However, neuroimaging plays a crucial role in differentiating HD with similar phenotypes and, most importantly, in objectively monitoring the neurodegenerative process, particularly during the development of disease-modifying therapies. Novel technologies and imaging protocols have significantly advanced neuroimaging capabilities in HD patients in recent years. This review presents a range of promising neuroimaging modalities (magnetic resonance morphometry, functional MRI, diffusion tensor imaging, positron emission tomography, etc.) that assess HD neurodegenerative patterns from multiple perspectives and clarify disease mechanisms and their correlation with clinical manifestations. Further development of these technologies is important not only for neurology but also for neuropharmacology and neurophysiology.

Keywords: Huntington's disease; neuroimaging; neurodegeneration; biomarkers; magnetic resonance imaging; positron emission tomography; resting-state functional magnetic resonance imaging; diffusion tensor magnetic resonance imaging; magnetic resonance tractography

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, Russia, 125367. Russian Center of Neurology and Neurosciences. E-mail: dante3red@mail.ru. Georgii A. Anikin

For citation: Anikin G.A., Klyushnikov S.A., Filatov A.S., Liaskovik A.A., Illarioshkin S.N. Neuroimaging in Huntington's disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(3):85–89.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1311>

EDN: <https://elibrary.ru/BWVAGJ>

Received 26.03.2025 / Accepted 13.05.2025 / Published 30.09.2025

Болезнь Гентингтона (БГ) — тяжёлое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся мультисистемными клиническими проявлениями и поражением шиповидных нейронов стриатума в качестве первичной мишени патологического процесса [1]. Классическая триада симптомов БГ включает двигательные расстройства (хорея, дистония, миоклонии и др.), снижение когнитивных функций (вплоть до деменции) подкоркового типа) и разнообразные психические нарушения (депрессия, обсессивно-компульсивные расстройства, тревога, возможные психотические эпизоды и т. д.) [1–3]. Кроме того, для пациентов с БГ характерны метаболические нарушения, которые могут приводить к постепенному снижению массы тела вплоть до кахексии [2, 3].

Генетической основой БГ является экспансия tandemных полиглутамин-кодирующих CAG-повторов в гене *HTT*, что приводит к удлинению мутантного белка гентингтина, депонированию aberrантных белковых молекул в гибнущих нейронах стриатума и запуску каскада патологических реакций в веществе мозга [1–3]. Данное заболевание уже более 100 лет привлекает к себе пристальное внимание исследователей во всём мире и рассматривается как уникальная генетическая модель для изучения закономерностей развития нейродегенеративного процесса, механизмов пластичности мозга, возможностей превентивной нейропротекции.

Несмотря на отдельные перспективные исследования (например, применение антисмысловых олигонуклеотидов для подавления экспрессии мутантного полиглутамин-кодирующего аллеля *HTT*), эффективная доказательная болезньмодифицирующая терапия БГ не разработана, и заболевание остаётся во многом инкурабельным [3]. Существующие терапевтические подходы имеют симптоматический, паллиативный характер [2, 3]. Ключевым условием внедрения эффективных терапевтических стратегий, способных замедлить прогрессирование БГ и предупредить её манифестацию у асимптомных носителей мутации, является максимально ранняя инициация патогенетического лечения, что требует детального изучения молекулярных механизмов БГ и разработки методов своевременной (в том числе доклинической) диагностики нейродегенеративного процесса. В этой связи важнейшей задачей сегодня признаётся поиск информативных биомаркеров БГ, которые могут использоваться в реальной клинической практике [4]. В их ряду большая роль принадлежит нейровизуализационным биомаркерам БГ, направленным

на анализ тонких структурно-функциональных изменений и перестроек нейросетей головного мозга на всех этапах носительства мутантного гена [4, 5]. Результаты многочисленных исследований с применением воксель-ориентированной магнитно-резонансной (МР) морфометрии, функциональной МР-томографии (фМРТ) покоя, диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ), МР-спектроскопии, позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) демонстрируют значительный потенциал современных технологий визуализации головного мозга в изучении нейробиологии БГ, раскрытии фундаментальных механизмов нейропластичности при данном заболевании и оценке эффектов инновационных лекарственных препаратов в проводимых клинических исследованиях [5–9].

В обзоре обобщён опыт ведущих исследовательских групп мира в изучении ряда перспективных нейровизуализационных биомаркеров БГ с акцентом на сравнительно доступных методиках структурной МРТ, фМРТ, а также на данных ПЭТ с различными радиофармпрепаратами. Поиск литературы проводили по базам данных Scopus, Web of Science, PubMed (MedLine), eLIBRARY.RU.

Позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ — это метод функциональной визуализации, основанный на способности радиоактивного изотопа накапливаться в тканях, обладающих высокой метаболической активностью. При БГ применение ПЭТ с различными лигандами, низкомолекулярными векторами, способными проникать через мембраны, позволяет визуализировать ряд мишеней [3]. Мишенями для применяемых лигандов являются промежуточные метаболиты, участки сложных белков, сигнальные молекулы и рецепторы ядер [10], а оптимальными для них свойствами обладают короткоживущие радионуклиды.

В исследовании С. Giampà и соавт. представлена ранняя версия ПЭТ-лиганда для гентингтина — соединение CHDI-180R [11]. Показано, что молекула CHDI-180R способна прочно связываться с токсичными скоплениями гентингтина в лабораторных условиях. CHDI-180R был успешно применён для уточнения локализации агрегатов мутантного гентингтина в образцах головного мозга мышей с БГ, при этом установлено, что связывание лиганда с мутантным белком усиливается по мере старения животных.

Таким образом, ПЭТ-лиганды способны точно локализовать мутантный гентингтин и оценить его ориентировоч-

ное количество в головном мозге, в то время как анализ цереброспинальной жидкости и других сред организма при БГ не даёт достоверной информации о степени прогрессирования, тяжести и распространённости патологического процесса. Следует добавить, что, в отличие от ПЭТ-сканирования (специфичного в отношении именно патологического полиглутаминового субстрата), большинство существующих биохимических методов измеряют общий уровень гентингтина, включая как его мутантную, так и нормальную формы [5].

Перспективным биомаркером БГ признаётся фосфодиэстераза 10A типа (ФДЭ10А) — фермент, представленный в средних шипиковых нейронах полосатого тела и участвующий в регуляции чувствительности этих нейронов к глутаматергическому воздействию [10]. Ингибирование ФДЭ10А функционально имитирует действие агонистов D1-подобных и антагонистов D2-подобных дофаминовых рецепторов, одновременно модулируя «прямой» и «непрямой» стриато-таламо-кортикальные пути в центральной нервной системе. К настоящему моменту охарактеризованы преимущественно эффекты ингибирования ФДЭ10А, воспроизводящие угнетающее действие антагонистов D2-подобных дофаминовых рецепторов.

Международная группа учёных из Дании, Нидерландов, Норвегии и Швеции проводила измерение доступности ФДЭ10А у пациентов с ранними стадиями БГ с использованием радиолиганда ^{18}F MNI-659 и выявила значительное снижение его связывания в области полосатого тела по сравнению со здоровыми добровольцами [11]. Данные других исследований [12–15] позволяют предполагать, что разнообразные изменения ФДЭ10А-сигнализации в патоморфологически интактных нейронных сетях центральной нервной системы являются наиболее ранним нейровизуализационным маркером, который может быть обнаружен до прогнозируемого развития симптомной стадии БГ. Изменения экспрессии ФДЭ10А также информативны и для мониторинга течения церебральной атрофии при БГ.

Воксель-ориентированная морфометрия

Перспективным МРТ-биомаркером нейродегенерации признана воксель-ориентированная морфометрия (ВОМ), которая позволяет количественно оценить атрофию различных областей головного мозга [16, 17]. Так, при БГ отечественными исследователями было показано, что ВОМ позволяет не только определить вовлечённость тех или иных структур центральной нервной системы, но и дать количественную оценку изменениям серого вещества, увидеть тонкие особенности процесса (такие как его асимметрия), судить о возможном топическом распространении нейродегенерации с течением времени, проследить взаимосвязь тяжести мутации и клинических данных с региональной атрофией мозга [7].

В одном из исследований у пациентов с БГ были получены данные, свидетельствующие о большей выраженности дегенеративных изменений в доминантном полушарии, а также установлена обратная связь между числом копий CAG-повторов и выраженностью атрофии хвостатого ядра и скорлупы [18].

По данным корреляционного анализа, ранним морфометрическим изменением головного мозга, выявляемым у доклинических носителей мутации БГ, является уменьшение объёма серого вещества в хвостатом ядре, скорлупе и островке [19]. Отмечено, что атрофия полосатого тела у пациентов с БГ на ранних стадиях имеет отношение не только к нарушениям двигательного контроля, но и к исполнительной дисфункции, в которой, вероятно, задействованы корковые области (островковая доля).

Результаты исследования группы учёных из Франции [20] подтвердили уменьшение объёма серого вещества в базальных ядрах, чёрной субстанции, гипоталамусе, миндалевидном теле, островковой, премоторной и сенсомоторной коре по мере прогрессирования процесса у пациентов с клинической стадией БГ. Атрофия была наиболее выраженной в базальных ядрах и впоследствии распространялась на ряд корковых регионов, в основном входящих в подкорково-таламо-кортикальные пути.

В недавней работе у пациентов с подтверждённой БГ оценивали распределение атрофических изменений по различным регионам мозга с использованием автоматизированной волюметрии в сравнении со стандартными методами измерения, используемыми в клинической практике [21]. Автоматически значения объёма хвостатых ядер были дополнительно проверены с использованием ручной сегментации. Данное исследование продемонстрировало, что новые разработки программного обеспечения позволяют более точно идентифицировать пациентов с атрофией базальных ядер и определять её выраженность. Перспективные исследования с использованием новейших разработок программного обеспечения могут способствовать более детальной диагностике патологических церебральных процессов у пациентов с БГ.

Можно заключить, что ВОМ имеет несомненные достоинства, позволяя количественно регистрировать прогрессирование атрофических изменений головного мозга при динамическом наблюдении пациентов с БГ.

Функциональная МРТ

Одной из методик, позволяющей косвенно оценить функциональную активность различных участков головного мозга, является функциональная МРТ (фМРТ) и, в частности, фМРТ покоя. фМРТ не позволяет увидеть электрическую активность нейронов напрямую, а делает это опосредованно, благодаря феномену нейроваскулярного взаимодействия. Данный феномен представляет собой региональное изменение кровотока в ответ на активацию прилежащих нейронов, поскольку при усилении их активности они нуждаются в большем количестве кислорода и питательных веществ, приносимых с током крови [22].

В литературе представлены результаты оценки паттерна активации различных областей головного мозга у пациентов с БГ при проведении фМРТ с применением разнообразных парадигм [23]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что фМРТ чувствительна к нейронной дисфункции, происходящей более чем за 12 лет до предполагаемого начала манифестной стадии БГ [24]. Различны-

ми авторами также доказано, что изменения спонтанной нейрональной активности в пределах сети пассивного режима работы головного мозга при БГ связаны с клиническими характеристиками заболевания и могут служить нейровизуализационными коррелятами нарушений зрительно-пространственных функций, аффективной сферы, памяти, планирования и контроля двигательных актов как на стадии «асимптомного» носительства мутации, так и у лиц с клиническими проявлениями БГ.

Таким образом, фМРТ может применяться в качестве ценного нейровизуализационного метода, позволяющего объективизировать течение нейродегенеративного процесса и характер функциональных нейропластических перестроек при динамическом наблюдении за пациентами с БГ.

Диффузионно-тензорная МРТ и дифференциальная трактография

ДТ-МРТ — метод прижизненной количественной и качественной оценки направленности диффузии воды в мозге человека, позволяющий изучать микроскопическую структуру проводящих путей белого вещества головного мозга. ДТ-МРТ даёт возможность реконструировать трёхмерные изображения комиссуральных, ассоциативных и проекционных трактов, обеспечивающих нормальную функцию мозга [25].

При оценке состояния проводящих путей головного мозга у пациентов с продромальной и клинически манифестной стадиями БГ с помощью ДТ-МРТ была выявлена дезинтеграция белого вещества в лобных долях, пре- и постцентральных извилинах, мозолистом теле, переднем и заднем бедре внутренней капсулы, кортикостриарном пути [26]. Некоторые исследования при БГ показали также изменённую целостность структурных связей в белом веществе — от ранних проявлений до манифестных стадий; при этом наиболее выраженные микроструктурные изменения наблюдаются в мозолистом теле, и такая патология комиссуральных волокон у больных БГ может приводить к эффекту коркового разобщения [27].

В исследовании J.V. Barrios-Martinez и соавт. сделана попытка оценить корреляции изменений проводящих путей при БГ с данными шкал моторной, когнитивной и функциональной оценки состояния пациентов на основании

использования разновидности трактографической методики — дифференциальной трактографии [27]. В отличие от обычной трактографии, которая отображает все существующие пути, дифференциальная трактография даёт возможность оценить степень дегенерации путём расчёта объёма поражённых участков трактов, опираясь на данные изменений интересующих проводящих путей в различных временных интервалах у конкретного пациента. Значительные различия наблюдались между группами с манифестной и преманифестной стадиями заболевания. Первоначальные результаты у пациентов с манифестной стадией БГ показали значительное количество поражённых путей, тогда как у преманифестных носителей мутации, напротив, поражённые пути отсутствовали или были выявлены в незначительном числе. Установлено, что изменение объёма поражённых путей значительно коррелирует с тяжестью по Унифицированной шкале оценки БГ ($p < 0,001$), а хронологические изменения в дифференциальной трактографии также коррелируют с выраженностью нарушений по этой шкале ($p < 0,001$). Более того, у одного пациента наблюдалось увеличение объёма повреждённых участков до появления симптомов. Большой объём вовлечённых трактов, как считается, свидетельствует о снижении их целостности.

Полученные результаты подтверждают, что дифференциальная трактография имеет потенциал для использования в качестве динамического нейровизуализационного биомаркера, который на индивидуальном уровне позволяет оценить прогрессирование БГ. Важно отметить, что эта методика оказывается количественным инструментом для отслеживания дегенерации у предсимптомных пациентов с потенциальным применением в клинических испытаниях.

Таким образом, существует большое количество методик, предложенных в качестве нейровизуализационных биомаркеров при БГ. Они представляются одними из наиболее перспективных с точки зрения описания и характеристики паттернов нейродегенеративного процесса. Разработка новых технологий и совершенствование уже имеющихся методик позволят отслеживать реакцию на терапевтические вмешательства, осуществлять поиск новых точек приложения лекарственных препаратов и обеспечат более глубокое понимание патогенеза заболевания.

Список источников | References

- Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Селиверстов Ю.А. Болезнь Гентингтона. М.; 2018. Illarioshkin SN, Klyushnikov SA, Seliverstov YuA. Huntington's disease. Moscow; 2018. (In Russ.)
- Ключников С.А. Болезнь Гентингтона. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020;1(3):139–158. Klyushnikov SA. Huntington's disease (review). *L.O. Badalyan Neurological Journal*. 2020;1(3):139–158. doi: 10.46563/2686-8997-2020-1-3-139-158
- Ha AD, Fung VS. Huntington's disease. *Curr Opin Neurol*. 2012;25(4):491–498. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283550c97
- Селиверстов Ю.А. Клинико-нейровизуализационный анализ функциональных изменений головного мозга при болезни Гентингтона: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2015. Seliverstov YuA. Clinical and neuroimaging analysis of functional brain changes in Huntington's disease: dissertation. Moscow; 2015. (In Russ.)
- Wilson H, Dervenoulas G, Politis M. Structural magnetic resonance imaging in Huntington's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2018;142:335–380. doi: 10.1016/bs.irm.2018.09.006
- Liu L, Prime ME, Lee MR, et al. Imaging mutant Huntingtin aggregates: development of a potential PET ligand. *J Med Chem*. 2020;63(15):8608–8633. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00955
- Юдина Е.Н., Коновалов Р.Н., Абрамчычева Н.Ю. и др. Опыт применения МРТ-морфометрии при болезни Гентингтона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013;7(4):16–19. Yudina EN, Kononov RN, Abramychycheva NYu, et al. Experience of using MRI morphometry in Huntington's disease. *An-*

- nals of Clinical and Experimental Neurology. 2017;7(4):16–19. doi: 10.17816/psaic222
8. Lowe AJ, Rodrigues FB, Arridge M, et al. Longitudinal evaluation of proton magnetic resonance spectroscopy metabolites as biomarkers in Huntington's disease. *Brain Commun.* 2022;4(6):fcac258. doi: 10.1093/braincomms/fcac258
9. Hobbs NZ, Papoutsis M, Delva A, et al. Neuroimaging to facilitate clinical trials in Huntington's disease: current opinion from the EHDN Imaging Working Group. *J Huntingtons Dis.* 2024;13(2):163–199. doi: 10.3233/JHD-240016
10. Russell DS, Barret O, Jennings DL, et al. The phosphodiesterase 10 positron emission tomography tracer, [18F]MNI-659, as a novel biomarker for early Huntington disease. *JAMA Neurol.* 2014;71(12):1520–1528. doi: 10.1001/jamaneurol.2014
11. Giampà C, Laurenti D, Anzilotti S, et al. Inhibition of the striatal specific phosphodiesterase PDE10A ameliorates striatal and cortical pathology in R6/2 mouse model of Huntington's disease. *PLoS One.* 2010;5(10):e13417. doi: 10.1371/journal.pone.0013417
12. Kleiman RJ, Kimmel LH, Bove SE, et al. Chronic suppression of phosphodiesterase 10A alters striatal expression of genes responsible for neurotransmitter synthesis, neurotransmission, and signaling pathways implicated in Huntington's disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;336(1):64–76. doi: 10.1124/jpet.110.173294
13. Cardinale A, Fusco FR. Inhibition of phosphodiesterases as a strategy to achieve neuroprotection in Huntington's disease. *CNS Neurosci Ther.* 2018;24(4):319–328. doi: 10.1111/cns.12834
14. Fusco FR, Paldino E. Role of phosphodiesterases in Huntington's disease. *Adv Neurobiol.* 2017;17:285–304. doi: 10.1007/978-3-319-58811-7_11
15. Hobbs NZ, Papoutsis M, Delva A, et al. Neuroimaging to facilitate clinical trials in Huntington's disease: current opinion from the EHDN Imaging Working Group. *J Huntingtons Dis.* 2024;13(2):163–199. doi: 10.3233/JHD-240016
16. Юдина Е.Н. Морфофункциональные изменения головного мозга при болезни Гентингтона: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2014. Yudina EN. Morphofunctional changes in the brain in Huntington's disease: dissertation. Moscow; 2014. (In Russ.)
17. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry – the methods. *Neuroimage.* 2000;11(6 Pt 1):805–821. doi: 10.1006/nimg.2000.0582
18. Coppen EM, van der Grond J, Hafkemeijer A, et al. Early grey matter changes in structural covariance networks in Huntington's disease. *Neuroimage Clin.* 2016;12:806–814. doi: 10.1016/j.nicl.2016.10.009
19. Peinemann A, Schuller S, Pohl C, et al. Executive dysfunction in early stages of Huntington's disease is associated with striatal and insular atrophy: a neuropsychological and voxel-based morphometric study. *J Neurol Sci.* 2005; 239(1):11–19. doi: 10.1016/j.jns.2005.07.007
20. Douaud G, Gaura V, Ribeiro MJ, et al. Distribution of grey matter atrophy in Huntington's disease patients: a combined ROI-based and voxel-based morphometric study. *Neuroimage.* 2006;32(4):1562–1575. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.05.057
21. Haase R, Lehnen NC, Schmeel FC, et al. External evaluation of a deep learning-based approach for automated brain volumetry in patients with Huntington's disease. *Sci Rep.* 2024;14(1):9243. doi: 10.1038/s41598-024-59590-7
22. Pasley BN, Freeman RD. Neurovascular coupling. *Scholarpedia.* 2008;3(3):5340. doi: 10.4249/scholarpedia.5340
23. Paulsen JS, Zimbelman JL, Hinton SC, et al. fMRI biomarker of early neuronal dysfunction in presymptomatic Huntington's disease. *Am J Neuroradiol.* 2004;25(10):1715–1721.
24. Zimbelman JL, Paulsen JS, Mikos A, et al. fMRI detection of early neural dysfunction in preclinical Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007;13(5):758–769. doi: 10.1017/S1355617707071214
25. Куликова С.Н., Брюхов В.В., Переседова А.В. и др. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография при рассеянном склерозе: обзор литературы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* Спецвыпуски. 2012;112(2-2):52–59. Kulikova SN, Briukhov VV, Peresedova AV, et al. Diffusion-tensor magnetic resonance tomography and tractography in multiple sclerosis: a review. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012;112(2-2):52–59.
26. Bohanna I, Georgiou-Karistianis N, Hannan AJ, Egan GF. Magnetic resonance imaging as an approach towards identifying neuropathological biomarkers for Huntington's disease. *Brain Res Rev.* 2008;58(1):209–225. doi: 10.1016/j.brainresrev.2008.04.001
27. Barrios-Martinez JV, Fernandes-Cabral DT, Abhinav K. et al. Differential tractography as a dynamic imaging biomarker: a methodological pilot study for Huntington's disease. *Neuroimage Clin.* 2022;35:103062. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103062

Информация об авторах

Аникин Георгий Александрович — аспирант 5-го неврологического отделения Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0005-2447-1418>

Клюшников Сергей Анатольевич — канд. мед. наук, в. н. с. 5-го неврологического отделения Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8752-7045>

Филатов Алексей Сергеевич — канд. мед. наук, н. с. отдела лучевой диагностики Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5706-6997>

Лясковик Алина Анатольевна — врач-рентгенолог отдела лучевой диагностики Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8062-0784>

Иллариошкин Сергей Николаевич — д-р мед. наук, проф., академик РАН, дирек-тор Института мозга, зам. директора по научной работе Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Вклад авторов: Аникин Г.А. — написание статьи, поиск источников литературы, научное редактирование текста; Клюшников С.А., Филатов А.С., Лясковик А.А. — проверка и актуализация работы; Иллариошкин С.Н. — концептуализация и проверка статьи.

Information about the authors

Georgy A. Anikin — postgraduate student, 5th Neurological department, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0005-2447-1418>

Sergey A. Klyushnikov — Cand. Sci. (Med.), leading researcher, 5th Neurological department, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8752-7045>

Alexey S. Filatov — Cand. Sci. (Med.), researcher, Department of radiology, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5706-6997>

Alina A. Liaskovik — radiologist, Department of radiology, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8062-0784>

Sergey N. Illarioshkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Full member of the RAS, Director, Brain Institute, Deputy director, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Authors' contribution: Anikin G.A. — writing the article, searching for relevant literature sources, editing the text; Klyushnikov S.A., Filatov A.S., Liaskovik A.A. — verification and actualization of the article; Illarioshkin S.N. — conceptualization and verification of the article.



Электрографический эпилептический статус после кардиохирургических операций, направленных на коррекцию врождённых пороков сердца у детей

В.О. Русскин¹, А.А. Кузнецова^{2,3}, М.А. Абрамян², В.А. Сандриков¹

¹Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия;

²Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Россия;

³Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьёва, Москва, Россия

Аннотация

Эпилептический статус (ЭС) является тяжёлым осложнением кардиохирургических операций, направленных на коррекцию врождённых пороков сердца цианотического типа у детей. Наличие ЭС значимо ухудшает неврологический прогноз и увеличивает вероятность летального исхода. В большинстве случаев эпилептические приступы и статус у пациентов в отделении реанимации не имеют клинических проявлений и регистрируются исключительно при проведении электроэнцефалограммы. В данной работе мы демонстрируем серию клинических наблюдений трансформации ЭС из клинического в электрографический на фоне противосудорожной терапии у детей с цианотическими врождёнными пороками сердца в постоперационном периоде. Мы акцентируем внимание на важности использования электроэнцефалографии в купировании ЭС в педиатрической реанимации.

Ключевые слова: электроэнцефалография; эпилептический статус; врождённый порок сердца

Этическое утверждение. От законных представителей пациентов получено добровольное информированное согласие на публикацию.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2. РНЦХ им. академика Б.В. Петровского. E-mail: russkin.vadim@mail.ru. Русскин В.О.

Для цитирования: Русскин В.О., Кузнецова А.А., Абрамян М.А., Сандриков В.А. Электрографический эпилептический статус после кардиохирургических операций, направленных на коррекцию врождённых пороков сердца у детей. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(3):90–99.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1205>

EDN: <https://elibrary.ru/CEOIAF>

Поступила 08.10.2024 / Принята в печать 17.04.2025 / Опубликовано 30.09.2025

Electrographic Status Epilepticus Following Cardiac Surgery for Congenital Heart Defects in Children

Vadim O. Russkin¹, Alexandra A. Kuznetsova^{2,3}, Mikhail A. Abramyan², Valery A. Sandrikov¹

¹Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia;

²Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry, Moscow, Russia

Abstract

Status epilepticus (SE) is a severe complication of cardiac surgery for cyanotic congenital heart defects in children. SE significantly worsens neurological prognosis and increases the likelihood of fatal outcomes. In most cases, epileptic seizures and status epilepticus in intensive care unit patients lack clinical manifestations and are detected exclusively through electroencephalography (EEG). In this study, we present a series of clinical observations demonstrating the transformation of SE from clinical to electrographic manifestations during anticonvulsant therapy in children with cyanotic congenital heart defects during the postoperative period. We emphasize the critical importance of EEG in managing SE in pediatric intensive care settings.

Keywords: electroencephalography; status epilepticus; congenital heart defect

Ethics approval. The patients' legal representatives provided informed consent for this publication.

Source of funding. The study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 2 Abrikosovsky lane, Moscow, Russia, 119991. Petrovsky National Research Centre of Surgery.

E-mail: russkin.vadim@mail.ru. Vadim O. Russkin

For citation: Russkin V.O., Kuznetsova A.A., Abramyan M.A., Sandrikov V.A. Electrographic status epilepticus following cardiac surgery for congenital heart defects in children. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(3):90–99.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1205>

EDN: <https://elibrary.ru/CEOIAF>

Received 08.10.2024 / Accepted 17.04.2025 / Published 30.09.2025

Введение

Врождённые пороки сердца (ВПС) являются самым распространённым видом аномалий плода и наиболее частой причиной детской смертности в неонатальном и младенческом периодах [1, 2]. В середине XX в. лишь треть детей с ВПС достигала совершеннолетия, и уже с XXI в. благодаря развитию диагностических, анестезиологических и хирургических техник около 90% детей доживают до взрослого возраста [3–5]. Достигнув значительного снижения смертности у детей с ВПС, медицинское сообщество постепенно смещает фокус на улучшение качества жизни таких пациентов, в частности, на борьбу с интра- и постоперационными осложнениями со стороны центральной нервной системы (ЦНС).

Встречаемость эпилептических приступов (ЭП), клинического эпилептического статуса (ЭС) и электрографического ЭС (ЭЭС) после хирургической коррекции ВПС у детей составляет 8–11,5% [6–8]. Большая часть из них (до 85%) не имеет клинических проявлений. У детей в реанимации ЭЭС значительно увеличивает смертность и ухудшает долговременные исходы, в связи с чем пациенты нуждаются в проведении длительной многочасовой электроэнцефалографии (ЭЭГ) [9].

В 2013 г. для стандартизации оценки реанимационной ЭЭГ и адекватной диагностики электрографического ЭП (ЭЭП) и ЭЭС были предложены так называемые Зальцбургские критерии диагностики бессудорожного ЭС, что значительно улучшило выявляемость ЭЭС, снизив количество ложноположительных результатов [10–12] (табл. 1).

У части пациентов после купирования клинических проявлений ЭС сохраняются явления ЭЭП или ЭЭС. I. Sánchez Fernández и соавт. установлено, что в отделении педиатрической реанимации трансформация ЭС в ЭЭП происходила в 33–52% случаев, а ЭС в ЭЭС – в 12–25% случаев [6, 13], что схоже с данными взрослой популяции (48 и 14% соответственно) [14].

Представляем истории болезни 3 пациентов детского возраста после кардиохирургических вмешательств, направленных на коррекцию ВПС, развивших ЭС, перешедший затем в бессудорожную (электрографическую) или электроклиническую форму.

Клинический случай 1

Пациентка Т., 3 мес. Перинатальный анамнез не отягощён. В возрасте 3 мес проведено оперативное вмешатель-

Таблица 1. Клинико-ЭЭГ-критерии диагностики ЭЭП и ЭЭС

ЭЭП	Электроклинический ЭП
Разряды частотой > 2,5 Гц на протяжении 10 с и дольше (> 25 разрядов за 10 с) ИЛИ Любой паттерн с чёткой эволюцией, длящийся более 10 с	Клинические проявления возникают синхронно с разрядами энцефалографического паттерна ИЛИ Клиническое и энцефалографическое улучшение после введения парентеральных противосудорожных препаратов
ЭЭС	Электроклинический ЭС
Электрографический приступ длится дольше 10 мин ИЛИ Более 20% 60-минутной записи	Электроклинический ЭП, который длится дольше 10 мин ИЛИ Более 20% 60-минутной записи ИЛИ Более 5 мин, если ЭП билатеральный тонико-клонический
	Возможный: если после введения парентеральных противосудорожных препаратов отмечается электрографическое, но не клиническое улучшение

ство – радикальная коррекция тетрады Фалло: закрытие дефекта межжелудочковой перегородки заплатой из политетрафторэтилена, инфундибулотомия и трансаннулярная пластика выводного отдела правого желудочка и ствола лёгочной артерии заплатой из ксеноперикарда в условиях искусственного кровообращения (ИК) и фармакохолодовая кристаллоидная кардиоплегия. Длительность использования ИК – 51 мин.

На 2-е сутки у ребёнка возникли фокальные моторные ЭП в виде клонических подёргиваний в правой руке с нарушением осознанности и переходом в статусное течение. После купирования клинических проявлений 2,5 мг диазепама и 40 мг/кг/сут леветирацетама выполнена контрольная ЭЭГ (рис. 1). На протяжении всей записи регистрировалась левосторонняя латерализованная ритмичная δ -активность (ЛРДА) частотой 2,5–3,0 Гц с последующей частотной (до 2 Гц) эволюцией и трансформацией в латерализованные периодические разря-

ды (ЛПР), что, согласно Зальцбургским критериям, было расценено как ЭЭС.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлен инфаркт водораздела в левом полушарии (рис. 2), при этом на МР-артериографии в режиме 3D-tof изменений сигнала от интракраниальных артерий не было.

Учитывая сохраняющуюся ЭЭГ-картину ЭС, было решено к терапии добавить мидазолам в дозе 0,2 мг/кг/ч, тиопентал натрия 5 мг/кг/ч.

На 3-и сутки на фоне инфузии леветирацетама, продолжающейся седации мидазоламом и снижения дозировки тиопентала натрия повторена ЭЭГ (рис. 3). Фоновая активность была представлена диффузными медленными волнами θ , δ -диапазона. Эпилептиформной активности и иктальных ЭЭГ-паттернов не зарегистрировано.



Рис. 1. Фрагмент записи скальповой ЭЭГ пациентки Т. на 2-е сутки после операции.

А – ЛРДА частотой 2,5–3,0 Гц под электродами левого полушария; Б – эволюция частотных характеристик до 2 Гц, трансформация в ЛПР. Цветом выделены отведения, под которыми регистрируются ЛПР. Биполярный продольный монтаж. Чувствительность – 15 мкВ/мм.

На 5-е сутки мидазолам постепенно отменён. Контрольная МРТ головного мозга — последствия острого нарушения мозгового кровообращения в бассейне левой средней мозговой артерии и на границе водораздела средней и задней мозговых артерий, без отрицательной динамики. В неврологическом статусе при выписке отмечались умеренный правосторонний гемипарез до 3 баллов, анизорефлексия. Познавательная деятельность восстановилась полностью, появились элементы гуления, комплекс «оживления».

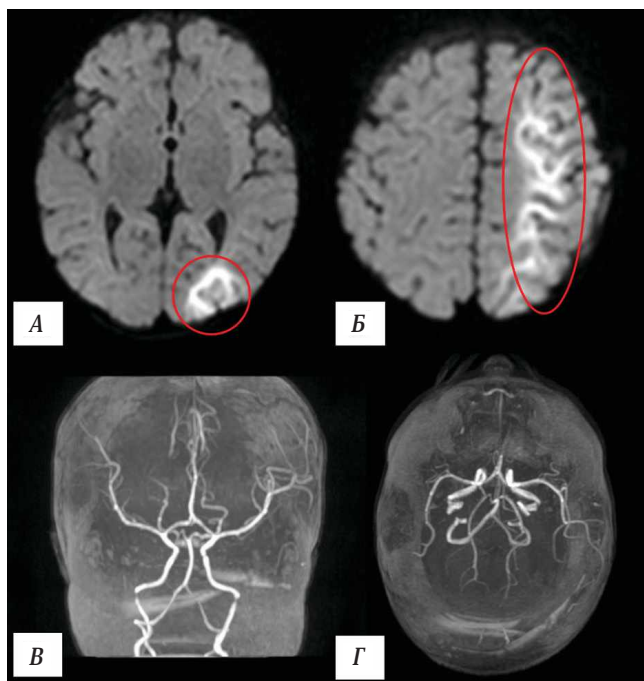


Рис. 2. Результаты обследования пациентки Т. на 2-е сутки после операции.

А, Б — МРТ головного мозга. Диффузно-взвешенные изображения (ДВИ), аксиальная проекция. МР-картина инфаркта водораздела в левом полушарии (в красном овале). В, Г — МР-ангиография, 3D-реконструкция. Кровоток по интракраниальным артериям головы не нарушен.

Стоит отметить, что у данного пациента сочетание электрографического паттерна, классифицированного как иктальный, с семиотикой ЭП (правосторонние клонические сокращения в верхней конечности) позволило заподозрить острое нарушение мозгового кровообращения и назначить МРТ.

Клинический случай 2

Пациент Б., 3 мес. Перинатальный анамнез не отягощён. На 1-м месяце жизни был выставлен диагноз: ВПС, подоральный дефект межжелудочковой перегородки $7,5 \times 7,9$ мм. В возрасте 2 мес жизни проведена кардиохирургическая операция — закрытие дефекта межжелудочковой перегородки заплатой из политетрафторэтилена в условиях ИК (длительность ИК — 80 мин).

В 1-е сутки после операции возникли фокальные моторные ЭП в правых конечностях. Для их купирования были назначены вальпроевая кислота в дозировке 20 мг/кг/ч внутривенно микроструйно и мидазолам 0,2 мг/кг/ч. Клинические проявления прекратились, но из-за невозможности выполнения исследования в ночные часы ЭЭГ была выполнена через 14 ч.

Первую ЭЭГ выполнили уже на фоне антиэпилептической терапии. Регистрировалась ЛРДА частотой до 4 Гц в правом затылочном регионе с распространением на левый затылочный регион, длительностью до 30 с. Независимо регистрировались ЛПР в виде острых волн, частотой 2–3 Гц под электродами левого полушария, длительностью до 60 с. Учитывая, что ЛРДА и ЛПР суммарно регистрировались более чем на 50% записи, данную картину ЭЭГ расценили в рамках ЭЭС (рис. 4). В связи с этим было принято решение о включении в терапию тиопентала натрия 1 мг/кг/ч с постепенной титрацией до 5 мг/кг/ч, также была увеличена доза вальпроевой кислоты до 45 мг/кг/сут.

При МРТ головного мозга были выявлены инфаркты водораздела в правом и левом полушариях (рис. 5).

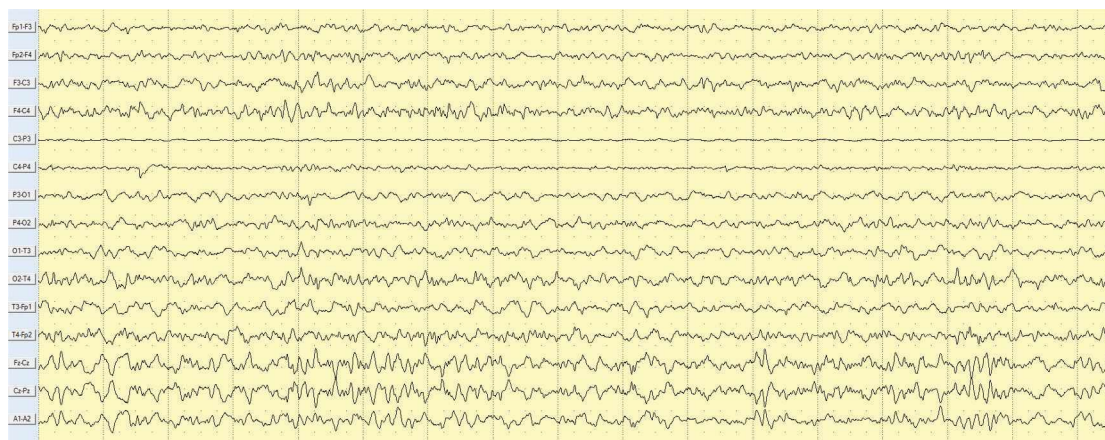


Рис. 3. Фрагмент записи скальповой ЭЭГ пациентки Т. на 3-и сутки после операции.

Фоновая ритмика представлена диффузными медленными волнами. Иктальные ЭЭГ-паттерны не регистрируются. Бипольный продольный монтаж. Чувствительность — 5 мкВ/мм.

На 3-и сутки после операции на фоне тиопентала натрия и вальпроевой кислоты повторена ЭЭГ, при которой выявлены вспышки эпилептиформной активности в виде



Рис. 4. Фрагмент записи скальповой ЭЭГ пациента Б. на 2-е сутки после операции.

А — регистрируется ЛРДА частотой 4 Гц в правом затылочном регионе с распространением на левый затылочный регион. Б — регистрируются ЛПР в виде острых волн частотой 2,0–2,5 Гц под электродами левого полушария. Красной рамкой выделены электроды, под которыми регистрируются ЛРДА и ЛПР. Биполярный продольный монтаж. Чувствительность — 7 мкВ/мм.

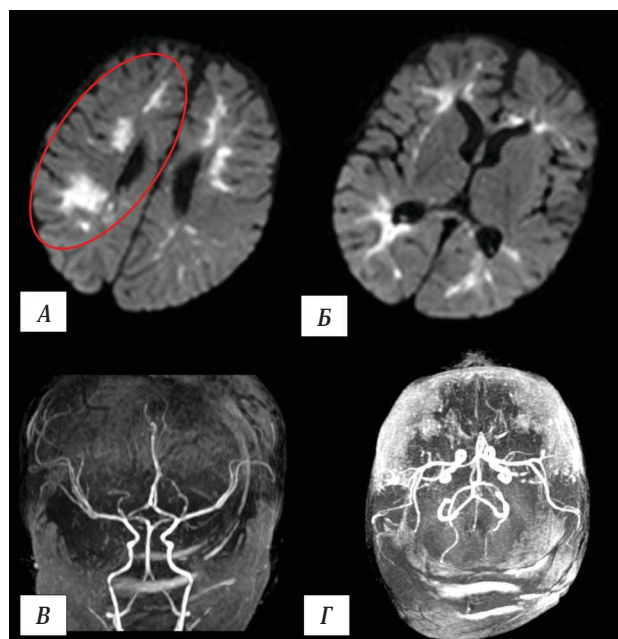


Рис. 5. Результаты обследования пациента Б. на 2-е сутки после операции.

А, Б — МРТ головного мозга. ДВИ, аксиальная плоскость. Инфаркты водораздела в правом и левом полушариях головного мозга. Красным овалом обведена наиболее обширная зона в правом полушарии, подобные участки отмечаются и в левом полушарии.

В, Г — МР-ангиография, 3D-реконструкция. Кровоток по интракраниальным артериям не нарушен.

полиспайков на фоне диффузного подавления корковой ритмики, что соответствует энцефалографическому паттерну «высокоэпилептиформная вспышка–подавление» (рис. 6). Данная активность трактовалась как сочетание эффекта седативной терапии и маркер тяжёлого повреждения головного мозга.

Подобная морфология графоэлементов у пациентов с ЭС описана как предиктор рецидива приступов [15, 16], в связи с чем было принято решение о продолжении седативной терапии с добавлением второго антиэпилептического препарата — фенobarбитала с постепенной титрацией до 3,75 мг/кг/сут.

На 5-е сутки после операции был отменён мидазолам. Выполнена контрольная ЭЭГ: регистрируется паттерн «вспышка–подавление» с диффузными низкоамплитудными медленными волнами с включением в структуру вспышек спайкового компонента (рис. 7).

На 6-е постоперационные сутки доза тиопентала натрия была снижена до 2 мг/кг/ч, на 7-е сутки препарат отменён. На контрольной ЭЭГ регистрировались диффузные медленные волны θ -диапазона, региональная эпилептиформная активность в центральных отделах левой гемисферы, иктальных паттернов не зарегистрировано. В неврологическом статусе при выписке на 20-е сутки отмечается продлённое нарушение сознания — синдром ареактивного бодрствования.

У пациента Б. семиотика эпилептического приступа характеризовалась правосторонними гемиклоническими подёргиваниями, что совпадало с локализацией ЛПР в левом полушарии. Кроме того, появился независимый фокус в правом затылочном регионе. Из-за мультифокального характера поражения по данным нейровизуализации, вероятно, зоной инициации эпилептических приступов являлись несколько участков структурных изменений головного мозга. Стоит отметить тот факт, что на фоне медикаментозной седации у пациента регистрировался паттерн «высокоэпилептиформная вспышка–подавление». Данный энцефалографический паттерн, наряду с двусторонними диффузными изменениями на МРТ, имеет неблагоприятную прогностическую значимость в отношении восстановления сознания, что совпало с функциональным исходом на момент окончания наблюдения [17–19].

Клинический случай 3

Пациент В., 2 мес. Перинатальный анамнез не отягощён. В первые дни жизни установлен диагноз: ВПС, транспозиция магистральных артерий с обструкцией выводного тракта левого желудочка. Мышечный дефект межжелудочковой перегородки. Аномалия развития митрального клапана. Аневризма межпредсердной перегородки. В возрасте 2 мес проведено оперативное вмешательство — баллонная атриосептостомия (процедура Рашкинда). Длительность использования ИК — 40 мин.

На 2-е сутки после операции возникли фокальные моторные эпилептические приступы в виде клонических подёргиваний верхних конечностей (D < S), купирован-

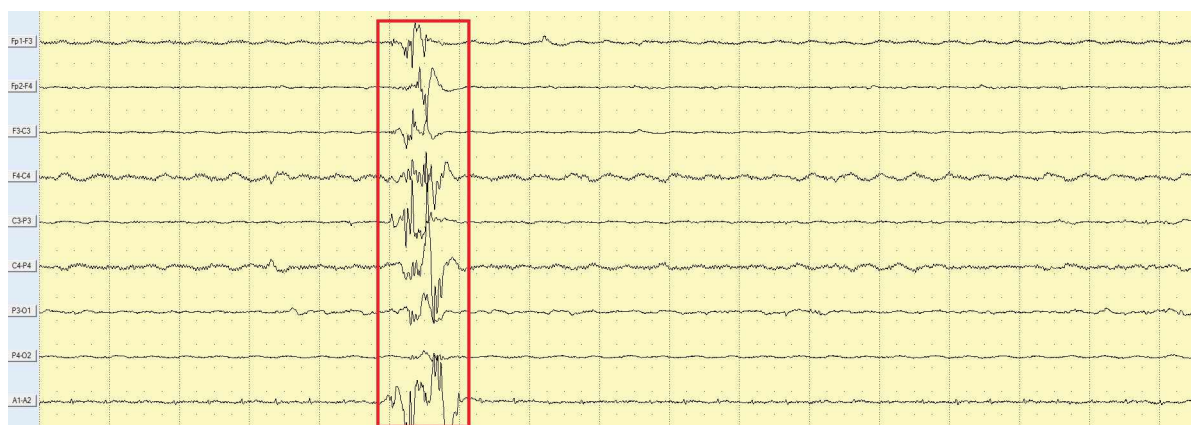


Рис. 6. Фрагмент записи ЭЭГ пациента Б. на 3-и сутки после операции.

ЭЭГ-паттерн «высокоэпилептиформная вспышка–подавление». Биполярный продольный монтаж. Чувствительность 3 мкВ/мм. Красной рамкой выделена высокоэпилептиформная вспышка.

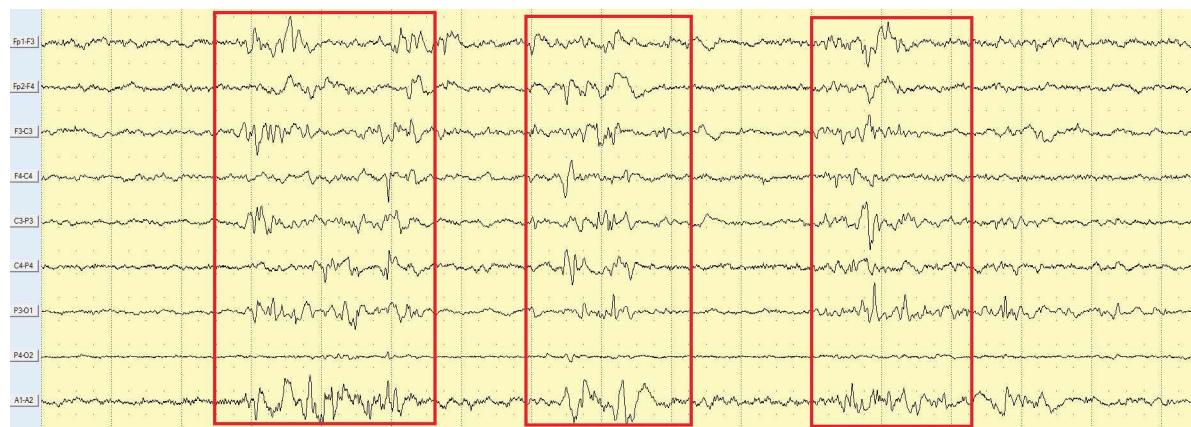


Рис. 7. Фрагмент записи ЭЭГ пациента Б. на 5-е сутки после операции.

ЭЭГ-паттерн «высокоэпилептиформная вспышка–подавление». Биполярный продольный монтаж. Чувствительность — 3 мкВ/мм. Красными рамками выделены вспышки медленных волн с включением спайкового компонента.

ные введением мидазолама в дозе 0,2 мг/кг/ч и левитирацетама внутривенно в дозе 25 мг/кг/сут. По данным экстренно выполненной МРТ обнаружена зона инфаркта водораздела в левом полушарии головного мозга (рис. 8).

На 2-е сутки после операции на фоне продолжающегося введения мидазолама (0,3 мг/кг/ч) выполнена ЭЭГ: регистрируется ритмичная активность θ -диапазона (до 4–5 Гц) диффузного характера с акцентом в височно-затылочном регионе левого полушария с эволюцией в виде снижения частотных (до 3 Гц) и изменения морфологических (включение острых волн) характеристик, что соответствует критериям ЭЭП (рис. 9). Представленность паттерна превышала 50% записи, на основании чего у пациента был диагностирован ЭЭС.

По результатам ЭЭГ принято решение об увеличении дозы мидазолама до 0,3 мг/кг/ч. На 3-и сутки после операции была повторена ЭЭГ, на которой регистрировалось диффузное угнетение корковой ритмики, эпилептиформная активность отсутствовала (рис. 10).

На 5-е сутки скорость введения мидазолама была снижена до 0,2 мг/кг/ч, на 7-е — до 0,1 мг/кг/ч, на 8-е сутки препарат был отменён.

После отмены мидазолама на ЭЭГ регистрировался доминирующий затылочный ритм частотой до 3,5–4,0 Гц (θ , δ -диапазон), эпилептиформная активность отсутствовала.

При неврологическом осмотре ребёнок в сознании, активные и пассивные движения в конечностях в полном объёме, симметричны. Познавательная деятельность восстановлена на момент выписки. По результатам контрольной МРТ головного мозга перед планируемой выпиской (26-е сутки) наблюдалась кистозно-глиозная трансформация в бассейне левой средней мозговой артерии.

У данного пациента клиническая картина ЭП характеризовалась клоническими подёргиваниями верхних конечностей с явным преобладанием слева. На ЭЭГ паттерн ЭП имел диффузный характер с акцентом в задних отделах левого полушария, а по данным МРТ визуализировалась

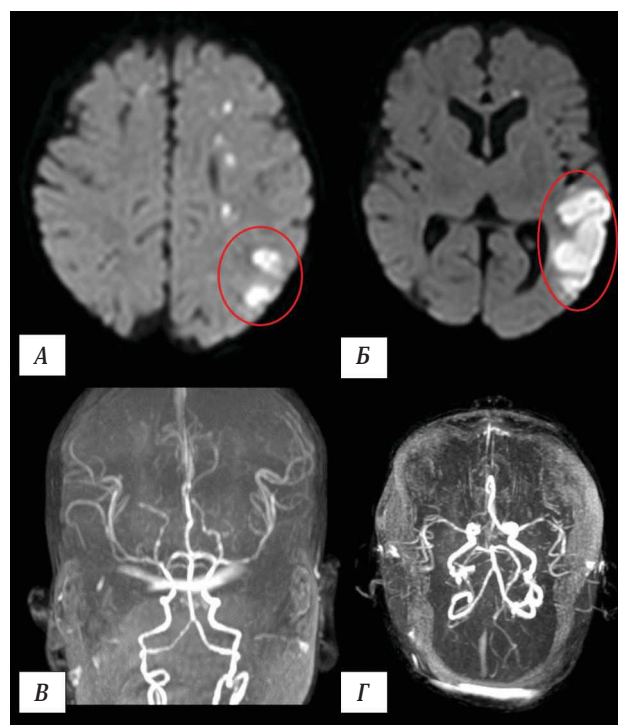


Рис. 8. Результаты обследования пациента В. на 2-е сутки после операции.

А, Б — МРТ головного мозга. ДВИ справа, аксиальная плоскость. Зона инфаркта водораздела в левом полушарии головного мозга (красные овалы), множественные мелкоочечные участки ишемии.

В, Г — МР-ангиография, 3D-реконструкция. Кровоток по интракраниальным артериям не нарушен.



Рис. 9. Фрагмент записи скальповой ЭЭГ пациента В. на фоне введения мидазолама на 2-е сутки после операции.

Регистрируется диффузный иктальный паттерн с акцентом в левом затылочном регионе. А — начало иктального паттерна; Б — эволюция иктального паттерна. Красной рамкой выделено начало регистрации иктального паттерна. Биполярный продольный монтаж. Чувствительность — 7 мкВ/мм.

зона цитотоксического отёка в левом полушарии. Причиной несовпадения семиотики ЭП, данных ЭЭГ и данных нейровизуализации, вероятно, являлось наличие остро возникшего пареза в правых конечностях, обусловленно-

го структурными изменениями вещества головного мозга в левом полушарии.

Обсуждение

Самыми частыми симптомами повреждения ЦНС после кардиохирургических операций у детей являются ЭП и ЭС [19, 20]. Среди детей, перенёсших оперативное вмешательство по поводу коррекции ВПС, их частота составляет приблизительно 10% [7, 8, 21]. В исследовании В. Desnos и соавт. факторами риска ЭП названы отсроченное ушивание стернотомной раны, использование экстракорпоральной мембранной оксигенации, высокие показатели риска кардиохирургического вмешательства по методике RACHS-1 (Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery), длительное нахождение в отделении интенсивной терапии [22].

Методология описания ЭЭГ у этой группы пациентов значительно отличается от таковой при амбулаторных исследованиях. Врачу необходимо владеть специализированной терминологией для стандартизированного описания и интерпретации ЭЭГ у больных с тяжёлым церебральным повреждением [23–25]. Кроме того, энцефалограф входит в порядок оснащения операционного блока в медицинских организациях, в структуре которых создано кардиохирургическое отделение с кардиореанимацией.

В исследовании, включившем 137 пациентов, K.L. Wagenaar и соавт. показали, что развитие ЭС во время нахождения в отделении реанимации связано с последующим ухудшением качества жизни и являлось достоверным фактором риска развития эпилепсии у детей, находящихся в критическом состоянии [26]. Поэтому своевременная диагностика и терапия ЭП и ЭС в отделении реанимации необходимы для снижения летальности и риска появления нового неврологического дефицита [19, 27].

В ряде публикаций подтверждено, что чем раньше начать лечение ЭС, тем выше вероятность его успешного купирования, а ЭС оказывает повреждающее воздействие на ЦНС и связан с худшими неврологическими исходами, аналогично ЭС с выраженными моторными проявлениями [28–31]. Кроме того, как ЭЭП, так и ЭЭС могут развиваться не только первично вследствие острого церебрального повреждения, но и в результате купирования клинически выраженных ЭП и ЭС [6, 13].

В 2011 г. Американское общество клинических нейрофизиологов представило клинические рекомендации по использованию продолжительного мониторингирования ЭЭГ в отделении интенсивной терапии у детей младше 1 года [32]. В них указано, что у детей 1-го года жизни ЭП нередко протекают в отсутствие клинических проявлений, в связи с чем было рекомендовано мониторирование ЭЭГ пациентам с высоким риском острого церебрального повреждения. В эту группу входят и пациенты с ВПС, требующие раннего оперативного вмешательства с ИК, а также пациенты на экстракорпоральной мембранной оксигенации.

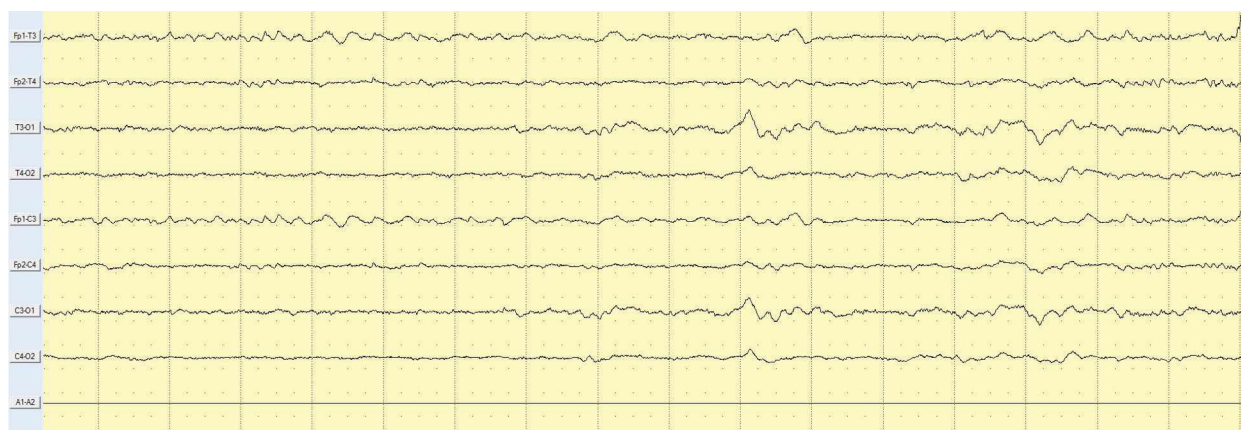


Рис. 10. Фрагмент записи скальповой ЭЭГ пациента В. на фоне получения мидазолама в дозе 0,3 мг/кг/ч на 3-и сутки после операции. Регистрируется диффузное угнетение корковой ритмики. Биполярный продольный монтаж. Чувствительность — 3 мкВ/мм.

В представленной серии клинических наблюдений все пациенты детского возраста имели цианотические ВПС, а кардиохирургические операции проводились с использованием ИК, повышающего риск церебрального повреждения. Во всех случаях его первыми признаками были ЭП, которые купировали сочетанием противосудорожных и седатирующих медикаментов. При МРТ головного мозга у всех детей были выявлены участки цитотоксического отёка, которые указывали на локализацию церебрального повреждения и совпадали с электрографической картиной.

Даже относительно непродолжительная регистрация ЭЭГ после прекращения явных клинических симптомов позволила обнаружить электрографическую эпилептическую активность, свидетельствующую об ЭЭС, а в одном случае и паттерн, специфичный для неблагоприятного прогноза восстановления сознания. Применение стандартизированной терминологии для описания ЭЭГ у пациентов с повреждением головного мозга позволило нам верифицировать бессудорожный ЭС и паттерн «вспышка–подавление». Таким образом, мы наблюдали трансформацию судорожного ЭС в бессудорожный на фоне медикаментозной седации, когда, несмотря на клиническое «прекращение» ЭП, его электрографическая картина сохраняется, что требует коррекции противосудорожной терапии.

Неблагоприятный исход церебрального гипоксически-ишемического повреждения в виде хронического нарушения сознания развился лишь у пациента Б. из клинического случая 2 с билатеральным повреждением головного мозга, что было предположено при регистрации «злокачественного» паттерна «вспышка–подавление» на ЭЭГ. У пациентов из клинических случаев 1 и 3 при отсутствии ангиографических признаков эмболии МР-паттерн соответствовал зоне только одного бассейна кровоснабжения (средняя мозговая артерия). У пациента Б. из клинического случая 2 можно отметить более длительное нахождение во время операции на ИК (80 мин против 51

и 40 мин), что соответствует данным предыдущих публикаций [33, 34].

Представленная нами серия клинических наблюдений подчёркивает необходимость расширения использования ЭЭГ в отделениях реанимации не только у пациентов с нарушением бодрствования при подозрении на бессудорожный ЭС, но и после успешного клинического купирования судорог с помощью седатирующих препаратов. Однако в России в условиях педиатрической реанимации этот метод пока не получил широкого применения. Возможными причинами этого являются необходимость использования дорогостоящего оборудования, высокая трудоёмкость регистрации и особенности анализа и интерпретации ЭЭГ у пациентов с нарушением уровня бодрствования, что требует особой подготовки специалистов по функциональной диагностике [24].

Заключение

Как ЭП, так и ЭС являются осложнением, нередко возникающим в постоперационном периоде у детей после перенесённых кардиохирургических вмешательств, направленных на коррекцию ВПС. У части пациентов после купирования клинических проявлений отмечается трансформация судорожного ЭС в ЭЭС. Использование ЭЭГ в кардиореанимации у детей, входящих в группу риска по возникновению острого повреждения головного мозга в интра- и постоперационном периоде, даёт возможность выявлять и вовремя купировать ЭЭП и ЭЭС, что потенциально позволит снизить риски появления неврологического дефицита у пациентов с ВПС, ускорить диагностику ишемического повреждения головного мозга и своевременное начало противоэпилептической терапии. Представленная серия клинических наблюдений демонстрирует важность использования ЭЭГ в педиатрической кардиореанимации и необходимость включения электроэнцефалографа в стандарт оснащения данных отделений.

Список источников | References

1. Саперова Е.В., Вахлова И.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16(2):126–133. Saperova EV, Vahlova IV. Congenital heart diseases in children: incidence, risk factors, mortality. *Current Pediatrics*. 2017;16(2):126–133. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1713
2. Батаева Р.С. Фетальная эхокардиография: патология левых и правых отделов сердца. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2014;63(1):46–47. Bataeva RS. Fetal echocardiography: pathology of the left and right heart. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2014;63(1):46–47. doi: 10.17816/JOWD63146-47
3. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, et al. Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre. *Circulation*. 2015;132(22):2118–2125. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017202
4. Kumar SR, Gaynor JW, Jones LA, et al. The society of thoracic surgeons congenital heart surgery database: 2022 update on outcomes and research. *Ann Thorac Surg*. 2023;115(4):807–819. doi: 10.1016/j.athoracsur.2022.12.040
5. Barkhuizen M, Abella R, Vles JSH, et al. Antenatal and perioperative mechanisms of global neurological injury in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2021;42(1):1–18. doi: 10.1007/s00246-020-02440-w
6. Abend NS, Gutierrez-Colina AM, et al. Nonconvulsive seizures are common in critically ill children. *Neurology*. 2011;76(12):1071–1077. doi: 10.1212/WNL.0b013e318211c19e
7. Naim MY, Gaynor JW, Chen J, et al. Subclinical seizures identified by postoperative electroencephalographic monitoring are common after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150(1):169–178. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.03.045
8. Schmitt B, Finckh B, Christen S, et al. Electroencephalographic changes after pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: is slow wave activity unfavorable? *Pediatr Res*. 2005;58(4):771–778. doi: 10.1203/01.PDR.0000180554.16652.4E
9. Topjian AA, Gutierrez-Colina AM, Sanchez SM, et al. Electrographic status epilepticus is associated with mortality and worse short-term outcome in critically ill children. *Crit Care Med*. 2013;41(1):215–223. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182668035
10. Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54(Suppl 6):28–29. doi: 10.1111/epi.12270
11. Leitinger M, Trinka E, Gardella E, et al. Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2016;15(10):1054–1062. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30137-5
12. Monsson OS, Roberg LE, Gesche J, et al. Salzburg consensus criteria are associated with long-term outcome after non-convulsive status epilepticus. *Seizure*. 2022;99:28–35. doi: 10.1016/j.seizure.2022.05.006
13. Sánchez Fernández I, Abend NS, Arndt DH, et al. Electrographic seizures after convulsive status epilepticus in children and young adults: a retrospective multicenter study. *J Pediatr*. 2014;164(2):339–346.e1-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.09.032
14. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 1998;39(8):833–840. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01177.x
15. Thompson SA, Hantus S. Highly epileptiform bursts are associated with seizure recurrence. *J Clin Neurophysiol*. 2016;33(1):66–71. doi: 10.1097/WNP.0000000000000232
16. Johnson EL, Martinez NC, Ritzl EK. EEG characteristics of successful burst suppression for refractory status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2016;25(3):407–414. doi: 10.1007/s12028-016-0294-2
17. Scarpino M, Lolli F, Lanzo G, et al. Neurophysiology and neuroimaging accurately predict poor neurological outcome within 24 hours after cardiac arrest: the ProNeCA prospective multicentre prognostication study. *Resuscitation*. 2019;143:115–123. doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.07.032
18. Ruijter BJ, Tjepkema-Cloostermans MC, Tromp SC, et al. Early electroencephalography for outcome prediction of postanoxic coma: a prospective cohort study. *Ann Neurol*. 2019;86(2):203–214. doi: 10.1002/ana.25518
19. Arslanoğlu E, Kara KA, Yiğit F, et al. Neurological complications after pediatric cardiac surgery. *Cardiothorac Surg*. 2021;29(1):19. doi: 10.1186/s43057-021-00056-1
20. Jafri SK, Ehsan L, Abbas Q, et al. Frequency and outcome of acute neurologic complications after congenital heart disease surgery. *J Pediatr Neurosci*. 2017;12(4):328–331. doi: 10.4103/jpn.JPN_87_17
21. Clancy RR, Sharif U, Ichord R, et al. Electrographic neonatal seizures after infant heart surgery. *Epilepsia*. 2005;46(1):84–90. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.22504.x
22. Lalgudi Ganesan S, Hahn CD. Electrographic seizure burden and outcomes following pediatric status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2019;101(Pt B):106409. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.07.010
23. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, et al. American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2021 version. *J Clin Neurophysiol*. 2021;38(1):1–29. doi: 10.1097/WNP.0000000000000806
24. Синкин М.В., Баранова Е.А., Комольцев И.Г. Методология регистрации и описания электроэнцефалограмм у пациентов с угнетением уровня бодрствования. *Медицинский алфавит*. 2019;3(29):17–24. Sinkin MV, Baranova EA, Komoltsev IG. Methodology of registration and reporting of electroencephalogram in unconsciousness patients. *Medical alphabet*. 2019;3(29):17–24. doi: 10.33667/2078-5631-2019-3-29(404)-17-24
25. Синкин М.В., Крылов В.В. Ритмичные и периодические паттерны ЭЭГ. Классификация и клиническое значение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(10-2):9–20. Sinkin MV, Krylov VV. Rhythmic and periodic EEG patterns. Classification and clinical significance. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(10-2):9–20. doi: 10.17116/jnevro20181181029
26. Wagenman KL, Blake TP, Sanchez SM, et al. Electrographic status epilepticus and long-term outcome in critically ill children. *Neurology*. 2014;82(5):396–404. doi: 10.1212/WNL.0000000000000082
27. Domi T, Edgell DS, McCrindle BW, et al. Frequency, predictors, and neurologic outcomes of vaso-occlusive strokes associated with cardiac surgery in children. *Pediatrics*. 2008;122(6):1292–1298. doi: 10.1542/peds.2007-1459
28. Lambrechtsen FA, Buchhalter JR. Aborted and refractory status epilepticus in children: a comparative analysis. *Epilepsia*. 2008;49(4):615–625. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01465.x
29. Lewena S, Young S. When benzodiazepines fail: how effective is second line therapy for status epilepticus in children? *Emerg Med Australas*. 2006;18(1):45–50. doi: 10.1111/j.1742-6723.2006.00807.x
30. Eriksson K, Metsäranta P, Huhtala H, et al. Treatment delay and the risk of prolonged status epilepticus. *Neurology*. 2005;65(8):1316–1318. doi: 10.1212/01.wnl.0000180959.31355.92
31. Hayashi K, Osawa M, Aihara M, et al. Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood. *Pediatr Neurol*. 2007;36(6):366–372. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.02.012
32. Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, et al. The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on continuous electroencephalography monitoring in neonates. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28(6):611–617. doi: 10.1097/WNP.0b013e31823e96d7
33. International Cardiac Collaborator on Neurodevelopment (ICCON) Investigators. Impact of operative and postoperative factors on neurodevelopmental outcomes after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(3):843–849. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.081
34. Clancy RR, McGaurn SA, Wernovsky G, et al. Risk of seizures in survivors of newborn heart surgery using deep hypothermic circulatory arrest. *Pediatrics*. 2003;111(3):592–601. doi: 10.1542/peds.111.3.592

Информация об авторах

Рускин Вадим Олегович — врач-невролог, м. н. с. отд. клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики Научно-клинического центра № 1 РНЦХ им. Петровского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4743-5522>

Кузнецова Александра Андреевна — врач-невролог Морозовской ДГКБ; м. н. с., руководитель центра детского инсульта Научно-практического психоневрологического центра им. З.П. Соловьева, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0344-9765>

Абрамян Михаил Арамович — д-р мед. наук, врач-кардиохирург, зав. отд. экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии Морозовской ДГКБ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4018-6287>

Сандриков Валерий Александрович — д-р мед. наук, академик РАН, профессор, зав. отделом клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики Научно-клинического центра № 1 РНЦХ им. Петровского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1535-5982>

Вклад авторов: *Рускин В.О.* — разработка концепции исследования, курирование и анализ данных, написание и редактирование текста статьи; *Кузнецова А.А.* — разработка концепции исследования, редактирование текста статьи; *Абрамян М.А.*, *Сандриков В.А.* — редактирование текста статьи.

Information about the authors

Vadim O. Russkin — neurologist, junior research assistant, Department of clinical physiology, instrumental diagnostics and radiology, Scientific Clinical Center No. 1, Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4743-5522>

Alexandra A. Kuznetsova — neurologist, Morozov Children's Municipal Clinical Hospital; junior research assistant, Head, Pediatric stroke center, Research and Clinical Center for Neuropsychiatry, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0344-9765>

Mikhail A. Abramyan — Dr. Sci. (Med.), cardiac surgeon, Head, Department of emergency cardiac surgery and interventional cardiology, Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4018-6287>

Valery A. Sandrikov — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head, Department of clinical physiology, instrumental diagnostics and radiology, Scientific Clinical Center No. 1, Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1535-5982>

Authors' contribution: *Russkin V.O.* — developing a research concept, collecting data for analysis, article writing, editing of the article; *Kuznetsova A.A.* — developing a research concept, editing of the article; *Abramyan M.A.*, *Sandrikov V.A.* — editing of the article.

Комбинированное применение электростимуляции спинного мозга и периферического нерва с целью контроля хронического тяжёлого нейропатического болевого синдрома

В.П. Кондратьев, Э.Д. Исагулян, А.А. Томский

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Хронический тяжёлый нейропатический болевой синдром (НБС), резистентный к консервативным и хирургическим методам лечения, остаётся серьёзной клинической проблемой. Хроническая электростимуляция лишь одной нервной структуры не всегда оказывается достаточно эффективной, что подчёркивает необходимость поиска инновационных подходов, одним из которых может являться комбинированная нейромодуляция.

Целью данной статьи является представление клинического случая комбинированной электростимуляции спинного мозга и периферических нервов.

Описание клинического случая. Пациентка, 32 года, с ятрогенным повреждением икроножного нерва после хирургического вмешательства, страдающая рефрактерным НБС (8 баллов по ВАШ). Неэффективность консервативной терапии (габапентин, дулоксетин) и хирургической коррекции (иссечение невромы) привела к применению хронической электростимуляции спинного мозга, что снизило боль на 30%. Последующая имплантация электрода для периферической стимуляции нерва под УЗ-контролем в сочетании с хронической электростимуляцией позволила достичь полного перекрытия зоны боли и снижения её интенсивности до 1–2 баллов по ВАШ.

Вывод. Сложности, связанные с применением комбинированной нейромодуляции, не должны препятствовать её применению. Удалённость электрода не играет значимой роли в функциональности системы. Комбинированная нейромодуляция продемонстрировала синергизм в лечении болевого синдрома, усиливая анальгетический эффект за счёт воздействия на центральные и периферические механизмы боли. Для рутинного использования в клинической практике требуются масштабные исследования, оценивающие безопасность и эффективность комбинированного подхода.

Ключевые слова: нейропатический болевой синдром; стимуляция спинного мозга; стимуляция периферических нервов

Этическое утверждение. Информированное добровольное согласие на публикацию в письменной форме получено от пациента.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125047, Россия, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16. НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. E-mail: vstenv@gmail.com. Кондратьев В.П.

Для цитирования: Кондратьев В.П., Исагулян Э.Д., Томский А.А. Комбинированное применение электростимуляции спинного мозга и периферического нерва с целью контроля хронического тяжёлого нейропатического болевого синдрома. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(3):100–104.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1355> EDN: <https://elibrary.ru/CEGAFE>

Поступила 05.05.2025 / Принята в печать 16.06.2025 / Опубликовано 30.09.2025

Combined Spinal Cord and Peripheral Nerve Stimulation in Severe Neuropathic Pain Syndrome

Viktor P. Kondratyev, Emil D. Isagulyan, Alexey A. Tomskiy

N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Chronic severe neuropathic pain syndrome (NPS) refractory to conservative and surgical treatments remains a significant clinical challenge. Chronic electrical stimulation of a single neural structure often proves insufficiently effective, highlighting the need for innovative approaches such as combined neuromodulation. This article aims to present a clinical case of combined spinal cord and peripheral nerve stimulation.

A case report. A 32-year-old female with iatrogenic injury to the sural nerve following surgical intervention presented with refractory NPS (8 points on VAS). Failed conservative therapy (gabapentin, duloxetine) and surgical management (neuroma excision) led to chronic spinal cord stimulation, achieving 30% pain reduction. Subsequent ultrasound-guided peripheral nerve electrode implantation combined with chronic electrical stimulation resulted in complete pain area coverage and pain intensity reduction to 1–2 points on VAS.

Conclusion. Technical challenges associated with combined neuromodulation should not preclude its clinical application. Electrode proximity does not significantly affect system performance. Combined neuromodulation demonstrated synergistic effects in pain management by enhancing analgesia through simultaneous modulation of central and peripheral pain mechanisms. Large-scale studies evaluating the safety and efficacy of this combined approach are required for routine clinical implementation.

Keywords: neuropathic pain syndrome; spinal cord stimulation; peripheral nerve stimulation

Ethics approval. Informed voluntary consent to publication in writing has been received from the patient.

Source of funding. The study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 16 Tverskaya-Yamskaya str., Moscow, 125047, Russia. N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery. E-mail: vstenv@gmail.com. Viktor P. Kondratev.

For citation: Kondratyev V.P., Isagulyan E.D., Tomskiy A.A. Combined spinal cord and peripheral nerve stimulation in severe neuropathic pain syndrome. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(3):100–104.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1355>

EDN: <https://elibrary.ru/CEGAFF>

Received 05.05.2025 / Accepted 16.06.2025 / Published 30.09.2025

Введение

Распространённость посттравматической невропатии, развивающейся в результате хирургических вмешательств, варьирует в диапазоне 3–15% [1]. Согласно исследованиям, 6–30% пациентов с данной патологией страдают хроническим нейропатическим болевым синдромом (НБС) [2]. В ряде исследований, посвящённых оценке эффективности консервативной терапии, демонстрируют, что достижение редукции болевого синдрома на 50% и более при монотерапии возможно лишь у 20–30% пациентов, а комбинированное применение фармакологических средств, хотя и показывает лучший анальгетический эффект, не является панацеей [3]. Хирургические методы, включая неврлиз и резекцию невром, демонстрируют эффект лишь в 50–70% случаев [4, 5], что подчёркивает необходимость поиска инновационных подходов к лечению. В этой связи всё большую актуальность приобретают методы нейромодуляции, такие как хроническая электростимуляция спинного мозга (SCS) и периферических нервов (PNS). В представленной работе освещается клинический случай комбинированного применения данных методик у пациентки с хроническим фармакорези-

стентным НБС на фоне невропатии икроножного нерва, а также анализируются современные данные об их эффективности.

Описание клинического случая

Пациентка С., 32 года, перенесла хирургическое удаление подкожной липомы, локализованной на дорсолатеральной поверхности левой стопы, кзади латеральной лодыжки. В раннем послеоперационном периоде манифестировал выраженный болевой синдром жгучего характера с иррадиацией по латеральной поверхности стопы, сопровождавшийся парестезиями и гипестезией пальцев. Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) достигала 8 баллов. Неврологическое обследование и инструментальная диагностика подтвердили иатrogenное повреждение *n. suralis* в зоне операционного доступа. Последовательные попытки хирургической коррекции (иссечение краевой невromы) и консервативной терапии (габапентин 900 мг/сут, дулоксетин 60 мг/сут, венлафаксин 150 мг/сут) оказались неэффективными: отмечался кратковременный анальгетический эффект с последующим рецидивом боли до следующего приёма препаратов. В 2022 г.

пациентке выполнена имплантация системы для хронической SCS на уровне Th10–Th12 (рис. 1). Парестезии от стимуляции охватывали область боли на 80% и снижали выраженность болевого синдрома на 30%.

В 2023 г. пациентка обратилась в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, где ей была выполнена блокада икроножного нерва. Отметился полный регресс болевого синдрома на время действия местного анестетика с полным рецидивом болевого синдрома на 2–3-й день после блокады. В связи с этим пациентке было решено проведение имплантации электрода для хронической электростимуляции *n. suralis* под УЗИ-контролем. На заднелатеральной поверхности голени выполнен линейный разрез длиной 3 см, через который под ультразвуковым контролем идентифицирован ствол *n. suralis*. С использованием эпидуральной иглы Туи, идущей в комплекте с электродом, произведена имплантация электрода параллельно ходу *n. suralis* с последующей фиксацией в области разреза толстой не рассасывающейся шелковой нитью (5 metric; рис. 2, 3).

Основной сложностью стало проведение дистального конца электрода к верхнеягодичной области, где у пациентки

ранее был установлен подкожный генератор импульсов. С учётом роста пациентки в 170 см расстояние от латеральной лодыжки до генератора составило около 100 см, что потребовало создания системы петель для компенсации движений в суставах. В верхней трети голени и средней трети бедра выполнены дополнительные разрезы по 2 см, через которые по подкожному туннелю проведены удлинители длиной 55 и 35 см, а также сформированы две компенсаторные петли (рис. 4). Это позволило достичь общей длины системы 140 см, исключив риск натяжения электрода при сгибательно-разгибательных движениях конечности. Далее проведена проверка импеданса, который не вышел за пределы нормальных значений. Закончилась операция послойным ушиванием раны.

На следующий день проведена настройка программы нейростимуляции, область боли была перекрыта полностью. Комбинированная нейростимуляция (SCS + PNS) позволила снизить интенсивность НБС до 1–2 баллов по ВАШ (рис. 5). Через 24 мес наблюдения отмечено истощение ресурса имплантированного генератора импульсов, потребовавшее его замены. Медикаментозная терапия сохраняется в прежнем объёме.

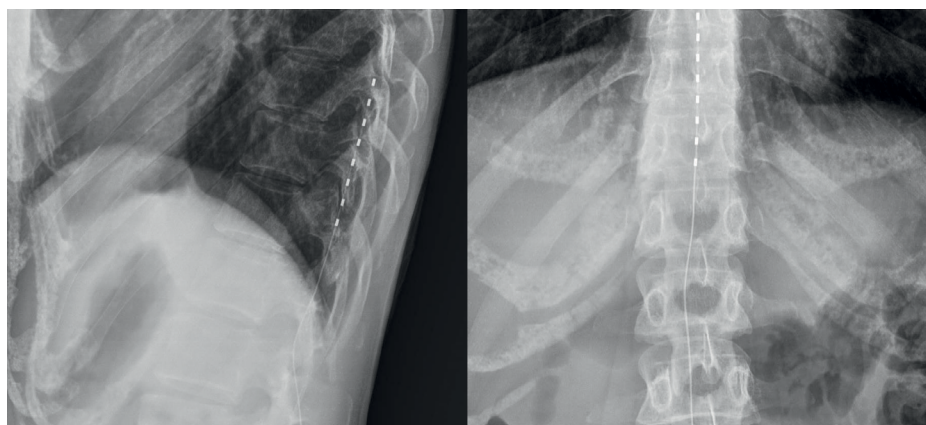


Рис. 1. Рентгенологическая картина имплантированного электрода в заднее эпидуральное пространство на уровне Th10–Th12 позвонков.



Рис. 2. Фото из операционной. Имплантация электрода на *n. suralis* под УЗИ-контролем.

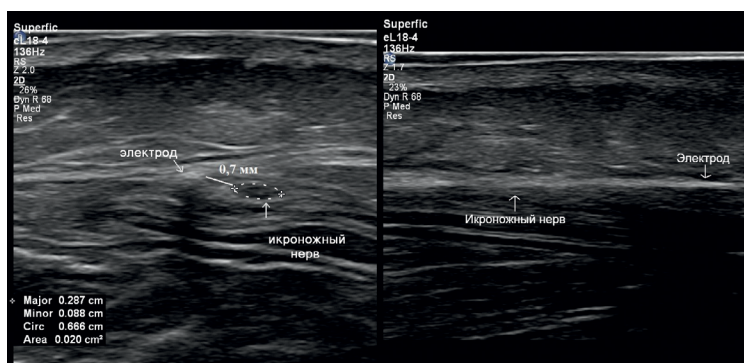


Рис. 3. УЗ-картина имплантированного электрода.

Слева — поперечное сканирование. Электрод идёт вдоль ствола *n. suralis* на расстоянии от него менее 1 мм. Справа — продольное сканирование: вывести электрод и *n. suralis* в одну плоскость крайне затруднительно из-за их взаимного расположения, но можно визуализировать тень от электрода и эпиневирия *n. suralis*.



Рис. 4. Фото послеоперационных ран на 3-и сутки после операции.

Отмечается несколько гематом в ложе кармана петель, но клинически значимого эффекта они не имели и самостоятельно прошли через несколько недель.

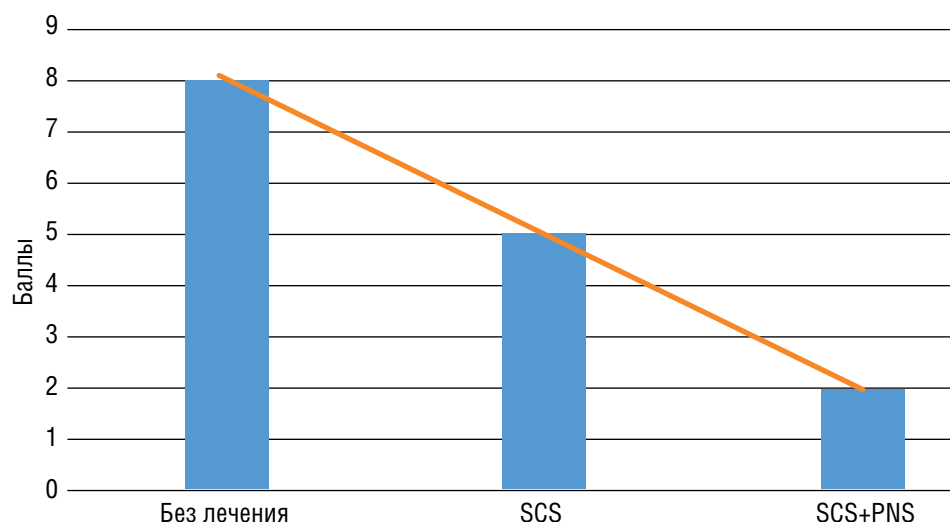


Рис. 5. Динамика выраженности болевого синдрома в баллах по ВАШ в зависимости от метода лечения.

Обсуждение

Представленный клинический случай иллюстрирует потенциал комбинированной нейромодуляции в лечении сложного болевого синдрома. Согласно результатам рандомизированных контролируемых исследований монотерапия PNS обеспечивает снижение боли $\geq 50\%$ у 38% пациентов с посттравматической невропатией [6], тогда как систематический обзор указывает на вариабельность эффективности метода (38–78%) в зависимости от этиологии и локализации повреждения [7]. SCS достигает анальгетического эффекта у 50–70% пациентов [6, 8]. В литературе описано несколько клинических случаев комбинированного применения PNS и SCS с более выраженным анальгетическим эффектом, нежели применение только одного этого метода [9–12].

Механизм синергизма, вероятно, связан с одновременной модуляцией как спинальных, так и периферических звеньев ноцицептивной передачи. SCS воздействует на дорсальные рога спинного мозга, подавляя центральную сенситизацию, тогда как PNS блокирует периферическую гипервозбудимость повреждённого нерва [9]. Однако отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, посвящённых комбинированной стимуля-

ции, ограничивает доказательную базу, а повышенный риск осложнений (миграция электродов, интраоперационное повреждение структур, инфекции) требует тщательного отбора пациентов, выполнения операций и наблюдения в послеоперационном периоде.

Также особенностью этого клинического случая является удалённость электрода от генератора. Зачастую при имплантации электрода на нервы голени генератор имплантируется в область латеральной поверхности бедра. Однако здесь уже был имплантированный генератор, и единственной опцией было использование нескольких удлинителей для преодоления этого расстояния и минимизации риска натяжения электрода и удлинителей, чего нам и удалось добиться. При этом значимого повышения импеданса в цепи не было, он был в районе 800 Ом, что позволило использовать низкую амплитуду и экономить заряд батареи генератора.

Заключение

Терапия хронического НБС, резистентного к консервативным методам, требует мультимодального подхода, интегрирующего фармакотерапию, интервенционные и нейромодуляционные методики. Комбинированная

электростимуляция (SCS + PNS) представляет собой перспективное направление, позволяющее усилить анальгетический эффект за счёт воздействия на различные патогенетические звенья болевого синдрома. Удалённость планируемой цели для стимуляции не должна являться противопоказанием к применению комбинации методов.

Тем не менее внедрение данной стратегии в клиническую практику должно сопровождаться проведением масштабных рандомизированных контролируемых исследований для оценки долгосрочной эффективности и безопасности, а также разработкой алгоритмов индивидуализированного подхода к выбору метода нейромодуляции.

Список источников | References

1. Kretschmer T, Heinen CW, Antoniadis G, et al. Iatrogenic nerve injuries. *Neurosurg Clin N Am*. 2009;20(1):73–90. doi: 10.1016/j.nec.2008.07.025
2. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Данилов А.Б. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу. *Российский журнал боли*. 2008;(3):24–32.
3. Yakhno NN, Kukushkin MV, Danylov AB, et al. Results of Russian epidemiological study of neuropathic pain (nep) prevalence among patients applying for neurological care (epic). *Russian Journal of Pain*. 2008;(3):24–32. doi: 10.1016/S1090-3801(09)60555-3
4. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества изучения боли. *Российский журнал боли*. 2018;(4):5–41.
5. Davydov OS, Yakhno NN, Kukushkin MV, et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Russian Journal of Pain*. 2018;(4):5–41. doi: 10.25731/RASP.2018.04.025
6. Blanton N, Bui P, Rizzo D. Neurologists, neurotomy, and grafting for chronic lower extremity pain following major rearfoot reconstruction. *The Foot and Ankle Online Journal*. 2019;12(4):2. doi: 10.3827/faoj.2019.1204.0002
7. Gorsk J, Rutowski R, Rabczyński J. The lower extremity nerve injuries – own experience in surgical treatment. *Folia Neuropathol*. 2005;43(3):148–152.
8. Deer TR, Mekhail N, Provenzano D, et al. The appropriate use of neurostimulation: avoidance and treatment of complications of neurostimulation therapies for the treatment of chronic pain. *Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee*. *Neuromodulation*. 2014;17(6):571–598. doi: 10.1111/ner.12206
9. Xu J, Sun Z, Wu J, et al. Peripheral nerve stimulation in pain management: a systematic review. *Pain Physician*. 2021;24(2):E131–E152.
10. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain*. 2007;132(1–2):179–188. doi: 10.1016/j.pain.2007.07.028
11. Baxter AL, Thrasher A, Etnoyer-Slaski JL, et al. Multimodal mechanical stimulation reduces acute and chronic low back pain: pilot data from a HEAL phase 1 study. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2023;4:1114633. doi: 10.3389/fpain.2023.1114633
12. Lipov E.G. Hybrid neurostimulator: simultaneous use of spinal cord and peripheral nerve field stimulation to treat low back and leg pain. *Prog Neurol Surg*. 2011;24:147–155. doi: 10.1159/000323047
13. Bernstein CA, Paicius RM, Barkow SH, et al. Spinal cord stimulation in conjunction with peripheral nerve field stimulation for the treatment of low back and leg pain: a case series. *Neuromodulation*. 2008;11(2):116–123. doi: 10.1111/j.1525-1403.2008.00152.x
14. Choi JH, Choi SC, Kim DK, et al. Combined spinal cord stimulation and peripheral nerve stimulation for brachial plexopathy: a case report. *Pain Physician*. 2016;19(3):E459–E463.

Информация об авторах

Кондратьев Виктор Павлович — аспирант 6-го нейрохирургического отделения (краниофациальная нейрохирургия) с группой «Функциональная нейрохирургия» НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3272-8699>

Исагулян Эмиль Давидович — канд. мед. наук, с. н. с., врач-нейрохирург 6-го нейрохирургического отделения (краниофациальная нейрохирургия) с группой «Функциональная нейрохирургия» НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1191-9357>

Томский Алексей Алексеевич — канд. мед. наук, с. н. с., руководитель 6-го нейрохирургического отделения (краниофациальная нейрохирургия) с группой «Функциональная нейрохирургия» НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2120-0146>

Вклад авторов: Кондратьев В.П. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Исагулян Э.Д. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Томский А.А. — редактирование.

Information about the authors

Viktor P. Kondratyev — postgraduate student, 6th Neurosurgical department (craniofacial neurosurgery) with the group “Functional neurosurgery”, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3272-8699>

Emil D. Isagulyan — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, 6th Neurosurgical department (craniofacial neurosurgery) with the group “Functional neurosurgery”, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1191-9357>

Alexey A. Tomskiy — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Head, 6th Neurosurgical department (craniofacial neurosurgery) with the group “Functional neurosurgery”, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2120-0146>

Authors' contribution: Kondratyev V.P. — study concept and design, data collection, text writing; Isagulyan E.D. — study concept and design, editing; Tomskiy A.A. — editing.

НЕЙРОФОРУМ-2025



18–19 июня 2025 года в здании Цифрового делового пространства в Москве состоялся юбилейный, 5-й по счёту, НЕЙРОФОРУМ с международным участием. Главным организатором НЕЙРОФОРУМА-2025, уникального мероприятия в области неврологии и нейронаук, выступил Российский центр неврологии и нейронаук, который в 2025 году празднует знаменательную дату – 80 лет со дня своего основания.

Для обеспечения максимальной доступности и привлечения широкого круга специалистов мероприятие было реализовано в гибридном формате. Благодаря такой форме проведения география НЕЙРОФОРУМА-2025 охватила аудиторию из 54 субъектов Российской Федерации и 8 зарубежных стран, включая Азербайджан, Армению, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Молдову, Таджикистан и др.

В работе НЕЙРОФОРУМА-2025 приняли участие очно 968 человек, онлайн – 1214. Среди них – ведущие эксперты, учёные в области неврологии и нейронаук, а также врачи различных специальностей: неврологи, рентгенологи, нейрохирурги, терапевты, педиатры и многие другие.

В приветственном слове Михаил Александрович Пирадов, академик РАН, вице-президент РАН, директор ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», отметил: «На протяжении многих лет Научный центр неврологии, а ныне – Российский центр неврологии и нейронаук организовывал многочисленные конгрессы, посвящённые различным направлениям в неврологии и смежных дисциплинах. С 2021 года вместо них ежегодно проводится общий консолидирующий форум, который получил название НЕЙРОФОРУМ. Сегодня он объединяет тысячи коллег – очных и онлайн-участников, включая представителей многих стран дальнего и ближнего зарубежья. Пятый форум отличается тем, что совпадает с другим очень важным событием – 80-летним юбилеем нашего Центра».

В выступлении М.А. Пирадова «Путь длиной в 80 лет» был представлен исторический обзор развития Российского центра неврологии и нейронаук, охватывающий период от момента основания Института неврологии Академии медицинских наук СССР в 1945 г. до современности. Особое внимание было акцентировано на ключевых этапах становления РЦНН как ведущего научно-исследовательского и клинического центра в области неврологии и нейронаук. Доклад осветил вклад выдающихся учёных в формирование научных школ и развитие приоритетных направлений исследований, включая изучение патогенеза, диагностики и лечения cerebrovasкулярных заболеваний, нейродегенеративных и демиелинизирующих процессов и ряда других неврологических расстройств. Подчёркнута эволюция методологической базы исследований — от классических клинических наблюдений до внедрения современных методов изучения патоморфологии, патофизиологии, генетики, ангионейровизуализации. В заключение доклада были обозначены перспективы дальнейшего развития Российского центра неврологии и нейронаук в контексте глобальных тенденций и задач по повышению уровня оказания неврологической помощи пациентам, улучшения качества и продолжительности их жизни.

Научная программа НЕЙРОФОРУМА-2025 отличалась насыщенностью и разнообразием: участники посетили 2 пленарных заседания, посвящённых истории развития неврологии и нейронаук, и 33 тематических симпозиума по вопросам диагностики и лечения неврологических заболеваний, в том числе с освещением последних достижений в области фундаментальных и клинических нейронаук.

В обсуждении ключевых задач, которые стоят перед современной наукой, приняли участие более 100 спикеров, модераторов и докладчиков, российских и иностранных экспертов, в числе которых — лидеры всемирного значения. Так, была представлена лекция иностранного члена РАН, профессора неврологии и эпидемиологии, директора Института инсульта и прикладных нейронаук Оклендского технологического университета в Новой Зеландии В.Л. Фейгина «Цифровая профилактика инсульта: область применения и доказательства эффективности». Докладчик — ведущий специалист в мире по вопросам нейроэпидемиологии, о его высокой результативности можно судить по его индексу Хирша в SCOPUS — 144.

Согласно мнению заместителя директора РЦНН по научной работе, академика РАН С.Н. Иллариошкина, НЕЙРОФОРУМ-2025 задумывался как «мероприятие, которое будет показывать возможности интеграции клинической и фундаментальной неврологии, наши совместные достижения с ведущими университетами и научными институтами страны. Особое внимание мы всегда уделяем поддержке инициатив молодых учёных. Например, на секции фундаментальной науки Конкурса молодых учёных первое место заняла блестящая работа

Елены Кондаковой, выполненная по гранту Университета «Сириус», которая показала новые возможности идентификации функций генов *Spout1* и *CCDC82* в патогенезе врождённых пороков развития нервной системы».

По словам заместителя директора РЦНН по научной работе, академика РАН М.М. Танашян, «опираясь на опыт прошлого, мы стремимся к новым достижениям. В последнее время большой вклад в метаморфозы клинических проявлений различных неврологических заболеваний вносит цереброметаболическое здоровье — предложенный нами новый термин. Необходимо учитывать изменения молекулярно-биохимических, ангиовизуализационных и морфологических биомаркеров при лечении и менять алгоритмы диагностики и лечения, персонифицируя их для каждого пациента».

Участники форума рассмотрели современные возможности нейрохирургии, нейрореабилитации, экспериментальной нейробиологии, цифровых технологий. На симпозиуме по критическим состояниям в неврологии директор Института медицинского образования и профессионального развития РЦНН, член-корреспондент РАН Е.В. Гнедовская рассказала о Всемирном проекте по неврологическим критериям смерти мозга с участием экспертов РЦНН. Отдельное внимание в программе НЕЙРОФОРУМА-2025 было уделено вопросам этики и деонтологии, эффективной коммуникации между врачом и пациентом.

Конкурс молодых учёных, посвящённый фундаментальным нейронаукам и клинической неврологии, высветил и обозначил основные направления «молодёжной» неврологической мысли, а наиболее значимые, на взгляд строгого жюри, работы были отмечены памятными грамотами и ценными призами

В дополнение к научной программе НЕЙРОФОРУМА-2025 был организован шахматный турнир, также показавший тонкую связь неврологической палитры и неврологов с этой древней игрой.

Представленная выставка новейших лекарственных препаратов и технологического оборудования, в том числе отечественного производства, явилась важным дополнением информационного уровня.

Мероприятия НЕЙРОФОРУМА-2025 проходили в тёплой и праздничной атмосфере дружеского общения с коллегами и единомышленниками. Участие в данном событии предоставило возможность прикоснуться к многолетним научным традициям и одновременно ощутить себя частью сплочённого профессионального сообщества. В завершение НЕЙРОФОРУМА-2025 под художественным руководством молодого российского композитора и врача-нейрохирурга РЦНН кандидата медицинских наук Д.В. Петросяна состоялся концерт джазовой музыки, подчеркнувший культурную насыщенность и многогранность мероприятия.