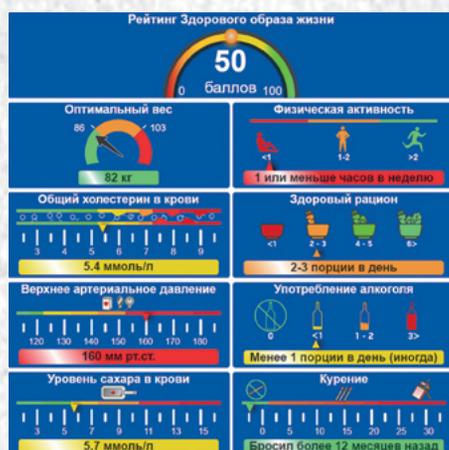


# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

Том 18 № 1



## Оригинальные статьи

### *Клиническая неврология*

Факторы риска внутримозговых кровоизлияний  
Клеточный иммунитет у больных рассеянным склерозом  
Нейровизуализационные маркеры нейропатии  
Интерактивная стимуляция мозга после инсульта  
Пегилированные интерфероны при рассеянном склерозе  
Ишемический инсульт и коронавирусная инфекция

### *Экспериментальная неврология*

Восстановление синаптической пластичности

### *Фундаментальная неврология*

Нейропластичность, музыка и мозг

## Обзоры

### *Научный обзор*

Хирургическое лечение дегенеративных стенозов позвоночника

### *Технологии*

ПревентС-Врач® в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

## Клинические разборы

Воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-83204 от 12.05.2022 г.

ISSN 2075-5473 (PRINT)  
ISSN 2409-2533 (ONLINE)  
DOI prefix: 10.54101

Журнал открытого доступа, не берущий плату за публикацию.

Контент доступен по лицензии CC-BY 4.0.

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год.

Журнал включен 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 «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН).  
Адрес: Россия, 125367, Москва,  
Волоколамское шоссе, д. 80.  
E-mail: [center@neurology.ru](mailto:center@neurology.ru)  
WEB: <https://neurology.ru>

#### ИЗДАТЕЛЬСТВО:

ООО «Эко-Вектор»  
Адрес: 191186, Россия, Санкт-Петербург,  
Аптекарский переулок, д. 3, литера А, помещение 1Н.  
E-mail: [info@eco-vector.com](mailto:info@eco-vector.com)  
WEB: <https://eco-vector.com>

#### Отдел рекламы

Тел.: +7 (968) 545 78 20  
E-mail: [adv2@eco-vector.com](mailto:adv2@eco-vector.com)

#### Отдел подписки

Тел.: +7 (495) 409 83 39  
E-mail: [podpiska@eco-vector.com](mailto: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](mailto:annaly-nevrologii@neurology.ru)  
WEB: <https://annaly-nevrologii.com>

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов, размещенными на сайте [www.annaly-nevrologii.com](http://www.annaly-nevrologii.com).

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

#### Дата выхода в свет: 25.03.2024

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

Тираж: 500 экз. Заказ 9156.

Отпускная цена свободная.

На 1-й стр. обложки: фрагмент рис. 3 к статье М.А. Кравченко и соавт. (С. 88).

# Анналы

## клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 18 № 1 2024

[www.annaly-nevrologii.com](http://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., член-корр. 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)

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

Гнедовская Е.В. – д.м.н. (Москва, Россия)

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

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

Калашникова Л.А. – д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Лукьянов С.А. – д.б.н., проф., акад. РАН (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., член-корр. 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)

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

Лихачев С.А. – д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)

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: 10.54101

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,
- RSCI,
- Google Scholar

**FOUNDER:**

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

**PUBLISHER:**

Eco-Vector  
Address: 3 liter A, 1H, Aptekarsky pereulok, 191186,  
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 schosse, 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](http://www.annaly-nevrologii.com).

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

Signed for printing: 25.03.2024

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

On the front cover: part of the Figure 3  
from the article of M.A. Kravchenko et al. (P. 88).



# Анналы

## КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ

# НЕВРОЛОГИИ

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

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

**Volume 18 No. 1 2024**

[www.annaly-nevrologii.com](http://www.annaly-nevrologii.com)

**EDITOR-IN-CHIEF**

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

**DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF**

Illarionov S.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member of RAS (Moscow, Russia)  
Tanashyan M.M. – Prof., D. Sci. (Med.), Corr. 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. – D. Sci. (Med.) (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)  
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)  
Růžička 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., Corr. member  
of RAS (Moscow, Russia)  
Skrebtskiy 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)  
Likhachev S.A. – Prof., D. Sci. (Med.) (Minsk, Belarus)  
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:

### Оригинальные статьи

#### Клиническая неврология

Основные факторы риска внутримозговых кровоизлияний (по данным территориально-популяционного регистра инсульта) 5  
Максимова М.Ю., Чугунова С.А.

Особенности клеточного иммунитета у больных рассеянным склерозом, прервавших терапию ингибитором интегрина 12  
Белова Ю.А., Чуксина Ю.Ю., Котов С.В., Василенко И.А.

Нейровизуализационные дифференциально-диагностические маркеры при мультифокальной моторной нейропатии и мультифокальном варианте хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии 20  
Тумлович Т.А., Синькова В.В., Гришина Д.А., Супонева Н.А., Морозова С.Н., Кротенкова М.В., Мансурова А.В., Чечёткин А.О.

Клинико-сетевая динамика функциональных связей моторной сети и мозжечка по данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя у пациентов с постинсультным гемипарезом в курсе интерактивной терапии (стимуляции) мозга 33  
Хрущева Н.А., Калгин К.В., Савелов А.А., Шурунова А.В., Предтеченская Е.В., Штарк М.Б.

Эффективность и безопасность пегилированных форм интерферона в лечении ремиттирующего рассеянного склероза у взрослых пациентов: результаты скорректированного непрямого сравнения 44  
Симанив Т.О., Захарова М.Н., Сапожников К.В., Толкачева Д.Г., Соколова В.Д., Саблева Н.А., Мироненко О.Н., Химич Т.В.

Ишемический инсульт и коронавирусная инфекция: анализ исходов лечения у пациентов с выполненной внутрисосудистой тромбоэкстракцией 55  
Яковлев А.И., Вознюк И.А., Харитоновна Т.В., Савелло А.В., Прохорова М.В., Коломенцев С.В., Цурикова Н.А.

#### Экспериментальная неврология

3,5-Диметил-адамantan-1-амин восстанавливает кратковременную синаптическую пластичность посредством изменения функции транспортёров возбуждающих аминокислот у модельных мышей со спиноцеребеллярной атаксией 1 типа 63  
Белозор О.С., Васильев А.А., Милейко А.Г., Мосина Л.Д., Михайлов И.Г., Шуваев А.Н., Шуваев А.Н.

#### Фундаментальная неврология

Нейропластичность, музыка и мозг 72  
Боголепова И.Н., Кротенкова М.В., Коновалов Р.Н., Агапов П.А., Малофеева И.Г., Бикмеев А.Т.

### Обзоры

#### Научный обзор

Варианты хирургического лечения дегенеративных стенозов пояснично-крестцового отдела позвоночника 79  
Юсупова А.Р., Гуца А.О., Арестов С.О., Петросян Д.В., Картавых Р.А., Симонян А.С., Киселев А.А.

#### Технологии

ПревентС-Врач® – новая цифровая технология поддержки мероприятий по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в рутинной клинической практике 88  
Кравченко М.А., Гнедовская Е.В., Фейгин В.Л., Пирадов М.А.

### Клинический разбор

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия на фоне применения ингибиторов контрольных точек: клинические наблюдения 98  
Тихонова О.А., Дружинин Д.С., Дружинина Е.С., Рукосуева М.А.

**Table of Contents:****Original articles***Clinical neurology*

**Key risk factors for intracerebral hemorrhage according to regional population-based stroke registry** 5  
Maksimova M.Yu., Chugunova S.A.

**Cell-mediated immunity in multiple sclerosis patients who discontinued therapy with an integrin inhibitor** 12  
Belova Yu.A., Chuksina Yu.Yu., Kotov S.V., Vasilenko I.A.

**Neuroimaging markers for differential diagnosis between multifocal motor neuropathy and multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy** 20  
Tumilovich T.A., Sinkova V.V., Grishina D.A., Suponeva N.A., Morozova S.N., Krotenkova M.V., Mansurova A.V., Chechetkin A.O.

**Changes in clinical and network functional connectivity parameters in motor networks and cerebellum based on resting-state functional magnetic resonance imaging data in patients with post-stroke hemiparesis receiving interactive brain stimulation neurotherapy** 33  
Khrushcheva N.A., Kalgin K.V., Savelov A.A., Shurunova A.V., Predtechenskaya E.V., Shtark M.B.

**Efficacy and safety of PEGylated interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis in adult patients: results of matching-adjusted indirect comparison** 44  
Simaniv T.O., Zakharova M.N., Šapozhnikov K.V., Tolkacheva D.G., Sokolova V.D., Sableva N.A., Mironenko O.N., Khimich T.V.

**Ischemic stroke and COVID-19 infection: an analysis of treatment outcomes in patients who underwent endovascular thrombectomy** 55  
Yakovlev A.I., Voznyuk I.A., Kharitonova T.V., Savello A.V., Prokhorova M.V., Kolomentsev S.V., Tsurikova N.A.

*Experimental neurology*

**3,5-Dimethyladamantan-1-amine restores short-term synaptic plasticity by changing function of excitatory amino acid transporters in mouse model of spinocerebellar ataxia type 1** 63  
Belozor O.S., Vasilev A.A., Mileiko A.G., Mosina L.D., Mikhailov I.G., Shuvaev A.N., Shuvaev A.N.

*Fundamental neurology*

**Neuroplasticity, music, and human brain** 72  
Bogolepova I.N., Krotenkova M.V., Konovalov R.N., Agapov P.A., Malofeeva I.G., Bikmееv A.T.

**Review articles***Reviews*

**Surgical treatment options for degenerative lumbosacral spinal stenosis** 79  
Yusupova A.R., Gushcha A.O., Arestov S.O., Petrosyan D.V., Kartavykh R.A., Simonyan A.S., Kiselev A.A.

*Technologies*

**PreventS-MD®: a new digital technology to maintain cardiovascular prevention in routine clinical practice** 88  
Kravchenko M.A., Gnedovskaya E.V., Feigin V.L., Piradov M.A.

**Clinical analysis**

**Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy induced by immune checkpoint inhibitors: case reports** 98  
Tikhonova O.A., Druzhinin D.S., Druzhinina E.S., Rukosueva M.A.



# Основные факторы риска внутричерепных кровоизлияний (по данным территориально-популяционного регистра инсульта)

М.Ю. Максимова<sup>1</sup>, С.А. Чугунова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научный центр неврологии, Москва, Россия;

<sup>2</sup> Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова, Якутск, Россия

## Аннотация

**Введение.** Анализ данных регистра внутричерепных кровоизлияний (ВМК) предоставляет уникальную возможность изучения особенностей эпидемиологических показателей и факторов риска в зависимости от возрастных, гендерных, расово-этнических и других факторов.

**Цель исследования** – изучить распространённость основных факторов риска в группе пациентов с гипертензивными ВМК – резидентов г. Якутска, включённых в территориально-популяционный регистр инсульта за 2015–2017 гг.

**Материалы и методы.** Исследование факторов риска проведено у пациентов с гипертензивными ВМК ( $n = 251$ ), включённых в территориально-популяционный регистр инсульта, в том числе у 133 (53%) мужчин и 118 (47%) женщин, принадлежащих к азиатской и европеоидной расам. Выполнен статистический анализ данных.

**Результаты.** Анализ факторов риска показал, что при ВМК распространённость курения и чрезмерного потребления алкоголя была выше среди мужчин по сравнению с женщинами ( $p < 0,001$ ). Частота артериальной гипертензии, инфаркта миокарда в анамнезе, дислипидемии, сахарного диабета при ВМК не имела статистически значимых различий в зависимости от пола и этнической принадлежности. Фибрилляция предсердий и другие болезни сердца выявлялись чаще среди пациентов европеоидной расы по сравнению с пациентами азиатской расы ( $p = 0,005$ ). Развитие ВМК характеризовалось высокими показателями липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, низкими показателями общего холестерина и липопротеинов высокой плотности по сравнению со здоровыми лицами.

**Заключение.** Установлены гендерные и этнические особенности в распространённости факторов риска среди пациентов с гипертензивными ВМК.

**Ключевые слова:** внутричерепные кровоизлияния; факторы риска

**Этическое утверждение.** Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (протокол № 37 от 28.11.2014).

**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. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: ncnmaximova@mail.ru. Максимова М.Ю.

**Для цитирования:** Максимова М.Ю., Чугунова С.А. Основные факторы риска внутричерепных кровоизлияний (по данным территориально-популяционного регистра инсульта). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(1):5–11.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.1>

Поступила 14.12.2023 / Принята в печать 28.12.2023 / Опубликовано 25.03.2024

# Key Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage According to Regional Population-Based Stroke Registry

Marina Yu. Maksimova<sup>1</sup>, Sargylana A. Chugunova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia

## Abstract

**Introduction.** Intracerebral hemorrhage (ICH) registry data allow assessing epidemiological parameters and risk factors in different age, gender, race, ethnicity, and other subgroups.

This study aimed to evaluate the prevalence of key risk factors in a group of Yakutsk residents with primary hypertensive ICH included in the regional population-based stroke registry from 2015 to 2017.

**Materials and methods.** This study of risk factors was conducted in patients with hypertensive ICH ( $n = 251$ ) from the regional population-based stroke registry, including 133 (53%) men and 118 (47%) women of Asian or Caucasian races. We performed statistical analysis of data.

**Results.** The analysis of risk factors showed that the prevalence of smoking and excessive alcohol consumption was higher in men with ICH compared with women ( $p < 0.001$ ). There were no statistically significant differences in the incidence of hypertension, history of myocardial infarction, dyslipidemia, or diabetes mellitus in patients with ICH in gender or ethnicity subgroups. Fibrillation and other heart diseases were more common in Caucasian patients than in Asian ( $p = 0.005$ ). ICH was associated with high levels of low-density lipoproteins and triglycerides with low levels of total cholesterol and high-density lipoproteins compared with healthy individuals.

**Conclusions.** We described gender and ethnic differences in the prevalence of risk factors in patients with hypertensive ICH.

**Keywords:** intracranial hemorrhage; risk factors

**Ethics approval.** The study was approved by the Ethics Committee of the Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems (protocol No. 37, November 28, 2014).

**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:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology.  
E-mail: ncnmaksimova@mail.ru. Maksimova M.Yu.

**For citation:** Maksimova M.Yu., Chugunova S.A. Key risk factors for intracerebral hemorrhage according to regional population-based stroke registry. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(1):5–11. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.1>

Received 14.12.2023 / Accepted 28.12.2023 / Published 25.03.2024

## Введение

На основе результатов эпидемиологических исследований сформировалась концепция факторов риска и направлений профилактической работы при сосудистых заболеваниях головного мозга [1].

Одной из наиболее тяжёлых форм острых нарушений мозгового кровообращения является геморрагический инсульт (ГИ), чаще всего осложняющий течение артериальной гипертензии (АГ) и характеризующийся высоким уровнем летальности (смертность достигает 50%) и высокой степенью инвалидизации [2]. По данным проспективного популяционного исследования (27 702 лиц без предшествующего инсульта в популяции Швеции), при высоком артериальном давлении относительный риск развития массивных гематом мозга превышает риск развития ишемического инсульта (ИИ) [3].

В исследовании S.R. Martini и соавт. были изучены факторы риска внутримозговых кровоизлияний (ВМК) в группе из 597 пациентов и 1548 лиц контрольной группы [4]. АГ, приём варфарина, наследственность (ВМК у близких родственников), ИИ в анамнезе, отсутствие высшего образования, носительство аллелей  $\epsilon 2$  или  $\epsilon 4$  гена *APOE* были ассоциированы с риском развития ВМК. Установлена связь нелобарных гематом с АГ и гиперхолестеринемией, в то время как лобарные гематомы были ассоциированы с носительством аллелей  $\epsilon 2$  или  $\epsilon 4$  гена *APOE*.

Связь между уровнем холестерина (ХС) и развитием ГИ неоднозначна [5]. С одной стороны, опубликованы данные о том, что низкий уровень ХС связан с повышенным риском ВМК [6]. Однако в ряде исследований были получены противоположные результаты. Так, в исследовании I. Suh и соавт. не установлена взаимосвязь низкого уровня ХС с риском развития ВМК [7].

На основании данных территориально-популяционного регистра более детально изучены этнические особенности распределения факторов риска ИИ. Исследований этнических особенностей распространённости факторов риска ГИ немного [8–11].

Результаты недавно опубликованного исследования C.F. Tsai и соавт. [8] о распространённости основных факторов риска инсульта среди пациентов с ГИ и ИИ в китайской популяции основаны на данных госпитального регистра за период с 2006 по 2011 г. Всего было обследовано 1373 пациента с ГИ и 4953 пациента с ИИ. Средний возраст больных с ГИ был значимо меньше, чем пациентов с ИИ (61 год против 68 лет;  $p < 0,001$ ), при этом между гендерными группами не установлено значимых различий в возрасте. АГ (OR = 2,23; 95% ДИ 1,74–2,87) и злоупотребление алкоголем (OR = 1,44; 95% ДИ 1,16–1,77) имели более значимые ассоциации с ГИ, чем с ИИ, в то время как сахарный диабет, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия, курение и транзиторные ишемические атаки были более частыми при ИИ, чем при ГИ. Авторы пришли к выводу о том, что в китайской популяции АГ и злоупотребление алкоголем имеют более сильную ассоциацию с риском ГИ, чем с ИИ, особенно у молодых пациентов.

В исследовании N.A. Khan и соавт. были изучены особенности распространённости ВМК в популяции Канады [12]. Среди представителей этносов из Восточной Азии доля ВМК была наибольшей (30% в общей структуре инсульта), в то время как среди выходцев из Южной Азии этот показатель составил 17%, среди белого населения – 15% ( $p < 0,001$ ).

В исследовании N.C. Smeeton и соавт. установлено, что у чернокожих молодых пациентов распространённость АГ до развития ГИ была наиболее высокой [9].

В 2002–2004 гг. проведено исследование распространённости факторов риска у пациентов с инсультом по данным территориально-популяционного регистра в г. Якутске. АГ выявлена у 88,9% пациентов, курение – у 43,1%, дислипидемия – у 39,5%, ишемическая болезнь сердца – у 38,6%, фибрилляция предсердий – у 14,8%, инфаркт миокарда – у 14,0%, сахарный диабет – у 11,9%, злоупотребление алкоголем – у 4,5%, стресс – у 19,9%, наследственная отягощённость – у 60,7%. Среди пациентов с инсультом некоренного этноса Якутии были более распространены курение, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем [13]. В последующем при сравнении частот факторов риска инсульта установлено, что сахарный диабет и избыточная масса тела реже встречались в якутской популяции по сравнению с московской: 7,7 и 21,9% ( $p = 0,005$ ), 49,5 и 72% ( $p = 0,004$ ) соответственно. Основными факторами риска ИИ в московской и якутской популяциях явились АГ (84,5 и 74,0%), патология сердца (75 и 65,4%) и курение (43 и 42,3% соответственно) [14].

Таким образом, анализ данных регистра ВМК представляет уникальную возможность изучения особенностей эпидемиологических показателей в зависимости от возрастных, гендерных, расово-этнических, экономических, климато-географических и других факторов.

**Цель** исследования – изучить распространённость основных факторов риска в группе пациентов с первичными гипертензивными ВМК – резидентов г. Якутска, включённых в территориально-популяционный регистр инсульта за 2015–2017 гг.

## Материалы и методы

Исследование факторов риска проведено в группе из 251 пациента с первичными гипертензивными ВМК, включённого в территориально-популяционный регистр инсульта, в том числе 133 (53%) мужчин и 118 (47%) женщин, принадлежащих к азиатской и европеоидной расам. Этническая принадлежность обследуемых лиц определялась на основании самоидентификации. Индивидуумы были включены в исследование как «коренной этнос азиатской расы», если их этнической принадлежностью были указаны якуты, эвенки, эвены, юкагиры; как «европеоидная раса» – если указывалась принадлежность к европеоидной расе.

Компьютерную томографию (КТ) головного мозга проводили на 64-срезовом мультиспиральном томографе «SOMATOM Definition AS» («Siemens»), магнитно-резонансную томографию (МРТ) – на аппарате «Magnetom Espree» («Siemens») с напряжённостью 1,5 Т.

Анализировали факторы риска развития ВМК: АГ, курение сигарет, чрезмерное потребление алкоголя, фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда в анамнезе, другие болезни сердца (стабильные формы ишемической болезни сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии), дислипидемия, сахарный диабет.

Курящими считали пациентов, выкуривающих в течение не менее 1 года не менее 1 сигареты в день. Чрезмерным потреблением алкоголя признавали систематический его приём более 21 удельных доз (1 доза соответствует 30 мл крепких спиртных напитков) алкоголя в неделю или в дозе более 70 г чистого этанола в день.

Фибрилляция предсердий на основании данных ЭКГ была зарегистрирована у 28 пациентов без анамнестических указаний на нарушения ритма сердца.

Стандартные биохимические исследования крови проводили на анализаторе «Konelab PRIME 30i» («Thermo Fisher Scientific»).

Для изучения возможной ассоциации показателей липидного спектра крови с риском ВМК проведено исследование методом «случай–контроль».

**Критерий включения в основную группу:** пациенты с ВМК в острой стадии в возрасте до 60 лет.

**Критерий включения в группу сравнения:** здоровые лица без анамнестических и клинических данных острых нарушений мозгового кровообращения в возрасте до 60 лет.

Статистический анализ данных проведён с помощью пакета компьютерных программ «IBM SPSS Statistics v. 22».

Количественные признаки, не имевшие нормального распределения, описывались медианами (Me) и значениями нижнего и верхнего квартилей [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]. Для сравнения выборок с распределением, отличающимся от нормального, использовали U-критерий Манна-Уитни. Описательная статистика категориальных переменных представлена в виде частоты (n) и долей (%). Исследования связи между качественными признаками проводили путём анализа таблиц сопряжённости. Уровень значимости различий оценивали с применением критерия Пирсона  $\chi^2$ . Критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса и точный критерий Фишера применяли в тех случаях, когда в таблицах некоторые ожидаемые частоты составляли менее 10. Силу ассоциаций оценивали в значениях отношения шансов (ОШ). Для ОШ выбирали 95% доверительный интервал (ДИ) и не рассматривали в качестве статистически значимых те ассоциации, в которых ДИ включал 1.

## Результаты

Частота курения и чрезмерного потребления алкоголя у пациентов с ВМК была выше среди мужчин по сравнению с женщинами ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 14,111$ ;  $df = 1$ ; ОШ = 3,048; 95% ДИ 1,682–5,523). Частота АГ, фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда в анамнезе, дислипидемии, сахарного диабета при ВМК не имела статистически значимых различий в зависимости от пола (табл. 1).

При ВМК частота АГ ( $p = 1,000$ ), курения табака ( $p = 0,556$ ), инфаркта миокарда в анамнезе ( $p = 0,120$ ), дислипидемии ( $p = 0,437$ ), сахарного диабета ( $p = 0,886$ ) не имела статистически значимых различий в зависимости от эт-

нической принадлежности (табл. 2). У пациентов азиатской расы по сравнению с пациентами европеоидной расы реже выявляли фибрилляцию предсердий ( $p = 0,005$ ;  $\chi^2 = 7,858$ ;  $df = 1$ ; ОШ = 0,328; 95% ДИ 0,146–0,735) и другие болезни сердца ( $p = 0,014$ ;  $\chi^2 = 6,089$ ;  $df = 1$ ; ОШ = 0,392; 95% ДИ 0,185–0,831).

У пациентов с ВМК по сравнению с группой здоровых лиц уровни общего ХС и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) были значимо ниже ( $4,98 \pm 1,26$  и  $5,21 \pm 0,98$  ( $p = 0,015$ ),  $1,18 \pm 0,44$  и  $1,52 \pm 0,48$  ( $p < 0,0001$ ) соответственно), а показатели триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – значимо выше ( $1,35 \pm 0,86$  и  $1,04 \pm 0,59$  ( $p = 0,000001$ ),  $3,50 \pm 1,13$  против  $2,90 \pm 0,88$  ( $p < 0,0001$ ) соответственно; табл. 3). После разделения пациентов по этнической принадлежности различий в показателях липидного спектра не установлено (табл. 4).

## Обсуждение

Гипертензивные ВМК составляют 10% от всех видов инсульта [1, 15, 16]. Распространённость ВМК варьирует в зависимости от географического положения. Выявлена особенно высокая частота ВМК в Японии и Корее [15, 17].

К модифицируемым факторам риска относят курение, чрезмерное потребление алкоголя и уровень липидов. Немодифицируемые факторы риска ВМК включают пожилой возраст и мужской пол [15, 17–19]. В последние 30 лет заболеваемость гипертензивными ВМК снизилась, а частота ВМК, связанных с приёмом антитромботических препаратов, увеличилась [20].

Таблица 1. Распространённость факторов риска у пациентов с ВМК в зависимости от пола, n (%)

Table 1. Prevalence of risk factors in patients with ICH in different gender subgroups, n (%)

Фактор риска   Risk factor	Мужчины Male (n = 133)	Женщины Female (n = 118)	p ( $\chi^2$ ; df)	ОШ (95% ДИ) для значимых различий OR (95% CI) for significant differences
Артериальная гипертония   Arterial hypertension	131 (98,5)	116 (98,3)	1,000**	–
Курение сигарет Cigarette smoking	51 (38,3)	20 (16,9)	< 0,0001* (14,111; df = 1)	3,048 (1,682–5,523)
Чрезмерное потребление алкоголя Excessive alcohol consumption	51 (38,3)	20 (16,9)	< 0,0001* (14,111; df = 1)	3,048 (1,682–5,523)
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	14 (10,5)	14 (11,9)	0,737* (0,113; df = 1)	–
Инфаркт миокарда в анамнезе History of myocardial infarction	12 (9,02)	16 (13,6)	0,254* (1,298; df = 1)	–
Другие болезни сердца Other heart diseases	66 (49,6)	61 (51,7)	0,743 (0,107; df = 1)	–
Дислипидемия Dyslipidemia	56 (42,1)	56 (47,5)	0,395* (0,725; df = 1)	–
Сахарный диабет Diabetes mellitus	9 (6,8)	12 (10,2)	0,331* (0,944; df = 1)	–

Примечание. Здесь и в табл. 2: другие болезни сердца включают в себя стабильные формы ишемической болезни сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии; \*критерий Пирсона  $\chi^2$ ; \*\*точный критерий Фишера.

Note. Here and in Table 2, other heart diseases include stable coronary artery disease, valvular heart disease, cardiomyopathies; \*Pearson  $\chi^2$  test; \*\*Fisher's exact test.

Таблица 2. Распространённость факторов риска у пациентов с ВМК в зависимости от этнической принадлежности  
Table 2. Prevalence of risk factors in patients with ICH by their ethnicity, n (%)

Фактор риска Risk factor	Азиатская раса Asian race (n = 159)	Европеоидная раса Caucasian race (n = 92)	p (χ <sup>2</sup> ; df)	ОШ (95% ДИ) для значимых различий OR (95% CI) for significant differences
Артериальная гипертония, Arterial hypertension	156 (98,1)	91 (98,9)	1,000**	–
Курение сигарет Cigarette smoking	47 (29,6)	24 (26,1)	0,556* (0,346; df = 1)	–
Чрезмерное потребление алкоголя Excessive alcohol consumption	47 (29,6)	24 (26,1)	0,556* (0,346; df = 1)	–
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	11 (6,9)	17 (18,5)	0,005* (7,858; df = 1)	0,328 (0,146–0,735)
Инфаркт миокарда в анамнезе History of myocardial infarction	14 (8,8)	14 (15,2)	0,120* (2,418; df = 1)	–
Другие болезни сердца Other heart diseases	28 (41,8)	33 (64,7)	0,014* (6,089; df = 1)	0,392 (0,185–0,831)
Дислипидемия Dyslipidemia	68 (42,8)	44 (47,8)	0,437* (0,604; df = 1)	–
Сахарный диабет Diabetes mellitus	13 (8,2)	8 (8,7)	0,886* (0,021; df = 1)	–

Таблица 3. Показатели липидного спектра у пациентов с ВМК  
Table 3. Lipid parameters in patients with ICH

Показатель   Parameter	Пациенты с ВМК Patients with ICH (n = 251)	Здоровые лица Healthy controls (n = 537)	p*
Общий ХС, ммоль/л Total cholesterol, mmol/liter	4,90 [4,05; 5,75]	5,15 [4,53; 5,77]	0,012
ЛПНП, ммоль/л Low-density lipoproteins, mmol/liter	3,44 [2,74; 4,13]	2,82 [2,29; 3,43]	< 0,0001
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/liter	1,13 [0,79; 1,68]	0,89 [0,64; 1,26]	0,001
ЛПВП, ммоль/л High-density lipoproteins, mmol/liter	1,11 [0,92; 1,35]	1,44 [1,16; 1,72]	< 0,0001

Примечание. \*U-критерий Манна–Уитни.  
Note. \*Mann–Whitney U-test.

Таблица 4. Показатели липидного спектра у пациентов с ВМК в зависимости от этнической принадлежности  
Table 4. Lipid parameters in patients with ICH by their ethnicity

Показатель   Parameter	Азиатская раса   Asian race (n = 159)	Европеоидная раса   Caucasian (n = 92)	p*
Общий ХС, ммоль/л Total cholesterol, mmol/liter	4,9 [4,1; 5,8]	5,0 [4,0; 6,2]	0,166
ЛПНП, ммоль/л Low-density lipoproteins, mmol/liter	3,4 [2,8; 4,0]	3,7 [2,8; 4,7]	0,061
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/liter	1,1 [0,8; 1,6]	1,2 [0,9; 1,7]	0,189
ЛПВП, ммоль/л High-density lipoproteins, mmol/liter	1,1 [0,9; 1,4]	1,2 [0,4; 1,6]	0,240

Примечание. \*U-критерий Манна–Уитни.  
Note. \*Mann–Whitney U-test.

Результаты нашего исследования показали, что в группе пациентов с ВМК фибрилляция предсердий и другие болезни сердца (стабильные формы ишемической болезни сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии) выявлялись чаще среди мужчин европеоидной расы по сравнению с мужчинами азиатской расы. Значимых различий в частоте АГ, инфаркта миокарда в анамнезе, сахарного диабета, дислипидемии в зависимости от пола и этнической принадлежности не отмечено.

Факторами риска развития ВМК, вызывающими серьёзную озабоченность, являются курение и чрезмерное потребление алкоголя. Никотин, основной токсичный агент в смеси сигаретного дыма, содержащей более 9000 различных химических веществ, увеличивает риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [21]. Курение и чрезмерное потребление алкоголя повышают риск развития ВМК среди представителей различных групп населения [22]. Показано, что заболеваемость ВМК выше у мужчин по сравнению с женщинами [23, 24]. По сравнению с некурящими отношение рисков ВМК у курящих мужчин и женщин составляет 1,82 и 1,3 соответственно [25]. В проведённом нами исследовании частота курения и чрезмерного потребления алкоголя у пациентов с ВМК была выше среди мужчин по сравнению с женщинами.

Сведения о взаимосвязи между уровнем показателей липидного спектра крови и риском цереброваскулярных заболеваний, в том числе инсульта, противоречивы [6, 26–28]. В многочисленных исследованиях установлено, что гиперхолестеринемия ассоциирована с риском ИИ [6, 29], в то время как для развития ГИ значение показателей липидного профиля не столь очевидно.

По данным некоторых исследований, низкий уровень общего ХС ассоциирован с риском [6] и неблагоприятным исходом ВМК [5]. По результатам других исследований, напротив, повышенный уровень ХС и ЛПНП, а также низкий уровень ЛПВП ассоциированы с риском ВМК [30]. По результатам проведённого нами исследования, у пациентов с ВМК показатели общего ХС и ЛПВП были статистически значимо ниже, а значения триглицеридов и ЛПНП статистически значимо выше по сравнению с группой здоровых лиц.

Полученные данные согласуются с результатами исследования [30], в котором было показано, что повышенный уровень триглицеридов не связан с риском первичных ВМК, в то время как повышенные уровни ЛПНП и общего ХС, а также низкий уровень ЛПВП ассоциируются с развитием ВМК. Кроме того, по данным ранее проведённых исследований [6, 31, 32], низкий уровень общего ХС крови является предиктором ВМК.

## Заключение

Анализ факторов риска показал, что частота АГ, инфаркта миокарда в анамнезе, сахарного диабета, дислипидемии при гипертензивных ВМК не имела значимых различий в зависимости от пола и этнической принадлежности. Фибрилляция предсердий и другие болезни сердца выявлялись чаще среди пациентов европеоидной расы по сравнению с пациентами азиатской расы. Частота курения и чрезмерного потребления алкоголя была выше среди мужчин по сравнению с женщинами. Развитие ВМК характеризовалось высокими показателями ЛПНП и триглицеридов, низкими показателями общего ХС и ЛПВП по сравнению со здоровыми лицами.

## Список источников / References

1. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения / под ред. М.А. Пирадова, М.М. Танашян, М.Ю. Максимовой. М.; 2018. 360 с. Piradov M.A., M.M. M.Yu. Maksimova (eds.) Stroke: modern technologies for diagnosis and treatment Moscow; 2018. 360 p.
2. Суслина З.А., Гувлевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.; 2016. 536 с. Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. Cerebral circulation disorders: diagnosis, treatment, prevention. Moscow; 2016. 536 p.
3. Zia E., Hedblad B., Pessah-Rasmussen H. et al. Blood pressure in relation to the incidence of cerebral infarction and intracerebral hemorrhage. Hypertensive hemorrhage: debated nomenclature is still relevant. *Stroke*. 2007;38(10):2681–2685. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.479725
4. Martini S.R., Flaherty M.L., Brown W.M. et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage differ according to hemorrhage location. *Neurology*. 2012;79(23):2275–2282. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318276896f
5. Chen Y.W., Li C.H., Yang C.D. et al. Low cholesterol level associated with severity and outcome of spontaneous intracerebral hemorrhage: results from Taiwan Stroke Registry. *PLoS One*. 2017;12(4):e0171379. DOI: 10.1371/journal.pone.0171379
6. Yaghi S., Elkind M.S. Lipids and cerebrovascular disease: research and practice. *Stroke*. 2015;46(11):3322–3328. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011164
7. Suh I., Jee S.H., Kim H.C. et al. Low serum cholesterol and haemorrhagic stroke in men: Korea Medical Insurance Corporation Study. *Lancet*. 2001;357(9260):922–925. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04213-6
8. Tsai C.F., Jeng J.S., Anderson N., Sudlow C.L.M. Comparisons of risk factors for intracerebral hemorrhage versus ischemic stroke in Chinese patients. *Neuroepidemiology*. 2017;48(1-2):72–78. DOI: 10.1159/000475667
9. Smeeton N.C., Heuschmann P.U., Rudd A.G. et al. Incidence of hemorrhagic stroke in black Caribbean, black African, and white populations: the South London stroke register, 1995–2004. *Stroke*. 2007;38(12):3133–3138. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.487082
10. Springer M.V., Schmidt J.M., Wartenberg K.E. et al. Predictors of global cognitive impairment 1 year after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009;65(6):1043–1051. DOI: 10.1227/01.NEU.0000359317.15269.20
11. He W., Liu Y., Feng J. et al. The epidemiological characteristics of stroke in Hunan Province, China. *Front. Neurol*. 2018;9:583. DOI: 10.3389/fneur.2018.00583
12. Khan N.A., Quan H., Hill M.D. et al. Risk factors, quality of care and prognosis in South Asian, East Asian and White patients with stroke. *BMC Neurol*. 2013;13:74. DOI: 10.1186/1471-2377-13-74
13. Третьякова Н.Н., Варакин Ю.Я., Кузьмина З.М. и др. Клинико-эпидемиологическое исследование инсульта в городе Якутске. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008;2(2):18–22. Tretyakova N.N., Varakin Y.Y., Kuzmina Z.M. et al. Clinical-epidemiological study of stroke in the city of Yakutsk. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2008;2(2):18–22.
14. Chugunova S.A., Nikolaeva T.Y. The ethnic differences of stroke in Yakutia. *Int. J. Circumpolar. Health*. 2013;72. DOI: 10.3402/ijch.v72i0.21221

15. Unnithan A.K.A., M Das J., Mehta P. Hemorrhagic Stroke. 2023 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island; 2023.
16. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139–e596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757
17. An S.J., Kim T.J., Yoon B.W. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: an update. *J. Stroke*. 2017;19(1):3–10. DOI: 10.5853/jos.2016.00864
18. Poon M.T., Bell S.M., Al-Shahi Salman R. Epidemiology of intracerebral haemorrhage. *Front. Neurol. Neurosci.* 2015;37:1–12. DOI: 10.1159/000437109
19. Cordonnier C., Demchuk A., Ziai W., Anderson C.S. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet*. 2018;392(10154):1257–1268. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31878-6
20. Lovelock C.E., Molyneux A.J., Rothwell P.M.; Oxford Vascular Study. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2007;6(6):487–493. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70107-2
21. Cho S., Rehni A.K., Dave K.R. Tobacco use: a major risk factor of intracerebral hemorrhage. *J. Stroke*. 2021;23(1):37–50. DOI: 10.5853/jos.2020.04770
22. Feldmann E., Broderick J.P., Kernan W.N. et al. Major risk factors for intracerebral hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke*. 2005;36(9):1881–1885. DOI: 10.1161/01.STR.0000177480.62341.6b
23. Zou Y., Zhang C., Ge H. et al. Comparison of epidemiological and clinical features between two chronological cohorts of patients with intracerebral hemorrhage. *J. Clin. Neurosci.* 2020;72:169–173. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.12.031
24. George J., Rapsomaniki E., Pujades-Rodriguez M. et al. How does cardiovascular disease first present in women and men? Incidence of 12 cardiovascular diseases in a contemporary cohort of 1,937,360 people. *Circulation*. 2015;132(14):1320–1328. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013797
25. Honjo K., Iso H., Tsugane S. et al. The effects of smoking and smoking cessation on mortality from cardiovascular disease among Japanese: pooled analysis of three large-scale cohort studies in Japan. *Tob. Control*. 2010;19(1):50–57. DOI: 10.1136/tc.2009.029751
26. Bharosay A., Bharosay V.V., Bandyopadhyay D. et al. Effect of lipid profile upon prognosis in ischemic and haemorrhagic cerebrovascular stroke. *Indian J. Clin. Biochem.* 2014;29(3):372–376. DOI: 10.1007/s12291-013-0372-6
27. Yi S.W., Shin D.H., Kim H. et al. Total cholesterol and stroke mortality in middle-aged and elderly adults: a prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2018;270:211–217. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.003
28. Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А. и др. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(1):41–50. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. et al. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: is it the search for life on Mars or a promising trend of treatment? Part 1. Acute stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2015;9(1):41–50.
29. Танашян М.М., Орлов С.В., Домашенко М.А., Ионова В.Г. Метаболический синдром и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007;1(3):5–11. Tanashyan M.M., Orlov S.V., Domashenko M.A., Ionova V.G. Metabolic syndrome and ischemic stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2007;1(3):5–11.
30. Lučić Prokin A., Čuzdi A., Zivanović Z. et al. Dyslipidemia as risk factor for primary intracerebral hemorrhage. *Med. Glas (Zenica)*. 2014;11(1):31–36.
31. Valappil A.V., Chaudhary N.V., Praveenkumar R. et al. Low cholesterol as a risk factor for primary intracerebral hemorrhage: a case-control study. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2012;15(1):19–22. DOI: 10.4103/0972-2327.93270
32. Xu C., Zarins C.K., Glagov S. Aneurysmal and occlusive atherosclerosis of the human abdominal aorta. *J. Vasc. Surg.* 2001;33(1):91–96. DOI: 10.1067/mva.2001.109744

## Информация об авторах

*Максимова Марина Юрьевна* – д.м.н., профессор, руководитель 2-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

*Чугунова Саргылана Афанасьевна* – к.м.н., доцент, доцент каф. «Внутренние болезни и общеврачебная практика (семейная медицина)» факультета последипломного обучения врачей Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2019-2455>

**Вклад авторов:** *Максимова М.Ю.* – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, написание текста статьи, научное редактирование; *Чугунова С.А.* – дизайн исследования, сбор материала, статистическая обработка материалов, написание текста статьи.

## Information about the authors

*Marina Yu. Maksimova* – D. Sci (Med), Prof., Head of the 2<sup>nd</sup> Neurology Department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

*Sargylana A. Chugunova* – Cand. Sci. (Med.), Associated Professor, North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2019-2455>

**Author contribution:** *Maksimova M.Yu.* – concept and design of the study, analysis and interpretation of the results, writing the text of the article, scientific editing; *Chugunova S.A.* – design of the study, collection of material, statistical processing of materials, writing the text of the article.



# Особенности клеточного иммунитета у больных рассеянным склерозом, прервавших терапию ингибитором интегрина

Ю.А. Белова, Ю.Ю. Чуксина, С.В. Котов, И.А. Василенко

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

## Аннотация

**Введение.** Натализумаб (НАТ) – гуманизированное моноклональное антитело (МАТ), селективный ингибитор молекулы адгезии  $\alpha 4$ -интегрина, располагающейся на поверхности лимфоцитов, – предотвращает проникновение лимфоцитов в центральную нервную систему (ЦНС).

**Целью** исследования было выявление особенностей популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (ПК) у пациентов с рассеянным склерозом (РС), прекративших терапию НАТ в связи с повышенным риском развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии.

**Материалы и методы.** Проведено открытое проспективное наблюдательное исследование 26 пациентов с РС, из них 6 – с быстро прогрессирующим РС; 10 – прервавших терапию НАТ с подтверждённым в дальнейшем обострением заболевания; 10 – получавших терапию НАТ без обострений заболевания в отмывочный период. В качестве референсных значений использованы аналогичные показатели 10 практически здоровых лиц. Параметры клеточного иммунитета оценивали методом проточной цитометрии с использованием панели МАТ к дифференцированным антигенам лимфоцитов ПК.

**Результаты.** У пациентов, прекративших терапию НАТ, обнаружено значительное снижение абсолютного числа лимфоцитов ПК, снижение содержания Т-цитотоксической, NKT- и V1-субпопуляций лимфоцитов, а также уровня активированных Т-лимфоцитов ( $CD3^+HLA^+DR^+$ ), что может быть связано с их перераспределением, преодолением гематоэнцефалического барьера и проникновением в ЦНС. Уровень  $CD20^+$ -В-лимфоцитов не отличался от нормальных значений. Иммунологическими дополнительными предикторами обострения РС после отмены НАТ могут служить снижение абсолютного количества лимфоцитов ПК; снижение содержания субпопуляций  $CD3^+CD8^+$ -Т-лимфоцитов, NKT-лимфоцитов, V1-лимфоцитов ( $CD19^+CD5^+$ ). Кроме того, обнаруженные данные о выраженном увеличении содержания активированных по  $CD25^+$ - и  $CD38^+$ -В-лимфоцитов по сравнению с нормальными величинами у «наивных» пациентов и лиц без обострения заболевания после отмены НАТ могут свидетельствовать о высоком активационном потенциале циркулирующего пула В-лимфоцитов, а следовательно, о высоком активационном потенциале циркулирующего пула В-лимфоцитов.

**Выводы.** Выявленные изменения субпопуляционного состава лимфоцитов ПК у пациентов РС после отмены НАТ могут иметь прогностическое значение для оценки степени риска развития обострения заболевания и подтверждают адекватность перевода пациентов на анти-В-клеточную терапию.

**Ключевые слова:** натализумаб; воспалительный синдром восстановления иммунитета; ребаунд-феномен; Т-лимфоциты; В-лимфоциты

**Этическое утверждение.** Исследование было одобрено независимым этическим комитетом при МНИКИ 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. МНИКИ им. М.Ф. Владимирского. E-mail: kotovsv@yandex.ru. Котов С.В.

**Для цитирования:** Белова Ю.А., Чуксина Ю.Ю., Котов С.В., Василенко И.А. Особенности клеточного иммунитета у больных рассеянным склерозом, прервавших терапию ингибитором интегрина. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(1):12–19.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.2>

Поступила 08.08.2023 / Принята в печать 15.09.2023 / Опубликовано 25.03.2024

# Cell-Mediated Immunity in Multiple Sclerosis Patients Who Discontinued Therapy with an Integrin Inhibitor

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

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

## Abstract

**Introduction.** Natalizumab (NTZ) is a humanized monoclonal antibody (mAb) that selectively inhibits  $\alpha 4$ -integrin adhesion molecule located on the surface of lymphocytes and prevents their trafficking into the central nervous system (CNS).

**The aim** of this study was to identify characteristics of lymphocyte population and subpopulation pattern in the peripheral blood (PB) of multiple sclerosis (MS) patients who discontinued NTZ due to an increased risk of developing progressive multifocal leukoencephalopathy.

**Materials and methods.** We conducted an open-label prospective observational study in 26 MS patients. Of those, 6 patients had rapidly progressive MS, 10 patients discontinued NTZ and had confirmed relapses afterwards, and 10 patients received NTZ and had no relapses during the washout period. Ten apparently healthy individuals were used as controls. Cell-mediated immunity parameters were evaluated by flow cytometry using a panel of mAbs to differentiation antigens of PB lymphocytes.

**Results.** Patients who discontinued NTZ had significantly decreased absolute lymphocyte counts in PB, decreased T-cytotoxic, NKT and B1 lymphocyte subpopulation levels, and decreased activated T-cell ( $CD3^+HLA-DR^+$ ) levels, which may be related to their redistribution, passing through the blood-brain barrier, and trafficking into the central nervous system.  $CD20^+$  B-cell levels did not differ from normal. Additional immune predictors of MS relapses after NTZ discontinuation can include decreased absolute count of PB lymphocytes and decreased percentage of  $CD3^+CD8^+$  T-cell, NKT-cell, and B1-cell ( $CD19^+CD5^+$ ) subpopulations. Significantly increased levels of  $CD25^+$ - and  $CD38^+$ -activated B-cells compared with the normal levels in naïve patients and subjects without relapses after NTZ discontinuation may suggest a high activation potential of the circulating B-cell pool and, therefore, a high risk of MS relapses.

**Conclusions.** The changes in the lymphocyte subpopulation pattern in the PB of MS patients after NTZ discontinuation may have a prognostic value for assessing the risk of relapses; they justified switching patients to anti-B-cell therapy.

**Keywords:** natalizumab, immune reconstitution inflammatory syndrome, rebound phenomenon, T-cells, B-cells

**Ethics approval.** The study was approved by the Independent Ethics Committee at the M.F. Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute (Protocol No. 8, 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:** 129110, Russia, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 10. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. E-mail: kotovsv@yandex.ru. Kotov S.V.

**For citation:** Belova Yu.A., Chuksina Yu.Yu., Kotov S.V., Vasilenko I.A. 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. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.2>

Received 08.08.2023 / Accepted 15.09.2023 / Published 25.03.2024

## Введение

В настоящее время достигнуто понимание того, что рассеянный склероз (РС) – это гетерогенное, многофакторное иммунопосредованное заболевание, в патогенезе которого важное значение имеют как Т-, так и В-клетки иммунной системы. Считается, что инициирующий этап развития РС обусловлен активацией периферических аутореактивных эффекторных  $CD4^+$ -Т-клеток, которые мигрируют в центральную нервную систему (ЦНС) и инициируют процесс заболевания путём выработки цитокинов (интерферон- $\gamma$ , фактор некроза опухоли, интерлейкины-17, -21 и -22), что ведёт к активации резидентных иммунных

клеток (микроглия, астроциты, макрофаги), повышенной функции антигенпредставляющих клеток и усиленной продукции активных форм кислорода и азота [1–3].

Методы лекарственной терапии РС, основанные на знаниях патогенеза заболевания, предполагают несколько подходов, таких как снижение числа Th1/Th17-клеток, потенцирующих заболевание, активизация Т-регуляторных клеток, подавление процесса транспорта лимфоцитов в нервную систему, воздействие на В-клетки. Препараты с такими различными механизмами воздействия объединены под названием «препараты, изменяющие течение РС» (ПИТРС).

Натализумаб (НАТ) – гуманизированное моноклональное антитело (МАТ), селективный ингибитор молекулы адгезии  $\alpha 4$ -интегрина, располагающейся на поверхности лимфоцитов и необходимой для соединения с образующим гематозенцефалический барьер эндотелием капилляров головного мозга, – предотвращает прилипание лимфоцитов к эндотелию и их последующее проникновение в ЦНС. Препарат значительно снижает частоту клинических обострений, появление новых гиперинтенсивных очагов на T2-взвешенных изображениях и очагов, накапливающих гадолиний при магнитно-резонансной томографии, и инвалидизацию у пациентов с ремиттирующим РС [4, 5].

Как отмечено в фармакокинетических исследованиях, при проведении терапии НАТ происходит связывание молекул CD49d, являющихся  $\alpha$ -субъединицами интегрина, на поверхности лимфоцитов с молекулами препарата в 76–84% случаев. Увеличение промежутков между введениями привело к возрастанию числа молекул CD49d [6]. А. Sobo-Calvo и соавт. обнаружили, что спустя 2 мес после прекращения терапии НАТ экспрессия CD49d и других молекул адгезии лимфоцитов (CD29 и CD11a) непрерывно возрастала, причём экспрессия CD49d до 3-го месяца после отмены НАТ была связана с активностью течения РС на момент прекращения терапии, а через 6 мес экспрессия CD49d на CD45<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> и CD45<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> коррелировала с продолжительностью лечения НАТ [7]. Авторы выявили, что «молекулярное восстановление» после отмены НАТ было более выраженным у пациентов с длительным сроком лечения НАТ, и предложили использовать определение CD49d для тщательного мониторинга активности РС у пациентов после отмены НАТ.

За десятилетие использования НАТ в отечественной практике профиль безопасности препарата достаточно хорошо изучен. Его введение обычно хорошо переносится, а нежелательные явления редки. Однако терапия НАТ увеличивает риск развития оппортунистической инфекции, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ)<sup>1</sup> – заболевания, проявляющегося гибелью олигодендроцитов и части астроцитов с появлением обширных очагов вторичной демиелинизации. Учитывая значение исходного уровня серопозитивности к вирусу Джона Каннингема (JCV), наличие иммуносупрессии в прошлом, длительности терапии НАТ, разработан план управления рисками ПМЛ, на основании которого пациентам при повышении риска осуществляется отмена НАТ и перевод на другую терапию. Однако прекращение терапии НАТ более чем в 38% случаев сопровождается развитием эпизодов обострения РС, что объясняется воспалительным синдромом восстановления иммунитета (ВСВИ), а в ряде случаев – развитием ребаунд-феномена (усугубление имеющихся и появление новых симптомов РС, часто по типу острого рассеянного энцефаломиелита) [8–10]. При этом короткий период «отмычки» после отмены НАТ снижал риск ВСВИ, но увеличивал риск ПМЛ [11, 12].

<sup>1</sup> Клинические рекомендации «Рассеянный склероз» 2022 г.  
URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/739>

R. Planas и соавт. [13] изучили изменение популяций лимфоцитов периферической крови (ПК) у пациентов, получавших терапию НАТ, и выявили увеличение количества T-, NK- и особенно B-клеток. В то время как процент вышедших из лимфоидных органов, наивных, эффекторных и T-клеток памяти оставался неизменным во время лечения, наблюдалось увеличение активированных (сходных с клетками памяти или маргинальной зоны), но не наивных B-клеток. T. Plavina и соавт. [14] указали на увеличение в ПК пациентов, получавших терапию НАТ, общего количества лимфоцитов более чем в 1,5 раза по сравнению с показателями до начала терапии, снижение их числа при прекращении терапии начиная с 8-й недели, возвращение к нормальным показателям, отмеченным до лечения, к 16-й неделе. К сожалению, авторы не провели более детальное изучение субпопуляций лимфоцитов.

Терапия НАТ сопровождается также снижением содержания CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-T-лимфоцитов, B-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>) и плазматических клеток в спинномозговой жидкости в результате подавления их проникновения в ликвор из ПК, в то время как при клинически проявляющихся обострениях после отмены терапии НАТ было обнаружено высокое содержание CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-T-клеток, что расценивалось как ВСВИ [15, 16].

Поскольку стратегия управления рисками при лечении НАТ больных РС предполагает отмену препарата при повышении вероятности возникновения ПМЛ, необходимо выявить признаки, позволяющие оценить возможность возникновения обострений или развития ВСВИ у таких больных.

**Целью** нашего исследования было выявление особенностей популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов ПК у пациентов с РС, прекративших терапию НАТ в связи с повышенным риском развития ПМЛ.

## Материалы и методы

Исследование носило характер открытого проспективного наблюдательного. Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 8 от 13.06.2019).

Критерии включения в исследование:

- пациенты мужского или женского пола в возрасте 18–60 лет, подписавшие добровольное информированное согласие;
- высокоактивный РС или быстро прогрессирующий ремиттирующий РС;
- пациенты с индексом антител к JCV > 1,5 или с неоптимальным эффектом на терапию НАТ.

Критерии невключения:

- наличие противопоказаний для назначения анти-B-клеточной терапии;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- отказ от контрацепции в период терапии.

Критерии исключения:

- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
- несоблюдение пациентом процедур исследования.

Нами выполнено обследование 26 пациентов с РС, наблюдавшихся в Московском областном центре РС в 2019–2022 гг. Первую группу составили 6 пациентов с быстро прогрессирующим РС (БПРС): 2 мужчины и 4 женщины, средний возраст  $27,0 \pm 4,6$  года, средняя продолжительность заболевания  $2,6 \pm 0,8$  года, не получавшие ранее терапию ПИТРС. У них были зарегистрированы 2 и более клинических обострения в течение года, выявлено не менее 1 очага, накапливающего гадолиний, или новых очагов на T2-взвешенных изображениях, а также подтверждённое усиление инвалидизации на 1 и более балл по расширенной шкале оценки инвалидности (Expand Disability Status Scale, EDSS) за последний год.

Коррекция лечения потребовалась 20 пациентам (8 мужчин и 12 женщин в возрасте 19–44 лет; средний возраст  $35,7 \pm 9,5$  года) с РС, получавшим терапию НАТ: у 17 человек смена терапии была обусловлена высоким индексом титра антител к JCv, длительностью лечения более 24 мес и высоким риском развития ПМЛ, у 3 были зарегистрированы обострения на 2-м году терапии с подтверждённым нарастанием баллов по шкале EDSS в следующие 24 нед наблюдения, тип течения определён как вторично прогрессирующий РС с обострениями. В связи с этими фактами пациенты являлись кандидатами на переключение на терапию окрелизумабом. Возраст дебюта –  $22,3 \pm 4,6$  года, длительность заболевания от момента появления первых симптомов –  $14,4 \pm 4,9$  года. При оценке неврологического статуса по шкале EDSS на исходном визите среднее значение составило  $3,2 \pm 0,7$  балла, что соответствовало умеренным функциональным нарушениям. Десять пациентов из получавших терапию НАТ и прекративших её, после чего у них возникло клинически и нейровизуализационно подтверждённое обострение заболевания, составили 2-ю группу. Десять пациентов, прервавших терапию НАТ, после чего у них не выявлено признаков обострения заболевания, составили 3-ю группу.

В качестве референсных значений были использованы результаты составивших контрольную группу 10 практически здоровых лиц, обследованных по аналогичным показателям (4-я группа).

Проведена оценка параметров клеточного иммунитета у больных РС методом проточной цитометрии с использованием панели МАТ («Becton Dickinson») к дифференцировочным антигенам лимфоцитов ПК. Были исследованы популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов в пределах гейта лимфоцитов (CD45<sup>+</sup>): CD3<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>. Субпопуляционный состав В-лимфоцитов (В1-клетки, В-клетки памяти), экспрессию костимулирующих и активационных антигенов (CD40, CD25, CD38, CD95) определяли в пределах гейта CD19<sup>+</sup> vs SSC.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета программ «StatPlus Pro v. 7.6.5.0».

Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Учитывая небольшие объёмы выборок, нормальность распределения оценивали при помощи критерия Шапиро–Уилка [17]. При анализе количественных данных, распределённых по закону, отличному от нормального закона распределения, для сравнения показателей трех независимых выборок с данными группы практически здоровых лиц применяли тест Манна–Уитни с поправкой Бонферрони (уровень значимости  $p < 0,017$ ), для множественного сравнения независимых выборок – тест Краскела–Уоллиса [18]. Статистические тесты были проведены для двусторонней гипотезы, уровень статистической значимости принят равным 0,05.

## Результаты

Нами были обследованы 26 пациентов с РС (10 мужчин и 16 женщин в возрасте 21–52 года), которым было проведено исследование параметров клеточного иммунитета методом проточной цитометрии перед началом терапии окрелизумабом. При переводе с терапии НАТ на иной ПИТРС пациенты должны соблюдать безопасный интервал «отмывки» от 12 нед до 6 мес, в зависимости от выбранного для дальнейшего лечения препарата. В обследованной группе период без лечения составил в среднем  $7,9 \pm 1,9$  мес. Его длительность была обусловлена доступностью лекарственных препаратов и сроками проведения дополнительных исследований для минимизации рисков скорректированной терапии. Однако с увеличением срока периода «отмывки» возрастал риск обострений, у 10 (50%) пациентов зарегистрированы клинически проявившиеся обострения, подтверждённые данными нейровизуализации.

Показатели клеточного иммунитета у обследованных больных представлены в табл. 1.

У всех обследованных больных общее число лейкоцитов и процентное содержание лимфоцитов находились в нормальных пределах: 1-я группа –  $7,290 \pm 1,277 \times 10^9/\text{л}$  и  $26,3 \pm 2,3\%$ ; 2-я –  $7,229 \pm 1,256$  и  $26,1 \pm 6,6$ ; 3-я –  $6,431 \pm 2,328$  и  $30,8 \pm 10,3$ ; 4-я –  $6,500 \pm 1,859$  и  $33,3 \pm 5,6$  соответственно.

В 1-й группе пациентов содержание Т-, В-, естественных киллерных лимфоцитов (NK), Т-хелперной, Т-цитотоксической и NKT-субпопуляций (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) не отличалось от референсных значений. У пациентов 2-й группы абсолютное содержание лимфоцитов было существенно снижено по сравнению со здоровыми испытуемыми. У пациентов 3-й группы, прекративших терапию НАТ и не имевших обострений, снижения данного показателя не отмечалось.

Хотя абсолютное число лимфоцитов в ПК у больных, прекративших терапию НАТ, было ниже, чем в контрольной группе или в группе больных с БПРС, доля В-лимфоцитов по обоим пан-В-клеточным маркерам (CD19<sup>+</sup> и CD20<sup>+</sup>) существенно не отличалась как от группы «наивных» пациентов, так и от группы практически здоровых лиц.

Таблица 1. Показатели клеточного иммунитета у обследованных больных РС (% клеток в пределах гейта CD45<sup>+</sup>-лимфоцитов)

Table 1. Cell-mediated immunity parameters in MS patients (percentage of cells within CD45<sup>+</sup>-cell gate)

Показатель Parameter	Группа   Group				p
	1 (n = 6)	2 (n = 10)	3 (n = 10)	4 (n = 10)	
Общее количество лимфоцитов, × 10 <sup>9</sup> /л Total lymphocyte count, × 10 <sup>9</sup> /liter	1,933 ± 2,160	1,774 ± 0,432	1,652 ± 0,613	2,070 ± 1,013	p = 0,009 p <sub>2-4</sub> = 0,005
	Доля клеток, % Cell percentage, %				
CD3 <sup>+</sup>	76,90 ± 6,06	71,9 ± 16,8	69,86 ± 12,29	74,33 ± 7,83	p = 0,117
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	40,47 ± 5,64	48,0 ± 12,1	42,79 ± 11,22	41,0 ± 5,01	p = 0,525
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	34,26 ± 7,01	22,87 ± 6,67	25,41 ± 8,24	33,00 ± 4,2	p < 0,001 p <sub>2-4</sub> < 0,001
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	11,33 ± 2,36	16,6 ± 18,5	13,01 ± 5,97	12,47 ± 2,99	p = 0,831
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	6,13 ± 1,98	4,93 ± 3,23	2,52 ± 2,18	10,50 ± 4,51	p < 0,001 p <sub>2-4</sub> = 0,003 p <sub>3-4</sub> = 0,002
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup>	11,8 ± 0,47	6,6 ± 3,21	8,26 ± 2,75	13,30 ± 5,35	p < 0,001 p <sub>2-4</sub> = 0,002 p <sub>3-4</sub> = 0,012
CD19 <sup>+</sup>	11,16 ± 2,83	12,0 ± 5,57	14,16 ± 7,33	11,79 ± 2,31	p = 0,417
CD20 <sup>+</sup>	10,24 ± 2,17	10,66 ± 6,1	12,81 ± 6,53	11,19 ± 1,41	p = 0,219
CD19 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup>	9,80 ± 1,34	11,75 ± 5,57	13,09 ± 6,80	10,32 ± 1,41	p = 0,348

Примечание. Здесь и в табл. 2: p — показатель значимости различий между группами (критерий Краскала–Уоллиса); p<sub>1-4</sub> — между 1-й и 4-й группами; p<sub>2-4</sub> — между 2-й и 4-й группами; p<sub>3-4</sub> — между 3-й и 4-й группами.

Note. Here and in Table 2 p indicates significance of differences between the groups (Kruskal–Wallis test); p<sub>1-4</sub> between groups 1 and 4; p<sub>2-4</sub> between groups 2 and 4; p<sub>3-4</sub> between groups 3 and 4.

Таблица 2. Показатели В-клеточного иммунитета у пациентов с РС (доля клеток в пределах гейта CD19<sup>+</sup>-В-лимфоцитов, %)

Table 2. Parameters of B-cell immunity in MS patients (percentage of cells within CD19<sup>+</sup>-B-lymphocyte gate, %)

Клетки Cells	Группа   Group				p
	1 (n = 6)	2 (n = 10)	3 (n = 10)	4 (n = 10)	
CD40 <sup>+</sup>	51,13 ± 8,26	39,68 ± 27,13	55,76 ± 28,59	49,20 ± 3,69	p = 0,168
CD95 <sup>+</sup>	19,27 ± 1,67	18,9 ± 10,84	33,29 ± 22,27	19,89 ± 1,41	p = 0,094
CD5 <sup>+</sup>	19,30 ± 6,36	9,63 ± 3,3	19,08 ± 15,99	17,29 ± 4,47	p < 0,001 p <sub>2-4</sub> < 0,001
CD27 <sup>+</sup>	25,97 ± 5,22	32,08 ± 18,31	30,53 ± 14,18	28,30 ± 2,28	p = 0,441
CD38 <sup>+</sup>	29,43 ± 6,96	20,8 ± 9,56	44,13 ± 18,18	16,10 ± 4,47	p < 0,001 p <sub>1-4</sub> < 0,001 p <sub>3-4</sub> < 0,001
CD25 <sup>+</sup>	21,93 ± 5,51	16,37 ± 7,45	27,58 ± 8,05	13,79 ± 3,69	p = 0,003 p <sub>1-4</sub> = 0,004 p <sub>3-4</sub> = 0,016

Аналогичная картина отмечена при анализе содержания В-лимфоцитов, экспрессирующих антигены гистосовместимости 2 класса (CD19<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>), отражающих их антигенпрезентирующую способность. Напротив, уровень активированных Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>) у пациентов 2-й и 3-й групп был существенно снижен по сравнению с показателями референсной группы. Доля цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) была значительно снижена (в 1,5 раза) у больных 2-й группы, имеющих обострение РС, в то время как содержание субпопуляции

пуляции НКТ-лимфоцитов было существенно снижено у пациентов 2-й и 3-й групп по сравнению со здоровыми испытуемыми.

Группа «наивных» пациентов с БПРС характеризовалась существенным увеличением содержания В-лимфоцитов, экспрессирующих активационные маркеры CD38, CD25, по сравнению со значениями контрольной группы (табл. 2). По остальным исследуемым параметрам (экспрессия костимулирующей молекулы CD40, количество В-клеток памяти

(CD27<sup>+</sup>), экспрессия антигенов CD5, CD95) значимых различий с показателями контрольной группы не выявлено.

У пациентов, прекративших терапию НАТ, у которых не было зафиксировано обострения РС, также выявлено значительное увеличение содержания активированных В-лимфоцитов (по экспрессии маркеров CD25 и CD38) по сравнению со значениями контрольной группы. У пациентов с обострением РС после прекращения терапии НАТ отмечено существенное снижение содержания субпопуляции В1-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>) по сравнению как с пациентами без лечения, так и с показателями контрольной группы.

По остальным исследуемым параметрам (экспрессия ко-стимулирующей молекулы CD40, количество В-клеток памяти (CD27<sup>+</sup>), экспрессия CD95) у пациентов, прекративших терапию НАТ, значимых различий с показателями «наивных» пациентов и контрольной группы не выявлено.

## Обсуждение

По данным литературы, результаты исследования клеточного иммунитета у больных РС неоднозначны, поскольку имеется большое разнообразие типов течения, клинических проявлений, динамики нарастания неврологического дефицита, а также методов лечения больных РС.

В. Arneth на основе обследования 290 пациентов с РС указывает на высокую степень вариабельности всех исследованных субпопуляций лимфоцитов, особенно на фоне терапии ПИТРС [19]. При этом автором отмечено снижение содержания в ПК Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперных лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>), в том числе активированных (CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>), а также увеличение доли НКТ-клеток (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>). Выявлено повышенное количество активированных цитотоксических CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, что позволило предполагать важную роль этой субпопуляции при РС.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали провоспалительное энцефалитогенное действие CD8<sup>+</sup>-Т-клеток, возрастающее при контакте с молекулами основного белка миелина [20]. Миелинспецифичные CD8<sup>+</sup>-Т-клетки при РС могут усугублять воспаление головного мозга. CD8<sup>+</sup>-Т-клетки обнаруживаются в очагах поражения мозга у мышей с экспериментальным энцефаломиелитом и в веществе головного мозга у пациентов с РС.

В результате проведённого нами исследования в группе «наивных» больных с БПРС не установлено выраженных нарушений показателей НКТ-клеточного иммунитета по сравнению с референсными значениями. Создаётся парадоксальное впечатление, что параметры Т-клеточного иммунитета у «наивных» пациентов находятся в пределах нормальных значений. Возможно, этот факт можно объяснить недостаточным числом наблюдений.

При характеристике субпопуляционного состава В-лимфоцитов в группе «наивных» пациентов выявлено выраженное увеличение содержания активированных В-лимфоцитов (по экспрессии как CD25, так и CD38).

С другой стороны, в группе пациентов, прекративших лечение НАТ, зарегистрированы более выраженные изменения параметров Т- и В-клеточного иммунитета: уменьшение общего числа лимфоцитов, значительное снижение содержания субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) и НКТ-лимфоцитов, осуществляющих специфическую киллерную эффекторную функцию, существенное снижение доли активированных Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>).

Нельзя исключить, что зарегистрированное нами снижение содержания циркулирующих в ПК цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), активированных Т-клеток (CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>) и НКТ-лимфоцитов у пациентов, прекративших терапию НАТ, могло быть связано с их перераспределением, преодолением гематоэнцефалического барьера и проникновением этих эффекторных субпопуляций лимфоцитов в вещество ЦНС, что может косвенно подтверждаться большим содержанием таких клеток в ПК пациентов без обострения.

С другой стороны, С.А. Wagner и соавт. получили данные о существенном увеличении числа циркулирующих CD8<sup>+</sup>-Т-клеток памяти, специфичных к миелиновым антигенам, по сравнению с контролем [21].

Первоначальное представление о РС как о Т-клеточно-опосредованном заболевании в настоящее время пересматривается, поскольку получено большое количество доказательств участия В-клеток в патогенезе заболевания. При РС в качестве механизма повреждения ЦНС предполагается aberrантная стимуляция плазматических и В-клеток, приводящая к выработке аутоантител против специфических антигенов миелина. В экспериментах было показано, что взаимодействие В-лимфоцитов с CD4<sup>+</sup>-Т-клетками инициирует адаптивный иммунный ответ на антигены миелина, а подавление В-клеточного иммунитета приводит к снижению воспаления и выраженности клинических проявлений [22, 23].

Я.А. Ломакин и соавт. проанализировали репертуар В-клеточных рецепторов регуляторных В-клеток ПК больных с РС и обнаружили, что частота встречаемости ряда генов регуляторных В-клеток отличалась от распределения генов иммуноглобулинов у здоровых лиц, причём этот сдвиг был более выражен у пациентов с высокоактивным РС [24]. Полученные данные позволили авторам предположить, что изменение репертуара регуляторных В-клеток при РС происходит на ранних этапах созревания В-клеток.

Исследование В-клеточной популяции лимфоцитов ПК у пациентов РС, прекративших терапию НАТ, по нашим наблюдениям, продемонстрировало сохранение содержания В-клеток по линейным антигенам (CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>), причём с сохранением их функциональной активности – антигенпрезентирующей способности.

При оценке особенностей субпопуляционного состава В-клеток у пациентов, прекративших лечение НАТ, мы получили ряд различий между подгруппами пациентов, различающихся между собой фактом развития или от-

сутствия у них обострения процесса. Так, именно в группе пациентов, получивших обострение процесса при отмене НАТ, нами было выявлено существенное снижение содержания субпопуляции В1-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>), т.е. клеток, ассоциированных с продукцией аутоантител при аутоиммунной патологии.

С другой стороны, у пациентов без развития обострения РС после отмены НАТ выявлено значительное увеличение субпопуляций В-лимфоцитов, активированных по рецептору интерлейкина-2 (CD25) и CD38 по сравнению с референсными величинами. Полученные данные свидетельствуют о значительном увеличении активационного потенциала В-лимфоцитов, что может выражаться в последующей усиленной пролиферации и дифференцировке их в плазматические клетки, секретирующие аутоантитела против специфических антигенов миелина.

### Заключение

В результате проведенного исследования выявлено, что у пациентов с РС, являющихся кандидатами для переключения на терапию препаратом МАТ (анти-CD20) окрелизумабом, не обнаружено снижения, а напротив, выявлено

сохранение числа CD20<sup>+</sup>-В-лимфоцитов после длительной терапии НАТ.

Иммунологическими дополнительными критериями (предикторами) обострения РС после отмены НАТ могут служить следующие параметры:

- снижение абсолютного количества лимфоцитов в ПК;
- снижение содержания в ПК эффекторной субпопуляции CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов;
- снижение содержания субпопуляции НКТ-лимфоцитов;
- снижение содержания в ПК субпопуляции В1-лимфоцитов.

С другой стороны, выявленное нами выраженное увеличение содержания в циркуляции активированных по CD25 и CD38 В-лимфоцитов у пациентов с БПРС и в подгруппе пациентов без клинически диагностированного обострения заболевания после отмены НАТ может свидетельствовать о наличии в циркуляции пула В-лимфоцитов с высоким активационным потенциалом, а следовательно, о наличии выраженного риска развития обострения заболевания.

Полученные данные подтверждают целесообразность переключения этих пациентов на анти-В-клеточную терапию.

### Список источников / References

1. Baecher-Allan C., Kaskow B.J., Weiner H.L. Multiple sclerosis: mechanisms and immunotherapy. *Neuron*. 2018;97(4):742–768. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.01.021
2. Danikowski K.M., Jayaraman S., Prabhakar B.S. Regulatory T cells in multiple sclerosis and myasthenia gravis. *J. Neuroinflamm.* 2017;14(1):117. DOI: 10.1186/s12974-017-0892-8
3. Cencioni M.T., Mattosio M., Magliozzi R. et al. B cells in multiple sclerosis – from targeted depletion to immune reconstitution therapies. *Nat. Rev. Neurol.* 2021;17(7):399–414. DOI: 10.1038/s41582-021-00498-5
4. Хачанова Н.В. Высокоактивный рассеянный склероз – возможности выбора терапии моноклональными антителами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10, вып. 2):49–57. Khachanova N.V. Highly active multiple sclerosis: options for monoclonal antibody therapy. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(10, iss. 2):49–57. DOI: 10.17116/jnevro201911910249
5. Журавлева М.В., Давыдовская М.В., Лучинина Е.В. и др. Сравнение клинических преимуществ препаратов второй линии, изменяющих течение рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):148–153. Zhuravleva M.V., Davydovskaya M.V., Luchinina E.V. et al. Comparison of the clinical benefits of second-line drugs modifying the course of multiple sclerosis. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(8):148–153. DOI: 10.17116/jnevro2020120081148
6. Khoj K., Mariotte D., Defer G. et al. Natalizumab in multiple sclerosis treatment: from biological effects to immune monitoring. *Front. Immunol.* 2020;11:549842. DOI: 10.3389/fimmu.2020.549842
7. Cobo-Calvo Á., Figueras A., Bau L. et al. Leukocyte adhesion molecule dynamics after Natalizumab withdrawal in Multiple Sclerosis. *Clin. Immunol.* 2016;171:18–24. DOI: 10.1016/j.clim.2016.08.003
8. Белова А.Н., Растеряева М.В., Жулина Н.И. и др. Воспалительный синдром восстановления иммунитета и ребаунд-синдром при отмене некоторых препаратов иммуномодулирующей терапии рассеянного склероза: общие представления и собственное наблюдение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуски. 2017;117(2-2):74–84. Belova A.N., Rasteryaeva M.V., Zhulina N.I. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome and rebound syndrome in multiple sclerosis patients who stopped disease modification therapy: current understanding and a case report. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(2-2):74–84. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20171172274-84
9. Miravalle A., Jensen R., Kinkel R.P. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch. Neurol.* 2011;68(2):186–191. DOI: 10.1001/archneurol.2010.257
10. Proschmann U., Inojosa H., Akgün K., Ziemssen T. Natalizumab pharmacokinetics and -dynamics and serum neurofilament in patients with multiple sclerosis. *Front. Neurol.* 2021;12:650530. DOI: 10.3389/fneur.2021.650530
11. Giovannoni G., Marta M., Davis A. et al. Switching patients at high risk of PML from natalizumab to another disease-modifying therapy. *Pract. Neurol.* 2016;16(5):389–93. DOI: 10.1136/practneurol-2015-001355
12. Sellner J., Rommer P.S. A review of the evidence for a natalizumab exit strategy for patients with multiple sclerosis. *Autoimmun. Rev.* 2019;18(3):255–261. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.09.012
13. Planas R., Jelčić I., Schippling S. et al. Natalizumab treatment perturbs memory- and marginal zone-like B-cell homing in secondary lymphoid organs in multiple sclerosis. *Eur. J. Immunol.* 2012;42(3):790–798. DOI: 10.1002/eji.201142108
14. Plavina T., Muralidharan K.K., 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
15. Мельников М.В., Пашенков М.В., Бойко А.Н. Дендритные клетки при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуски. 2017;117(2-2):22–30. Mel'nikov M.V., Pashchenkov M.V., Boiko A.N. Dendritic cells in multiple sclerosis. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(2-2):22-30. DOI: 10.17116/jnevro20171172222-30
16. Stüve O. The effects of natalizumab on the innate and adaptive immune system in the central nervous system. *J. Neurol. Sci.* 2008;274(1-2):39–41. DOI: 10.1016/j.jns.2008.03.022
17. Ядгаров М.Я., Кузовлев А.Н., Берикашвили Л.Б. и др. Важность оценки закона распределения данных: теория и практическое руководство. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;(2):136–142. Yadgarov M.Ya., Kuzovlev A.N., Berikashvili L.B. et al. Importance of data distribution normality test: theory and practical guide. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2021;(2):136–142. DOI: 10.17116/anaesthesiology2021021136

18. Наркевич А.Н., Виноградов К.А., Гржибовский А.М. Множественные сравнения в биомедицинских исследованиях: проблема и способы решения. Экология человека. 2020;10:55–64. Narkevich A.N., Vinogradov K.A., Grjibovski A.M. Multiple comparisons in biomedical research: the problem and its solutions. *Human Ecology*. 2020;10:55–64. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-10-55-64
19. Arnetz B. Activated CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cell proportions in multiple sclerosis patients. *Inflammation*. 2016;39(6):2040–2044. DOI: 10.1007/s10753-016-0441-0
20. Kaskow B.J., Baecher-Allan C. Effector T cells in multiple sclerosis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018;8(4):a029025. DOI: 10.1101/cshperspect.a029025
21. Wagner C.A., Roqué P.J., Mileur T.R. et al. Myelin-specific CD8<sup>+</sup> T cells exacerbate brain inflammation in CNS autoimmunity. *J. Clin. Invest.* 2020;130(1):203–213. DOI: 10.1172/JCI132531

22. Liu R., Du S., Zhao L. et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front. Immunol.* 2022;13:996469. DOI: 10.3389/fimmu.2022.996469
23. Poppel M., Hammel G., Ren Y. Immune regulatory functions of macrophages and microglia in central nervous system diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(6):5925. DOI: 10.3390/ijms24065925
24. 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.A., Ovchinnikova L.A., Zakharova M.N. 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

## Информация об авторах

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

Чуксина Юлия Юрьевна – к.м.н., 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.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии Факультета усовершенствования врачей, г.н.с. неврологического отделения МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Василенко Ирина Анатольевна – д.м.н., профессор, зав. лаб. биомедицинских методов исследований МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6374-9786>

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Information about the authors

Yuliana A. Belova – Cand. Sci. (Biol.), 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; chief researcher, Neurological department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Irina A. Vasilenko – D. Sci. (Med.), Professor, Head, Laboratory of biomedical research methods, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6374-9786>

**Author contribution.** All the authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.



# Нейровизуализационные дифференциально-диагностические маркеры при мультифокальной моторной нейропатии и мультифокальном варианте хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии

Т.А. Тумилович, В.В. Синькова, Д.А. Гришина, Н.А. Супонева,  
С.Н. Морозова, М.В. Кротенкова, А.В. Мансурова, А.О. Чечёткин

Научный центр неврологии, Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Одинаковый асимметричный паттерн двигательных нарушений и однонаправленные нейрофизиологические изменения, регистрируемые при мультифокальной моторной нейропатии (ММН) и мультифокальном варианте хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (мХВДП), усложняют проведение дифференциального диагноза между этими двумя хроническими дизиммунными нейропатиями, терапевтическая тактика которых существенно различается. Отсутствие отличительных специфических параклинических маркёров зачастую приводит к ошибочному суждению о диагнозе и выбору неэффективной патогенетической терапии. Актуален прицельный поиск внутригрупповых нейровизуализационных различий.

**Цель исследования:** определить нейровизуализационные дифференциально-диагностические маркеры при ММН и мХВДП.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 65 пациентов: 30 – с диагнозом ММН и 35 – с диагнозом мХВДП, наблюдающиеся в Центре заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии». Проведены ретроспективный анализ клинко-эпидемиологических характеристик пациентов, сонографическое и магнитно-резонансное (МРТ) обследование.

**Результаты.** У пациентов с мХВДП по сравнению с ММН при УЗИ длинных периферических нервов рук, спинномозговых нервов и стволов плечевых сплетений отмечены значимо большие величины площади поперечного сечения и частота регистрации интраневральных сонографических изменений. С помощью ROC-анализа определены пороговые величины площади поперечного сечения срединного нерва, значимые для дифференциальной диагностики ММН и мХВДП. В 41,4% случаев у пациентов с ММН МРТ-картина исследования плечевых сплетений была сопоставима с нормой, при мХВДП патологические изменения не выявлены в 27,3% случаев. При этом наличие STIR-гиперинтенсивного сигнала от плечевых сплетений наиболее характерно для пациентов с мХВДП и встречалось более чем в 70% случаев.

**Заключение.** В ходе настоящего исследования впервые в России на большой выборке пациентов проведён детальный сравнительный анализ данных нейровизуализационных методов исследования у пациентов с ММН и мХВДП; определены сонографические дифференциально-диагностические маркеры, показаны преимущества и ограничения ультразвукового и МРТ-исследований плечевых сплетений, спинномозговых и периферических нервов в диагностике мультифокальных хронических дизиммунных нейропатий.

**Ключевые слова:** мультифокальная моторная нейропатия; мультифокальный вариант хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии; ультразвуковое исследование периферических нервов; магнитно-резонансная томография плечевых сплетений; дизиммунные нейропатии

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 10-4/21 от 17.11.2021).

**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. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: tumilovich.taisiya@bk.ru. Тумилович Т.А.

**Для цитирования:** Тумилович Т.А., Синькова В.В., Гришина Д.А., Супонева Н.А., Морозова С.Н., Кротенкова М.В., Мансурова А.В., Чечёткин А.О. Нейровизуализационные дифференциально-диагностические маркеры при мультифокальной моторной нейропатии и мультифокальном варианте хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(1):20–32.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.3>

Поступила 27.10.2023 / Принята в печать 29.11.2023 / Опубликовано 25.03.2024

# Neuroimaging Markers for Differential Diagnosis Between Multifocal Motor Neuropathy and Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Neuropathy

Taisiya A. Tumilovich, Victoria V. Sinkova, Daria A. Grishina, Natalia A. Suponeva, Sofya N. Morozova, Marina V. Krotenkova, Anna V. Mansurova, Andrey O. Chechetkin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

## Abstract

**Introduction.** Similar asymmetric patterns of motor disorders and neurophysiological changes complicate the differential diagnosis between multifocal motor neuropathy (MMN) and multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (MADSAM) as two chronic dysimmune neuropathies with significantly different treatment approaches. The lack of specific paraclinical markers often result in misdiagnosis and selection of ineffective specific therapy. Identification of specific neuroimaging biomarkers to differentiate these conditions may improve diagnostic approaches.

**Objective:** To identify neuroimaging markers for the differential diagnosis between MMN and MADSAM.

**Materials and methods.** The study included 65 participants, particularly 30 individuals with MMN and 35 individuals with MADSAM followed up in the Center of Peripheral Nervous System Diseases, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. We retrospectively analyzed their clinical and epidemiological characteristics as well as ultrasonography and magnetic resonance imaging (MRI) findings.

**Results.** Ultrasonography was performed on the peripheral nerves of the upper extremities, the spinal nerves, and the brachial plexus. The results showed that participants with MADSAM had significantly greater cross-sectional areas (CSAs) and a higher incidence of intraneural ultrasonographic abnormalities compared to participants with MMN. CSA thresholds of the median nerves were identified using ROC analysis to differentiate between MMN and MADSAM. MRI scans of the brachial plexus revealed no abnormalities in 41.4% of the individuals with MMN and 27.3% of the individuals with MADSAM. Meanwhile, STIR hyperintense signal from the brachial plexus was most typical (> 70%) for the MADSAM group.

**Conclusions.** This was the first detailed comparative analysis of neuroimaging findings in a large sample of patients with either MMN or MADSAM in Russia. Ultrasonographic markers for differential diagnosis have been determined. The advantages and limitations of ultrasonography and MRI of the brachial plexus and the spinal and peripheral nerves in diagnosing multifocal chronic dysimmune neuropathies have been demonstrated.

**Keywords:** multifocal motor neuropathy, multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy, ultrasonography of peripheral nerves, magnetic resonance imaging of the brachial plexus, dysimmune neuropathies

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 10-4/21, November 17, 2021).

**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:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology.  
E-mail: [tumilovich.taisiya@bk.ru](mailto:tumilovich.taisiya@bk.ru). Tumilovich T.A.

**For citation:** Tumilovich T.A., Sinkova V.V., Grishina D.A., Suponeva N.A., Morozova S.N., Krotenkova M.V., Mansurova A.V., Chechetkin A.O. Neuroimaging markers for differential diagnosis between multifocal motor neuropathy and multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(1):20–32. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.3>

Received 27.10.2023 / Accepted 29.11.2023 / Published 25.03.2024

## Введение

Одинаковый асимметричный паттерн двигательных нарушений и однонаправленные нейрофизиологические изменения, регистрируемые при мультифокальной моторной нейропатии (ММН) и мультифокальном варианте хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (мХВДП), усложняют проведение дифференциального диагноза между этими двумя хроническими дизиммунными нейропатиями (ХДН), терапевтическая тактика которых существенно различается [1, 2]. Несмотря на постоянное совершенствование критериев диагностики ХВДП и ММН, отсутствие отличительных специфических параклинических маркёров зачастую приводит к ошибочному суждению о диагнозе, что в дальнейшем обуславливает выбор неэффективной патогенетической терапии [1–3].

Значимость нейровизуализационных методов исследования периферических нервов и плечевых сплетений (ПС) – ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) – в диагностике ХДН к настоящему времени доказана [4–6]. Однако возможности указанных методов диагностики при проведении дифференциального диагноза между ММН и мХВДП и их взаимозаменяемость активно обсуждаются.

**Цель исследования:** определить нейровизуализационные дифференциально-диагностические маркеры при ММН и мХВДП.

## Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с диагнозом ММН ( $n = 30$ ) и мХВДП ( $n = 35$ ), наблюдающиеся в Центре заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии».

*Критерии включения в исследование:*

- возраст старше 18 лет;
- соответствие диагностическим критериям ХВДП (European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS), 2021);
- соответствие диагностическим критериям ММН (EFNS/PNS, 2010);
- подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

*Критерии исключения из исследования:*

- возраст менее 18 лет;
- несоответствие диагностическим критериям ММН и ХВДП;
- наличие противопоказаний к проведению сонографического и МРТ-исследования;
- тяжёлые соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- отказ от участия в исследовании.

Проведён ретроспективный анализ клинико-эпидемиологических характеристик включённых в исследование пациентов (пол, возраст на момент дебюта заболевания и на момент включения в исследование, длительность

заболевания, длительность от дебюта симптоматики до начала патогенетического лечения).

Сонографическое обследование выполняли на приборе «Philips Elite» в В-режиме с использованием линейного датчика с частотой 4–18 МГц. Исследовали длинные периферические нервы верхних конечностей с двух сторон (срединные, локтевые и лучевые нервы) в 23 точках, а также ПС в 7 областях справа и слева. В каждой точке исследования оценивали площадь поперечного сечения нерва (ППС), которую измеряли с помощью функции эллипса или вручную в случае неправильной формы поперечного сечения по внутреннему краю гиперэхогенной границы нерва. За нормативные значения ППС исследуемых структур были взяты показатели, представленные в работах А. Kerasnoudis и соавт. [7] и А. Grimm и соавт. [8]. В каждой точке исследования анализировали также интраневральные изменения, классифицируемые по алгоритму L. Padua и соавт. [9].

МРТ-исследование пациентов проводили на магнитно-резонансном томографе «Magnetom Siemens Prisma» с величиной индукции магнитного поля 3 Т по единому стандартному протоколу. Для оценки толщины и интенсивности МР-сигнала использовали трёхмерную последовательность STIR с высоким разрешением (TR = 3000 мс; TE = 281 мс; TI = 230 мс, размер реконструированного воксела  $0,4 \times 0,4 \times 0,9$  мм, FOV = 350 мм, количество срезов 144, длительность сканирования 7 мин 27 с). У каждого испытуемого измеряли толщину передних ветвей спинномозговых нервов на уровне C4–C7 (N5–N7) на равноудалённом расстоянии от соответствующего ганглия с обеих сторон, а также на уровне максимального утолщения; для статистического анализа использовали наибольший показатель. Кроме того, качественно оценивали интенсивность МР-сигнала от ПС на всём видимом уровне. При оценке МРТ-изображений использовали рекомендованные нормативы EAN/PNS (2021), где пороговым показателем нормальной толщины являются 5 мм в коронарном изменении. В данной работе мы представляем оценку данного параметра, опираясь на вышеупомянутый принятый на сегодняшний день единый норматив (утолщены/не утолщены). Кроме того, в режиме STIR качественно оценивали интенсивность МР-сигнала от ПС (повышена/не повышена), опираясь на опыт врача-рентгенолога, без использования количественных методик.

Статистический анализ проводили с применением программного пакета «SPSS Statistics v. 23.0» («IBM»). Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Тип распределения количественных показателей оценивали путём анализа частотных гистограмм. Для описания количественных переменных использовали медиану (Me) и квартили [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>], а также среднее и стандартное отклонение (при нормальном распределении), для описания категориальных переменных – частоту и долю (в процентах).

Для сравнения 2 несвязанных групп по количественным переменным с нормальным распределением применяли Т-тест для несвязанных совокупностей, с ненормальным распределением – тест Манна–Уитни; для сравнения

Таблица 1. Эпидемиологические и клинико-анамнестические данные включённых в исследование пациентов  
Table 1. Epidemiological, clinical and medical history data of patients included in the study

Характеристика Characteristic	Пациенты с ММН Patients with MMN	Пациенты с мХВДП Patients with MADSAM	<i>p</i>
Число пациентов   Number of participants			
	30	35	–
Пол   Sex	мужской   male, <i>n</i> (%)	18 (60,0%)	0,290
	женский   female, <i>n</i> (%)	12 (40,0%)	
Возраст на момент включения в исследование, лет Enrollment age, years	<i>M</i> ± <i>SD</i>	49,7 ± 10,1	0,519
	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	49,0 [41,0; 56,0]	
Длительность заболевания, лет Disease duration, years	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	10,0 [7,0; 13,0]	0,001
		6,0 [4,0; 8,0]	

2 несвязанных групп по категориальным переменным использовали тест  $\chi^2$  Пирсона, а при наличии ограничений к его применению – точный критерий Фишера. Для оценки возможностей использования ППС срединного нерва в качестве диагностического маркера проводили ROC-анализ. Оптимальные пороговые значения показателей определяли с учетом индекса Йодена, который рассчитывается как сумма чувствительности и специфичности минус 1.

## Результаты

В исследование было включено 65 пациентов: 30 пациентов с ММН (1-я группа) – 12 (40%) женщин и 18 (60%) мужчин в возрасте 34–68 лет (Me = 49,0 [41,0; 56,0]) и 35 пациентов с мХВДП (2-я группа) – 9 (25,7%) женщин и 26 (74,3%) мужчин в возрасте 25–78 лет (Me = 52,0 [40,0; 61,0]; табл. 1). Гендерных и возрастных различий в группах не отмечено. Длительность заболевания у пациентов с ММН оказалась статистически значимо большей по сравнению с больными с мХВДП ( $p = 0,001$ ). Группы состояли из получавших ранее патогенетическое лечение и нативных пациентов: в группе ММН – 24 (80%) и 6 (20%) пациентов, в группе мХВДП – 20 (57%) и 15 (43%) пациентов соответственно.

### Сравнительная оценка результатов УЗИ длинных периферических нервов верхних конечностей у пациентов с ММН и мХВДП

Сравнительный анализ результатов УЗИ длинных периферических нервов верхних конечностей в 23 точках с каждой стороны показал, что различия между двумя группами пациентов при пороговом уровне значимости менее 0,05 выявляются в 34 (73,9%) точках из 46 возможных. В этой связи пороговый уровень значимости был повышен до 0,005, что позволило сократить количество точек, в которых выявлялись статистически значимые различия между группами, до 12 (26%) (табл. 2).

У пациентов с мХВДП по сравнению с пациентами с ММН значения средней величины ППС срединного нерва с одной из сторон оказались значимо выше при исследовании нерва на уровне нижней и верхней трети предплечья, на уровне локтевого сгиба, нижней и верхней трети плеча и с двух сторон в подмышечной области ( $p < 0,005$ ). При визуализации локтевого нерва подобные изменения наблюдались на уровне верхней трети предплечья,

и в подмышечной области с одной из сторон исследования ( $p < 0,005$ ); при исследовании лучевого нерва – на уровне средней и верхней трети плеча с одной стороны ( $p < 0,005$ ; табл. 2).

Учитывая, что наиболее часто разница между группами была получена при исследовании срединного нерва на разных уровнях, для оценки возможностей использования значения величины ППС срединного нерва в дифференциальном диагнозе между ММН и мХВДП проведён ROC-анализ. Учитывали модели с площадью под ROC-кривой (AUC) более 0,700. Пороговой величиной ППС срединного нерва, исследованного с одной из сторон, имеющей значимость в дифференциальной диагностике ММН и мХВДП и указывающей в пользу последней, оказалось значение:

- на уровне нижней трети предплечья  $\geq 8,10$  мм<sup>2</sup> (AUC = 0,741; чувствительность 74%; специфичность 73%; рис. 1, A);
- на уровне верхней трети предплечья справа  $\geq 7,25$  мм<sup>2</sup> (AUC = 0,766; чувствительность 71%; специфичность 70%; рис. 1, B);
- на уровне локтевого сгиба  $\geq 9,9$  мм<sup>2</sup> (AUC = 0,731; чувствительность – 63%; специфичность – 73%; рис. 1, C);
- на уровне нижней трети плеча  $\geq 11,65$  мм<sup>2</sup> (AUC = 0,712; чувствительность – 71%; специфичность – 70%; рис. 1, D);
- на уровне верхней трети плеча  $\geq 12,55$  мм<sup>2</sup> (AUC = 0,707; чувствительность – 71%; специфичность – 77%; рис. 1, E);
- в подмышечной области  $\geq 12,6$  мм<sup>2</sup> (AUC = 0,760; чувствительность – 71%; специфичность – 70%; рис. 1, F).

Сонографические изменения в обеих группах ожидаемо носили асимметричный характер, учитывая патофизиологические и клинические особенности рассматриваемых ХДН.

Сравнительный анализ УЗ-паттерна интраневральных сонографических изменений по классификации L. Pauda в точках исследования нервов рук показал, что указанные изменения достоверно чаще выявляются у пациентов в группе мХВДП, в то время как при ММН регистрируются в единичных случаях. Так, статистически значимо чаще интраневральные изменения 1-го или 2-го типа (увеличение ППС, увеличение отдельных фасцикул) выявлялись у пациентов с мХВДП при исследовании срединных нервов на уровне локтевого сгиба ( $p = 0,003$ ), нижней тре-

Таблица 2. Сравнительный анализ сонографических изменений, выявляемых при УЗИ длинных периферических нервов рук у пациентов с ММН и мХВДП, мм<sup>2</sup> (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Table 2. Comparative evaluation of USG findings on the long peripheral nerves of the upper extremities in patients with MMN and MADSAM, mm<sup>2</sup> (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Нерв и уровень исследования Nerve and assessment level		Нормативные значения ППС Reference CSAs	Сторона Side	Пациенты с ММН Patients with MMN	Пациенты с мХВДП Patients with MADSAM	<i>p</i>	
Периферические нервы I Peripheral nerves	Срединный нерв I Median nerve	лучезапястный сустав radiocarpal joint	Правая Right	8,35 [7,50; 9,70]	8,90 [7,30; 11,30]	0,598	
			Левая Left	8,45 [7,50; 9,90]	9,30 [7,90; 10,30]	0,298	
		предплечье antebrachium	нижняя треть lower third	Правая Right	7,45 [6,30; 8,70]	8,60 [7,00; 10,10]	0,120
				Левая Left	6,60 [5,80; 8,50]	9,30 [7,80; 11,10]	0,001
		предплечье antebrachium	средняя треть middle third	Правая Right	6,75 [6,00; 8,20]	7,70 [6,70; 10,70]	0,011
				Левая Left	7,45 [6,30; 8,80]	8,90 [7,10; 12,40]	0,036
		предплечье antebrachium	верхняя треть upper third	Правая Right	6,35 [5,20; 7,40]	8,70 [6,70; 13,20]	< 0,001
				Левая Left	7,50 [6,10; 9,20]	9,10 [6,70; 12,20]	0,039
		локтевой сгиб antecubital fossa		Правая Right	8,30 [7,10; 10,70]	11,00 [8,10; 13,30]	0,006
				Левая Left	8,10 [6,90; 10,10]	12,20 [7,90; 16,60]	0,001
	Локтевой нерв I Ulnar nerve	плечо brachium	нижняя треть lower third	Правая Right	11,00 [9,00; 15,20]	13,70 [9,80; 20,00]	0,040
				Левая Left	10,75 [8,60; 12,30]	14,30 [11,30; 23,00]	0,003
		плечо brachium	средняя треть middle third	Правая Right	12,50 [9,10; 15,20]	14,30 [10,10; 20,30]	0,069
				Левая Left	10,70 [8,70; 12,80]	13,80 [9,80; 20,10]	0,006
		плечо brachium	верхняя треть upper third	Правая Right	11,10 [9,80; 12,40]	14,70 [12,10; 20,40]	0,004
				Левая Left	10,55 [9,70; 12,60]	13,70 [8,70; 19,80]	0,035
		подмышечная ямка axillary fossa		Правая Right	12,05 [10,20; 15,30]	17,10 [12,30; 26,70]	0,004
				Левая Left	10,30 [9,10; 13,10]	16,60 [11,10; 22,20]	< 0,001
	лучезапястный сустав radiocarpal joint		Правая Right	5,35 [4,30; 6,60]	5,40 [4,60; 6,70]	0,693	
			Левая Left	5,30 [4,20; 6,30]	6,10 [5,20; 6,90]	0,053	
предплечье antebrachium	нижняя треть lower third	Правая Right	6,10 [4,70; 6,90]	6,60 [4,90; 7,60]	0,241		
		Левая Left	5,40 [4,70; 6,60]	6,60 [5,30; 8,90]	0,015		
предплечье antebrachium	средняя треть middle third	Правая Right	6,30 [5,30; 7,50]	7,60 [5,50; 9,00]	0,047		
		Левая Left	6,00 [5,10; 6,70]	6,90 [5,30; 10,70]	0,033		
предплечье antebrachium	верхняя треть upper third	Правая Right	6,00 [5,20; 8,30]	7,10 [5,80; 8,70]	0,107		
		Левая Left	5,90 [5,10; 7,00]	7,50 [6,30; 10,00]	0,001		

Продолжение табл. 2 на стр. 25

Продолжение табл. 2

Нерв и уровень исследования Nerve and assessment level		Нормативные значения ППС Reference CSAs	Сторона Side	Пациенты с ММН Patients with MMN	Пациенты с мХВДП Patients with MADSAM	<i>p</i>	
Периферические нервы   Peripheral nerves	Локтевой нерв   Ulnar nerve	локтевой сгиб antecubital fossa	Правая Right	8,15 [6,70; 11,00]	9,30 [7,10; 10,40]	0,608	
			Левая Left	8,35 [6,20; 9,50]	9,80 [6,80; 12,00]	0,016	
		плечо brachium	нижняя треть lower third	Правая Right	7,65 [6,50; 9,30]	9,90 [6,80; 15,20]	0,024
				Левая Left	7,40 [5,80; 9,60]	8,70 [7,10; 13,00]	0,017
		плечо brachium	средняя треть middle third	Правая Right	8,40 [6,70; 9,20]	10,70 [7,30; 14,40]	0,045
				Левая Left	8,40 [6,30; 10,60]	9,90 [6,80; 13,30]	0,100
		плечо brachium	верхняя треть upper third	Правая Right	7,60 [6,30; 9,80]	10,90 [7,70; 15,60]	0,003
				Левая Left	8,10 [7,00; 9,10]	10,10 [7,80; 13,70]	0,007
	подмышечная ямка axillary fossa		Правая Right	7,75 [6,40; 11,00]	11,60 [7,90; 17,90]	0,002	
			Левая Left	8,55 [6,60; 9,80]	10,80 [8,10; 17,20]	0,008	
	Лучевой нерв   Radial nerve	локтевой сгиб antecubital fossa	Правая Right	6,70 [5,00; 7,80]	8,60 [5,70; 10,10]	0,010	
			Левая Left	8,10 [6,00; 11,40]	9,70 [7,40; 12,00]	0,041	
		плечо brachium	нижняя треть lower third	Правая Right	6,80 [5,40; 8,40]	8,30 [5,70; 9,20]	0,111
				Левая Left	7,30 [5,60; 8,40]	8,10 [6,30; 11,20]	0,067
		плечо brachium	средняя треть middle third	Правая Right	6,30 [5,00; 8,10]	7,70 [5,50; 10,50]	0,039
				Левая Left	6,00 [5,30; 7,40]	8,60 [6,30; 11,00]	0,002
плечо brachium		верхняя треть upper third	Правая Right	7,85 [6,10; 9,90]	9,40 [7,90; 14,20]	0,004	
			Левая Left	7,70 [6,40; 8,90]	9,60 [7,10; 13,30]	0,044	
подмышечная ямка axillary fossa		Правая Right	7,80 [6,70; 10,70]	10,80 [7,00; 16,10]	0,031		
		Левая Left	7,75 [6,70; 10,30]	9,60 [8,20; 15,30]	0,006		

ти плеча ( $p = 0,012$ ) и подмышечной области ( $p = 0,019$ ); при исследовании локтевых нервов – в нижней (справа  $p = 0,013$ ; слева  $p = 0,007$ ) и средней ( $p = 0,008$ ) трети плеча и подмышечной области ( $p = 0,003$ ), и при исследовании лучевых нервов – на уровне средней ( $p = 0,013$ ) и верхней ( $p = 0,017$ ) третей плеча.

Таким образом, у пациентов с мХВДП по сравнению с пациентами с ММН при УЗИ длинных периферических нервов рук отмечены значимо большая величина ППС и частота регистрации интраневральных сонографических изменений. Определены пороговые значения ППС средних нервов на разных уровнях исследования, имеющие значимость в дифференциальной диагностике ММН и мХВДП.

*Сравнительная оценка результатов УЗИ спинномозговых нервов и ПС у пациентов с ММН и мХВДП*

Увеличение диаметра спинномозговых нервов и ППС стволов ПС при УЗИ данных структур выявлено у 26 (87%) пациентов с ММН и у 32 (94%) пациентов с мХВДП. При этом исключительно односторонние изменения визуализировались у 6 (23%) из 26 пациентов с ММН и 3 (9%) из 32 пациентов с мХВДП (рис. 2).

У пациентов с мХВДП по сравнению с пациентами с ММН значения средней величины диаметра спинномозговых нервов и ППС стволов ПС с одной из сторон оказались статистически значимо больше (табл. 3). Значимая разница среднего значения ППС была отмечена при УЗИ

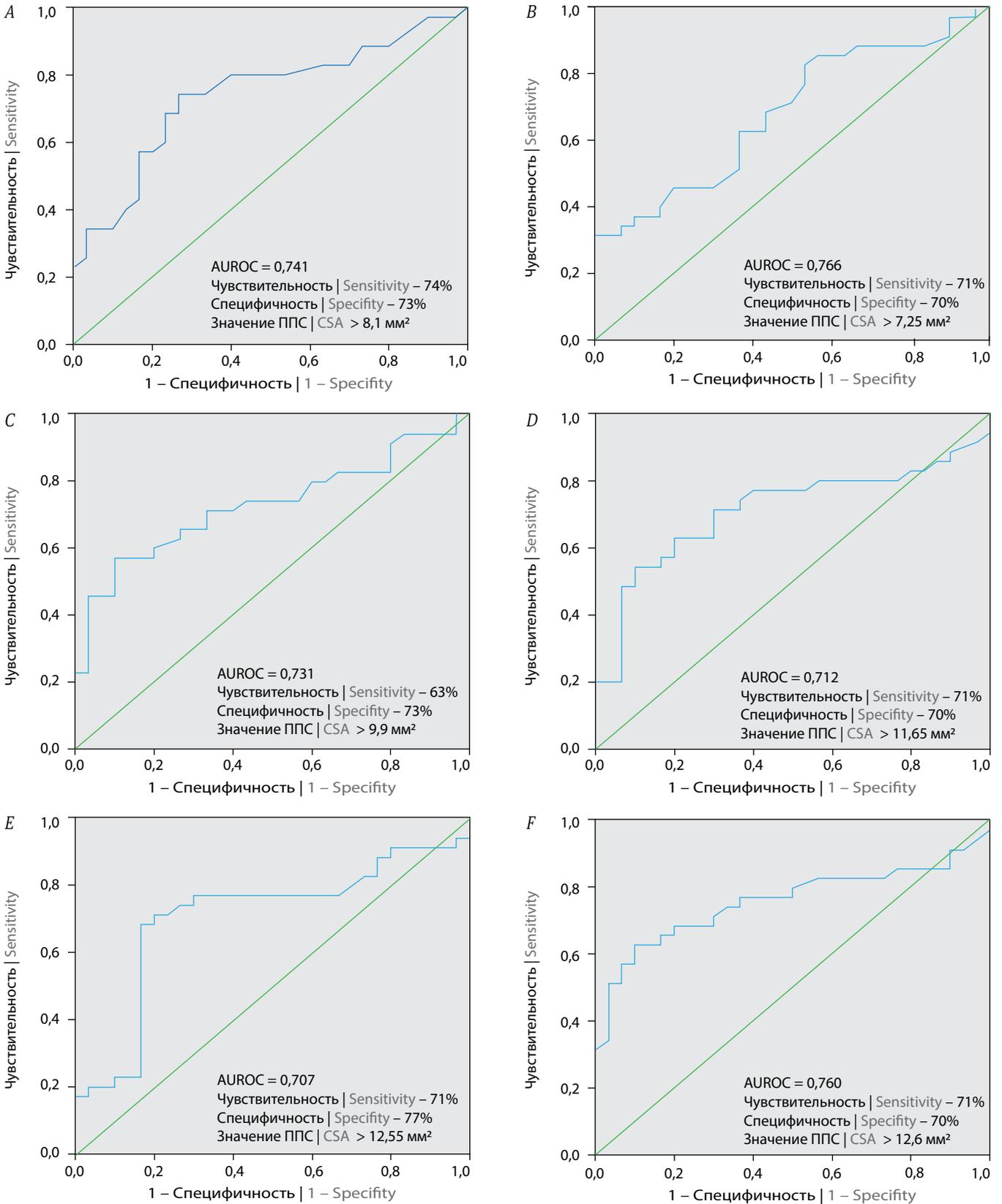


Рис. 1. ROC-анализ значимости величины ППС срединного нерва на разных уровнях исследования в дифференциальной диагностике ММН и МХВДП.

Fig. 1. ROC analysis of the significance of the median nerve CSA at various levels for the differential diagnosis between MMN and MADSAM.

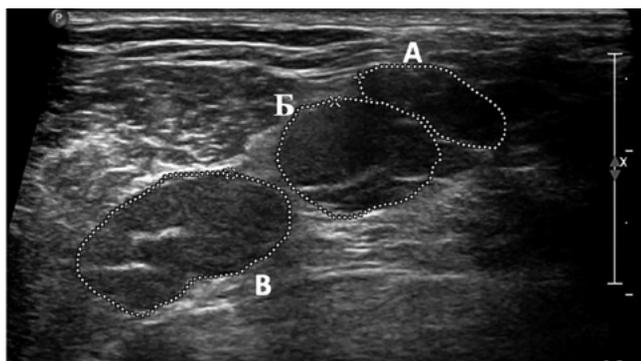


Рис. 2. Сонографическое исследование стволов ПС у пациента с мХВДП (катамнез 8 лет, исследование выполнено до начала патогенетической терапии).

При поперечном сканировании в межлестничном промежутке визуализируются три первичных ствола с увеличением ППС верхнего до 33,6 мм<sup>2</sup> (А), среднего до 68,9 мм<sup>2</sup> (В) и нижнего до 94,8 мм<sup>2</sup> (С) (норма < 8 мм<sup>2</sup>).

Fig. 2. USG of BP trunks in a patient with MADSAM (8-year follow-up history, pre-therapy assessment).

In the cross section, three primary trunks are seen in the scalene part, with enlarged upper ( $\leq 33.6 \text{ mm}^2$ ; A), middle ( $\leq 68.9 \text{ mm}^2$ ; B), and lower ( $\leq 94.8 \text{ mm}^2$ ; C) primary trunks (reference < 8 mm<sup>2</sup>).

на уровне среднего и нижнего стволов ПС с одной из сторон; а также при поперечном сканировании области надключичной ямки ( $p < 0,01$ ).

У пациентов с мХВДП по сравнению с пациентами с ММН значения средней величины диаметра спинномозговых нервов и ППС стволов ПС с одной из сторон оказались статистически значимо больше (табл. 3). Значимая разница среднего значения ППС была отмечена при УЗИ на уровне среднего и нижнего стволов ПС с одной из сторон; а также при поперечном сканировании области надключичной ямки ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, у пациентов с мХВДП по сравнению с пациентами с ММН при УЗИ спинномозговых нервов и стволов ПС отмечены значимо большие величины диаметров и ППС соответственно.

*Сравнительная оценка результатов МР-исследования ПС у пациентов с ММН и мХВДП*

Магнитно-резонансное исследование ПС было выполнено у 29 пациентов с ММН и 33 пациентов с мХВДП. Основная причина отказа пациентов от исследования – страх

Таблица 3. Сравнительный анализ изменений, выявляемых при УЗИ спинномозговых нервов и ПС у пациентов с ММН и мХВДП, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Table 3. Comparative evaluation of USG findings of the spinal nerves and the BPs in patients with MMN and MADSAM, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Уровень исследования Assessed level	Страна Side	Пациенты с ММН Patients with MMN	Пациенты с мХВДП Patients with MADSAM	<i>p</i>
Спинномозговые нервы, мм Spinal nerves, mm	C5 Правая Right	8,15 [7,50; 9,40]	9,30 [8,20; 14,80]	0,022
Спинномозговые нервы, мм Spinal nerves, mm	C5 Левая Left	8,65 [7,30; 11,20]	10,20 [7,00; 16,70]	0,171
Спинномозговые нервы, мм Spinal nerves, mm	C6 Правая Right	11,40 [9,00; 17,70]	14,70 [10,00; 20,50]	0,134
Спинномозговые нервы, мм Spinal nerves, mm	C6 Левая Left	12,60 [9,50; 14,50]	14,20 [11,90; 26,60]	0,023
Спинномозговые нервы, мм Spinal nerves, mm	C7 Правая Right	10,75 [9,40; 16,40]	13,50 [10,90; 19,80]	0,040
Спинномозговые нервы, мм Spinal nerves, mm	C7 Левая Left	13,20 [9,60; 15,70]	15,60 [12,00; 27,20]	0,039
ППС стволов ПС, мм <sup>2</sup> BP trunk CSA, mm <sup>2</sup>	верхний ствол upper trunk ( $n < 8$ ) Правая Right	7,80 [6,20; 11,10]	9,80 [7,10; 15,60]	0,124
ППС стволов ПС, мм <sup>2</sup> BP trunk CSA, mm <sup>2</sup>	верхний ствол upper trunk ( $n < 8$ ) Левая Left	7,15 [5,40; 11,60]	11,00 [6,90; 21,30]	0,069
ППС стволов ПС, мм <sup>2</sup> BP trunk CSA, mm <sup>2</sup>	средний ствол middle trunk ( $n < 8$ ) Правая Right	12,10 [9,30; 15,70]	16,50 [11,20; 26,10]	0,040
ППС стволов ПС, мм <sup>2</sup> BP trunk CSA, mm <sup>2</sup>	средний ствол middle trunk ( $n < 8$ ) Левая Left	10,25 [8,40; 15,90]	16,70 [11,70; 29,10]	0,009
ППС стволов ПС, мм <sup>2</sup> BP trunk CSA, mm <sup>2</sup>	нижний ствол lower trunk ( $n < 8$ ) Правая Right	12,05 [9,10; 14,70]	15,40 [10,10; 20,80]	0,095
ППС стволов ПС, мм <sup>2</sup> BP trunk CSA, mm <sup>2</sup>	нижний ствол lower trunk ( $n < 8$ ) Левая Left	13,25 [9,90; 15,30]	17,50 [11,70; 26,50]	0,004
ППС надключичной области, мм <sup>2</sup> Supraclavicular fossa CSA, mm <sup>2</sup>	Правая Right	66,15 [58,80; 98,00]	83,50 [66,20; 115,00]	0,024
ППС надключичной области, мм <sup>2</sup> Supraclavicular fossa CSA, mm <sup>2</sup>	Левая Left	70,35 [54,90; 90,60]	101,0 [74,60; 125,00]	0,002

Таблица 4. Сравнительный анализ изменений, выявляемых при МРТ ПС и спинномозговых нервов, у пациентов с ММН и мХВДП, n (%)

Table 4. Comparative evaluation of BP and spinal nerve MRI changes in the patients with MMN and MADSAM, n (%)

Характеристика Characteristic		Сторона Side	Пациенты с ММН Patients with MMN	Пациенты с мХВДП Patients with MADSAM	p
Увеличение стволов ПС Enlarged BP trunks	верхний ствол upper trunk	Правая Right	9 (31,0%)	16 (48,5%)	0,200
Увеличение стволов ПС Enlarged BP trunks	верхний ствол upper trunk	Левая Left	8 (27,6%)	17 (51,5%)	0,072
Увеличение стволов ПС Enlarged BP trunks	средний ствол middle trunk	Правая Right	13 (44,8%)	20 (60,6%)	0,308
Увеличение стволов ПС Enlarged BP trunks	средний ствол middle trunk	Левая Left	13 (44,8%)	20 (60,6%)	0,308
Увеличение стволов ПС Enlarged BP trunks	нижний ствол lower trunk	Правая Right	13 (44,8%)	18 (54,5%)	0,611
Увеличение стволов ПС Enlarged BP trunks	нижний ствол lower trunk	Левая Left	12 (41,4%)	17 (51,5%)	0,456
STIR-гиперинтенсивный сигнал от структур ПС (всего) STIR hyperintense BP signal (total)		Правая Right	16 (55,2%)	24 (72,7%)	0,188
STIR-гиперинтенсивный сигнал от структур ПС (всего) STIR hyperintense BP signal (total)		Левая Left	14 (48,3%)	27 (81,8%)	0,007
STIR-гиперинтенсивный сигнал от структур ПС без увеличения стволов ПС STIR hyperintense BP signal without enlarged BP trunks		–	5 (17,2%)	6 (18,2%)	1,000
Отсутствие изменений No changes		–	12 (41,4%)	9 (27,3%)	0,289

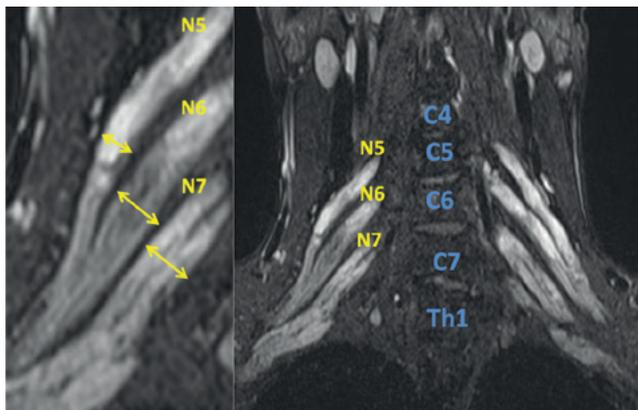


Рис. 3. МРТ ПС пациента с ММН (катамнез 13 лет, проводится поддерживающая терапия внутривенным иммуноглобулином в дозе 1 г/кг 1 раз в 4 нед).

В режиме STIR в коронарной проекции отмечается равномерное, симметричное выраженное (до 8 мм) утолщение ПС с двух сторон, сопровождающееся повышением МР-сигнала.

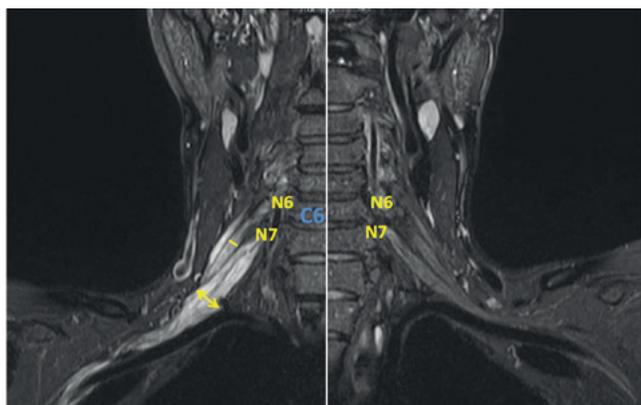
Fig. 3. MRI of BPs in a MMN patient (13-year follow-up history; assessed on maintenance therapy: intravenous immunoglobulin 1 g/kg every 4 weeks).

The coronal STIR MRI showed significant ( $\leq 8$  mm) bilateral uniform symmetric BP thickening, with hyperintense signal.

замкнутого пространства (клаустрофобия). В 41,4% случаев у пациентов с ММН МР-картина исследования ПС была сопоставима с нормой, у пациентов с мХВДП патологические изменения не были выявлены в 27,3% случаев (табл. 4). Частота регистрации увеличения стволов ПС была одинаковой в обеих группах ( $p > 0,05$ ). При этом наличие STIR-гиперинтенсивного сигнала от ПС наиболее характерно для пациентов с мХВДП и встречалось более чем в 70% случаев.

При качественном анализе получено несколько вариантов изменённой МР-картины стволов ПС в анализируемой выборке пациентов:

- симметричное выраженное диффузное утолщение ПС с двух сторон: в группе ММН – у 10 (34,5%) пациентов; в группе мХВДП – у 17 (51,5%) (рис. 3);
- асимметричное, диффузное утолщение ПС: в группе ММН – у 3 (10,3%) пациентов; в группе мХВДП – у 2 (6%) (рис. 4);
- локальное утолщение структур ПС: в группе ММН – у 4 (13,8%) пациентов; в группе мХВДП – у 5 (15,2%) (рис. 5);
- изолированное повышение МР-сигнала в режиме STIR без увеличения стволов ПС: в группе ММН – у 5 (17,2%) пациентов; в группе мХВДП – у 6 (18,2%) (рис. 6).

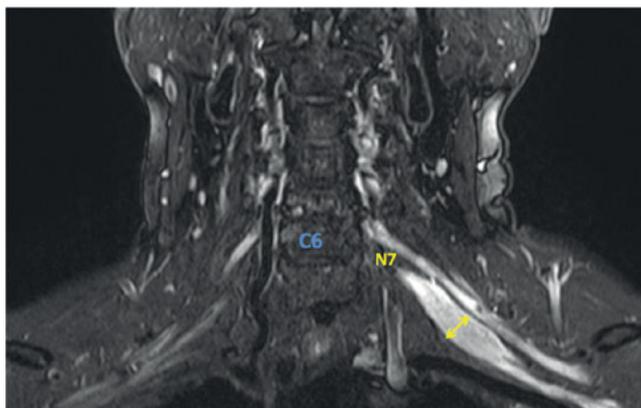


**Рис. 4.** МРТ ПС пациента с мХВДП (катамнез 6 лет, проводится поддерживающая терапия внутривенным иммуноглобулином в дозе 1 г/кг 1 раз в 12 нед в течение 2 лет).

В режиме STIR в коронарной проекции справа определяется диффузное выраженное утолщение N7 до 12 мм, сопровождающиеся повышением МР-сигнала. Повышение МР-сигнала отмечается и от других элементов ПС справа на всём видимом уровне без изменения толщины. Слева изменений нет.

**Fig. 4.** MRI of BPs in a MADSAM patient (6-year follow-up history; assessed on maintenance therapy: intravenous immunoglobulin 1 g/kg every 12 weeks for 2 years).

The coronal STIR MRI showed right-sided significant ( $\leq 12$  mm) diffuse N7 thickening, with hyperintense signal. Hyperintense MRI signals from other right-sided BP elements were registered at the entire visible level with unchanged thickness. No changes on the left side.



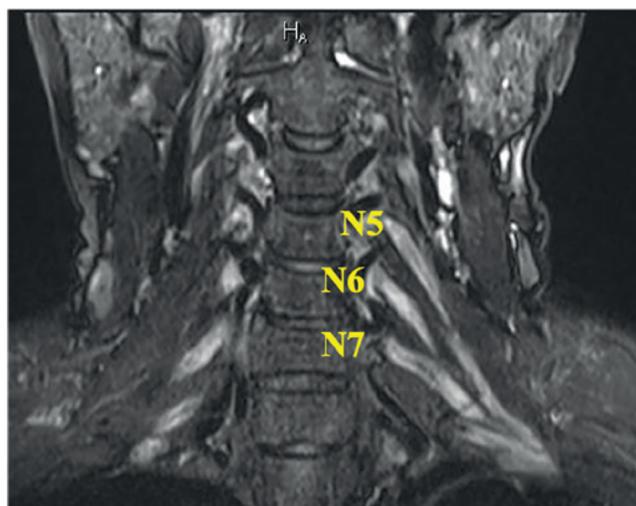
**Рис. 5.** МРТ ПС пациента с ММН (катамнез 10 лет, исследование выполнено до начала патогенетической терапии).

В режиме STIR в коронарной проекции отмечается локальное утолщение N7 слева на уровне первичного ствола до 11 мм, сопровождающиеся повышением МР-сигнала. Толщина других элементов ПС не изменена, однако МР-сигнал от них повышен с двух сторон.

**Fig. 5.** BP MRI in a MMN patient (10-year follow-up history, pre-therapy assessment).

The coronal STIR MRI showed left-sided local N7 ( $\leq 11$  mm) primary trunk thickening, with hyperintense signal. Thickness of other BP elements remained unchanged; however, hyperintense MRI signal was registered bilaterally.

Таким образом, качественный анализ результатов МРТ-исследования ПС продемонстрировал достаточно однонаправленные изменения, которые не позволяют достоверно дифференцировать мХВДП и ММН.



**Рис. 6.** МРТ ПС пациента с мХВДП (катамнез 6 лет, исследование выполнено на фоне терапии глюкокортикостероидами в течение 2 лет).

Отмечается повышение МР-сигнала в режиме STIR на всём видимом уровне с двух сторон без утолщения стволов ПС.

**Fig. 6.** MRI of BPs in a MADSAM patient (6-year follow-up history; assessed during 2-year glucocorticosteroid therapy).

Hyperintense STIR MRI signal bilaterally at the entire visible level without any thickened BP trunks.

## Обсуждение

Первое описание ультразвуковой картины при ХВДП представлено в работе N. Taniguchi и соавт. [10]. Утолщение периферических нервов и проксимальных отделов ПС было обнаружено при рутинном УЗИ щитовидной железы у пациентки с трёхлетним катамнезом заболевания ХВДП [10]. Доступность и отсутствие инвазивного воздействия УЗИ инициировало дальнейшее изучение сонографической картины периферических нервов на корте пациентов с полинейропатиями различного генеза.

Первые работы были проведены на ограниченных выборках пациентов. В 2004 г. N. Matsuoka и соавт. обследовали 13 пациентов с ХВДП и зафиксировали увеличение в размере шейных спинномозговых нервов в 69% случаев [11], а в 2009 г. С. Zaidman и соавт. обследовали 36 человек с ХВДП и выявили более чем двукратное диффузное увеличение срединных и локтевых нервов в сравнении с контрольной группой, установили прямую корреляцию между сонографической картиной и длительностью заболевания, обратную корреляцию – между ППС исследуемых периферических нервов и скоростью проведения по моторным волокнам [12]. Ещё несколько работ ограничивались описанием небольшой серии клинических случаев с идеей соотносить увеличение ППС периферических нервов с тяжестью клинических проявлений ХВДП и ММН, наличием по данным электромиографического исследования блоков проведения и ответом на патогенетическую терапию [13–18]. Достоверных доказательств корреляции изменений при УЗИ и электромиографии с распределением и тяжестью неврологического дефицита получено не было [19, 20]. В ряде исследований показано, что при рецидивирующем тече-

нии заболевания ППС периферических нервов меньше, чем при прогрессирующем течении [16]. С другой стороны, было отмечено, что пациенты с ППС периферических нервов более нормативных значений и гипозоногенным УЗ-сигналом лучше реагируют на патогенетическое лечение, чем пациенты без увеличения ППС и с гиперинтенсивным УЗ-сигналом [9, 21].

L. Padua и соавт., кроме установления увеличения ППС, описали 3 типа интраневральных сонографических изменений при ХВДП: утолщение нерва с гипозоногенными фасцикулами (класс 1); утолщение нерва с гипо- и гиперзоногенными фасцикулами (класс 2); нормальное значение ППС нерва с гипозоногенным сигналом (класс 3) [9].

Последующие работы были нацелены на создание УЗ-протоколов, предназначенных для проведения дифференциального диагноза между полинейропатиями различного генеза с оценкой динамики заболевания [17, 22–25]. Так протокол представленный S. Goedee и соавт., показал, что увеличение ППС срединного нерва на уровне предплечья  $> 13 \text{ мм}^2$  и на уровне плеча  $> 10 \text{ мм}^2$ , наряду с увеличением ППС любого из пучков ПС  $> 8 \text{ мм}^2$ , обладает 99% специфичностью в диагностике ХВДП [4].

Интерес представляют данные, полученные Д.С. Дружининым и соавт. при УЗИ периферических нервов у пациентов с ММН ( $n = 13$ ) и ХВДП ( $n = 7$ ) [26]. Авторы показали, что увеличение ППС ПС и периферических нервов выявляется при обоих ХДН и не имеет различий, при этом асимметрия сонографических изменений более характерна для ММН, тогда как при ХВДП отмечаются симметричные и диффузные изменения.

По результатам 20-летнего ретроспективного анализа накопленных данных в 2021 г. УЗИ периферических нервов признано EAN и PNS значимым дополнительным методом диагностики ХВДП [1]. В критериях ММН, напротив, сонографическая методика на момент написания статьи ещё отсутствует [2].

История МР-нейрографии начинается в начале 1990-х гг. В первых опубликованных работах был сделан акцент на МР-исследованиях конского хвоста [27–29]. В 1997 г. врачи из Нидерландов впервые продемонстрировали диагностические возможности применения МРТ ПС при дизиммунных нейропатиях [30].

В 1999 г. опубликовано исследование, в которое включили 14 пациентов с диагнозом ХВДП [31]. МРТ плечевых и поясничных сплетений показала, что увеличение в размере ПС обнаружено у 8 (57%) пациентов, а поясничных сплетений – у 6 (43%). Дополнительное МР-исследование на фоне контрастного усиления зафиксировало повышение МР-сигнала у 5 пациентов с гипертрофией сплетений и у 1 пациента без признаков гипертрофии, исходя из чего исследователями было сделано предположение, что накопление контрастного препарата напрямую зависит от активности заболевания [31].

На сегодняшний день использование внутривенного контрастного вещества при МР-нейрографии потеряло свою

диагностическую ценность при ХДН и требуется только при ограниченном ряде патологий периферических нервов (первичные объёмные поражения, метастатические изменения) [32]. На первое место в оценке изменений периферических нервов вышли последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани (в частности, STIR), которые при условиях хорошего соотношения сигнала/шума (SNR), оптимальной контрастности и достаточного пространственного разрешения, достигаемого посредством современных высокопольных томографов ( $\geq 1,5 \text{ Т}$ ), позволяют получить качественное селективное изображение столь мелких, имеющих сложный ход структур, минимизировать артефакты от дыхания и прилежащих сосудистых и мышечных структур и приближают нас к возможности качественной оценки ПС и дифференциальной диагностики различных форм дизиммунных нейропатий [33].

Таким образом, к настоящему времени получено достаточно доказательств высокой информативности УЗИ и МРТ в диагностике ХДН, однако актуальность проведения прицельного поиска внутригрупповых невровизуализационных различий сохраняется. Так, до сих пор является проблемой проведение дифференциальной диагностики двух мультифокальных ХДН – ММН и мХВДП.

В отличие от работы Д.С. Дружинина и соавт. [26] мы усложнили задачу, проведя сравнительный анализ ММН с мультифокальным (не типичным) вариантом ХВДП, увеличив количество пациентов и дополнив исследование данными МРТ.

Нами показано, что средние значения ППС по всем исследуемым нервам в группе пациентов с мХВДП значимо выше, чем при ММН. В основе выявленных сонографических особенностей, вероятно, лежат разные патофизиологические механизмы развития указанных ХДН: при мХВДП – демиелинизация и, как следствие, более выраженный отёк периферических нервов, при ММН – поражение нодальных и паранодальных зон нервных стволов и меньшая степень их отёка.

Как и в работе H.S. Goedee и соавт. [4], мы выявили, что из 3 длинных периферических нервов верхних конечностей (срединного, локтевого, лучевого) наибольшей диагностической информативностью обладает срединный нерв, а именно его проксимальный сегмент (выше локтевого сгиба). Мы впервые провели ROC-анализ и определили значения величин ППС срединного нерва на разных уровнях исследования, которые можно использовать в дифференциальной диагностике рассматриваемых ХДН. Следует обратить внимание на то, что чувствительность и специфичность полученных в нашем исследовании пороговых значений ППС варьировала в зависимости от исследуемых точек и стороны. Так, AUC [95% доверительный интервал] в ROC-моделях оценки ППС срединного нерва на уровне средней трети предплечья и плеча составила менее 0,7. Однако именно эти точки исследования входят в основу протоколов Ultrasound Pattern Sum Score [22] и короткого ультразвукового протокола [4], которые широко используются в диагностике дизиммунных нейропатий. В этой связи, учитывая полученные нами данные, при проведении дифференциальной диагностики

ММН и мХВДП мы рекомендуем не ограничиваться указанными протоколами исследования, а расширять объём обследования с включением в анализ нижних и верхних сегментов предплечья и плеча.

Обследуя пациентов с мХВДП, мы чаще выявляли утолщение периферических нервов на всём протяжении, тогда как при ММН характерным было сегментарное и преимущественно ассиметричное изменение ультразвуковой картины. Подобный факт был описан ранее [26, 34, 35].

МРТ спинномозговых нервов и ПС в нашей работе не продемонстрировала существенных различий у пациентов с ММН и мХВДП. Кроме того, качественные характеристики оценки ПС при МРТ (утолщены/не утолщены; повышен/не повышен МР-сигнал в режиме STIR) обладают достаточно низкой диагностической ценностью у пациентов с ХДН, особенно если изменения выражены незначительно. Качественный анализ данных при МРТ проигрывает УЗИ, при котором возможно количественно оценить изменения (оценка величин диаметра и ППС) и которое является менее дорогостоящим исследованием. В этой связи актуальным остаётся определение в последующих исследованиях количественных МР-параметров

и анализ их значимости в дифференциальной диагностике мультифокальных ХДН.

В ранее опубликованных работах показано, что комбинация УЗИ и МРТ повышает диагностическую ценность обоих исследований до 83% при обследовании пациентов с ХВДП, при этом авторы указывают, что оба метода могут быть взаимозаменяемы [4]. В нашем исследовании мы показали, что пациенты с нормальными значениями ППС по данным УЗИ периферических нервов могут иметь исключительно изолированное повышение МР-сигнала от стволов ПС в режиме STIR (в группе ММН – 2/29 (6,9%); в группе мХВДП – 1/33 (3,0%), что будет косвенно указывать на наличие у пациента ХДН.

## Заключение

В ходе настоящего исследования впервые в России на большой выборке пациентов проведён детальный сравнительный анализ данных нейровизуализационных методов исследования у пациентов с ММН и мХВДП; определены сонографические дифференциально-диагностические маркеры, показаны преимущества и ограничения УЗИ и МРТ ПС, спинномозговых и периферических нервов в диагностике мультифокальных ХДН.

## Список источников / References

1. Van den Bergh P.Y.K., van Doorn P.A., Hadden R.D.M. et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2021;26(3):242–268. DOI: 10.1111/jns.12455
2. Joint Task Force of the Efn and the Pns. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010;15(4):295–301. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2010.00290.x
3. Al-Zuhairy A., Sindrup S.H., Andersen H., Jakobsen J. A population-based study of long-term outcome in treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2020;61(3):316–324. DOI: 10.1002/mus.26772
4. Goede H.S., Jongbloed B.A., van Asseldonk J.H. et al. A comparative study of brachial plexus sonography and magnetic resonance imaging in chronic inflammatory demyelinating neuropathy and multifocal motor neuropathy. *Eur. J. Neurol.* 2017;24(10):1307–1313. DOI: 10.1111/ene.13380
5. Морозова С.Н., Синькова В.В., Гришина Д.А. и др. Основы стандартной визуализации периферической нервной системы: МР-нейрография. *Digital Diagnostics.* 2023;4(3):356–368. Morozova S.N., Sinkova V.V., Grishina D.A. et al. Conventional magnetic resonance imaging of peripheral nerves: MR-neurography. *Digital Diagnostics.* 2023;4(3):356–368. DOI: 10.17816/DD430292
6. Telleman J.A., Herraets I.J.T., Goede H.S. et al. Nerve ultrasound: a reproducible diagnostic tool in peripheral neuropathy. *Neurology.* 2019;92(5):e443–e450. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006856
7. Kerasnoudis A., Pitarokoli K., Behrendt V. et al. Cross sectional area reference values for sonography of peripheral nerves and brachial plexus. *Clin. Neurophysiol.* 2013;124(9):1881–1888. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.03.007
8. Grimm A., Axer H., Heiling B., Winter N. Nerve ultrasound normal values – Readjustment of the ultrasound pattern sum score UPSS. *Clin. Neurophysiol.* 2018;129(7):1403–1409. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.03.036
9. Padua L., Granata G., Sabatelli M. et al. Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIDP patients. *Clin. Neurophysiol.* 2014;125(1):160–165. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.07.023

10. Taniguchi N., Itoh K., Wang Y. et al. Sonographic detection of diffuse peripheral nerve hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J. Clin. Ultrasound.* 2000;28(9):488–491. DOI: 10.1002/1097-0096(200011/12)28:9<488::aid-jcu7>3.0.co;2-7
11. Matsuoka N., Kohriyama T., Ochi K. et al. Detection of cervical nerve root hypertrophy by ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J. Neurol. Sci.* 2004;219(1-2):15–21. DOI: 10.1016/j.jns.2003.11.011
12. Zaidman C.M., Al-Lozi M., Pestronk A. Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle Nerve.* 2009;40(6):960–966. DOI: 10.1002/mus.21431
13. Granata G., Pazzaglia C., Calandro P. et al. Ultrasound visualization of nerve morphological alteration at the site of conduction block. *Muscle Nerve.* 2009;40(6):1068–1070. DOI: 10.1002/mus.21449
14. Imamura K., Tajiri Y., Kowa H., Nakashima K. Peripheral nerve hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy detected by ultrasonography. *Intern. Med.* 2009;48(7):581–582. DOI: 10.2169/internalmedicine.48.1924
15. Padua L., Martinoli C., Pazzaglia C. et al. Intra- and internerve cross-sectional area variability: new ultrasound measures. *Muscle Nerve.* 2012;45(5):730–733. DOI: 10.1002/mus.23252
16. Di Pasquale A., Morino S., Loreti S. et al. Peripheral nerve ultrasound changes in CIDP and correlations with nerve conduction velocity. *Neurology.* 2015;84(8):803–809. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001291
17. Décard B.F., Pham M., Grimm A. Ultrasound and MRI of nerves for monitoring disease activity and treatment effects in chronic dysimmune neuropathies – current concepts and future directions. *Clin. Neurophysiol.* 2018;129(1):155–167. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.10.028
18. Taylor B.V., Dyck P.J., Engelstad J. et al. Multifocal motor neuropathy: pathologic alterations at the site of conduction block. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2004;63(2):129–137. DOI: 10.1093/jnen/63.2.129
19. Grimm A., Vittore D., Schubert V. et al. Ultrasound pattern sum score, homogeneity score and regional nerve enlargement index for differentiation of demyelinating inflammatory and hereditary neuropathies. *Clin. Neurophysiol.* 2016;127(7):2618–2624. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.04.009

20. Kerasnoudis A., Pitarokoili K., Behrendt V. et al. Bochum ultrasound score versus clinical and electrophysiological parameters in distinguishing acute-onset chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2015;51(6):846–852. DOI: 10.1002/mus.24484
21. Grimm A., Vittore D., Schubert V. et al. Ultrasound aspects in therapy-naive CIDP compared to long-term treated CIDP. *J. Neurol*. 2016;263(6):1074–1082. DOI: 10.1007/s00415-016-8100-9
22. Grimm A., Décard B.F., Axer H., Fuhr P. The Ultrasound pattern sum score - UPSS. A new method to differentiate acute and subacute neuropathies using ultrasound of the peripheral nerves. *Clin. Neurophysiol*. 2015;126(11):2216–2225. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.01.011
23. Grimm A., Rattay T.W., Winter N., Axer H. Peripheral nerve ultrasound scoring systems: benchmarking and comparative analysis. *J. Neurol*. 2017;264(2):243–253. DOI: 10.1007/s00415-016-8305-y
24. Herraets I.J.T., Goedee H.S., Telleman J.A. et al. Nerve ultrasound for diagnosing chronic inflammatory neuropathy: a multicenter validation study. *Neurology*. 2020;95(12):e1745–e1753. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010369
25. Kerasnoudis A., Pitarokoili K., Behrendt V. et al. Nerve ultrasound score in distinguishing chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin. Neurophysiol*. 2014;125(3):635–641. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.08.014
26. Дружинин Д.С., Наумова Е.С., Никитин С.С. Ультразвуковая визуализация периферических нервов при мультифокальной моторной нейропатии и хронической воспалительной демиелинизирующей полинеuropатии. *Нервно-мышечные болезни*. 2016;6(1):63–73. Druzhinin D.S., Naumova E.S., Nikitin S.S. Nerve sonography in multifocal motor neuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neuromuscular Diseases*. 2016;6(1):63–73. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-63-73

## Информация об авторах

- Тумилович Таисия Александровна – врач-невролог Центра заболеваний периферической нервной системы Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9538-9690>
- Синькова Виктория Викторовна – врач-рентгенолог отдела лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2285-2725>
- Гришина Дарья Александровна – к.м.н., руководитель Центра заболеваний периферической нервной системы Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>
- Супонева Наталья Александровна – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, директор Института нейрореабилитации и восстановительной медицины Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
- Морозова Софья Николаевна – к.м.н., н.с. отдела лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9093-344X>
- Кротенкова Марина Викторовна – д.м.н., г.н.с., руководитель отдела лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>
- Мансурова Анна Викторовна – врач ультразвуковой диагностики лаборатории ультразвуковых методов исследования Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4547-1263>
- Чечёткин Андрей Олегович – д.м.н., руководитель лаб. ультразвуковых методов исследования Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8726-8928>

**Вклад авторов:** Тумилович Т.А., Синькова В.В. – сбор и анализ материалов, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; Гришина Д.А., Супонева Н.А., Морозова С.Н., Кротенкова М.В., Мансурова А.В., Чечёткин А.О. – научное руководство исследованием, редактирование текста рукописи.

27. Kuwabara S., Nakajima M., Matsuda S., Hattori T. Magnetic resonance imaging at the demyelinating foci in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 1997;48(4):874–877. DOI: 10.1212/wnl.48.4.874
28. Schady W., Goulding P.J., Lecky B.R. et al. Massive nerve root enlargement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1996;61(6):636–640. DOI: 10.1136/jnnp.61.6.636
29. Midroni G., de Tilly L.N., Gray B., Vajsar J. MRI of the cauda equina in CIDP: clinical correlations. *J. Neurol. Sci*. 1999;170(1):36–44. DOI: 10.1016/S0022-510X(99)00195-1
30. Van Es H.W., Van den Berg L.H., Franssen H. et al. Magnetic resonance imaging of the brachial plexus in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 1997;48(5):1218–1224. DOI: 10.1212/wnl.48.5.1218
31. Duggins A.J., McLeod J.G., Pollard J.D. et al. Spinal root and plexus hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*. 1999;122(Pt 7):1383–1390. DOI: 10.1093/brain/122.7.1383
32. Mikityansky I., Zager E.L., Yousem D.M., Loevner L.A. MR Imaging of the brachial plexus. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am*. 2012;20(4):791–826. DOI: 10.1016/j.mric.2012.08.003
33. Jongbloed B.A., Bos J.W., Rutgers D. et al. Brachial plexus magnetic resonance imaging differentiates between inflammatory neuropathies and does not predict disease course. *Brain Behav*. 2017;7(5):e00632. DOI: 10.1002/brb3.632
34. Zaidman C.M., Pestronk A. Nerve size in chronic inflammatory demyelinating neuropathy varies with disease activity and therapy response over time: a retrospective ultrasound study. *Muscle Nerve*. 2014;50(5):733–738. DOI: 10.1002/mus.24227
35. Merola A., Rosso M., Romagnolo A. et al. Peripheral nerve ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and multifocal motor neuropathy: correlations with clinical and neurophysiological data. *Neurol. Res. Int*. 2016;2016:9478593. DOI: 10.1155/2016/9478593

## Information about the authors

- Taisiya A. Tumilovich – neurologist, Center for Peripheral Nervous System Diseases, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9538-9690>
- Victoria V. Sinkova – radiologist, Neuroradiology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2285-2725>
- Daria A. Grishina – Cand. Sci. (Med.), Head, Center for Peripheral Nervous System Diseases, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>
- Natalia A. Suponeva – D. Sci. (Med.), Corresponding Member of RAS, Director, Institute of Neurorehabilitation and Rehabilitation Medicine, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
- Sofya N. Morozova – Cand. Sci. (Med.), researcher, Neuroradiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9093-344X>
- Marina V. Krotchenkova – D. Sci. (Med.), main researcher, Head, Neuroradiology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>
- Anna V. Mansurova – ultrasound specialist, Ultrasound diagnostic laboratory, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4547-1263>
- Andrey O. Chechetkin – D. Sci. (Med.), Head, Ultrasound diagnostic laboratory, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8726-8928>

**Author contribution:** Tumilovich T.A., Sinkova V.V. – collection and analysis of materials, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article; Grishina D.A., Suponeva N.A., Morozova S.N., Krotchenkova M.V., Mansurova A.V., Chechetkin A.O. – scientific management of the research, editing the text of the manuscript.



# Клинико-сетевая динамика функциональных связностей моторной сети и мозжечка по данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя у пациентов с постинсультным гемипарезом в курсе интерактивной терапии (стимуляции) мозга

Н.А. Хрущева<sup>1</sup>, К.В. Калгин<sup>1</sup>, А.А. Савелов<sup>2</sup>, А.В. Шурунова<sup>3</sup>, Е.В. Предтеченская<sup>3</sup>, М.Б. Штарк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия;

<sup>2</sup>Международный томографический центр Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия;

<sup>3</sup>Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

## Аннотация

**Введение.** Интерактивная терапия (стимуляция) мозга (ИСМ) – это развитие технологии нейробиоуправления (НБУ), предполагающее организацию обратной связи по сигналам функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и электроэнцефалографии. НБУ позволяет испытуемым произвольно регулировать текущую мозговую активность и потому может быть полезным лечебным инструментом при заболеваниях с изменёнными паттернами активации и функциональных связностей (ФС).

**Цель исследования** – оценить влияние ИСМ на динамику ФС моторной сети и клинико-сетевые корреляции у больных с постинсультным парезом руки.

**Материалы и методы.** Больные с инсультом давностью до 2 мес рандомизированы в основную (n = 7) и контрольную (n = 7) группы. Все проходили курс физической реабилитации в течение 3 нед; основная группа в курсе ИСМ обучалась воображать движение паретичной руки так, чтобы добиться усиления сигнала фМРТ первичной моторной коры (M1) и дополнительной моторной области (SMA) на стороне поражения с одновременной десинхронизацией  $\mu$ - и  $\beta$ -2 ритмов электроэнцефалограммы в центральных отведениях. Клинические и МРТ-исследования проводили до и сразу после лечения. Матрицы ФС строили в программе «CONN» по данным фМРТ покоя.

**Результаты.** К концу курса ФС M1–M1 в контрольной группе стала слабее, в основной – не изменилась. Сила её прямо коррелировала с динамометрией ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,01$ ), результатом тестов «Box-n-Blocks» ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,01$ ) и Фулг-Мейера для руки ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,005$ ). Связность ипсилатеральной SMA с противоположным мозжечком ослабла (в основной группе –  $p < 0,05$ ); сила её обратно коррелировала с результатом тестов «Box-n-Blocks» и Фулг-Мейера для руки (для обеих  $r = -0,44$ ;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Волевое управление активностью M1 и SMA поражённого полушария в курсе ИСМ после инсульта меняет архитектуру всей моторной сети, влияя на клинически значимые ФС. Рассматривается возможный механизм действия технологии и перспектива освоения её в лечебных программах.

**Ключевые слова:** интерактивная терапия (стимуляция) мозга; нейробиоуправление; реабилитация после инсульта; моторная церебральная сеть; функциональная связность

**Этическое утверждение.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (протокол № 8 от 15.03.2021), все пациенты подписали добровольное информированное согласие перед началом процедур.

**Источник финансирования.** Работа поддержана грантом РФФИ 20-015-00385.

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

**Адрес для корреспонденции:** 630060, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2. Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины. E-mail: khruns@mail.ru. Хрущева Н.А.

**Для цитирования:** Хрущева Н.А., Калгин К.В., Савелов А.А., Шурунова А.В., Предтеченская Е.В., Штарк М.Б. Клинико-сетевая динамика функциональных связностей моторной сети и мозжечка по данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя у пациентов с постинсультным гемипарезом в курсе интерактивной терапии (стимуляции) мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(1):33–43.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.4>

Поступила 17.08.2023 / Принята в печать 27.10.2023 / Опубликовано 25.03.2023

# Changes in Clinical and Network Functional Connectivity Parameters in Motor Networks and Cerebellum Based on Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Data in Patients with Post-Stroke Hemiparesis Receiving Interactive Brain Stimulation Neurotherapy

Nadezhda A. Khrushcheva<sup>1</sup>, Konstantin V. Kalgin<sup>1</sup>, Andrey A. Savelov<sup>2</sup>,  
Anastasia V. Shurunova<sup>3</sup>, Elena V. Predtechenskaya<sup>3</sup>, Mark B. Shtark<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine, Novosibirsk, Russia;

<sup>2</sup>International Tomography Center, Novosibirsk, Russia;

<sup>3</sup>Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

## Abstract

**Introduction.** Interactive brain stimulation (IBS) neurotherapy is an advanced neurofeedback technology (NFB) that involves the organization of a feedback “target” based on signals recorded by functional magnetic resonance imaging (fMRI) and electroencephalography (EEG). The NFB allows patients to volitionally self-regulate their current brain activity and may therefore be a useful treatment option for diseases with altered activation and functional connectivity (FC) patterns.

Our **objective** was to assess the effects of IBS on the FC changes in motor networks and correlations between clinical and network parameters in patients with post-stroke hand paresis.

**Materials and methods.** Patients with a history of stroke < 2 months were randomized into a main group (n = 7) and a control group (n = 7). All the patients followed the stroke physical rehabilitation for 3 weeks. The main group received IBS training, where the patients learned to imagine movements of the paretic hand trying to amplify the fMRI signal from the primary motor cortex (M1) and the supplementary motor area (SMA) on the lesion side with simultaneous desynchronizing the  $\mu$ - and  $\beta$ -2 EEG rhythms in the central leads. Clinical tests and MRI were performed prior to and immediately after the treatment. FC matrices were constructed using CONN software based on resting-state fMRI data.

**Results.** By the end of the training, M1–M1 functional connectivity in the control group weakened, while no changes were observed in the main group. The FC strength was positively correlated with the grip strength ( $\rho = 0.69$ ;  $p < 0.01$ ) and with the results of the Box and Blocks test (BBT score,  $\rho = 0.72$ ;  $p < 0.01$ ) and the Fugl-Meyer assessment for upper extremity (FM-UE score,  $\rho = 0.87$ ;  $p < 0.005$ ). Ipsilesional SMA connectivity with contralesional cerebellum weakened ( $p < 0.05$  in the main group). Its strength was negatively correlated with the BBT and FM-UE scores (both tests  $\rho = -0.44$ ;  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Volitional control of M1 and SMA activity in the lesion hemisphere during the post-stroke IBS training alters the architecture of the entire motor network affecting clinically significant FC types. We studied a possible mechanism of this technology and its potential use in treatment programs.

**Keywords:** interactive brain stimulation neurotherapy; neurofeedback; stroke rehabilitation; motor cerebral networks; functional connectivity

**Ethics approval.** The study was approved by the Ethics Committee of Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (protocol No. 8 dated March 15, 2021), all the patients signed informed consent prior to treatment.

**Source of funding.** The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) grant No. 20-015-00385.

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

**For correspondence:** 2 Timakova street, Novosibirsk, 630060, Russian Federation. Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine. E-mail: khrunks@mail.ru. Khrushcheva N.A.

**For citation:** Khrushcheva N.A., Kalgin K.V., Savelov A.A., Shurunova A.V., Predtechenskaya E.V., Shtark M.B. Changes in clinical and network functional connectivity parameters in motor networks and cerebellum based on resting-state functional magnetic resonance imaging data in patients with post-stroke hemiparesis receiving interactive brain stimulation neurotherapy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(1):33–43. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.4>

Received 17.08.2023 / Accepted 27.10.2023 / Published 25.03.2023

## Введение

Современные методы нейровизуализации и статистического анализа расширяют возможности исследования сетевых механизмов функционирования мозга вообще и его пластичности в частности. Используя меру временных корреляций паттернов активации структурно обособленных областей коры, так называемой функциональной связности (ФС), можно изучать влияние поражений, вызванных инсультом, на взаимодействия между удалёнными областями. Моделирование церебральных сетей показало, что изменения нейронной активности вследствие инсульта происходят в масштабах всего мозга [1], а регресс неврологического и когнитивного дефицтов сопряжён с восстановлением паттернов активации и нормализацией внутри- и межсетевых отношений [2–7].

Двигательная реабилитация после инсульта обычно фокусируется на поражённой конечности в предположении, что специальные упражнения и сенсорная стимуляция потенцируют врождённую структурную и функциональную нейропластичность, компенсирующую утраченные функции. Однако существующие подходы обеспечивают удовлетворительное восстановление не более чем у 30% выживших [8]. Поэтому в контексте поиска алгоритмов управляемой нейропластичности и усиления реабилитационного эффекта всё возрастающее внимание привлекают технологии «мозг–компьютер–интерфейс», в частности – нейробиоуправление (НБУ) [9–12], основу которого составляет идеомоторная тренировка. Воображение движений активирует различные узлы моторной системы мозга [13], а целенаправленное обучение этому ментальному навыку способствует восстановлению моторики у пациентов, перенёсших инсульт. Обратная связь о фактическом изменении активности нейронных ансамблей оптимизирует подобные практики, делая их влияние на локальную нейропластичность более выраженным.

Поскольку десинхронизация  $\mu$ - (8–13 Гц) и  $\beta$ -2 (18–26 Гц) ритмов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в центральных отведениях характеризует активность сенсомоторной коры, эти ритмы традиционно служат мишенями ЭЭГ-НБУ в реабилитации инсульта [14]. Однако точность картирования зон активации по записи с поверхности кожи головы относительна, поскольку фактически регистрируется суммарный сигнал большого числа нейронов, искажённый проведением/сопротивлением подлежащих электродам тканей. В этом плане оптимальным инструментом служит функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), которая позволяет визуализировать участки объёмом от 1 мм<sup>3</sup>, в том числе в глубинных отделах. Технология основана на регистрации миниатюрных возмущений магнитного поля, зависящих от уровня оксигенации крови (blood oxygenation level dependent, BOLD). Считается, что в ответ на активацию нейронов увеличивается региональное кровенаполнение (феномен нейрососудистого сопряжения) и изменяется соотношение окси- и дезоксигемоглобина в дренирующих венах. Предполагается, что усиление BOLD-сигнала за счёт прироста концентрации оксигемоглобина в крови косвенно отражает активность конкретных нейронных ассоциаций [15].

фМРТ-НБУ предложено в качестве потенциально полезного инструмента в реабилитации инсульта чуть более 10 лет тому назад [16]. Последующие пилотные исследования показали, что пациенты могут использовать сигнал фМРТ в реальном времени для управления активностью различных двигательных областей [17, 18]: клинический эффект и механизм действия этого явления изучены явно недостаточно.

Усовершенствование систем регистрации и обработки электромагнитных сигналов сделало принципиально возможной запись ЭЭГ непосредственно в магнитном поле МР-сканера. Так появился новый исследовательский и реабилитационный инструмент, фиксирующий одновременно две модальности сигналов нейронной активности – электрическую (ЭЭГ) и гемодинамическую (фМРТ), встроенные в контур обратной связи, и ставший основой для создания бимодальной фМРТ-ЭЭГ платформы НБУ [19–21]. Эту технологию НБУ мы называем интерактивной терапией (стимуляцией) мозга (ИСМ) [22–24]. В ряде исследований изучали осуществимость метода для больных с хроническим инсультом [22, 25, 26], реабилитационные перспективы [27], динамику иерархических коммуникаций внутри моторной сети [28], а также её функциональных связей с немоторными структурами, участвующими в обучении [29].

**Цель** нашего рандомизированного исследования – проанализировать влияние ИСМ на динамику ФС моторной сети и оценить клиничко-сетевые корреляции у больных с парезом руки в раннем восстановительном периоде инсульта.

## Пациенты и методы

В исследование включены 14 пациентов (12 мужчин и 2 женщины) с гемипарезом не менее 2 баллов в кисти вследствие ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии давностью от 2 нед до 2 мес, с когнитивным статусом по Монреальской шкале (MoCA-тест) не ниже 26 баллов. Средний возраст больных – 58,6 ± 8,7 года, ведущая рука – правая. Все пациенты проходили лечение в течение 3 нед в клинике Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ) и после первичного скрининга были рандомизированы в основную ( $n = 7$ ) и контрольную ( $n = 7$ ) группы ослеплённым исследователем (табл. 1). Лечение включало массаж паретичных конечностей, физиотерапию, лечебную физкультуру (осевая статическая нагрузка на суставно-связочный аппарат; динамические целенаправленные произвольные действия) 3–5 раз в день по 15–20 мин с учётом состояния пациента по пульсоксиметрии, рефлексотерапию. Программа реабилитации основной группы была дополнена курсом из 6 сессий ИСМ, в ходе которых требовалось обучиться воображать движение рукой таким образом, чтобы при этом активировалась первичная моторная кора (M1) и дополнительная моторная область (SMA), а также возникла десинхронизация  $\mu$ - (8–13 Гц) и  $\beta$ -2- (18–26 Гц) диапазонов в центральных отведениях на стороне инсульта. Стратегия формулировалась в общем виде как

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика участников исследования (n = 14)  
Table 1. Clinical and demographical characteristics of the study participants (n = 14)

Группа Group	Индекс Index	Возраст, лет Age, years	Пол Gender	Давность, нед Stroke onset, weeks ago	Полушарие Hemisphere	Локализация очага Lesion site	NIHSS, баллы NIHSS score	Шкала Рэнкина, баллы Rankin score	MRC прокс/ MRC дист* MRC prox/ MRC dist*	Динамометрия, кг* Grip strength, kg*	ВВТ*, шт/мин ВВТ*, blocks/min	FM-UE*, баллы FM-UE* score	KVIQ vis/kin
Основная группа	P1	59	MIM	2	Правое Right	Put; CE; LT	5	3	3/3	20,5	18	46	5/5
	P2	75	MIM	2	Правое Right	CR; GP	2	3	4/3	21,4	47	44	10/5
	P3	58	MIM	3	Правое Right	LF; LP	4	3	1/2	24,2	13	14	5/5
	P4	64	MIM	4	Левое Left	GP	4	2	4/3	27,4	44	56	9/10
	P5	48	MIM	5	Правое Right	NL; CE; Ins; LF; LP	3	3	4/3	20,6	41	49	8/5
	P6	48	MIM	2	Левое Left	CR	5	3	3/3	24,6	31	49	8/8
	P7	47	ЖIF	4	Правое Right	CR	3	4	4/2	8,8	16	38	15/10
Контрольная группа	P8	55	MIM	6	Левое Left	Put; CE	5	4	1/1	3,7	8	19	21/22
	P9	65	MIM	2	Левое Left	GP	5	3	4/2	9,1	17	34	5/5
	P10	71	MIM	6	Правое Right	LF; LP; NB	3	3	3/3	0	8	32	5/5
	P11	55	MIM	6	Правое Right	LF (lac)	3	3	3/2	8,5	27	34	5/5
	P12	65	MIM	3	Правое Right	GP	3	3	3/2	1,6	0	38	20/16
	P13	51	ЖIF	2	Левое Left	CR	3	3	3/4	14,6	45	55	20/20
	P14	59	MIM	6	Левое Left	LP	4	3	3/2	14,5	19	32	5/5

Примечание. M — мужской; Ж — женский; CE — capsula externa; CR — corona radiata; GP — gyrus precentralis; Ins — insula; KVIQ vis/kin опросник зрительного (vis) и кинестетического (kin) воображения; lac — лакунарный инсульт; LF — lobus frontalis; LP — lobus parietalis; LT — lobus temporalis; MRC — Medical Research Council (MRC) Scale for Muscle Strength; MRC<sub>prox</sub> — шкала инсульта Национального института здоровья; MRC<sub>dist</sub> — шкала инсульта Национального института здоровья; NL — nucleus lentiformis; Put — putamen; \* — для слабой руки.

Note. M — male; F — female; CE — capsula externa; CR — corona radiata; GP — gyrus precentralis; Ins — insula; KVIQ vis/kin Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire, vis — visual subscale, kin — kinesthetic subscale; lac — lacunar stroke; LF — lobus frontalis; LP — lobus parietalis; LT — lobus temporalis; MRC — Medical Research Council (MRC) Scale for Muscle Strength; MRC<sub>prox</sub> — grip strength by MRC scale; MRC<sub>dist</sub> — deltoid muscle strength by MRC scale; NB — nucleus basalis; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale; NL — nucleus lentiformis; Put — putamen; \* — for the affected hand.

воображение движения паретичной конечностью. Каждая тренировочная сессия включала 16 блоков: воображение движения/визуальная обратная связь (цифровая шкала от 0 до 100 на мониторе)/отдых – 40/10/20 с соответственно.

фМРТ-исследования реализованы в Международном томографическом центре СО РАН на 3Т МР-томографе «Philips Ingenia». Референсное анатомическое изображение получено методом T1 TFE с размером воксела  $1 \times 1 \times 1$  мм<sup>3</sup>. Основные T2\*-взвешенные изображения получены методом EPI FFE, TR/TE = 2500/35 мс, размер воксела  $2 \times 2 \times 5$  мм<sup>3</sup>. Сессии фМРТ-нейробиоуправления сопровождались параллельной записью ЭЭГ с использованием 128-канального энцефалографа «Brain Products BrainAmp». Для онлайн-предобработки фМРТ-снимков и вычисления усреднённого уровня сигнала из региона интереса в реальном времени и организации обратной связи использовали программное обеспечение «OpenNFT» [23].

Тестовые сессии с клинической оценкой и МРТ-исследованием (последовательности 3D T1 MR-RAGE; фМРТ покоя, реального и воображаемого движения рукой) проводили до и после лечения (тест 1 (T1) и тест 2 (T2) соответственно). Силу мышц оценивали по Шкале комитета медицинских исследований (Medical Research Council, MRC), где 0 баллов – нет движений, 5 баллов – нормальная сила) и с помощью кистевого динамометра (норма для мужчин – более 45 кг; для женщин – более 31 кг). Применяли также шкалу Фугл-Мейера для моторики руки (FM-UE) [30], тест «Вох-п-Blocks» (BBT), и модифицированную шкалу Рэнкина [31]. Краткий опросник кинестетического и зрительного воображения (KVIQ-10) [32] использовали как диагностический инструмент, а также для самостоятельной ежедневной тренировки пациентов с целью формирования корректной и эффективной ментальной стратегии воображения движения.

Предварительную офлайн-обработку результатов и получение фМРТ-изображений реализовывали с помощью программного комплекса Matlab и CONN<sup>1</sup>. В неё вошли согласование взаимного расположения кадров (устранение артефактов, связанных с движением), нормализация изображений к MNI-пространству<sup>2</sup> («стандартный мозг»), углублённая коррекция двигательных артефактов, вклада сигнала белого вещества и спинномозговой жидкости, коррекция выраженных выбросов с помощью функции ASR, а также сглаживание функцией Гаусса с изотропным ядром (CONN Standard preprocessing pipeline). Данные от участников с правосторонним парезом были отражены зеркально. Матрицы ФС строили с помощью программы CONN с априорным набором регионов интереса [23]: SMA, M1 и мозжечок (Cereb) билатерально. Сравнение матриц ФС по данным фМРТ в состоянии покоя внутри и между группами осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента. Для определения общих

тенденций в изменении показателей клинических тестов и ФС использовали коэффициент корреляции Спирмена. Математическую обработку клинических данных проводили в программах «Microsoft Excel» и «Statistica v. 12.0» с применением методов описательной статистики. Для характеристики групп вычисляли медиану (Me), 25-й и 75-й перцентили, средние величины (M) и стандартное отклонение (σ). Сравнение групп осуществляли с помощью U-критерия Манна–Уитни или критерия  $\chi^2$  Пирсона. Динамику показателей внутри групп оценивали по W-критерию Вилкоксона. Различия признавали значимыми при  $p < 0,05$ .

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФИЦ ФТМ (протокол № 8 от 15.03.2021), все пациенты подписали добровольное информированное согласие перед началом процедур.

## Результаты

### Клинические данные

Межгрупповых различий по полу, возрасту, давности инсульта, шкалам Рэнкина и NIHSS, баллам MRC в проксимальных и дистальных отделах руки, результатам BBT и FM-UE до лечения (тест 1) не было, однако исходные показатели динамометрии оказались ниже в группе контроля (табл. 2).

К концу реабилитационного курса (тест 2) в основной группе достигнуто улучшение ( $p < 0,05$ ) по всем оцениваемым клиническим параметрам, кроме силы в MRCспрокс. В контрольной группе достоверным было увеличение MRCспрокс и улучшение показателей BBT ( $p < 0,05$ ). Мы обратили внимание на то, что динамометрия у 4 больных (1 – из основной группы; 3 – из контрольной) демонстрировала снижение показателей на 1,4–2,7 кг к концу лечения (в среднем 1,9 кг). У этих же больных сила хвата, оцениваемая по MRCдист, либо улучшалась на 1 балл, либо не менялась. По другим тестам негативных тенденций для индивидуальных значений не отмечено (табл. 3). По завершении курса группы различались по динамометрии и BBT (табл. 4).

### Функциональная связность узлов моторной сети

До лечения (тест 1) моторная сеть в состоянии покоя (фМРТ покоя) характеризовалась средней внутрисетевой связностью 0,18 в основной группе и 0,15 – в контрольной ( $p > 0,05$ ). Исходных межгрупповых различий во взаимосвязях конкретных узлов внутри сети не было. К концу лечения (тест 2) достоверно ослабела связность SMA повреждённого полушария с противоположным Cereb в основной группе; в остальном наблюдались лишь тренды (рисунок). В контрольной группе мы отметили тенденцию к ослаблению связности ипсилатеральной M1 с M1 противоположной стороны и с SMA – своей стороны (рисунок, верхний ряд). У пациентов основной группы взаимосвязь M1–M1 не изменилась; связность ипсилатеральной M1 стала сильнее с SMA обоих полушарий и с противоположным Cereb (рисунок, средний ряд).

<sup>1</sup> URL: [www.nitrc.org/projects/conn](http://www.nitrc.org/projects/conn)

<sup>2</sup> Стандартизированная 3D-система координат человеческого мозга Монреальского неврологического института (MNI).

**Таблица 2. Демографические и клинические характеристики пациентов основной и контрольной групп до лечения, медиана [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]**

**Table 2. Demographic and clinical characteristics of patients in the main and control groups prior to the treatment, median values [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]**

Параметр Parameter	Основная группа   Main group (n = 7)	Контрольная группа   Control group (n = 7)	p
Возраст, лет Age, years	58,0 [48,0; 61,5]	59,0 [55,0; 65,0]	0,381
Мужчины : женщины Males: Females	6 : 1	6 : 1	1,02
Давность инсульта, нед Stroke onset, weeks ago	3,0 [2,0; 4,0]	6,0 [2,5; 6,0]	0,211
Поражённая рука (правая/левая) Affected hand (left/right)	2/5	4/3	0,282
Шкала Рэнкина, баллы Modified Rankin score	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,461
Шкала NIHSS, баллы NIHSS score	4,0 [3,5; 4,5]	3,0 [3,0; 4,5]	0,711
MRC <sub>прокс</sub> , баллы* MRC <sub>prox</sub> score*	4,0 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,261
MRC <sub>дист</sub> , баллы* MRC <sub>dist</sub> score*	3,0 [2,5; 3,0]	2,0 [2,0; 2,5]	0,261
Динамометрия, кг* Grip strength, kg*	21,4 [20,4; 24,4]	8,5 [2,7; 11,8]	0,0041
BBT, шт/мин* BBT, blocks/min*	31,0 [17,0; 42,5]	17,0 [8,0; 23,0]	0,211
FM-UE, баллы* FM-UE score*	46,0 [41,0; 49,0]	34,0 [32,0; 36,0]	0,131
KVIQ vis, баллы KVIQ vis score	8,0 [6,5; 9,5]	5,0 [5,0; 20,0]	1,01
KVIQ kin, баллы KVIQ kin score	5,0 [5,0; 9,0]	5,0 [5,0; 18,0]	0,621

**Примечание.** Здесь и в табл. 3, 4: \*значения для слабой руки; NIHSS — шкала тяжести инсульта Национального института здоровья; MRC<sub>прокс</sub> — сила дельтовидной мышцы по Шкале MRC; MRC<sub>дист</sub> — сила в кисти по Шкале MRC. <sup>1</sup> — сравнение по U-критерию Манна–Уитни; <sup>2</sup> — по критерию  $\chi^2$ .

**Note.** Here and in Tables 3 and 4: \*values for the affected hand; MRC<sub>dist</sub> — grip strength by MRC scale; MRC<sub>prox</sub> — deltoid muscle strength by MRC scale; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale. <sup>1</sup> — comparison using the Mann–Whitney U test; <sup>2</sup> — using the  $\chi^2$  test.

### Клинико-сетевые корреляции

Корреляционный анализ показал прямую зависимость в тесте 2 для всех больных между силой межполушарной связности M1 и результатами FM-UE ( $\rho = 0,87$ ;  $p < 0,005$ ), BBT ( $\rho = 0,72$ ;  $p < 0,01$ ) и динамометрии ( $\rho = 0,69$ ;  $p < 0,01$ ). В тесте 1 сила взаимосвязи M1–M1 слабо коррелировала с BBT ( $\rho = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ). Для связи SMA справа и Сег слева к завершению курса обнаружена обратная зависимость с результатами BBT и FM-UE (для обоих  $\rho = -0,44$ ;  $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

Представлены результаты первого рандомизированного исследования динамики ФС моторной церебральной сети в сопоставлении с тестами на подвижность руки в курсе интерактивной терапии (стимуляции) мозга (фМРТ-ЭЭГ-нейробиоуправления) у больных в раннем восстановительном периоде после ишемического инсульта.

К завершению лечения у пациентов обеих групп достигнуто клиническое улучшение, чуть более явное в группе ИСМ. Размер выборки не позволяет заявить о специфическом влиянии ИСМ на успешность двигательного обучения, однако сама тенденция представляется интересной. В предыдущих исследованиях по фМРТ-НБУ [16–18] и фМРТ-ЭЭГ-НБУ [22–29] показана способность участников произвольно активировать моторные зоны коры, несмотря на давность инсульта более 6 мес. В работах [16, 27, 29] продемонстрировано также совершенствование функции руки у некоторых участников эксперимента. Привлекательность технологии ИСМ заключается в том, что BOLD-сигнал, встроенный в контур обратной связи, позволяет фокусироваться на конкретной церебральной структуре и управлять её активностью с лечебной и/или исследовательской целью в предположении, что долгосрочные клинические эффекты будут опосредованы структурной и функциональной пластичностью в системах

Таблица 3. Динамика клинических данных к концу лечения, медиана [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]  
Table 3. Clinical data changes by the end of the treatment, median values [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]

Параметр Parameter	Основная группа   Main group (n = 7)		Контрольная группа   Control group (n = 7)	
	тест 1   test 1	тест 2   test 2	тест 1   test 1	тест 2   test 2
Шкала Рэнкина, баллы Modified Rankin score	3,0 [3,0; 3,0]	2,0 <sup>#</sup> [2,0; 2,0]	3,0 [3,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]
Шкала NIHSS, баллы NIHSS score	4,0 [3,5; 4,5]	3,0 <sup>#</sup> [1,5; 3,0]	3,0 [3,0; 4,5]	2,0 [2,5; 3,5]
FM-UE, баллы* FM-UE score*	46,0 [41,0; 49,0]	51,0 <sup>#</sup> [45,5; 55,0]	34,0 [32,0; 36,0]	36,0 [31,5; 44,0]
MRCпрокс, баллы* MRC <sub>prox</sub> score*	4,0 [3,0; 4,0]	4,0 [4,0; 4,0]	3,0 [3,0; 3,0]	4,0 <sup>#</sup> [3,5; 4,0]
MRCдист, баллы* MRC <sub>dist</sub> score*	3,0 [2,5; 3,0]	4,0 <sup>#</sup> [3,5; 4,0]	2,0 [2,0; 2,5]	3,0 [2,5; 3,5]
Динамометрия, кг* Grip strength, kg*	21,4 [20,4; 24,4]	27,6 <sup>#</sup> [22,8; 28,6]	8,5 [2,7; 11,8]	5,8 [5,0; 15,1]
ВВТ, шт/мин* ВВТ, blocks/min*	31,0 [17,0; 42,5]	47,0 <sup>#</sup> [38,5; 52,0]	17,0 [8,0; 23,0]	27,0 <sup>#</sup> [15,0; 34,0]
KVIQ vis, баллы KVIQ vis score	8,0 [6,5; 9,5]	17,0 <sup>#</sup> [13,5; 20,0]	5,0 [5,0; 20,0]	14,0 [7,5; 18,0]
KVIQ kin, баллы KVIQ kin score	5,0 [5,0; 9,0]	15,0 <sup>#</sup> [12,5; 17,5]	5,0 [5,0; 18,0]	5,0 [5,0; 17,0]

Примечание. <sup>#</sup>p < 0,05 по сравнению с данными теста 1 (W-критерий Вилкоксона).

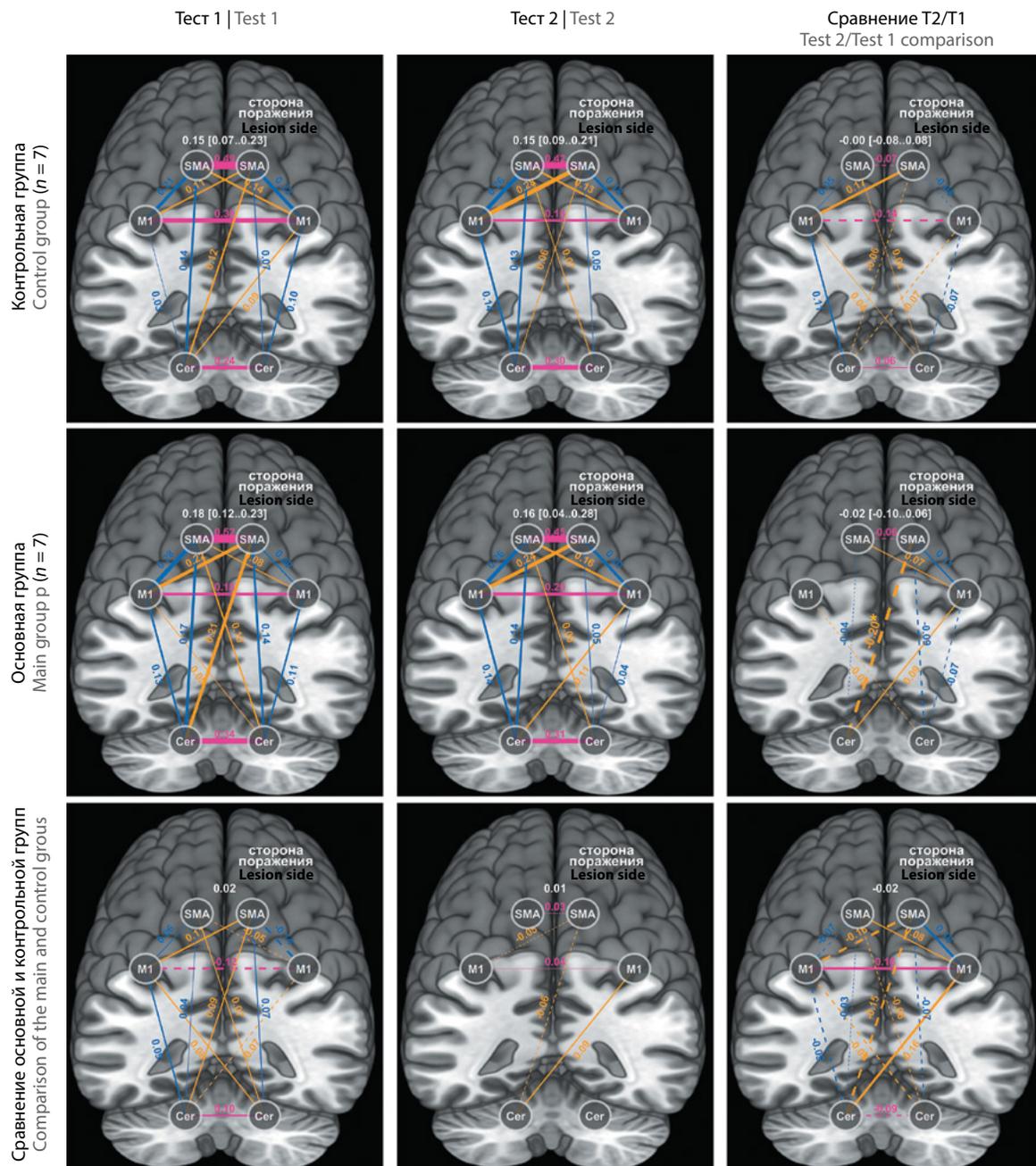
Note. <sup>#</sup>p < 0.05 compared with test 1 results (Wilcoxon signed-rank test).

Таблица 4. Сравнение клинических данных больных основной и контрольной групп в конце лечения, медиана [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]  
Table 4. Clinical data in the main group vs. control group at the end of the treatment, median values [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]

Параметр Parameter	Основная группа   Main group (n = 7)	Контрольная группа   Control group (n = 7)	p
Шкала Рэнкина, баллы Modified Rankin score	2,0 [2,0; 2,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,26
Шкала NIHSS, баллы NIHSS score	3,0 [1,5; 3,0]	2,0 [2,5; 3,5]	0,32
MRCпрокс, баллы* MRC <sub>prox</sub> score*	4,0 [4,0; 4,0]	4,0 [3,5; 4,0]	0,80
MRCдист, баллы* MRC <sub>dist</sub> score*	4,0 [3,5; 4,0]	3,0 [2,5; 3,5]	0,21
Динамометрия, кг* Grip strength, kg*	27,6 [22,8; 28,6]	5,8 [5,0; 15,1]	0,001 <sup>#</sup>
ВВТ, шт/мин* ВВТ, blocks/min*	47,0 [38,5; 52,0]	27,0 [15,0; 34,0]	0,026 <sup>#</sup>
FM-UE, баллы* FM-UE score*	51,0 [45,5; 55,0]	36,0 [31,5; 44,0]	0,13
KVIQ vis, баллы KVIQ vis score	17,0 [13,5; 20,0]	14,0 [7,5; 18,0]	0,38
KVIQ kin, баллы KVIQ kin score	15,0 [12,5; 17,5]	5,0 [5,0; 17,0]	0,32

Примечание. <sup>#</sup>p < 0,05 по сравнению с данными теста 1 (W-критерий Вилкоксона).

Note. <sup>#</sup>p < 0.05 compared with test 1 results (Wilcoxon signed-rank test).



**Матрицы ФС моторной сети у пациентов основной и контрольной групп до и после лечения.**

Регионы интереса обозначены белыми кругами; цветами выделены их взаимосвязи: розовым – межполушарные поперечные, оранжевым – межполушарные диагональные, синим – внутриполушарные; толщина линий между регионами схематично отражает силу функциональных связей (пунктиром показано ослабление связи); цифры над линиями обозначают коэффициент корреляции  $\rho$ . В правой и нижней частях рисунка приведены результаты сравнения ФС до и после курса лечения (внутри- и межгруппового соответственно). Цифры белого цвета над каждой матрицей отражают среднее значение внутрисетевой связности (или разницу её внутри и между группами – в правой и нижней частях рисунка соответственно), в квадратных скобках указан доверительный интервал для этого среднего с уровнем доверия 0,95. \* $p < 0,05$  (тест Стьюдента)

**FC matrices of motor networks in the main and the control groups prior to and after the treatment.**

The white circles designate the regions of interest, the colored lines indicate their connections. The rose lines represent interhemispheric cross-lateral connections, the orange lines represent interhemispheric diagonal connections, and the blue lines represent intrahemispheric connections. The strength of the functional connections is proportional to the width of the lines, with weaker connections indicated by dotted lines. The correlation coefficient ( $\rho$ ) is shown above the lines. The results of FC comparison before and after the treatment are presented on the right and on the lower panels, within and between the groups, respectively.

Digits in white above each matrix reflect the mean value of the intranetwork connectivity or the difference in its level within or between the groups: on the right and on the lower panels, respectively. The confidence interval of 0.95 for this mean value is shown in the brackets. \* $p < 0.05$  (using Student's t-test).

мозга, участвующих в обучении. На этом основана идея волевой реконструкции нейросетей в восстановительный период инсульта.

фМРТ покоя выполняется путём низкочастотной фильтрации спонтанных осцилляций BOLD-сигнала. Она фиксирует базовую активность мозга, обусловленную продолжающейся передачей нейронных сигналов в «покое», и не требует специфической стимуляции или активного выполнения задач [33]. Именно поэтому технология может применяться для изучения сетевой организации мозга у пациентов с широким спектром неврологической патологии.

В продольных обсервационных исследованиях показано, что моторная исполнительная сеть после инсульта приобретает более сложное, хаотическое строение и характеризуется ослабленными меж- и внутрислоушарными ФС двигательных регионов повреждённого полушария, а также усиленными внутрислоушарными связями моторных областей «здоровой» стороны. При этом улучшение двигательной функции коррелирует с восстановлением активности моторных зон и увеличением их межполушарной ФС [2–4, 34, 35].

В нашем исследовании межполушарная связность М1 в контрольной группе к концу курса физической реабилитации ослабла, в то время как в основной она не менялась или характеризовалась тенденцией к усилению. Одновременно в группе ИСМ укрепились внутрислоушарная связь М1–SMA на стороне инсульта; в контрольной группе такой тенденции не отмечено (рисунок). При этом результаты функциональных тестов (ВВТ, FM-UE и динамометрия) прямо коррелировали с силой межполушарной связи М1–М1.

Мозжечок участвует в моторном обучении и далее – в моторном контроле уже сформированного навыка [36]. Мы наблюдали укрепление взаимосвязи М1 повреждённого полушария с противоположным Сег у больных основной группы и ослабление ФС ипсилатеральной SMA с обоими полушариями Сег у всех больных (рисунок). В какой мере такие тенденции обуславливают успешность моторного обучения после инсульта, не вполне понятно, хотя мы выявили обратную корреляцию результатов функциональных тестов с силой связи SMA повреждённого полушария с противоположным Сег.

С нашими и более ранними результатами вступают в противоречие недавние работы, в которых клиническое улучшение не сопровождалось изменениями ФС моторной сети [37, 38]. В исследовании [38] паттерны активации и ФС больных с инсультом ни на одной из стадий восстановления в течение года наблюдения не отличались от здорового контроля. Это может указывать на то, что корковая реорганизация – это не единственный (может, и не основной) механизм возобновления утраченных движений. С этим предположением согласуются наши данные, свидетельствующие об отсутствии значимых внутригрупповых изменений матриц связностей к концу курса, при том что улучшение моторики руки в ходе лечения было очевидным. Возможно, сказалась относительно короткий период наблюдения (3 нед). Однако этого времени было

достаточно, чтобы наметились тренды изменений взаимосвязей конкретных узлов моторной сети, и эти тренды различались в основной и контрольной группах. Видимо, ИСМ дополнительно рекрутирует церебральные структуры, связанные с моторным обучением, и это вместе с волевым управлением активностью корковых узлов моторной сети на стороне инсульта приводит к вторичным изменениям проводящих пирамидных путей. Такое предположение мы основываем на результатах недавней работы Z.B. Sanders и соавт.: после 3 сессий реального фМРТ-НБУ в отдалённом периоде инсульта участники обучались увеличивать латеральность активации моторной коры поражённого полушария во время движения паретичной рукой; различий по FM-UE в группе с реальным или ложным сигналом обратной связи выявлено не было, хотя пациенты из группы с истинным фМРТ-НБУ достигли лучшей производительности в подзадачах для крупной моторики руки в тесте Джебсона–Тейлора [39]. В этой же группе наблюдалось снижение показателя асимметрии кортикоспинального тракта по данным диффузионно-тензорной МР-трактографии спустя 1 мес после курса, что коррелировало с эффективностью обучения [39]. Можно предположить, что волевое модулирование активности корковых зон способно оказывать специфическое влияние не только на функциональную, но и на структурную нейропластичность, обещая перспективу благоприятных клинических изменений.

**Ограничения исследования.** В исследование включены пациенты с широким диапазоном локализации инсульта и индивидуальными различиями функциональных тестов, поэтому мы пытались сфокусироваться на внутригрупповых изменениях, избегая межгрупповых сравнений. Вне рамок статьи оказался значимый раздел – анализ ЭЭГ-компонента тренировок с оценкой возможности воздействия на каждую модальность платформы отдельно и/или попеременно. Сессии фМРТ-ЭЭГ-НБУ проводились в раннем восстановительном периоде, когда процессы естественной нейропластичности происходят ещё активно. Это, с одной стороны, затрудняет выводы о вкладе нашего вмешательства, с другой – поддерживает смелое предположение, что целенаправленное управление активностью моторных корковых зон посредством ИСМ именно в этот период способно направить преобразование нейросетей по оптимальному пути. Малое число наблюдений (в нашей работе – 14) – общее слабое звено фМРТ- и фМРТ-ЭЭГ-исследований. Однако бимодальная платформа НБУ – это концептуальный тренд, позволяющий накапливать факты, чтобы добиться корреляций, удовлетворяющих запрос практической медицины. На более крупной выборке, возможно, удастся убедительно показать влияние собственно ИСМ на эффективность моторного обучения, тем не менее мы выявили корреляции клинических показателей с динамикой конкретных связностей моторной сети, и эта динамика различалась между группами.

## Заключение

Неврологический дефицит и выздоровление после инсульта зависят от масштаба процессов на территории всего мозга. Именно поэтому в тренде поиск церебраль-

ных структур, воздействуя на которые можно неинвазивно прямо или косвенно оптимизировать динамику нейропластичности. Одним из таких исследовательских и терапевтических инструментов является НБУ по сигналу BOLD (фМРТ- или фМРТ-ЭЭГ-НБУ – ИСМ). Технологи-

гия позволяет перевести пациента из обычной позиции пассивного объекта лечебного воздействия в активного субъекта, владеющего навыком реконструкции нейронных связей между отдалёнными областями собственного мозга с целью эффективного клинического развития.

## Список источников / References

1. Alstott J., Breakspear M., Hagmann P. et al. Modeling the impact of lesions in the human brain. *PLoS Comput. Biol.* 2009;5(6):e1000408. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000408
2. Van Meer M.P.A., Van Der Marel K., Wang K. et al. Recovery of sensorimotor function after experimental stroke correlates with restoration of resting-state interhemispheric functional connectivity. *J. Neurosci.* 2010;30(11):3964–3972. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5709-09.2010
3. Wang L., Yu C., Chen H. et al. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain.* 2010;133(4):1224–1238. DOI: 10.1093/brain/awq043
4. Larivière S., Ward N.S., Boudrias M.H. Disrupted functional network integrity and flexibility after stroke: Relation to motor impairments. *Neuroimage Clin.* 2018;19:883–891. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.06.010
5. van Assche M., Dirren E., Bourgeois A. et al. Periinfarct rewiring supports recovery after primary motor cortex stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2021;41(9):2174–2184. DOI: 10.1177/0271678X211002968
6. Veldema J., Nowak D.A., Gharabaghi A. Resting motor threshold in the course of hand motor recovery after stroke: a systematic review. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2021;18(1):158. DOI: 10.1186/s12984-021-00947-8
7. Paul T., Wiemer V.M., Hensel L. et al. Interhemispheric structural connectivity underlies motor recovery after stroke. *Ann. Neurol.* 2023;94(4):785–797. DOI: 10.1002/ana.26737
8. Feigin V.L., Stark B.A., Johnson C.O. et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0
9. Каплан А.Я., Кочетова А.Г., Шишкин С.Л. и др. Экспериментально-теоретические основания и практические реализации технологии «интерфейс мозг–компьютер». *Бюллетень сибирской медицины.* 2013;12(2):21–29. Kaplan A.Ya., Kochetova A.G., Shishkin S.L. et al. Experimental and theoretical foundations and practical implementation of technology brain-computer interface. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2013;12(2):21–29.
10. Sulzer J., Haller S., Scharnowski F. et al. Real-time fMRI neurofeedback: progress and challenges. *Neuroimage.* 2013;76:386–399. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.03.033
11. Wang T., Mantini D., Gillebert C.R. The potential of real-time fMRI neurofeedback for stroke rehabilitation: a systematic review. *Cortex.* 2018;107:148–165. DOI: 10.1016/j.cortex.2017.09.006
12. Paret C., Goldway N., Zich C. et al. Current progress in real-time functional magnetic resonance-based neurofeedback: methodological challenges and achievements. *Neuroimage.* 2019;202:116107. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.116107
13. Munzert J., Lorey B., Zentgraf K. Cognitive motor processes: the role of motor imagery in the study of motor representations. *Brain Res. Rev.* 2009;60(2):306–326. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.12.024
14. Evans J.R., Dellinger M.B., Russell H.L. (eds.). *Neurofeedback: The First Fifty Years.* N.Y.; 2019.
15. Gauthier C.J., Fan A.P. BOLD signal physiology: models and applications. *Neuroimage.* 2019;187:116–127. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.03.018
16. Sitaram R., Veit R., Stevens B. et al. Acquired control of ventral premotor cortex activity by feedback training: an exploratory real-time fMRI and TMS study. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2012;26(3):256–265. DOI: 10.1177/1545968311418345
17. Liew S.L., Rana M., Cornelsen S. et al. Improving motor corticothalamic communication after stroke using real-time fMRI connectivity-based neurofeedback. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2016;30(7):671–675. DOI: 10.1177/1545968315619699
18. Mehler D., Williams A.N., Whittaker J.R. et al. Graded fMRI neurofeedback training of motor imagery in middle cerebral artery stroke patients: a preregistered proof-of-concept study. *Front. Human Neurosci.* 2020;14:226. DOI: 10.3389/fnhum.2020.00226
19. Штарк М.Б., Веревкин Е.Г., Козлова Л.И. и др. Синергичное фМРТ-ЭЭГ картирование головного мозга в режиме произвольного управления альфа-ритмом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2014;158(11):594–599. Shtark M.B., Vervovkin E.G., Kozlova L.I. et al. Synergistic fMRI-EEG mapping of the brain in the mode of arbitrary control of the alpha rhythm. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2014;158(11):594–599.
20. Zotev V., Phillips R., Yuan H. et al. Self-regulation of human brain activity using simultaneous real-time fMRI and EEG neurofeedback. *Neuroimage.* 2014;85(Pt 3):985–995. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.126
21. Mano M., Lécuyer A., Bannier E. et al. How to build a hybrid neurofeedback platform combining EEG and fMRI. *Front. Neurosci.* 2017;11:140. DOI: 10.3389/fnins.2017.00140
22. Савелов А.А., Штарк М.Б., Мельников М.Е. и др. Перспективы синхронной фМРТ-ЭЭГ-записи как основы интерактивной стимуляции мозга (на примере последствий инсульта). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2018;166(9):366–369. Savelov A.A., Shtark M.B., Mel'nikov M.Ye. et al. Prospects of synchronous fMRI-EEG recording as the basis for neurofeedback (exemplified on patient with stroke sequelae). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2018;166(9):366–369.
23. Савелов А.А., Хрущева Н.А., Калгин К.В. и др. Конструкция, место и клиническая эффективность технологии интерактивной терапии (стимуляции) мозга при цереброваскулярной патологии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2023;12(1):25–38. Savelov A.A., Khrushcheva N.A., Kalgin K.V. et al. Structure, place, and clinical efficacy of the interactive brain therapy (stimulation) technology in cerebrovascular diseases. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(1):25–38. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-25-38
24. Khrushcheva N.A., Mel'nikov M.Y., Bezmaternykh D.D. et al. Interactive brain stimulation neurotherapy based on BOLD signal in stroke rehabilitation. *NeuroRegulation.* 2022;9(3):147–163. DOI: 10.15540/nr.9.3.147
25. Lioi G., Fleury M., Butet S. et al. Bimodal EEG-fMRI neurofeedback for stroke rehabilitation: a case report. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2018;61:e482–e483. DOI: 10.1016/j.rehab.2018.05.1127
26. Безматерных Д.Д., Калгин К.В., Максимова П.Е. и др. Применение фМРТ и одновременного фМРТ-ЭЭГ нейробиоуправления в постинсультной моторной реабилитации. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2021;171(3):364–368. Bezmaternykh D.D., Kalgin K.V., Maximova P.Ye. et al. Application of fMRI and simultaneous fMRI-EEG neurofeedback in post-stroke motor rehabilitation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2021;171(3):364–368.
27. Lioi G., Butet S., Fleury M. et al. A multi-target motor imagery training using bimodal EEG-fMRI neurofeedback: a pilot study in chronic stroke patients. *Front. Human Neurosci.* 2020;14:37. DOI: 10.3389/fnhum.2020.00037
28. Lioi G., Veliz A., Coloigner J. et al. The impact of neurofeedback on effective connectivity networks in chronic stroke patients: an exploratory study. *J. Neural Eng.* 2021;18(5):056052. DOI: 10.1088/1741-2552/ac291e
29. Савелов А.А., Штарк М.Б., Козлова, Л.И. и др. Динамика взаимосвязей церебральных сетей, построенных на основе фМРТ-данных, и моторная реабилитация при инсультах. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2018;166(9):376–381. Savelov A.A., Shtark M.B., Kozlova L.I. et al. Dynamics of interactions between cerebral networks derived from fMRI data and motor rehabilitation during strokes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2018;166(9):376–381.
30. Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Зимин А.А. и др. Валидация русскоязычной версии шкалы Фулг-Мейера для оценки состояния пациентов с постинсультным парезом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* Спецвыпуск. 2021;121(8-2):86–90. Suponeva N.A., Yusupova D.G., Zimin A.A. et al. Validation of the Russian version of the Fugl-Meyer Assessment of Physical Performance for assessment of patients with post-stroke paresis. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(8-2):86–90. DOI: 10.17116/jnevro202112108286

31. Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Жирова Е.С. и др. Валидация модифицированной шкалы Рэнкина (the modified Rankin Scale, mRS) в России. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):36–39. Suponeva N.A., Yusupova D.G., Zhirona E.S. et al. Validation of the modified Rankin Scale in Russia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):36–39. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-36-39

32. Malouin F., Richards C.L., Jackson P.L. et al. The Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire (KVIQ) for assessing motor imagery in persons with physical disabilities: a reliability and construct validity study. *J. Neurol. Phys. Ther.* 2007;31(1):20–29. DOI: 10.1097/01.npt.0000260567.24122.64

33. Biswal B., Zerrin Yetkin F., Haughton V.M., Hyde J.S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.* 1995;34(4):537–541. DOI: 10.1002/mrm.1910340409

34. Carter A.R., Astafiev S.V., Lang C.E. et al. Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke. *Ann. Neurol.* 2010;67(3):365–375. DOI: 10.1002/ana.21905

## Информация об авторах

*Хрущева Надежда Алексеевна* – к.м.н., с.н.с. лаб. клинической и экспериментальной неврологии, врач-невролог, зав. неврологическим отделением клиники Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4657-2947>

*Калгин Константин Викторович* – к.ф.-м.н., ординатор 2-го года обучения Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1873-4454>

*Савелов Андрей Александрович* – к.ф.-м.н., с.н.с. лаб. «МРТ Технологии», руководитель группы магнитно-резонансной биофизики Международного томографического центра СО РАН, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5332-2607>

*Шурунова Анастасия Владимировна* – врач-ординатор по направлению «Неврология» Центра постдипломного образования Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского национального исследовательского государственного университета, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-4866-6372>

*Предтеченская Елена Владимировна* – д.м.н., профессор каф. неврологии Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского национального исследовательского государственного университета, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3750-0634>

*Штark Марк Борисович* – д.м.н., профессор, академик РАН, г.н.с. Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2326-4709>

**Вклад авторов:** *Хрущева Н.А.* – создание концепции и проведение исследования, курирование и анализ данных; *Калгин К.В.* – программное обеспечение, курирование и анализ данных; *Савелов А.А.* – разработка методологии исследования, руководство научно-исследовательской работой, проведение исследования, курирование данных; *Шурунова А.В.* – курирование данных, проведение исследования; *Предтеченская Е.В.* – создание концепции исследования, анализ данных; *Штark М.Б.* – поиск финансирования, разработка методологии исследования, руководство научно-исследовательской работой, создание концепции исследования. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

35. Baldassarre A., Ramsey L.E., Siegel J.S. et al. Brain connectivity and neurological disorders after stroke. *Curr. Opin. Neurol.* 2016;29(6):706–713. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000396

36. Imamizu H., Miyauchi S., Tamada T. et al. Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature*. 2000;403:192–195. DOI: 10.1038/35003194

37. Nijboer T.C.W., Buma F.E., Winters C. et al. No changes in functional connectivity during motor recovery beyond 5 weeks after stroke: a longitudinal resting-state fMRI study. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178017. DOI: 10.1371/journal.pone.0178017

38. Branscheidt M., Ejaz N., Xu J. et al. No evidence for motor-recovery-related cortical connectivity changes after stroke using resting-state fMRI. *J. Neurophysiol.* 2022;127(3):637–650. DOI: 10.1152/jn.00148.2021

39. Sanders Z.B., Fleming M.K., Smejka T. et al. Self-modulation of motor cortex activity after stroke: a randomized controlled trial. *Brain*. 2022;145(10):3391–3404. DOI: 10.1093/brain/awac239

## Information about the authors

*Nadezhda A. Khrushcheva* – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Laboratory of clinical and experimental neurology, neurologist, Head, Neurological clinical department, Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4657-2947>

*Konstantin V. Kalgin* – Cand. Sci. (Phys.-Math.), doctor resident of the second year of study, Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1873-4454>

*Andrey A. Savelov* – Cand. Sci. (Phys.-Math.), senior researcher, MRI Technology Laboratory, Head, MR biophysics group, International Tomography Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5332-2607>

*Anastasia V. Shurunova* – doctor resident, Zelman Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0009-0006-4866-6372>

*Elena V. Predtechenskaya* – D. Sci. (Med.), Professor, Department of neurology, Zelman Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3750-0634>

*Mark B. Shtark* – D. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, main researcher, Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2326-4709>

**Author contribution:** *Khrushcheva N.A.* – concept creation and conducting the research, data curation and analysis; *Kalgin K.V.* – software, data curation and analysis; *Savelov A.A.* – development of the research methodology, management of the research work, conduction of the research, data curation; *Shurunova A.V.* – conducting of the research, data curation; *Predtechenskaya E.V.* – creation of the research concept, data analysis; *Shtark M.B.* – seeking funding, developing of the research methodology, management of the research work, creating a research concept. All authors made final approval of the version to be published.



# Эффективность и безопасность пегилированных форм интерферона в лечении ремиттирующего рассеянного склероза у взрослых пациентов: результаты скорректированного непрямого сравнения

Т.О. Симанив<sup>1</sup>, М.Н. Захарова<sup>1</sup>, К.В. Сапожников<sup>2</sup>, Д.Г. Толкачева<sup>3</sup>, В.Д. Соколова<sup>4</sup>,  
Н.А. Саблева<sup>3</sup>, О.Н. Мироненко<sup>3</sup>, Т.В. Химич<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Научный центр неврологии, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>Северо-Западный институт управления Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>Университет Монаша, Мельбурн, Австралия

## Аннотация

**Введение.** Препараты интерферона-β зарекомендовали себя как эффективные и безопасные препараты в лечении ремиттирующего рассеянного склероза (РРС). С целью повышения приверженности пациентов разработаны пегилированные формы интерферона. Прямое сравнение эффективности и безопасности пегилированных интерферонов между собой не проводилось.

**Цель:** оценка эффективности и безопасности применения сампэгинтерферона-β1а (СПИ) по сравнению с пэгинтерфероном-β1а (ПИ) у взрослых пациентов с РРС.

**Материал и методы.** Проведён систематический поиск рандомизированных клинических исследований в электронных базах данных PubMed, Embase и eLIBRARY.RU. Эффективность оценивали по доле пациентов с обострениями и среднегодовой частоте обострений на 1-м и 2-м годах терапии; безопасность – по числу пациентов с нежелательными явлениями (НЯ), серьёзными НЯ, любыми НЯ, приведшими к отмене терапии. Сравнительная оценка клинической эффективности пегилированных форм ИФН проводилась попарно методом скорректированного непрямого сравнения. Для оценки эффективности были выдвинуты гипотезы меньшей эффективности и превосходства СПИ по сравнению с ПИ.

**Результаты.** По результатам систематического обзора были отобраны 4 статьи, описывающие результаты исследования III фазы для ПИ и исследования II–III фазы для СПИ. Общее количество участников в группе ПИ с режимом применения 1 раз в 2 нед – 512 человек, в группе СПИ в дозе 240 мкг – 114 человек. По результатам проведённого анализа подтверждена гипотеза меньшей эффективности, но не гипотеза превосходства по эффективности препарата СПИ по сравнению с ПИ. Также подтверждена гипотеза превосходства СПИ над ПИ по безопасности, выражающаяся в значимо меньшей частоте серьёзных и любых НЯ, приведших к отмене терапии.

**Выводы.** По доле пациентов с обострениями и среднегодовой частоте обострений за 1 и 2 года терапии СПИ не менее эффективен, чем ПИ. Применение СПИ является более безопасным, чем ПИ, поскольку характеризуется существенно меньшими шансами развития серьёзных НЯ и любых НЯ, приводящих к отмене терапии.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; иммуномодулирующая терапия; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, пегилированные интерфероны; пэгинтерферон-бета 1а; сампэгинтерферон-бета 1а; не прямое сравнение; эффективность; безопасность

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

**Конфликт интересов.** Сапожников К.В., Толкачева Д.Г., Соколова В.Д., Саблева Н.А., Мироненко О.Н., Химич Т.В. являлись сотрудниками АО «Биокад» на момент проведения исследования.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии».  
E-mail: simaniv@neurology.ru. Симанив Т.О.

**Для цитирования:** Симанив Т.О., Захарова М.Н., Сапожников К.В., Толкачева Д.Г., Соколова В.Д., Саблева Н.А., Мироненко О.Н., Химич Т.В. Эффективность и безопасность пегилированных форм интерферона в лечении ремиттирующего рассеянного склероза у взрослых пациентов: результаты скорректированного непрямого сравнения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(1):44–54.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.5>

Поступила 19.12.2023 / Принята в печать 12.02.2024 / Опубликовано 25.03.2024

# Efficacy and Safety of PEGylated Interferons for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Adult Patients: Results of Matching-Adjusted Indirect Comparison

Taras O. Simaniv<sup>1</sup>, Maria N. Zakharova<sup>1</sup>, Kirill V. Sapozhnikov<sup>2</sup>, Daria G. Tolkacheva<sup>3</sup>, Valeria D. Sokolova<sup>4</sup>, Natalia A. Sableva<sup>3</sup>, Olga N. Mironenko<sup>3</sup>, Taras V. Khimich<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>North-West Institute of Management, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>Monash University, Melbourne, Australia

## Abstract

**Introduction.** Beta interferons are effective and safe agents for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). PEGylated interferons have been developed in order to increase patient adherence. Direct comparisons of the efficacy and safety of PEGylated interferons have not yet been conducted.

Our **objective** was to evaluate the efficacy and safety of SamPEG-IFN- $\beta$ 1a versus PEG-IFN- $\beta$ 1a in adult patients with RRMS.

**Materials and methods.** We conducted a systematic search of randomized clinical trials (RCTs) using the PubMed, Embase and eLIBRARY, RU databases. Efficacy was assessed based on the proportion of patients with disease relapses and the annualized relapse rate (ARR) during the 1<sup>st</sup> and the 2<sup>nd</sup> years of treatment. Safety was assessed by the number of patients with adverse events (AEs), serious AEs (SAEs), and any AEs that led to the treatment discontinuation. We conducted pairwise matching-adjusted indirect comparison (MAIC) to assess comparative efficacy of PEGylated IFNs. To evaluate the efficacy, hypotheses of non-inferiority of SamPEG-IFN- $\beta$ 1a to PEG-IFN- $\beta$ 1a and superiority of SamPEG-IFN- $\beta$ 1a over PEG-IFN- $\beta$ 1a were tested.

**Results.** Based on results of the systematic review, four articles were selected wherein the results of phase 3 clinical trial of PEG-IFN- $\beta$ 1a and phase 2–3 clinical trial of SamPEG-IFN- $\beta$ 1a were described. In PEG-IFN- $\beta$ 1a group ( $n = 512$ ) the agent was administered once every 2 weeks, in SamPEGIFN- $\beta$ 1a group ( $n = 114$ ) the agent was administered at a dose of 240  $\mu$ g. The analysis results confirmed the hypothesis of SamPEG-IFN- $\beta$ 1a non-inferiority to PEG-IFN- $\beta$ 1a in efficacy, while SamPEG-IFN- $\beta$ 1a superiority over PEG-IFN- $\beta$ 1a in efficacy was not confirmed. The hypothesis of SamPEG-IFN- $\beta$ 1a superiority over PEG-IFN- $\beta$ 1a in safety was also confirmed based on a significantly lower incidence of SAEs and any AEs that led to treatment discontinuation.

**Conclusions.** The proportion of patients with relapses and the ARR in 1 year and in 2 years of therapy indicates that SamPEG-IFN- $\beta$ 1a is non-inferior to PEG-IFN- $\beta$ 1a in efficacy. SamPEG-IFN- $\beta$ 1a demonstrated a more favourable safety profile than PEG-IFN- $\beta$ 1a as showing less odds of SAEs and AEs leading to treatment discontinuation.

**Keywords:** multiple sclerosis; immunomodulatory therapy; DMDs; PEGylated interferons; PEG-IFN- $\beta$ 1a; SamPEG-IFN- $\beta$ 1a; indirect comparison; efficacy; safety

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

**Conflict of interest.** Sapozhnikov K.V., Tolkacheva D.G., Sokolova V.D., Sableva N.A., Mironenko O.N., Khimich T.V. were employees of JSC Biocad at the time of the study.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology.  
E-mail: simaniv@neurology.ru. Simaniv T.O.

**For citation:** Simaniv T.O., Zakharova M.N., Sapozhnikov K.V., Tolkacheva D.G., Sokolova V.D., Sableva N.A., Mironenko O.N., Khimich T.V. Efficacy and safety of pegylated interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis in adult patients: results of matching-adjusted indirect comparison. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(1):44–54. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.5>

Received 19.12.2023 / Accepted 12.02.2024 / Published 25.03.2024

## Введение

Препараты интерферона- $\beta$  (ИФН- $\beta$ ) зарекомендовали себя как эффективные и безопасные лекарственные средства в лечении ремиттирующего рассеянного склероза (РС). Тем не менее необходимость частого введения, а также известные нежелательные реакции (НР), в том числе в месте инъекции, приводят к снижению приверженности пациентов терапии, что в свою очередь повышает риск развития обострения. С целью повышения приверженности пациентов разработаны пегилированные формы ИФН: пэгинтерферон- $\beta$ 1а (ПИ) и сампэгинтерферон- $\beta$ 1а (СПИ). Обе опции терапии по механизму действия аналогичны ИФН- $\beta$ , относятся к препаратам, изменяющим течение рассеянного склероза (ПИРС), и могут быть назначены в качестве терапии 1-й линии пациентам с РС старше 18 лет [1–3].

Пегилирование ИФН существенно увеличивает гидродинамический радиус молекулы, что приводит к улучшению фармакокинетики, снижению колебаний концентрации ИФН в крови, снижению рецептор- и антитело-опосредованного клиренса и протеолиза, повышению периода полужизни молекулы в организме и общему увеличению активности *in vivo* (при снижении активности *in vitro*). Особенностью пегилированных ИФН- $\beta$  является конъюгация с молекулой ПЭГ с молекулярной массой, увеличенной до 30 кДа, за счёт чего они могут применяться 1 раз в 14 дней. СПИ отличается внутримышечным путём введения [1, 2]. Кроме того, пегилирование ИФН может потенциально снизить антигенность белка, поскольку ПЭГ способен блокировать распознавание антигенных эпитопов в молекуле ИФН со стороны иммунной системы. К тому же пегилирование способствует увеличению растворимости и стабильности белков и особенно полезно в процессе изготовления готовой лекарственной формы терапевтического белка и при её хранении [1].

ПИ является первым в группе пегилированных ИФН, применяемым в терапии пациентов с РС. Его внедрение в лечебный процесс позволило не только снизить частоту регистрируемых НР, но и повысить комплаенс пациентов [3]. В России на момент проведения систематического поиска и синтеза была зарегистрирована подкожная форма данного препарата (Плегриди, «Biogen IDEC, Ltd.»). Внутримышечная форма была зарегистрирована в 2023 г. и, согласно общей характеристике лекарственного препарата, биоэквивалентна подкожной форме<sup>1</sup>.

СПИ – следующий в ряду пегилированных ИФН [1], зарегистрирован в 2023 г. (Тенексия, АО «Биокад»). Препарат показал преимущество по показателям эффективности в сравнении с низкодозным ИФН- $\beta$  [2], однако прямого его сравнения с ПИ не проводилось, что и обусловило актуальность настоящего исследования.

**Цель** данного исследования заключалась в оценке клинической эффективности и безопасности применения СПИ

<sup>1</sup> Плегриди, 125 мкг, раствор для внутримышечного введения. Общая характеристика лекарственного препарата ЛП-№(003419)-(РГ-РУ). URL: [https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC)

по сравнению с ПИ у взрослых пациентов с РС с помощью синтеза доказательств на основе скорректированно-го непрямого сравнения.

## Материал и методы

### Систематический обзор литературы

Три независимых исследователя проводили систематический поиск рандомизированных клинических исследований (РКИ) в электронных базах PubMed, Embase, eLIBRARY.RU для формирования доказательной базы по клинической эффективности и безопасности СПИ и ПИ. Дата поиска: 04.02.2022. Стратегия поиска представлена в Приложении 1 на сайте журнала. Отбор публикаций проводился двумя независимыми исследователями с помощью программ «EndNote X9.2» и «MS Excel».

В систематический обзор и дальнейший синтез доказательств включали публикации, описывающие результаты РКИ II и III фаз для СПИ и ПИ. Эффективность оценивали с помощью доли пациентов с обострениями и среднегодовой частоты обострений (СЧО) на 1-м и 2-м годах терапии, безопасность – по числу пациентов с нежелательными явлениями (НЯ), серьёзными НЯ (СНЯ), любыми НЯ, приведшими к отмене терапии в том же периоде. Дополнительно был проведён анализ по результатам оценки этих показателей за 2 года лечения.

Целевая популяция определялась взрослыми пациентами с РС с признаками активности заболевания по данным клинического обследования или данным визуализирующих методов диагностики, не имевшими опыта предшествующей терапии ИФН (ИФН- $\beta$ 1а, ИФН- $\beta$ 1б) либо прекратившими терапию ИФН не менее чем за 6 мес до включения в РКИ.

После отбора публикаций была проведена оценка клинической и методологической гетерогенности, оценка риска систематической ошибки выполнена при помощи инструмента Кокрановского сообщества Risk of bias tool (RoB2) [4].

При отсутствии данных об общем числе обострений в группе компаратора проведена аппроксимация данного показателя из доверительного интервала (ДИ) СЧО через формулу её стандартной ошибки.

### Синтез доказательств

Сравнительная оценка клинической эффективности пегилированных форм ИФН проводилась попарно методом скорректированного непрямого сравнения без якоря ввиду отсутствия общего компаратора. Для оценки эффективности были выдвинуты гипотезы меньшей эффективности и превосходства СПИ по сравнению с ПИ. В качестве границ меньшей эффективности и превосходства для горизонтов оценки в 1-й и 2-й годы терапии были взяты границы ДИ относительной эффективности ПИ по сравнению с плацебо и отсроченным лечением соответственно, полученные в исследовании ADVANCE [5, 6] (табл. 1). Для каждого показателя безопасности

Таблица 1. Границы наименьшей эффективности и превосходства для сравнения СПИ и ПИ на горизонтах 1 и 2 лет лечения

Table 1. Margins for non-inferiority of SamPEG-IFN- $\beta$ 1a to PEG-IFN- $\beta$ 1a and for superiority of SamPEG-IFN- $\beta$ 1a over PEG-IFN- $\beta$ 1a at year 1 and year 2 of the treatment

Показатель Parameter	Период оценки Assessment time point	Граница наименьшей эффективности Non-inferiority margin	Граница превосходства Superiority margin
Отношение СЧО ARR ratio	1 год   1 year	$\leq 2,0$	$\leq 0,5$
	2 года   2 years	$\leq 2,0$	$\leq 0,5$
ОШ обострений Relapse Odds Ratio	1 год   1 year	$\leq 2,5$	$\leq 0,4$
	2 года   2 years	$\leq 2,5$	$\leq 0,4$

тестировалась гипотеза превосходства без использования порогового значения.

Анализ данных проведён в среде R-Studio 2022.07.2 (язык R 4.2.1, пакет «maic»). Для оценки эффективности и безопасности СПИ использовали набор индивидуальных данных пациентов, получавших СПИ в рамках исследования BCD-054-2 (реестровый номер 237 от 28.04.2017). Модификаторы эффекта включали в себя все возможные предикторы СЧО у пациентов с РРС; их список был подготовлен до начала анализа. Проведено взвешивание популяции из исследования СПИ по выбранным модификаторам эффекта по методу Ньютона–Рафсона, после чего выполнен расчёт скорректированного и нескорректированного отношения шансов (ОШ) долей пациентов с обострениями или НЯ на 1-м и 2-м годах терапии при помощи логистической регрессии с оценкой робастных ДИ. Адекватность коррекции по модификаторам эффекта оценивали с помощью расчёта эффективного размера выборки и сравнения его с исходным размером выборки СПИ.

## Результаты

### Результаты систематического поиска

По результатам систематического обзора были отобраны 5 статей (3 – на английском языке, 2 – на русском), описывающие результаты исследования III фазы для ПИ (ADVANCE) [5–7] и исследования II–III фазы для СПИ (NCT02744222) [1, 2]. Результаты отбора публикаций представлены на сайте журнала в Приложении 2 в виде диаграммы PRISMA.

### Характеристика отобранных исследований и целевой популяции

В РКИ ADVANCE проводилось двойное слепое контролируемое сравнение эффекта двух дозировок ПИ с группой плацебо, общее количество участников с режимом применения 1 раз в 2 нед составило 512 человек. В РКИ NCT02744222 эффект двух дозировок СПИ также сравни-

Таблица 2. Популяционные характеристики пациентов, получавших СПИ и ПИ

Table 2. Population parameters in SamPEG-IFN- $\beta$ 1a and PEG-IFN- $\beta$ 1a trials

Показатель Parameter	Пациенты, получавшие СПИ Patients receiving SamPEG-IFN- $\beta$ 1a	Пациенты, получавшие ПИ Patients receiving PEG-IFN- $\beta$ 1a
Число пациентов   Number of participants	114	512
Возраст, лет; $M \pm \sigma$   Age, years; $M \pm \sigma$	33,8 $\pm$ 9,0	36,9 $\pm$ 9,8
Женщины, $n$ (%)   Females, $n$ (%)	75 (65,8%)	361 (70,5%)
Шкала EDSS на скрининге, баллы; $M \pm \sigma$ Screening EDSS score; $M \pm \sigma$	2,43 $\pm$ 1,00	2,47 $\pm$ 1,26
Длительность РС с момента установки диагноза, лет; $M \pm \sigma$ Confirmed MS diagnosis, years ago; $M \pm \sigma$	1,5 $\pm$ 2,2	4,0 $\pm$ 5,1
Длительность РС с момента первых симптомов, лет; $M \pm \sigma$ MS symptom onset, years ago; $M \pm \sigma$	5,5 $\pm$ 5,5	6,9 $\pm$ 6,6
Пациенты с предшествующей терапией ПИТРС, $n$ (%) DMD-experienced patients, $n$ (%)	29 (24,6%)	95 (18,6%)
Число обострений за последний год; $M \pm \sigma$ Relapse rate in the last year; $M \pm \sigma$	1,3 $\pm$ 0,6	2,6 $\pm$ 1,0
Число очагов в T2-режиме МРТ; $M \pm \sigma$ T2-weighted MRI lesions; $M \pm \sigma$	50,7 $\pm$ 41,5	48,1 $\pm$ 36,8
Число очагов, накапливающих контраст, в T1-режиме МРТ; $M \pm \sigma$ Contrast-enhancing lesions in T1-weighted MRI; $M \pm \sigma$	1,3 $\pm$ 3,4	1,2 $\pm$ 3,4
Пациенты без Gd <sup>+</sup> -очагов на МРТ при скрининге, $n$ (%) Patients without Gd <sup>+</sup> MRI lesions at screening, $n$ (%)	73 (64,0%)	334 (65,2%)

Примечание.  $M$  — среднее,  $\sigma$  — среднеквадратичное отклонение.

Note.  $M$  — mean value,  $\sigma$  — standard deviation.

Таблица 3. Основные точки эффективности пегилированных форм ИФН  
 Table 3. Primary efficacy endpoints for PEGylated IFNs

Показатель Parameter	Период оценки Assessment time point	Пациенты, получавшие СПИ Patients receiving SamPEG-IFN-β1a	Пациенты, получавшие ПИ Patients receiving PEG-IFN-β1a
СЧО, обострений/лет, среднее (95% ДИ) ARR, relapses/year (95% CI)	1 год   1 year	0,13 (0,08–0,23)	0,26 (0,21–0,32)
	2 года   2 years	0,11 (0,07–0,17)	0,22 (0,18–0,27)
Доля пациентов с обострениями, n/N (%) Proportion of patients with relapses, n/N (%)	1 год   1 year	13/114 (11,4%)	90/512 (17,6%)
	2 года   2 years	19/114 (16,7%)	124/512 (24,2%)
Доля пациентов с любым НЯ, n/N (%) Proportion of patients with any AE, n/N (%)	1 год   1 year	108/114 (94,7%)	481/512 (93,9%)
	2 года   2 years	109/114 (95,6%)	699/740 (94,5%)
Доля пациентов с любым СНЯ, n/N (%) Proportion of patients with any SAE, n/N (%)	1 год   1 year	1/114 (0,9%)	55/512 (10,7%)
	2 года   2 years	4/114 (3,5%)	120/740 (16,2%)
Доля пациентов с НЯ/СНЯ, приведшим к отмене терапии, n/N (%) Proportion of patients with AEs/SAEs led to treatment discontinuation, n/N (%)	1 год   1 year	2/114 (1,8%)	25/512 (4,9%)
	2 года   2 years	2/114 (1,8%)	41/740 (5,5%)

**Примечание.** n — количество пациентов с зарегистрированным событием; N — общее количество наблюдений; % — доля пациентов с зарегистрированным событием от общего числа пациентов.

**Note.** n — number of patients with a registered event; N — total number of observations; % — proportion of patients with a registered event in the total number of patients.

вали с плацебо и дополнительно с внутримышечным введением ИФН-β1a, общее количество участников в группе СПИ 240 мкг составило 114 человек.

Данные об исходных характеристиках участников по каждому исследованию представлены в табл. 2.

### Оценка выбранных точек эффективности

Оценка исходных данных эффективности и безопасности пегилированных форм ИФН представлена в табл. 3. Для группы СПИ СЧО рассчитана на базе данных популяции пациентов, получивших хотя бы 1 дозу препарата на момент внесения данных последнего пациента, как отношение общего числа обострений за период к общему числу пациенто-лет наблюдения. Для 1-го года терапии число обострений составило 14, суммарное время наблюдения — 104,26 пациенто-лет; для 2-го года — 22 и 194,49 соответственно.

### Оценка систематической ошибки

Оба РКИ — NCT00906399<sup>2</sup> и NCT02744222<sup>3</sup> — имели низкий риск систематической ошибки [7, 8], см. Приложение 3 на сайте журнала.

### Модификаторы эффекта

Для достижения сопоставимости сравниваемых популяций в качестве модификаторов эффекта были выбраны следующие показатели, оценённые на момент скрининга:

<sup>2</sup> Efficacy and Safety Study of Peginterferon Beta-1a in Participants with Relapsing Multiple Sclerosis (ADVANCE). URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00906399>

<sup>3</sup> Comparative Clinical Trial to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerance of BCD-054 and Avonex® for Treatment of Patients with Remitting-relapsing Multiple Sclerosis. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02744222>

возраст пациента, баллы по EDSS и число обострений за последний год. Выбор данных критериев основывался на клинических рекомендациях по рассеянному склерозу.

ПИТРС 1-й линии для каждого пациента регламентируется в соответствии с типом течения рассеянного склероза, возрастом пациента и уровнем инвалидизации по шкале EDSS. В связи с тем, что в РРС выделяют особую быстро прогрессирующую форму, которая определяется в том числе по числу обострений в течение 1 года наблюдений и при которой не рекомендовано назначение ПИТРС 1-й линии, критерий «число обострений за последний год» был отнесён к уравнивающим. Описательные статистические показатели для всех модификаторов эффекта были также приведены в исследовании ADVANCE [5, 7].

### Результаты скорректированного непрямого сравнения

Целевые значения описательных статистических показателей для модификаторов эффекта, а также их значения для группы СПИ до и после проведения коррекции приведены в табл. 4. Эффективный размер выборки составил 77 пациентов, что может расцениваться как незначительное отклонение от размера выборки СПИ (n = 114).

Результаты скорректированного непрямого сравнения точек эффективности представлены на рис. 1 и 2. Результаты скорректированного непрямого сравнения точек безопасности представлены на рис. 3.

Таким образом, по результатам проведённого анализа нами подтверждена гипотеза меньшей эффективности, но не подтверждена гипотеза превосходства по эффективности препарата СПИ по сравнению с ПИ. Также нами подтверждена гипотеза превосходства СПИ над ПИ по безопасности, выражающаяся в значимо меньшей

Таблица 4. Целевые и средние значения для модификаторов эффекта в популяции пациентов, получающих СПИ, до и после коррекции

Table 4. Target and mean values of effect modifiers in SamPEG-IFN-β1a group prior to and after adjustment

Модификатор эффекта Effect modifier	Целевое значение Target value	Нескорректированное значение Unadjusted value	Скорректированное значение Adjusted value
Значение по шкале EDSS на скрининге, баллы EDSS score	2,47	2,4	2,4699
Возраст, лет Age, years	36,9	33,8	36,8997
Число обострений за последний год Relapse rate in the last year	1,6	1,3	1,6000

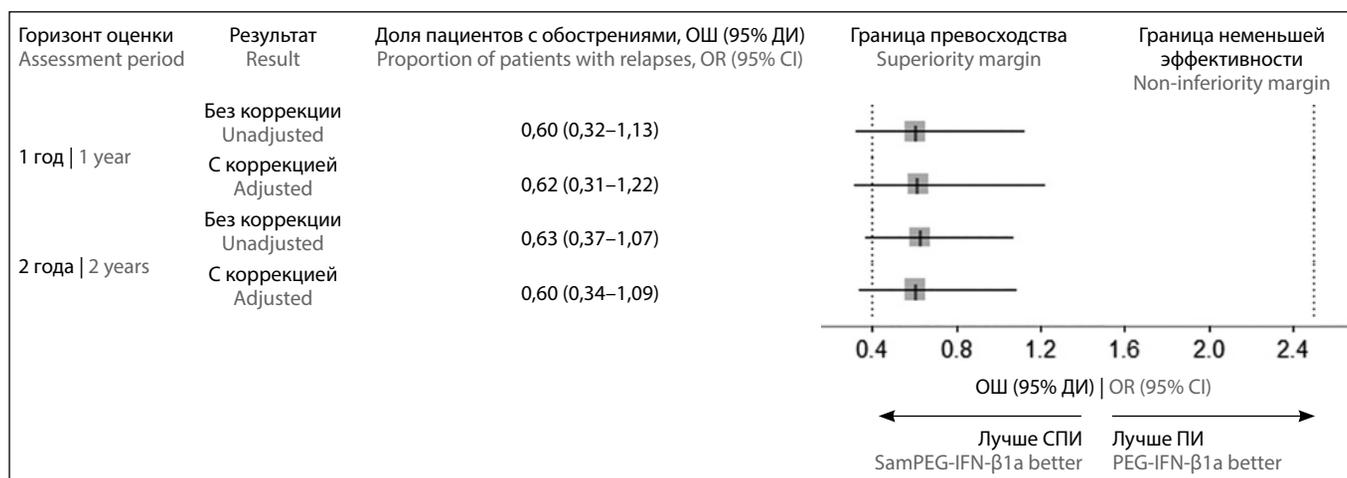


Рис. 1. Результаты непрямого сравнения пегилированных интерферонов по шансам наступления обострений РС.

Fig. 1. SamPEG-IFN-β1a vs PEG-IFN-β1a: odds ratio for relapses of multiple sclerosis.

Note: CI – confidence interval; OR – odds ratio.

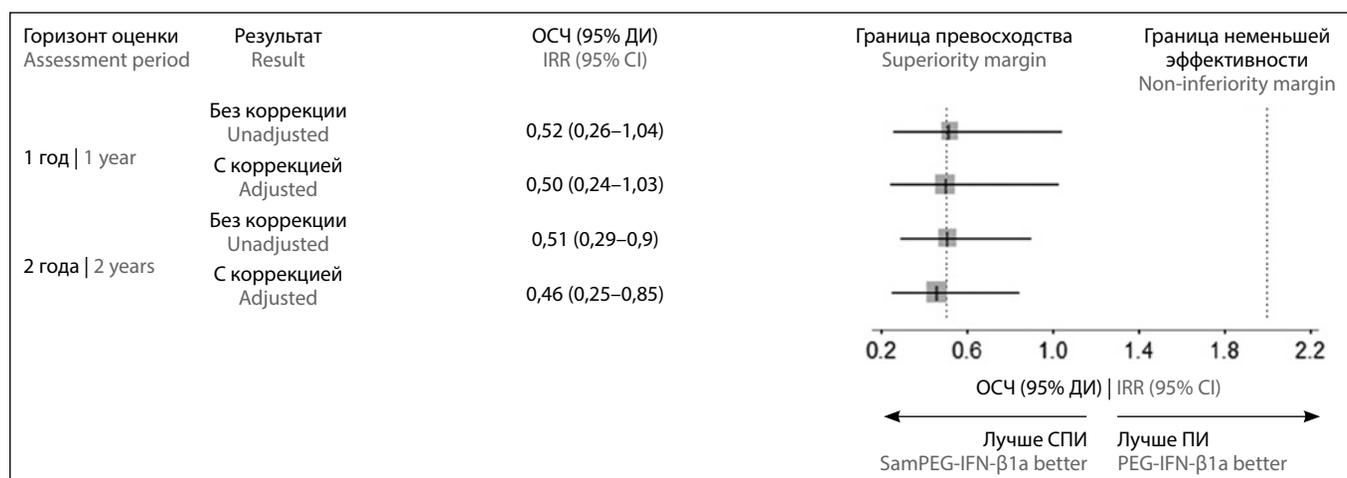


Рис. 2. Результаты непрямого сравнения пегилированных интерферонов по среднегодовой частоте обострений у пациентов с РС. ОСЧ – отношение среднегодовых частот.

Fig. 2. SamPEG-IFN-β1a vs PEG-IFN-β1a: annualized relapse rate.

IRR – incidence rate ratio.

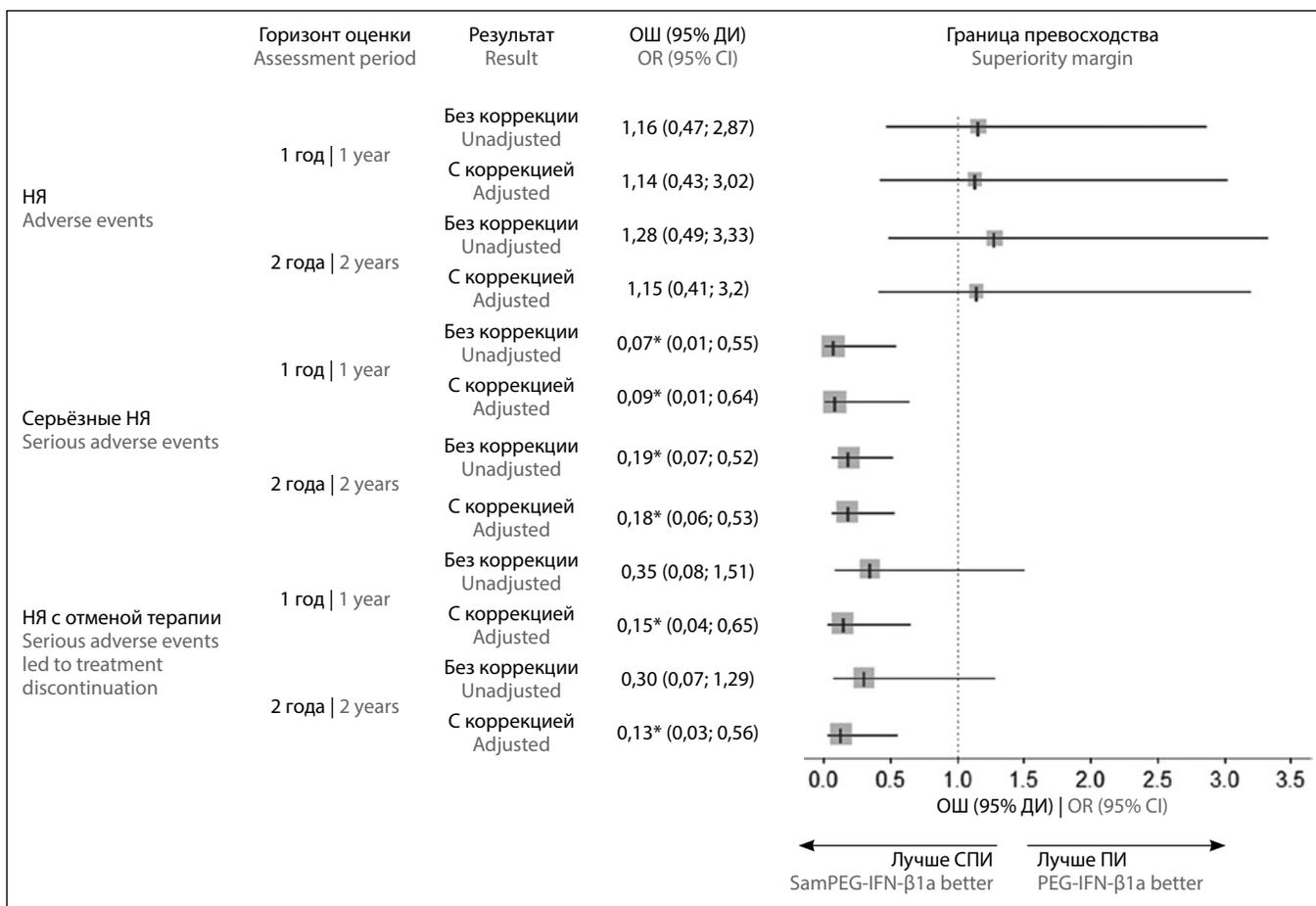


Рис. 3. Результаты непрямого сравнения пегилированных интерферонов по шансам наступления различных категорий НЯ.

\*Статистически значимые различия.

Fig. 3. SamPEG-IFN-β1a vs PEG-IFN-β1a: odds ratio for various categories of adverse events.

\*Statistically significant difference.

частоте СНЯ и любых НЯ, приведших в отмене терапии.

## Обсуждение

Препараты ИФН-β зарекомендовали себя как эффективные и безопасные, сохраняющие важную роль в лечении РРС<sup>4</sup>. Механизм действия препаратов ИФН-β одинаковый, они различаются по режиму дозирования и способу введения: ИФН-β1b и ИФН-β1a подкожно используют в высоких дозах при частом введении (высокодозные ИФН-β), ИФН-β1a внутримышечно – в относительно небольшой дозировке (низкодозный ИФН-β), ПИ вводится как подкожно, так и внутримышечно 1 раз в 2 нед [3]. СПИ вводится 1 раз в 2 нед внутримышечно, что позволяет увеличить интервалы между инъекциями и повысить приверженность пациентов терапии из-за уменьшения частоты развития местных НЯ [1, 2].

Настоящее скорректированное не прямое сравнение оценивало клиническую эффективность и безопасность применения СПИ по сравнению с ПИ у взрослых паци-

<sup>4</sup> Клинические рекомендации МЗ РФ «Рассеянный склероз» 2022, дата размещения 13.07.2022.

ентов с РРС с признаками активности заболевания по данным клинического обследования или данным визуализирующих методов диагностики, не имевших опыта предшествующей терапии ИФН (ИФН-β1a, ИФН-β1b) либо прекративших терапию ИФН не менее чем за 6 мес до включения в РКИ. Результаты проведенного анализа продемонстрировали не меньшую эффективность СПИ по сравнению с ПИ у данной популяции пациентов. Оценка эффективности проводилась по доле пациентов с обострениями и СЧО за 1 и 2 года терапии, что соответствует одному из параметров оценки эффективности терапии ПИТРС по критериям НДАЗ (нет данных за активность заболевания), согласно которым оптимальным ответом на терапию ПИТРС является отсутствие обострений, отсутствие прогрессирования неврологического дефицита в течение периода наблюдения, отсутствие активности по данным МРТ. Оценка безопасности включала в себя пациентов с НЯ, СНЯ, а также НЯ, приведшими к отмене терапии. В исследовании СПИ степень тяжести любого зарегистрированного НЯ или лабораторного отклонения оценивалась в соответствии с классификацией СТСАЕ, рекомендованной Национальным институтом онкологии США и используемой в европейских РКИ [2].

В литературе отсутствуют сведения о прямом сравнении пегилированных форм ИФН-β для лечения РРС, что обуславливает актуальность дальнейших исследований с целью получения результатов прямых сравнений. Имеющиеся данные сравнительных метаанализов по применению неpegилированных форм ИФН-β показывают, что их клиническая эффективность является сопоставимой. Так, в метаанализе T.R. Einarson и соавт. показано, что препараты Авонекс (низкодозный ИФН-β1а), Ребиф (высокодозный ИФН-β1а) и Бетаферон (высокодозный ИФН-β1b) имели схожие клинические профили [9]. При этом имеются данные, согласно которым применение высокодозных ИФН-β является более эффективной опцией в сравнении с низкодозными ИФН-β. В систематическом обзоре сравнительных исследований V.J. Oliver и соавт. показано, что лечение высокими дозами ИФН-β продемонстрировало более эффективный контроль рецидивов и стабильность показателей МРТ по сравнению с лечением низкими дозами ИФН-β [10]. Результаты прямого сравнительного исследования EVIDENCE показали, что лечение РРС высокодозным ИФН-β1а подожно было ассоциировано со значительным снижением клинических и визуализационных показателей активности заболевания в течение 1–2 лет по сравнению с внутримышечным введением низкодозного ИФН-β1а [11]. Последние данные по эффективности СПИ в дозе 240 мкг доказали превосходство по эффективности по сравнению с низкодозным ИФН-β1а по времени до первого обострения [2].

Препараты неpegилированных форм ИФН-β зарекомендовали себя как эффективные и безопасные препараты, которые сохраняют важную роль в лечении РРС [3]. Тем не менее необходимость их частого введения приводит к снижению приверженности пациентов терапии. СПИ и ПИ позволяют увеличить интервалы между инъекциями и вводятся реже: 1 раз в 2 нед [1,2]. Также известно, что препараты ИФН-β (ИФН-β1а и ИФН-β1b) проявляют иммуногенные свойства, и их применение ассоциировано с повышенным уровнем образования нейтрализующих антител (НАТ) к ИФН-β. Установлено, что образование нейтрализующих антител может уменьшить клиническую эффективность препаратов ИФН-β у пациентов с рассеянным склерозом. Частота выявления НАТ у пациентов, получающих неpegилированные ИФН-β, варьирует от 5,6% до 44% [12]. Установлено, что к пегилированным ИФН образуются меньше НАТ. По данным исследования ADVANCE, к препарату ПИ образуется менее 1% НАТ [5], к препарату СПИ НАТ появляются у 4,63% пациентов<sup>5</sup>.

Внутримышечный путь введения связан с меньшей частотой развития местных реакций [1, 2, 13]. Имеющиеся данные прямого сравнительного исследования внутримышечной и подкожной форм ПИ показали, что внутримышечное введение сопровождалось меньшей частотой развития местных НЯ, которые являются ключевым фактором низкой приверженности пациента или прекраще-

ния терапии среди пациентов, получающих инъекционные ПИТРС [13].

**Ограничения.** Наличие некоторых ограничений неизбежно при проведении любого непрямого сравнения. Хотя в проведенном непрямом сравнении использование индивидуальных данных пациентов было единственным способом корректировки различий между исследованиями, отсутствие общей группы сравнения является важным ограничением, поскольку валидация соответствия или оценка показателей относительного эффекта в таком случае невозможны. Вместе с тем данная методология анализа является общепризнанной как в России<sup>6</sup>, так и в мире.

При проведении скорректированного непрямого сравнения не учитывались ненаблюдаемые модификаторы эффекта – только известные и измеренные. Тем не менее оценка влияния взвешивания с помощью эффективного размера выборки свидетельствовала о достаточной мощности проведенных сравнений.

Нами проведено сравнение эффективности и безопасности внутримышечной формы СПИ и подкожной формы ПИ ввиду недостаточности доказательной базы по внутримышечному пути введения препарата сравнения: в рамках систематического поиска было найдено только исследование первой фазы Y. Zhao и соавт. [13], посвящённое биоэквивалентности двух форм ПИ на здоровых добровольцах, которое не отвечало критериям включения в систематический поиск.

По сравнению с числом пациентов, включённых в РКИ ADVANCE, данные пациентов в группе СПИ в РКИ BCD-054-2 были получены на относительно меньшей выборке, что может накладывать дополнительные ограничения на мощность статистического вывода. Планируется обновление анализа после получения данных реальной клинической практики пострегистрационного периода СПИ в виде скорректированного непрямого сравнения на гибридных индивидуальных данных пациентов, как было сделано в аналогичном исследовании опций терапии пациентов с меланомой [14].

Для исследований, проводимых на территории России и стран Восточной Европы, отмечается меньшая склонность регистрировать НЯ [15], что также может отражаться на результатах РКИ BCD-054-2. Вместе с тем добавление в анализ СНЯ и НЯ, приведших к отмене терапии, в регистрации которых большую роль играет квалификация медицинского персонала, компенсирует данное ограничение.

Подход, использованный нами для установления границ наименьшей эффективности для отношения СЧО и ОШ обострений (обратное значение нижней границы 95% ДИ для соответствующих конечных точек в исследовании ПИ по сравнению с плацебо или отложенным лечением), не может считаться консервативным: в соответствии

<sup>5</sup> Общая характеристика лекарственного препарата ТЕНЕКСИА®. ЛП-Н=(002167)-(PGRU) от 13.04.2023.  
URL: [https://tenexia.ru/v1\\_1.3.1%20Проект%20XЛП\\_SPC.054.1.EAEU-RU.01.07%20\(1467910531\)%20штамп%20M3.pdf](https://tenexia.ru/v1_1.3.1%20Проект%20XЛП_SPC.054.1.EAEU-RU.01.07%20(1467910531)%20штамп%20M3.pdf)

<sup>6</sup> Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29.12.2017 № 181-од.

с ним любое превосходство СПИ над плацебо или отложенным лечением было бы сочтено как свидетельство его неменьшей эффективности по сравнению с ПИ. С другой стороны, менее консервативная оценка может быть использована, если исследуемый препарат обладает лучшим профилем безопасности, что при планировании данного исследования ожидалось как результат уменьшения числа местных НЯ за счёт внутримышечного введения СПИ вместо подкожного введения, как у ПИ. Кроме того, полученные нами результаты исследования таковы, что вывод о неменьшей эффективности СПИ мог бы быть сделан и при более консервативной границе неменьшей эффективности, как если бы мы сравнивали его с некоторым положительным эффектом ПИ.

Дополнительным ограничением данного исследования может быть отсутствие сравнения изучаемых видов терапии по другим конечным точкам эффективности, в частности времени до наступления обострения, подтверждённого прогрессирования инвалидизации. В силу ограниченного числа пациентов не проводилось сравнение по отдельным подгруппам (например, ранее не получавших ПИТРС или ранее получавших ПИТРС и т.д.).

Несмотря на заявленные ограничения, благодаря высокому качеству данных и тому, что все оценки были

скорректированы с учётом клинически значимых модификаторов эффекта, ожидается, что результаты проведённого непрямого сравнения надёжны и обоснованы.

### **Заключение**

---

Данное исследование представляет собой скорректированное не прямое сравнение без якоря СПИ с ПИ в 1-й линии терапии РРС среди взрослых пациентов с признаками активности заболевания по данным 2-летнего периода наблюдения.

Результаты непрямого сравнения свидетельствуют о том, что по доле пациентов с обострениями и СЧО за 1 и 2 года терапии для указанной популяции пациентов 1-я линия терапии СПИ является не менее эффективной, чем ПИ, а по шансам наступления серьёзных НЯ и любых НЯ, приводящих к отмене терапии, выбор СПИ является более безопасным, чем ПИ.

Данное исследование может быть полезно клиническим специалистам при выборе 1-й линии терапии РРС у взрослых пациентов с признаками активности заболевания, обнаруженными по результатам клинического обследования или данным визуализирующих методов диагностики.

## Список источников / References

1. Бойко А.Н., Бахтиярова К.З., Бойко О.В. и др. Долгосрочные данные по эффективности и безопасности препарата сампэгинтерферон-β1а у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты 104-недельного рандомизированного двойного слепого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(2):52–59. Boyko A.N., Bakhtiyarova K.Z., Boyko O.V. et al. Long-term efficacy and safety of sampeginterferon-β1a in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: a randomized, double-blind clinical trial 104-week results. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(2):52–59. DOI: 10.17116/jnevro202312302152
2. Бойко А.Н., Бойко О.В., Бахтиярова К.З. и др. Эффективность и безопасность сампэгинтерферона β-1а для лечения ремиттирующего рассеянного склероза: результаты 52-недельного рандомизированного двойного слепого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):62–71. Boyko A.N., Boyko O.V., Bakhtiyarova K.Z. et al. Efficacy and safety of sampeginterferon β-1a in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: results of 52 weeks of therapy in a randomized, double-blind clinical trial. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1):62–71. DOI: 10.17116/jnevro202212201162
3. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: научно-практическое руководство в двух томах. М.; 2020. Т. 2. 572 с. Gusev E.I., Boyko A.N. Multiple sclerosis: a scientific and practical guide in two volumes. Moscow; 2020;2. 572 p.
4. Sterne J.A.C., Savović J., Page M.J. et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br. Med. J.* 2019;366:14898. DOI: 10.1136/bmj.14898
5. Calabresi P.A., Kieseier B.C., Arnold D.L. et al. Pegylated interferon β-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014;13(7):657–665. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70068-7
6. Kieseier B.C., Arnold D.L., Balcer L.J. et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult. Scler.* 2015;21(8):1025–1035. DOI: 10.1177/1352458514557986
7. Arnold D.L., Calabresi P.A., Kieseier B.C. et al. Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014;14:240. DOI: 10.1186/s12883-014-0240-x
8. Бойко А.Н., Бахтиярова К.З., Дудин В.А. и др. Новый пегилированный интерферон бета-1а (сампэгинтерферон бета-1а, BCD-054) в терапии ремиттирующего рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10, вып. 2):100–109. Boyko A.N., Bakhtiyarova K.Z., Dudin V.A. et al. The new pegylated interferon beta-1a (sampeginterferon beta-1a, BCD-054) in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova*. 2019;119(10, Вып. 2):100–109. DOI: 10.17116/jnevro20191191010
9. Einarson T.R., Bereza B.G., Machado M. Comparative effectiveness of interferons in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis of real-world studies. *Curr. Med. Res. Opin.* 2017;33(3):579–593. DOI: 10.1080/03007995.2016.1276895
10. Oliver B.J., Kohli E., Kasper L.H. Interferon therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of the comparative trials. *J. Neurol. Sci.* 2011;302(1-2):96–105. DOI: 10.1016/j.jns.2010.11.003
11. Schwid S.R., Panitch H.S. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon β-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clin. Ther.* 2007;29(9):2031–2048. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.09.025
12. Лиждвой В.Ю., Оспельникова Т.П., Котов С.В. Влияние нейтрализующих антител к интерферону-бета на прогрессирование рассеянного склероза. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(3):318–323. Lizhdvoy V.Yu., Ospel'nikova T.P., Kotov S.V. The influence of neutralizing antibodies to interferon-beta on progression of multiple sclerosis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(3):318–323. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-318-323
13. Zhao Y., Chen K., Ramia N. et al. Bioequivalence of intramuscular and subcutaneous peginterferon beta-1a: results of a phase I, open-label crossover study in healthy volunteers. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2021;14:1756286420975227. DOI: 10.1177/1756286420975227
14. Сапожников К.В., Соколова В.Д., Саблева Н.А., Толкачева Д.Г. Эффективность иммунотерапии (пролголимаб) и таргетной терапии (вемурафениб и кобиметиниб, траметиниб и дабрафениб) у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи: скорректированное непрямое сравнение. *Современная онкология*. 2022;24(4):426–439. Sapozhnikov K.V., Sokolova V.D., Sableva N.A., Tolka-cheva D.G. Efficacy of immunotherapy (Prolgolimab) and targeted therapy (Trametinib and Dabrafenib, Cobimetinib and Vemurafenib) in adult patients with metastatic or unresectable skin melanoma: matching-adjusted indirect comparison. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(4):426–439. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.202034
15. Keebler D., Teng E., Chia J. et al. Regional variations in adverse event reporting rates and ACR responses in placebo/standard-of-care arms of rheumatoid arthritis trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(10):3023–3031. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa043

## Информация об авторах

*Симанив Тарас Олегович* – к.м.н., с.н.с. 6-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7256-2668>

*Захарова Мария Николаевна* – д.м.н., г.н.с., рук. 6-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научный центр неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>

*Сапожников Кирилл Викторович* – к.м.н., преподаватель кафедры АУМС (с ВМС) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2476-7666>

*Толкачева Дарья Георгиевна* – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6314-4218>

*Соколова Валерия Дмитриевна* – исследователь, Группа экономики здравоохранения, Школа общественного здравоохранения и профилактической медицины Университета Монаша, Мельбурн, Австралия, <https://orcid.org/0000-0001-7335-4852>

*Саблева Наталья Александровна* – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5809-9221>

*Мироненко Ольга Николаевна* – к.э.н., независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8952-8386>

*Химич Тарас Владимирович* – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2482-2108>

**Вклад авторов:** *Симанив Т.О.* – концептуализация, методология, написание текста статьи, подготовка к печати; *Захарова М.Н.* – концептуализация, методология; *Сапожников К.В.* – непрямые сравнения, оценка ROB, написание текста статьи (материалы и методы, результаты, обсуждение, ограничения); *Толкачева Д.Г.* – планирование исследования, систематический поиск исследований, написание текста статьи (введение, обсуждение, заключение), правка текста; *Соколова В.Д.* – систематический поиск и отбор исследований, экстракция данных из отобранных исследований; *Саблева Н.А.* – систематический поиск и отбор исследований, оценка ROB, экстракция данных из отобранных исследований, написание текста статьи (материалы и методы); *Мироненко О.Н.* – написание текста статьи (ограничения), графические иллюстрации, правка текста; *Химич Т.В.* – написание текста статьи (введение, обсуждение), третье мнение при разногласиях. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Information about the authors

*Taras O. Simaniv* – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, 6<sup>th</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7256-2668>

*Maria N. Zakharova* – D. Sci. (Med.), principal researcher, Head, 6<sup>th</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>

*Kirill V. Sapozhnikov* – Cand. Sci. (Med.), lecturer, Department of automated medical systems, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2476-7666>

*Daria G. Tolkacheva* – independent expert of research projects, Project office, North-West Institute of Management, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6314-4218>

*Valeria D. Sokolova* – researcher, Health Economics Group School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia, <https://orcid.org/0000-0001-7335-4852>

*Natalia A. Sableva* – independent expert of research projects, Project office, North-West Institute of Management, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5809-9221>

*Olga N. Mironenko* – Cand. Sci. (Econ.), independent expert of research projects, Project office, North-West Institute of Management, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8952-8386>

*Taras V. Khimich* – independent expert of research projects, Project office, North-West Institute of Management, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2482-2108>

**Author contribution:** *Simaniv T.O.* – conceptualization, methodology, article writing, preparation for publication; *Zakharova M.N.* – conceptualization, methodology; *Sapozhnikov K.V.* – indirect comparisons, ROB assessment, writing the text of the article (materials and methods, results, discussion, limitations); *Tolkacheva D.G.* – planning the study, systematic search for studies, writing the text of the article (introduction, discussion, conclusion), editing the text; *Sokolova V.D.* – systematic search and selection of studies, data extraction from selected studies; *Sableva N.A.* – systematic search and selection of studies, ROB assessment, data extraction from selected studies, writing the text of the article (materials and methods); *Mironenko O.N.* – writing article text (limitations), graphic illustrations, text editing; *Khimich T.V.* – writing the text of the article (introduction, discussion), third opinion in case of disagreement). All authors made a final approval of the version to be published.

**ПРИЛОЖЕНИЯ к статье:** Симанив Т.О., Захарова М.Н., Сапожников К.В., Толкачева Д.Г., Соколова В.Д., Саблева Н.А., Мироненко О.Н., Химич Т.В. Эффективность и безопасность пегилированных форм интерферона в лечении ремиттирующего рассеянного склероза у взрослых пациентов: результаты скорректированного непрямого сравнения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2024;18(1):44–54.

## Приложение 1. Стратегия поиска

### Appendix 1. Search strategy

04.02.2022

#### Embase

4217 записей | results

('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial') AND ('multiple sclerosis'/exp OR 'multiple sclerosis') AND ('beta1a interferon'/exp OR 'beta1a interferon' OR 'beta1b interferon'/exp OR 'beta1b interferon' OR 'glatiramer'/exp OR 'glatiramer' OR 'teriflunomide'/exp OR 'teriflunomide' OR 'peginterferon'/exp OR 'peginterferon' OR 'fingolimod'/exp OR 'fingolimod' OR 'alemtuzumab'/exp OR 'alemtuzumab' OR 'natalizumab'/exp OR 'natalizumab' OR 'ocrelizumab'/exp OR 'ocrelizumab' OR 'cladribine'/exp OR 'cladribine' OR 'sampeginterferon beta 1a'/exp OR 'sampeginterferon beta 1a' OR 'divozilimab' OR 'bcd-054' OR 'bcd-132' OR 'baf312'/exp OR 'baf312' OR 'biib019'/exp OR 'biib019' OR 'daclizumab'/exp OR 'daclizumab' OR 'ga depot' OR 'ly2127399'/exp OR 'ly2127399' OR 'sb683699'/exp OR 'sb683699' OR 'ain457'/exp OR 'ain457' OR 'ofatumumab'/exp OR 'ofatumumab' OR 'atx-ms-1467' OR 'dirucotide'/exp OR 'dirucotide' OR 'evobrutinib'/exp OR 'evobrutinib' OR 'ono-4641'/exp OR 'ono-4641' OR 'laquinimod'/exp OR 'laquinimod' OR 'firategrast'/exp OR 'firategrast' OR 'ponesimod'/exp OR 'ponesimod' OR 'act-128800'/exp OR 'act-128800' OR 'alks 8700'/exp OR 'alks 8700' OR 'gnbac1'/exp OR 'gnbac1' OR 'mt-1303'/exp OR 'mt-1303' OR 'bg00012'/exp OR 'bg00012' OR Siponimod OR 'dimethyl fumarate' OR 'efficacy'/exp OR 'efficacy' OR 'safety')

#### PubMed

1791 записей | results

((randomised controlled trial) AND (multiple sclerosis)) AND (beta1a interferon OR beta1b interferon OR glatiramer OR

teriflunomide OR peginterferon beta-1a OR fingolimod OR alemtuzumab OR natalizumab OR ocrelizumab OR cladribine OR sampeginterferon beta 1a OR divozilimab OR BCD-054 OR BCD-132 BAF312 OR BIIB019 OR Daclizumab OR GA Depot OR LY2127399 OR SB683699 OR AIN457 OR Ofatumumab OR ATX-MS-1467 OR Dirucotide OR Evobrutinib OR ONO-4641 OR Laquinimod OR Firategrast OR Ponesimod OR ACT-128800 OR ALKS 8700 OR GNBAC1 OR MT-1303 OR BG00012 OR Siponimod OR dimethyl fumarate OR efficacy OR safety)

#### eLIBRARY.RU

167 записей | results

(рандомизированное клиническое исследование) and (рассеянный склероз) and ((интерферон бета) or глатирамер or терифлуномид or пегинтерферон or финголимод or алектумумаб or натализумаб or окрелизумаб or кладрибин or сампегинтерферон or bcd-054 or bcd-132 or baf312 or biib019 or даклизумаб or (депо GA) or ly2127399 or sb683699 or ain457 or офатумумаб or (atx-ms-1467) or дирукотид or MBP8298 or (M-2951) or (MSC-2364447C) or эвобрутиниб or (ono-4641) or лаквинимод or (SB 683699) or фиратеграст or понесимод or (act-128800) or (alks 8700) or (gnbac1) or (mt-1303) or (bg00012) or сипонимод) and (эффективность or безопасность)

Поиск по всем полям | Search in all fields

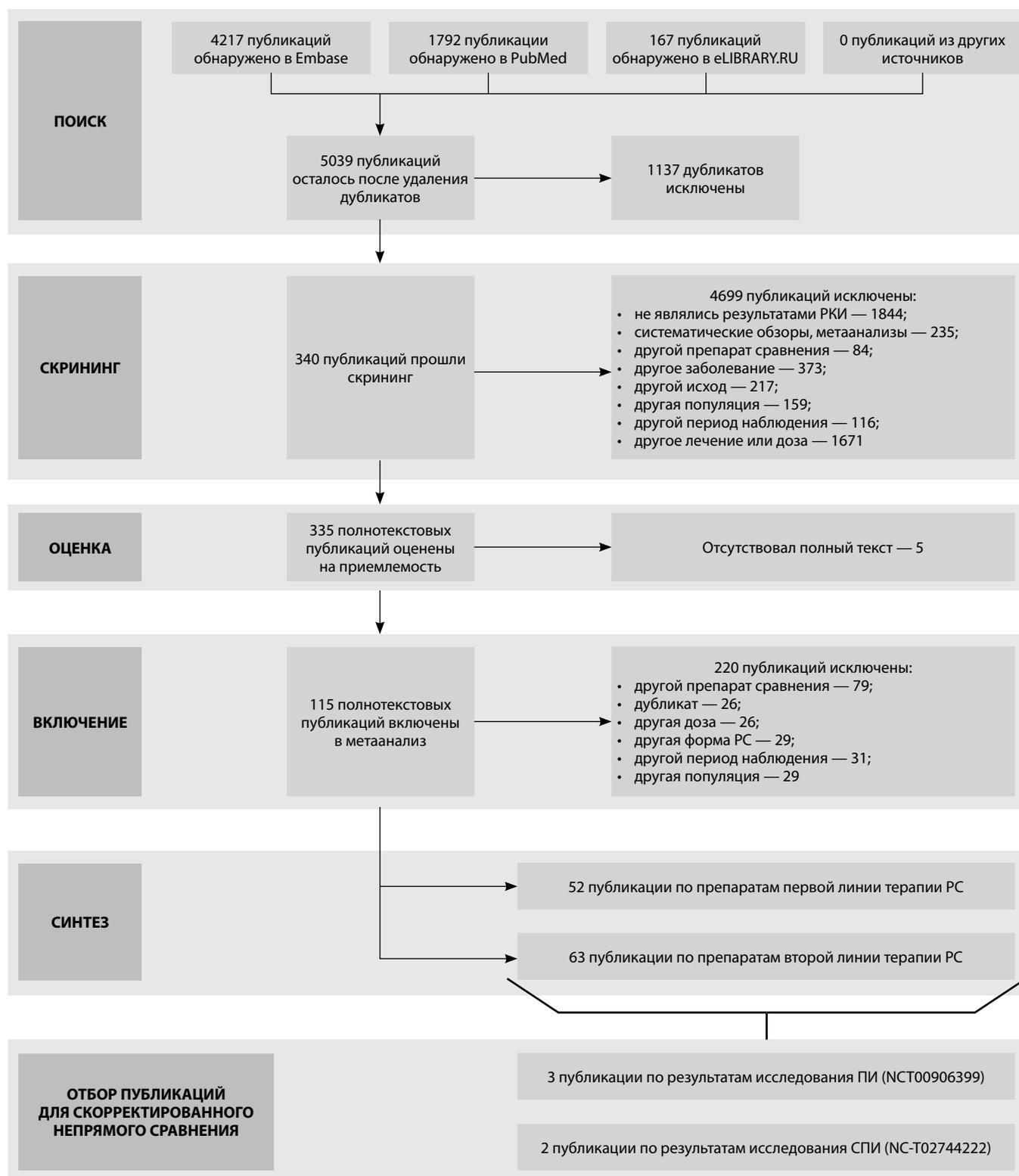
С учётом морфологии | Subject to morphology

Специальность: 76.29.51, Неврология

Field of study: 76.29.51 Neurology

## Приложение 2. Отбор результатов поиска

### Appendix 2. Overview of search results



РКИ – рандомизированное клиническое исследование  
 РС – рассеянный склероз

ПИ – пэгинтерферон-β1a  
 СПИ – смпэгинтерферон-β1a

### Приложение 3. Результаты оценки риска систематической ошибки, модифицированная выборка, включающая всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата

### Appendix 3. Results of risk-of-bias assessment, modified sample including all the patients who received at least 1 dose of the treatment

Автор Author	ID исследования RCT ID	Эксперт Expert	D1	D2	D3	D4	D5	Общая оценка Overall assessment
Arnold D.L., 2014	NCT00906399	Эксперт 1 Expert 1	+	+	+	+	+	+
		Эксперт 2 Expert 2	+	+	+	+	+	+
Boiko A.N., 2019	NCT02744222	Эксперт 1 Expert 1	+	+	+	+	+	+
		Эксперт 2 Expert 2	+	+	+	+	+	+

**Примечание.** D1 — метод рандомизации; D2 — «ослепление» пациентов и медперсонала; D3 — пропуски в данных об исходах; D4 — «ослепление» лиц, оценивающих эффект вмешательства; D5 — представление результатов исследования.

**Note.** D1 — randomization method; D2 — masking of patients and care providers; D3 — missing outcome data; D4 — masking of investigators; D5 — presentation of trial results.

 Низкий риск | Low risk

 Неопределённый риск | Unknown risk

 Высокий риск | High risk



# Ишемический инсульт и коронавирусная инфекция: анализ исходов лечения у пациентов с выполненной внутрисосудистой тромбэкстракцией

А.И. Яковлев<sup>1</sup>, И.А. Вознюк<sup>2,3</sup>, Т.В. Харитоновна<sup>4</sup>, А.В.Савелло<sup>3</sup>, М.В. Прохорова<sup>2</sup>, С.В. Коломенцев<sup>3,5</sup>, Н.А. Цурикова<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия;

<sup>4</sup>Национальное общество нейросонологии и церебральной гемодинамики, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup>Областная детская клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия

## Аннотация

**Цель исследования** – сравнительный анализ исходов лечения в группах пациентов с ишемическим инсультом, перенёсших внутрисосудистую тромбэкстракцию (ВСТЭ) на фоне актуальной коронавирусной инфекции и без неё.

**Материалы и методы.** Проведён ретроспективный анализ 817 историй болезни пациентов с ИИ в возрасте 25–99 лет, проходивших лечение в региональных сосудистых центрах Санкт-Петербурга с 01.01.2021 по 31.12.2021, с доказанной тромботической окклюзией церебральных сосудов и последующим выполнением ВСТЭ.

**Результаты.** У пациентов без COVID-19 чаще отмечался благоприятный функциональный исход – 35% против 7,3% у пациентов с COVID-19 ( $p < 0,001$ ), доля летальных исходов составила 30% против 52% ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Интеркуррентная COVID-19 значимо ухудшает прогноз и увеличивает вероятность летального исхода у пациентов с ишемическим инсультом и выполненной ВСТЭ.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; внутрисосудистая тромбэкстракция; тромбоз церебральных артерий; новая коронавирусная инфекция; тяжёлая респираторная инфекция

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (протокол № 2 от 18.11.2022).

**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:** 192242, Россия, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3. Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. E-mail: yakovlevai92@yandex.ru. Яковлев А.И.

**Для цитирования:** Яковлев А.И., Вознюк И.А., Харитоновна Т.В., Савелло А.В., Прохорова М.В., Коломенцев С.В., Цурикова Н.А. Ишемический инсульт и коронавирусная инфекция: анализ исходов лечения у пациентов с выполненной внутрисосудистой тромбэкстракцией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2024;18(1):55–62.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.6>

Поступила 16.01.2024 / Принята в печать 24.01.2024 / Опубликовано 25.03.2024

# Ischemic Stroke and COVID-19 Infection: an Analysis of Treatment Outcomes in Patients who Underwent Endovascular Thrombectomy

A.I. Yakovlev<sup>1</sup>, I.A. Voznyuk<sup>2,3</sup>, T.V. Kharitonova<sup>4</sup>, A.V. Savello<sup>3</sup>, M.V. Prokhorova<sup>2</sup>, S.V. Kolomentsev<sup>3,5</sup>, N.A. Tsurikova<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Saint-Petersburg I.I. Dzhanlidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Russia, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;

<sup>4</sup>National Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

<sup>6</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

## Abstract

**Aim.** This study aimed to compare and evaluate treatment outcomes in groups of ischemic stroke patients with or without COVID-19 infection who underwent endovascular thrombectomy (EVT).

**Materials and methods.** We conducted a retrospective analysis of 817 case records of IS patients aged 25 to 99 years with confirmed thrombotic occlusion of cerebral arteries and subsequent EVT who were treated in regional vascular centers in St. Petersburg from January 1, 2021 to December 31, 2021.

**Results.** Patients without COVID-19 had favorable outcome more often than patients with confirmed COVID-19 (35.0% vs. 7.3%,  $p < 0.001$ ); mortality rate was 30% vs. 52%, respectively ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** Intercurrent COVID-19 significantly worsened prognosis and increased risk of death in ischemic stroke patients who underwent EVT.

**Keywords:** ischemic stroke; endovascular thrombectomy; cerebral artery thrombosis; COVID-19 infection; severe respiratory infection

**Ethics approval.** The study was conducted with the voluntary informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov (protocol No. 2, dated 11.18.1022).

**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:** 192242, Russia, St. Petersburg, Budapeshtskaya str., 3. Saint-Petersburg I.I. Dzhanlidze Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: yakovlevai92@yandex.ru. Yakovlev A.I.

**For citation:** Yakovlev A.I., Voznyuk I.A., Kharitonova T.V., Savello A.V., Prokhorova M.V., Kolomentsev S.V., Tsurikova N.A. Ischemic stroke and COVID-19 infection: an analysis of treatment outcomes in patients who underwent endovascular thrombectomy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(1):55–62. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.6>

Received 16.01.2024 / Accepted 24.01.2024 / Published 25.03.2024

## Введение

Внедрение эндоваскулярных методов значительно расширило возможность патогенетического лечения больных с острым ишемическим инсультом (ИИ), обусловленным окклюзией проксимальных сегментов церебральных артерий, а также позволило снизить госпитальную летальность, улучшить функциональные исходы [1–4]. Реперфузионное лечение при тромбозе артерий головного мозга стало доступнее при совместном применении методов внутрисосудистой хирургии и внутривенной тромболитической терапии, расширив «терапевтическое окно» для восстановления кровотока с 4,5 до 6 и даже до 24 ч, увеличив частоту успешной реканализации [5–7].

Главным фактором, позволившим широко внедрить передовые методы специализированной медицинской, в том числе высокотехнологичной, помощи пациентам с инсультом в регионах России, стала сформированная и хорошо оснащённая сеть сосудистых центров, объединённых едиными принципами маршрутизации. Поиск кадров, обладающих навыками эндоваскулярной хирургии, и систематическая подготовка новых специалистов активно начались с 2011 г., что существенно ускорило процесс внедрения внутрисосудистой тромбэкстракции (ВСТЭ) в рутинную практику региональных сосудистых центров. В Санкт-Петербурге к 2014 г. было более 20 рентген-хирургов с опытом до 10 церебральных эндоваскулярных вмешательств [7–9], в настоящее время

их 77. Опыт выполнения ВСТЭ до 10 вмешательств имеют 24 хирурга, от 10 до 100 – 38. Более 100 процедур выполнили 14 хирургов, и опыт одного из них превышает 150 эндоваскулярных вмешательств при острых тромбозах и окклюзиях мозговых артерий. Накопленный в городе логистический опыт в сочетании с кадровым обеспечением вызвал экспоненциальный рост числа эндоваскулярных вмешательств – с 25 в 2014 г. до 1123 в 2022 г. В 2019 г. доля ВСТЭ, выполненных в Санкт-Петербурге, составляла 26% общего числа процедур, осуществлённых в сосудистых центрах России.

С учётом сложности оперативных вмешательств с первых дней внедрения методики были сформированы региональные регистры в Москве и Санкт-Петербурге, учитывающие качество и успешность манипуляций. По данным Московского регистра инсульта, в 2019 г. успешная реканализация (2b–3 баллов по Модифицированной шкале восстановления перфузии при ИИ (Treatment in Cerebral Ischemia – mTICI)) была достигнута у 75% пациентов, преобладающей техникой для тромбоэкстракции являлась тромбоспирация, которая использовалась у 51,6% больных, хорошее функциональное восстановление к концу 20-х суток (0–2 балла по Шкале реабилитационной маршрутизации) наблюдалось у 29,2% пациентов. Показатель 20-дневной летальности в когорте прооперированных составил 31,8% [8].

Пандемия COVID-19 создала существенные проблемы, внося значительные коррективы в большинстве регионов страны, нарушив схему оказания специализированной медицинской помощи пациентам с инсультом, ограничив маршрутизацию и доступность помощи при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК) [10]. Наиболее уязвимыми оказались те пациенты, у которых проявления COVID-19 дебютировали с ОНМК [11–15]. Роковую роль в более тяжёлом течении заболевания и фатальных исходах играли взаимное отягощение двух патологических процессов и потери времени, вызванные «перегоспитализацией» пациентов из сосудистых центров в так называемые «зелёные зоны» в перепрофилированные стационары, а также ограничения, связанные с большей частотой противопоказаний к внутривенной тромболитической терапии и ВСТЭ из-за коморбидности.

**Цель исследования** – проведение сравнительного анализа исходов лечения в группах пациентов с ИИ, перенёвших ВСТЭ на фоне COVID-19 и без неё.

## Материал и методы

Нами проведён ретроспективный анализ 817 медицинских карт всех пациентов (365 мужчин и 452 женщины) в возрасте 25–99 лет, проходивших лечение с 01.01.2021 по 31.12.2021 по поводу ИИ в 11 сосудистых центрах Санкт-Петербурга (СПБ ГБУЗ «Городская Покровская больница № 1», СПБ ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», СПБ ГБУЗ «Городская Мариинская больница № 16», СПБ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никиторова» МЧС России, СПБ ГБУЗ «Городская Александровская больница № 17», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

им. В.А. Алмазова», СПБ ГБУЗ «Городская больница № 40», СПБ ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», ГБУ СПБ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, СПБ ГБУЗ «Городская больница № 26», СПБ ГБУЗ «Городская больница Святой преподобно мученицы Елизаветы № 3»).

**Критерии для включения в базу исследования:**

- ишемический характер инсульта, подтверждённый данными нейровизуализации – компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии;
- наличие доказанной тромботической окклюзии проксимальных отделов артерий головного мозга с последующим выполненным оперативным вмешательством – ВСТЭ;
- отсутствие в комплексном лечении тромболитической терапии.

**Критерии исключения:**

- отсутствие выполненного теста полимеразной цепной реакции на вирус SARS-CoV-2;
- отсутствие показаний для ВСТЭ;
- невыполнение контрольной КТ через 24 ч от операции.

Всем пациентам проводилось стандартное клинико-неврологическое обследование, а клинический диагноз ИИ устанавливался в соответствии с МКБ-10 и с учётом основных критериев TOAST. Степень выраженности неврологического дефицита оценивали с помощью шкалы инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS). Степень достижения хирургического результата определяли после контрольной ангиографии, при этом удовлетворительным ангиографическим результатом считалось восстановление просвета мозговой артерии с показателем 2b–3 балла по mTICI, неудовлетворительным – 0–2a балла по mTICI. Функциональный исход после перенесённого ИИ оценивали путём применения шкалы Рэнкина (Modified Rankin Scale – mRS) на момент выписки из стационара. Функциональный исход считался благоприятным при 0–2 баллах по шкале mRS, неблагоприятным – 3–5 баллов, летальному исходу (ЛИ) соответствовало 6 баллов по mRS. Дополнительно оценивали летальность в когорте, выписанных пациентов через 90 дней от дебюта ОНМК на основании регистрации случаев в Государственной информационной системе Санкт-Петербурга. Причины ЛИ указывали на основе данных патологоанатомических вскрытий (в случае внутриспирального ЛИ).

Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]), категориальные (качественные) данные – в виде частот и процентных долей, вычислен 95% доверительный интервал (ДИ) для долей. Для всех числовых данных проводилось предварительное тестирование на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка, а также теста на асимметрию и эксцесс с расчётом значения  $p$  при тестировании нулевой гипотезы о нормальном распределении переменной. В случае нормального распределения для статистического анализа применяли  $t$ -критерий Стьюдента для независимых выборок; при значительном отклонении от нормального распределения были использованы непараметрические

тесты Вилкоксона–Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Для анализа ассоциации между категориальными переменными использовали точный тест Фишера, тест  $\chi^2$  Пирсона. Взаимосвязь ряда количественных признаков определяли путём подсчёта коэффициента линейной корреляции Пирсона. С целью оценки ассоциации благоприятного функционального исхода (0–2 балла по mRS) при выписке с переменными интереса и переменными для их конфаундеров были построены однофакторные и многофакторные модели логистической регрессии. Все приведённые значения  $p$  были основаны на двусторонних тестах значимости. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Все статистические вычисления проведены в программном пакете R version 4.3.1.

## Результаты

Демографические и клинически значимые характеристики пациентов, отобранных для сравнительного анализа, представлены в табл. 1.

На основе критериев отбора из всех 817 пациентов, перенёвших ВСТЭ, была выделена когорта из 219 пациентов с подтверждённой COVID-19 (методом ПЦР-тестирования и на основании результатов КТ органов грудной клетки),

в 598 случаях документального подтверждения COVID-19 получено не было. Результаты оценки исходов представлены в табл. 2.

Из представленных данных следует, что статистически значимое различие наблюдалось по 4 параметрам:

- тяжесть неврологического дефицита по NIHSS;
- доля ЛИ к концу острого периода заболевания;
- степень функционального исхода к концу курса лечения в остром периоде заболевания по mRS;
- число и доля ЛИ на 90-й день от начала заболевания.

При оценке когорт пациентов отмечена значимо бóльшая тяжесть неврологического синдрома у пациентов с COVID-19 к моменту госпитализации и началу лечения, что подкрепляет сведения о взаимном отягощении заболеваний и особенностях патогенеза COVID-19. Межгрупповое различие – 17 баллов по NIHSS у пациентов с COVID-19 против 15 баллов у пациентов без COVID-19 ( $p < 0,001$ ).

Доля внутриспитальных ЛИ в общей группе пациентов, отобранных в исследование ( $n = 817$ ), составила 36% ( $n = 294$ ), что существенно выше, чем до пандемии. Из них в группе пациентов, не имеющих COVID-19

Таблица 1. Основные клинические характеристики групп пациентов с ИИ в сочетании с COVID-19 и без неё

Table 1. Demographics and clinical characteristics of IS patients with or without COVID-19

Параметр Parameter	Пациенты с COVID-19 Patients with COVID-19	Пациенты без COVID-19 Patients without COVID-19	$p$
Число пациентов, $n$ Number of patients, $n$	219	598	
Возраст, лет Age, years	75 [67; 84]	73 [63; 82]	0,023
Мужской пол, $n$ (%) Male gender, $n$ (%)	103 (47)	262 (44)	0,4
NIHSS при поступлении, баллы NIHSS score at admission	17 [13; 20]	15 [10; 18]	< 0,001
Балл по ASPECTS на КТ при поступлении ASPECTS score by CT at admission	10,00 [8,00; 10,00]	10,00 [8,00; 10,00]	0,5
Число и доля лиц со временем от инсульта до пункции артерии 0–6 ч, $n$ (%) Number and percentage of patients with 0 to 6 h from stroke to arterial puncture, $n$ (%)	133 (61; 95% ДИ I CI 54–67)	399 (67; 95% ДИ I CI 63–70)	0,11
Удовлетворительный ангиографический результат реперфузии (2а–3 балла по mTICI), $n$ (%) Successful angiographic reperfusion (mTICI score of 2a to 3), $n$ (%)	164 (77; 95% ДИ I CI 71–83)	492 (86; 95% ДИ I CI 83–89)	0,004
Функциональный исход при выписке по mRS, баллы Functional outcome at discharge, mRS score	6,00 [4,00; 6,00]	3,00 [2,00; 6,00]	< 0,001
Число ЛИ на 90-й день от дебюта ИИ, $n$ (%) Mortality rate on Day 90 from IS onset, $n$ (%)	98 (51; 95% ДИ I CI 44–59)	177 (33; 95% ДИ I CI 29–37)	< 0,001

Примечание. \* Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]). Качественные данные представлены в виде частот и процентных долей.

Note. \*Quantitative data are presented as medians and quartiles (Me [Q1; Q3]). Qualitative data are presented as rates and percentages.

Таблица 2. Сравнительный анализ исходов при выписке из стационара после выполненной ВСТЭ у пациентов с ИИ в сочетании с COVID-19 и без неё

Table 2. Comparative analysis of outcomes at discharge after EVT in IS patients with or without COVID-19

Группа исходов Outcome group	Пациенты с COVID-19 Patients with COVID-19	Пациенты без COVID-19 Patients without COVID-19	<i>p</i>	Всего, <i>n</i> Total, <i>n</i>
Выписаны + умерли (всего), <i>n</i> Discharged + died (total), <i>n</i>	219	598	–	817
В течение 3 мес после ИИ:   During 3 months after IS:				
умерли, <i>n</i> (%) died, <i>n</i> (%)	98 (51%; 95% ДИ   CI 44–59)	177 (33%; 95% ДИ   CI 29–37)	< 0,001	275
выжили, <i>n</i> (%) survived, <i>n</i> (%)	93 (49%; 95% ДИ   CI 42–56)	360 (67%; 95% ДИ   CI 63–71)	< 0,001	
Число пропущенных значений Number of missed values	28	61		89

на момент ОНМК, доля ЛИ составила 30%, а в группе с COVID-19 – 52% ( $p < 0,001$ ). В 89 (11%) случаях ИИ были исключены из анализа в связи с тем, что при осуществлении лечебной программы ряд положений из Порядка оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ОНМК<sup>1</sup> не были выполнены в связи с проблемами логистики, дефицита кадров или коек в отделениях реанимации и интенсивной терапии. В этих случаях связь исходов в период госпитального лечения очевидно не была связана с методом лечения и сочетанием патологических процессов.

У пациентов с выполненной ВСТЭ по поводу ИИ без данных о подтвержденной COVID-19 благоприятный функциональный исход (0–2 балла по mRS) при выписке из стационара встречался чаще (35,0% против 7,3%;  $p < 0,001$ ). Исход заболевания к 90-му дню от дебюта ОНМК был установлен у 728 из 817 пациентов, исход заболевания для 89 пациентов установить не удалось. Частота ЛИ у пациентов на 90-й день от дебюта ОНМК была меньше в тех случаях, когда факт заболевания COVID-19 не был установлен – 33% против 51%.

Степень достижения удовлетворительного результата эндovasкулярной хирургии была уточнена у 784 из 817 пациентов, в 33 медицинских картах степень реканализации по шкале mTICI указана не была. Статистический анализ подтвердил значимое межгрупповое различие (табл. 1) – у пациентов, не имевших признаки COVID-19, удовлетворительный ангиографический результат был достигнут в 86% случаев против 77% у пациентов с сопутствующей COVID-19 ( $p = 0,004$ ).

Для выявления ассоциации благоприятного функционального исхода в когорте пациентов с ИИ, нуждающихся в эндovasкулярном хирургическом лечении, с включением переменных интереса и переменных для их конфаундеров в модели множественной логистической регрессии

были учтены возраст, неврологический дефицит (балл по NIHSS) при поступлении, достигнутая степень реваскуляризации и отсутствие COVID-19 (табл. 3).

## Обсуждение

Нами исследована репрезентативная для периода развёрнутой пандемии COVID-19 популяция – сплошная выборка пациентов с ИИ, получавших ВСТЭ в сосудистых центрах мегаполиса в течение 2021 г. Выявлено, что пациенты без COVID-19 в случае наличия ИИ и выполненной ВСТЭ имеют лучший прогноз благоприятного функционального исхода, более высокие шансы на хорошую степень реваскуляризации и меньшую вероятность ЛИ как в период госпитального лечения, так и в течение 3 мес.

Одной из причин данного феномена может быть влияние организационных факторов, таких как неоптимальная догоспитальная и внутригоспитальная логистика, доступность специализированной помощи. Так, во многих странах в период пандемии COVID-19 снижались обращаемость по поводу возможного инсульта и частота выполнения системного тромболизиса и/или ВСТЭ [16]. В отношении пациентов, которым необходима ВСТЭ, выявлено увеличение времени «от двери до иглы», в частности, за счёт необходимости выполнения КТ грудной клетки [17]. В изученной нами популяции также отмечена тенденция к менее частому выполнению ранней (до 6 ч от дебюта) ВСТЭ у пациентов с COVID-19 – 61% по сравнению с 67% у пациентов без COVID-19, которая, тем не менее, не достигла статистической значимости ни в однофакторном, ни в многофакторном анализе.

Другой возможной причиной может быть утяжеление неврологического дефицита за счёт интеркуррентной инфекции SARS-CoV-2. Неврологическая симптоматика при COVID-19 встречается нередко, имеются сообщения о развитии у пациентов головной боли, парестезий, нарушения восприятия запаха и вкуса, нарушений сознания, а в части случаев COVID-19 манифестировала с ОНМК [18, 19]. В изученной нами популяции наличие COVID-19 сопровождалось более тяжёлым неврологиче-

<sup>1</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15.11.2012 № 928н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения».

**Таблица 3. Коэффициенты уравнения логистической регрессии для оценки ассоциации благоприятного функционального исхода (0–2 балла по mRS) и клинически значимых переменных в исследуемой группе**

**Table 3. Coefficients of logistic regression equation to assess the association between favorable functional outcome (mRS score of 0–2) and clinically significant variables in the study group**

Показатель Parameter	Однофакторный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ Multivariate analysis		
	отношение шансов odds ratio	95% ДИ   CI	<i>p</i>	отношение шансов odds ratio	95% ДИ   CI	<i>p</i>
Возраст Age	0,96	0,95–0,98	< 0,001	0,97	0,96–0,99	< 0,001
NIHSS при поступлении NIHSS score at admission	0,87	0,84–0,89	< 0,001	0,88	0,85–0,91	< 0,001
Время от дебюта инсульта до пункции артерии более 6 ч Over 6 h from stroke onset to arterial puncture	0,78	0,56–1,08	0,13	0,74	0,50–1,10	0,14
Удовлетворительный ангиографический результат Successful recanalization	3,18	1,98–5,37	< 0,001	2,84	1,64–5,18	< 0,001
Отсутствие COVID-19 No COVID-19	6,77	4,08–12,0	< 0,001	6,82	3,81–13,2	< 0,001

ским дефицитом в острейшей фазе заболевания (NIHSS при поступлении). Важно отметить, что различие в тяжести неврологического дефицита не сопровождалось межгрупповым различием оценок по шкале ASPECTS, что позволяет утверждать, что более высокий балл по шкале NIHSS у пациентов с COVID-19 не объясняется более поздним поступлением в стационар.

Таким образом, COVID-19 представляется самостоятельным фактором, усугубляющим тяжесть течения ИИ, что подтверждается данными многофакторного анализа. В изученной популяции шансы неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 возрастали в 6,82 раза (95% ДИ 3,81–13,2) с поправкой на влияние возраста, тяжести неврологического дефицита, результата ВСТЭ и сроков её выполнения. Данное наблюдение соответствует общемировой тенденции; так, о менее благоприятных исходах у пациентов, проходивших лечение во время пандемии COVID-19, сообщается в большинстве когортных исследований [18, 20], что предположительно связывают непосредственно с тяжестью COVID-19. Преимуществом проведённого нами исследования по сравнению с сериями наблюдений, где сравнивались исходы ИИ до пандемии COVID-19 и во время неё, является учёт в анализе данных статуса инфицирования SARS-CoV-2 и тяжести ИИ. Наши результаты подтверждают предположение о самостоятельной патофизиологической роли COVID-19 и её осложнений на фоне ИИ. В связи с этим нужно под-

черкнуть, что целью организационных мероприятий в период пандемии ИИ должна быть не только оптимизация логистики, но и тщательная профилактика вторичного инфицирования пациентов с ИИ, поступивших без COVID-19.

**Ограничения.** Проведённое исследование основано на ретроспективном анализе медицинской документации, является наблюдательным и не учитывает результаты лечения пациентов, которым ВСТЭ не была выполнена вследствие крайней тяжести респираторного синдрома или полиорганной патологии, осложнявших течение COVID-19. В анализе результатов не учитывались случаи снижения доступности ВСТЭ, обусловленные организационными проблемами, т.к. фатальные исходы у данной категории пациентов были ожидаемы и с высокой вероятностью ухудшили бы статистику в общей популяции больных с инсультом.

### Выводы

Результаты данного исследования с высокой степенью достоверности демонстрируют негативное влияние COVID-19 на исходы в подгруппе пациентов, получавших внутрисосудистое лечение при остром тромбозе церебральных артерий. COVID-19, сопутствующая ИИ, значительно ухудшает прогноз для жизни и степень функционального исхода у пациентов, получающих ВСТЭ.

## Список источников / References

1. Скрыпник Д.В., Анисимов К.В., Боцина А.Ю. и др. Результаты эндоваскулярного лечения пациентов с окклюзиями крупных церебральных артерий в мегаполисе. Данные Московского инсультного регистра за 2019 г. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):9–17. Skrypnik D.V., Anisimov K.V., Botsina A.Yu. et al. Endovascular treatment results in patients with large cerebral artery occlusions in a metropolis. Moscow Stroke Registry data over 2019. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):9–17. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-9-17
2. Farooqui M., Ikram A., Suriya S. et al. Patterns of care in patients with Basilar Artery Occlusion (BAO): a population-based study. *Life (Basel)*. 2023;13(3):829. DOI: 10.3390/life13030829
3. Oliveira A.J., Viana S.M., Santos A.S. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Einstein (São Paulo)*. 2022;20:eRW6642. DOI: 10.31744/einstein\_journal/2022RW6642
4. Wu L., Wu W., Tali E.T., Yuh, W.T. Oligemia, penumbra, infarction: understanding hypoperfusion with neuroimaging. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2018;28(4):599–609. DOI: 10.1016/j.nic.2018.06.013
5. Савелло А.В., Свистов Д.В., Сорокоумов Д.А. Внутрисосудистые методы лечения ишемического инсульта: современное состояние и перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):42–49. Savello A.V., Svistov D.V., Sorokoumov D.A. Endovascular treatments for ischemic stroke: present status and prospects. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(4):42–49. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-4-42-49
6. Jolugbo P., Ariëns R.A.S. Thrombus composition and efficacy of thrombolysis and thrombectomy in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2021;52(3):1131–1142. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032810
7. Zureigat H., Alhusban M., Cobia M. Mechanical thrombectomy outcomes in COVID-19 patients with acute ischemic stroke: a narrative review. *Neurologist*. 2021;26(6):261–267. DOI: 10.1097/NRL.0000000000000360
8. Савелло А.В., Вознюк И.А., Свистов Д.В. и др. Результаты лечения ишемического инсульта с применением внутрисосудистой тромбоэмболизии в условиях региональных сосудистых центров в мегаполисе (Санкт-Петербург). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(12-2):54–63. Savello A.V., Vozniuk I.A., Svistov D.V. et al. Outcomes of endovascular thrombectomy for acute stroke in regional vascular centers of a metropolis (St.-Petersburg). *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(12-2):54–63. DOI: 10.17116/jnevro201811812254
9. Янишевский С.Н. Изменения процесса оказания помощи пациентам с инсультом в условиях эпидемии COVID-19. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(3):263–269. Yanishevskii S.N. Healthcare for stroke patients in COVID-19 pandemic. *Arterial Hypertension*. 2020;26(3):263–269. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-263-269
10. Snell J. SARS-CoV-2 infection and its association with thrombosis and ischemic stroke: a review. *Am. J. Emerg. Med.* 2021;40:188–192. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.09.072
11. Одинак М.М., Цыган Н.В., Яковлева В.А. и др. Клинические особенности, эпидемиология и патогенез поражения нервной системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2020;39(3):117–119. Odinak M.M., Tsygan N.V., Yakovleva V.A. et al. Clinical features, epidemiology and pathogenesis of nervous system damage in new coronaviral infection COVID-19. *Russian Military Medical Academy reports*. 2020;39(3):117–119.
12. Avula A., Nalleballe K., Narula N. et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav. Immun.* 2020;87:15–119. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.077
13. Beristain-Covarrubias N., Perez-Toledo M., Thomas M.R. et al. Understanding infection-induced thrombosis: lessons learned from animal models. *Front. Immunol.* 2019;10:2569. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02569
14. Morassi M., Bagatto D., Cobelli M. et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J. Neurol.* 2020;267(8):2185–2192. DOI: 10.1007/s00415-020-09885-2
15. Цыган Н.В., Трашков А.П., Рябцев А.В. и др. Особенности симптоматики и патогенеза повреждения центральной нервной системы при COVID-19 по данным клинических исследований (обзор). *Общая реаниматология*. 2021;17(3):65–77. Tsygan N.V., Trashkov A.P., Ryabtsev A.V. et al. Signs and symptoms of central nervous system involvement and their pathogenesis in COVID-19 according to the clinical data (review). *General Reanimatology*. 2021;17(3):65–77. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-65-77
16. Liu R., Zhao J., Fisher M. The global impact of COVID-19 on acute stroke care. *CNS Neurosci. Ther.* 2020;26:1103–1105. DOI: 10.1111/cns.13442
17. Fuentes B., Alonso De Leciana M., García-Madróna S. et al. Stroke acute management and outcomes during the COVID-19 outbreak. *Stroke*. 2021;52:552–562. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031769
18. Tang X., Zheng F. A review of ischemic stroke in COVID-19: currently known pathophysiological mechanisms. *Neurol. Sci.* 2022;43(1):67–79. DOI: 10.1007/s10072-021-05679-0
19. Прохорова М.В., Яковлев А.И., Вознюк И.А. и др. Воспаление и эндотелиотоксичность: патогенетические грани поражения центральной нервной системы при новой коронавирусной инфекции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022;16(3):15–24. Prokhorova M.V., Yakovlev A.I., Vozniuk I.A. et al. Inflammation and endothelial toxicity: pathogenetic aspects of central nervous system damage due to novel coronavirus disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022;16(3):15–24. DOI: 10.54101/ACEN.2022.3.2
20. Siegler J.E., Abdalkader M., Michel P., Nguyen T.N. Therapeutic trends of cerebrovascular disease during the COVID-19 pandemic and future perspectives. *J. Stroke*. 2022;24(2):179–188. DOI: 10.5853/jos.2022.00843

## Информация об авторах

*Яковлев Александр Игоревич* – невролог Регионального сосудистого центра для больных с острым нарушением мозгового кровообращения Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7648-4388>

*Вознюк Игорь Алексеевич* – д.м.н., профессор, профессор каф. неврологии, зам. главного врача клиники по неврологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

*Харитоновна Татьяна Витальевна* – к.м.н., секретарь правления ассоциации Национального общества нейрофизиологии и церебральной гемодинамики, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4021-9421>

*Савелло Александр Викторович* – д.м.н., профессор, зам. начальника кафедры нейрохирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1680-6119>

*Прохорова Мария Викторовна* – невролог отделения неврологии для больных с острым нарушением мозгового кровообращения клиники Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3412-0038>

*Коломенцев Сергей Витальевич* – к.м.н., с.н.с., начальник неврологического отделения клиники нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3756-6214>

*Цурикова Надежда Анатольевна* – к.м.н., врач-педиатр неврологического отделения Областной детской клинической больницы, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3946-430X>

**Вклад авторов:** *Яковлев А.И.* – сбор и первичный анализ полученных данных; *Вознюк И.А., Коломенцев С.В., Савелло А.В.* – общее руководство, редакция работы, *Харитоновна Т.В., Цурикова Н.А., Прохорова М.В.* – анализ и статистическая обработка полученных данных. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Information about the authors

*Alexander I. Yakovlev* – neurologist, Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint-Petersburg, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7648-4388>

*Igor A. Voznyuk* – D. Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

*Tatiana V. Kharitonova* – secretary, Board of the Association, National Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4021-9421>

*Alexander V. Savello* – D. Sci. (Med.), Professor, Deputy Head, Department of neurosurgery, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1680-6119>

*Mariia V. Prokhorova* – neurologist, Department of neurology for patients with acute cerebrovascular accident of the clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3412-0038>

*Sergey V. Kolomentsev* – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Head, Neurological department, Clinic of Nervous Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3756-6214>

*Nadezhda A. Tsurikova* – Cand. Sci. (Med.), pediatrician, Neurological department, Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3946-430X>

**Author contribution:** *Yakovlev A.I.* – collection and primary analysis of the obtained data; *Voznyuk I.A., Kolomentsev S.V., Savello A.V.* – general guidance, editing of the work; *Kharitonova T.V., Tsurikova N.A., Prokhorova M.V.* – analysis and statistical processing of the obtained data. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.



# 3,5-диметил-адамантан-1-амин восстанавливает кратковременную синаптическую пластичность посредством изменения функции транспортёров возбуждающих аминокислот у модельных мышей со спиноцеребеллярной атаксией 1 типа

О.С. Белозор<sup>1</sup>, А.А. Васильев<sup>2</sup>, А.Г. Милейко<sup>3</sup>, Л.Д. Мосина<sup>3</sup>, И.Г. Михайлов<sup>3</sup>, А.Н. Шуваев<sup>3</sup>, А.Н. Шуваев<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;

<sup>2</sup>Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия;

<sup>3</sup>Сибирский федеральный университет, Красноярск, Россия

## Аннотация

**Введение.** Мемантин – препарат для лечения деменции альцгеймерского типа, который значительно уменьшает явления нейродегенерации. Потенциально он может замедлить нейродегенеративные изменения в мозжечке и быть средством выбора в лечении спиноцеребеллярной атаксии 1 типа (СЦА1).

**Цель работы** – исследование молекулярных основ улучшения кратковременной синаптической пластичности при длительном потреблении мемантина модельными СЦА1-мышами.

**Материалы и методы.** Опыты проведены на 12-недельных мышах линии CD1. Мы создали модель астроглиоза мозжечка мыши после экспрессии мутантного атаксина 1 (ATXN1[Q85]) в глии Бергмана. Для моделирования астроцит-опосредованной нейродегенерации мозжечка данным мышам интракортикально в мозжечок вводили векторную конструкцию LVV GFAP-ATXN1[Q85]-Flag. Часть этих мышей получала мемантин в дозе 0,35 мг/кг в день, растворённой в питьевой воде, в течение 9 нед. Мышам контрольной группы вводили LVV GFAP-ATXN1[Q2]-Flag. Динамику амплитуд возбуждающих постсинаптических токов клеток Пуркинью регистрировали с помощью метода локальной фиксации потенциала. Экспрессию anti-ЕААТ1 в коре мозжечка изучали методом иммуногистохимии.

**Результаты.** Для реактивной глии коры мозжечка у СЦА1-мышей характерно снижение иммунореактивности анти-ЕААТ1, хроническое потребление мемантина восстанавливает этот показатель. У СЦА1-мышей в синапсах параллельных волокон с клетками Пуркинью время спада амплитуд возбуждающих постсинаптических токов значительно увеличено, что свидетельствует о замедлении обратного захвата глутамата и нарушении функции ЕААТ1. Повышенное продолжительное нахождение нейромедиатора в синаптической щели способствует облегчению активации mGluR1-пути передачи сигналов и восстановлению mGluR1-зависимой синаптической пластичности в клетках Пуркинью СЦА1-мышей.

**Заключение.** Замедление обратного захвата нейромедиатора при длительном потреблении мемантина оказывает положительное влияние на mGluR1-зависимую кратковременную синаптическую пластичность в клетках Пуркинью СЦА1-мышей. Восстановление синаптической пластичности у данных животных может лежать в основе частичного уменьшения атаксического синдрома.

**Ключевые слова:** кратковременная синаптическая пластичность; астроглиоз; спиноцеребеллярная атаксия 1 типа; обратный захват глутамата

**Этическое утверждение.** Все исследования выполняли с учётом принципов гуманного обращения с животными, протоколы были утверждены решением Локального этического комитета КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 80/2017 от 27.12.2017).

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность профессору лаборатории молекулярной физиологии университета Бристоля (Великобритания) Сергею Каспарову за предоставленные лентивирусные конструкции.

**Источник финансирования.** Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 23-25-00047.

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

**Адрес для корреспонденции:** 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. E-mail: shuvaevan@krasgmu.ru. Шуваев А.Н.

**Для цитирования:** Белозор О.С., Васильев А.А., Милейко А.Г., Мосина Л.Д., Михайлов И.Г., Шуваев А.Н., Шуваев А.Н. 3,5-Диметил-адамантан-1-амин восстанавливает кратковременную синаптическую пластичность посредством изменения функции транспортёров возбуждающих аминокислот у модельных мышей со спиноцереbellарной атаксией 1 типа. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(1):63–71.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.7>

Поступила 25.09.2023 / Принята в печать 01.12.2023 / Опубликовано 25.03.2024

# 3,5-Dimethyladamantan-1-amine Restores Short-term Synaptic Plasticity by Changing Function of Excitatory Amino Acid Transporters in Mouse Model of Spinocerebellar Ataxia Type 1

Olga S. Belozor<sup>1</sup>, Alex A. Vasilev<sup>2</sup>, Alexandra G. Mileiko<sup>3</sup>, Ludmila D. Mosina<sup>3</sup>,  
Ilya G. Mikhailov<sup>3</sup>, Andrey N. Shuvaev<sup>3</sup>, Anton N. Shuvaev<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;

<sup>3</sup>Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia

## Abstract

**Introduction.** Memantine is an agent that used for treatment of Alzheimer's type dementia. Memantine considerably reduces the effects of neurodegeneration, may potentially slow down the neurodegenerative changes in the cerebellum and may act as treatment of choice for spinocerebellar ataxia type 1 (SCA 1).

**Our objective** was to study molecular mechanisms of the short-term synaptic plasticity improvement associated with long-term memantine use in SCA 1 transgenic mice.

**Materials and methods.** The experiments were performed on 12-week-old CD1 mice. We created a mouse model of cerebellar astrogliosis after expression of mutant ataxin-1 (ATXN1[Q85]) in the Bergmann glia (BG). To model the astrocyte-mediated neurodegeneration in the cerebellum, the mice were injected with LVV GFAP-Flag-ATXN1[Q85] lentiviral vector (LVV) constructs intracortically. Some of the mice received 0.35 mg/kg memantine dissolved in drink water once daily for 9 weeks. The control animals were administered LVV GFAP-ATXN1[Q2]-Flag. Changes of the excitatory postsynaptic currents amplitudes from Purkinje cells (PC) were recorded by patch clamp. Expression of anti-EAAT1 in the cerebellar cortex was assessed using immunohistochemistry.

**Results.** The reactive glia of the cerebellar cortex in SCA1 mice is characterized by a decrease in the immunoreactivity of anti-EAAT1, while chronic memantine use restores this capacity. The decay time of the excitatory postsynaptic current amplitude in the parallel fiber-Purkinje cell (PF-PC) synapses of the SCA1 mice is considerably longer, which indicates the slowing of glutamate reuptake and EAAT1 dysfunction. The prolonged presence of increased neurotransmitter levels in the synaptic cleft facilitates activation of the mGluR1 signaling and restoration of mGluR1-dependent synaptic plasticity in Purkinje cells of the SCA1 mice.

**Conclusions.** The slowing of neurotransmitter reuptake associated with long-term memantine treatment improves mGluR1-dependent short-term synaptic plasticity of the Purkinje cells in the SCA1 mice. Restoration of synaptic plasticity in these animals may underlie partial reduction of ataxic syndrome.

**Keywords:** short-term synaptic plasticity; astrogliosis; spinocerebellar ataxia type 1; glutamate reuptake

**Ethics approval.** Authors confirm compliance with institutional and national standards for the use of laboratory animals in accordance with «Consensus Author Guidelines for Animal Use» (IAVES, 23 July 2010). The research protocol was approved by the Ethics Committee of Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (protocol No. 80/2017, December 27, 2017).

**Acknowledgements.** The authors express their gratitude to Sergey Kasparov, Professor of the Laboratory of Molecular Physiology at the University of Bristol (UK), for providing lentiviral designs.

**Source of funding.** The study was funded by the grant of the RSF 23-25-00047.

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

**For correspondence:** 660022, Russia, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 1. Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. E-mail: [shuvaevan@krasgmu.ru](mailto:shuvaevan@krasgmu.ru). Shuvaev A.N.

**For citation:** Belozor O.S., Vasilev A.A., Mileiko A.G., Mosina L.D., Mikhailov I.G., Shuvaev A.N., Shuvaev A.N. 3,5-Dimethyladamantan-1-amine restores short-term synaptic plasticity by changing function of excitatory amino acid transporters in mouse model of spinocerebellar ataxia type 1. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(1):63–71. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.7>

Received 25.09.2023 / Accepted 01.12.2023 / Published 25.03.2024

## Введение

Спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа (СЦА1) относится к группе полиглутаминовых патологий и возникает в результате увеличения числа нуклеотидных повторов CAG в кодирующей части гена атаксина-1 (*ATXN1*). Для СЦА1 характерна прогрессирующая мозжечковая атаксия с последующим бульбарным параличом и смертью через 10–15 лет после начала заболевания [1]. Патогенез объясняется токсическим действием продукта мутантного гена *ATXN1*, образующего агрегаты в клетках [2–4]. Исследования показали, что в различных СЦА1-моделях клетки Пуркинье (КП) мозжечка являются основными мишенями [5–7]. В этих же моделях показано нарушение краткосрочной и долгосрочной синаптической пластичности [8].

Глутамат является преобладающим возбуждающим нейромедиатором в центральной нервной системе. Концентрация глутамата в синаптической щели строго контролируется взаимодействием между его высвобождением и клиренсом. Эту функцию выполняет транспортёр возбуждающих аминокислот EAAT1, который является Na<sup>+</sup>-зависимым транспортёром глутамата, экспрессирующимся преимущественно в глиальных клетках мозжечка [9]. Астроцитарные EAAT играют важную роль в модуляции глутаматергической возбудимости, обеспечивают обратный захват глутамата из синапса и тем самым защищают нейроны [10].

Нарушение этих процессов приводит к накоплению внеклеточного глутамата, что вызывает эксайтотоксичность и повреждение нейронов [11]. Утечка глутамата из синаптической щели может активировать внесинаптические рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA). Избыточный приток Ca<sup>2+</sup> через внесинаптические NMDA-рецепторы индуцирует сигнальные каскады, которые запускают запрограммированную клеточную гибель [12].

Перспективным направлением нейропротекторной фармакотерапии различных нейродегенеративных заболеваний является использование антагонистов NMDA-рецепторов [13]. Одним из таких препаратов является 3,5-диметил-адамантан-1-амин (мемантин). Данный препарат одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США для использования в терапии болезни Альцгеймера [14, 15]. Нейропротекторное действие мемантина изучается и при других патологических процессах: ишемии, мигрени, депрессивноподобном поведении и др. [16–18]. Потенциальные эффекты мемантина при лечении СЦА1 не исследованы. Другим важным аспектом работы NMDA-рецепторов яв-

ляется их участие в формировании синаптической пластичности, лежащей в основе формирования обучения и памяти.

Описанная ранее нами модель, основанная на хронической оптогенетической активации глии Бергмана светочувствительным катионным каналом родопсином-2, продемонстрировала решающую роль нарушения механизма EAAT1 и дальнейшей эксайтотоксичности в патогенезе нейродегенерации мозжечка [6]. Нарушение кратковременной синаптической пластичности в этой модели описано нами ранее [19].

В данной работе мы использовали модель СЦА1 с избирательной экспрессией мутантного атаксина 1 для изучения кратковременной синаптической пластичности при длительном введении животным мемантина.

**Цель исследования** – изучение молекулярных основ улучшения кратковременной синаптической пластичности при длительном потреблении мемантина модельными СЦА1-мышами.

## Материалы и методы

### *Производство AVV и LVV конструкций*

Для достижения большого уровня экспрессии LVV вектор был использован GFAP-промотор [20]. Последовательности непатогенного ATXN1[Q2] (кодирующего человеческого атаксин-1 с 2 повторами глутамина) или патогенного ATXN1[Q85] (с 85 непрерывными повторами глутамина) были совмещены в рамке с последовательностью, кодирующей метку FLAG, на их 5'-концах. Затем конструкции Flag-ATXN1[Q2] и Flag-ATXN1[Q85] переносили в лентивирусный вектор pTYF под контролем усиленного промотора GFAP. Подробная процедура получения вирусного вектора была описана ранее [21]. Титры LVV-GFAP-Flag-ATXN1[Q2] LVV и LVV-GFAP-Flag-ATXN1[Q85] составляли  $7 \times 10^9$  трансдуцирующих единиц (TU) на 1 мл. LVV хранили при  $-80^\circ\text{C}$  и использовали в течение 6 мес.

### *Моделирование нейродегенерации*

Мышей дикого типа (P21) в возрасте 3 нед анестезировали зоветилом («Virbac»), 50 мг/кг внутривенно. Во время хирургических вмешательств мышей согревали с помощью подогреваемой подушки. LVV или фосфатно-солевой раствор (3 мкл) медленно вводили в кору червя мозжечка (долька VI) с помощью шприца Гамильтона на 10 мкл. Стереотаксические координаты относительно брегмы: AP:  $-2,5$  мм, ML: 0 мм, DV: 2 мм. Мышей исполь-

зовали для дальнейших экспериментов через 9 нед после инъекции, когда экспрессия трансгенного атаксина-1 была выраженной. Часть СЦА1-мышей принимала мемантин в дозе 0,35 мг/кг в день, растворённой в питьевой воде, в течение 9 нед [22].

#### *Иммуногистохимическое исследование*

Для иммуногистохимического анализа мышам транскардиально вводили 4% раствор параформальдегида в 0,1 М фосфатном буфере после внутривентрикулярной анестезии зоветилом (50 мг/кг). Мозг извлекали и фиксировали в том же растворе в течение ночи. Червь мозжечка нарезают на сагиттальные срезы толщиной 50 мкм. Срезы обрабатывали кроличьими моноклональными антителами против EAAT1 (1 : 500; «Cloud Clone Corp»), а затем визуализировали с помощью конъюгированного с Alexa Fluor 488 ослиного антикроличьего IgG (1 : 1000; «Life Technologies»). Антитела растворяли в фосфатно-солевом растворе, содержащем 2% нормальной ослиной сыворотки, 0,1% Тритон X-100 и 0,05% NaN<sub>3</sub>. Для сравнения были получены конфокальные флуоресцентные изображения срезов мозжечка из соответствующей области с помощью микроскопа «FV10i» («Olympus»). Изображения записывали в виде Z-стеков с использованием объектива ×10 и разрешения 1024 × 1024. Преобразованные в чёрно-белые микрофотографии анализировали с помощью программного обеспечения «ImageJ». Для предотвращения получения ложноположительных результатов мы использовали фильтр отсекающего анти-EAAT1-сигнала в 30% от максимальной интенсивности свечения. Для измерения EAAT1-положительной области выбирали пятна более 30 пикселей.

#### *Метод локальной фиксации потенциала*

После достижения глубокой анестезии зоветилом мышью декапитировали, мозг извлекали и быстро помещали в ледяной раствор Рингера, насыщенный 95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>. Парасагиттальные срезы (250 мкм) червя мозжечка получали с использованием вибротома «Microtome CU65» («Thermo Scientific»). Срезы нарезают в растворе Рингера (в мМ): 234 сахаразы, 26 NaHCO<sub>3</sub>, 2,5 KCl, 1,25 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 11 глюкозы, 10 MgSO<sub>4</sub> и 0,5 CaCl<sub>2</sub> при 4°C с постоянной подачей смеси 95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub> [6]. Срезы хранили во внеклеточном растворе, содержащем (в мМ): 125 NaCl, 2,5 KCl, 2 CaCl<sub>2</sub>, 1 MgCl<sub>2</sub>, 1,25 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 26 NaHCO<sub>3</sub>, 10 D-глюкозы и 0,05–0,10 пикротоксина. Этот раствор непрерывно насыщали смесью 95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub> при комнатной температуре в течение 1 ч до начала электрофизиологических экспериментов.

Для электрофизиологических записей в режиме «whole cell» мы использовали внутриклеточный раствор, содержащий (в мМ): 140 Cs-глюконат, 8 KCl, 10 HEPES, 1 MgCl<sub>2</sub>, 2 MgATP, 0,4 NaGTP, 0,2 EGTA (pH 7,3). Анализ электрофизиологических данных проводили с использованием программного обеспечения «pClamp10» («Molecular Devices»), «Patchmaster» («НЕКА») и «Clampfit 10.5» («Axon Instruments»). Напряжение мембраны КП фиксировали на уровне –70 мВ. Для записи возбуждающих постсинаптических токов (ВПСТ) при раздражении параллельных

волокон (ПВ) стимулирующий электрод помещали в молекулярный слой коры мозжечка. Оценку постоянной релаксации ВПСТ (характерное время спада τ) производили в программе «ClampFit» аппроксимацией кривой ВПСТ экспоненциальной функцией от пикового значения (A) до конца записи сигнала.

Для анализа кратковременной синаптической пластичности (синаптически вызванного подавления возбуждения – synaptically evoked suppression of excitation, SSE) напряжение мембраны КП фиксировали на –70 мВ. Запись контрольной ПВ-ВПСТ осуществляли с частотой 0,2 Гц в течение 40 с. Чтобы вызвать SSE, мы применили высокочастотную стимуляцию ПВ (15 импульсов с частотой 100 Гц) для активации mGluR-опосредованного каскада сигналов в КП. Усреднённые амплитуды ПВ-ВПСТ за 10 с нормализовали к их исходным значениям, которые представляли собой средние значения до вызывания SSE. ПВ-ВПСТ далее регистрировали в течение 100 с после стимуляции.

#### *Статистические методы и обработка данных*

Данные выражали как средние значения ± стандартная ошибка среднего с доверительным интервалом 95%. Для проведения статистического анализа мы использовали базовые статистические функции бесплатной программы с открытым исходным кодом R. Различия между отдельными группами оценивали с помощью модели ANOVA и критерия Тьюки–Крамера, который применим для корректировки значений *p*, если выборки имеют неравный размер. Различия считали значимыми при *p* < 0,05.

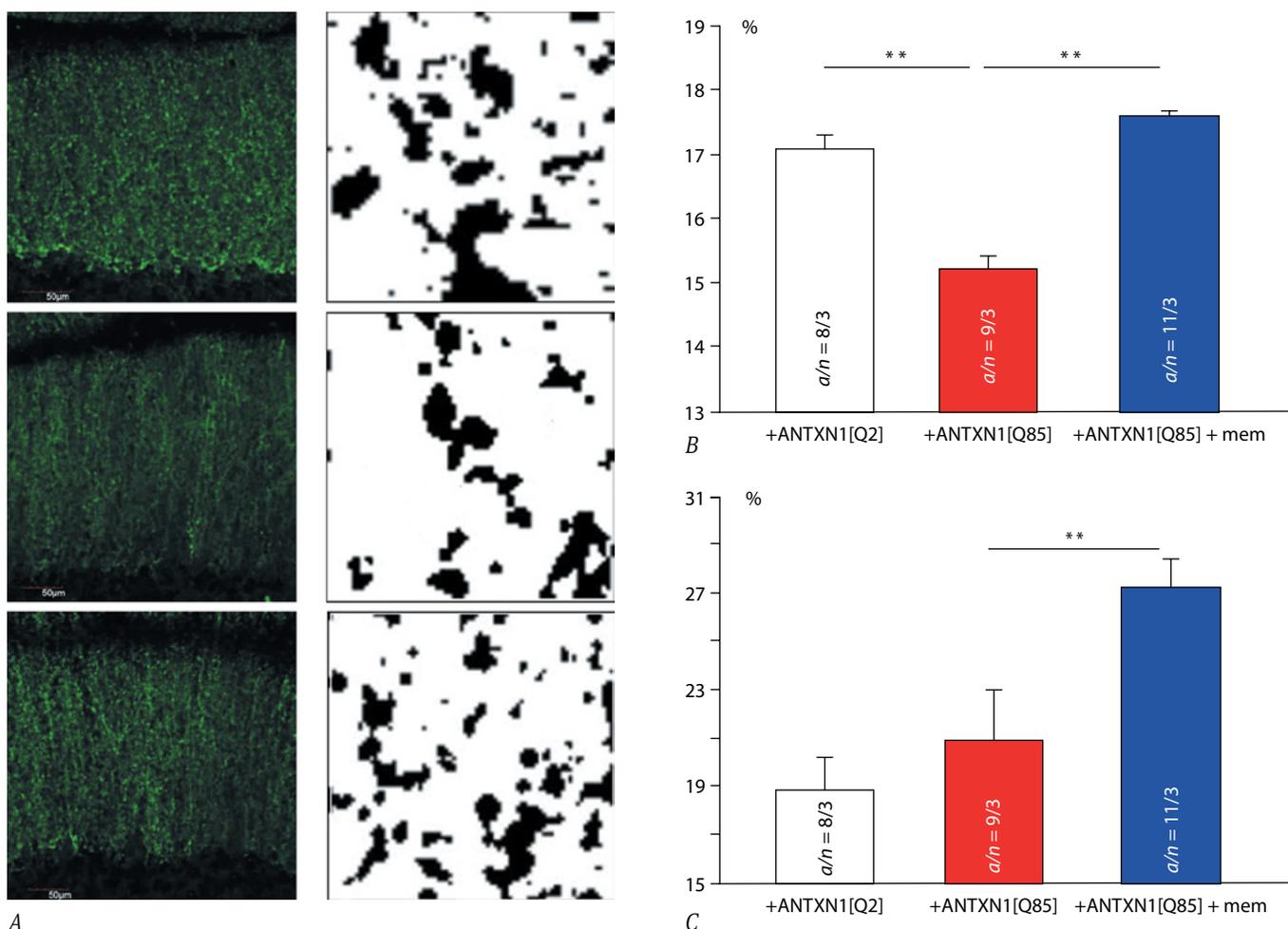
## **Результаты**

### *Длительное применение мемантина влияет на экспрессию EAAT1*

Изменения в коре мозжечка при таргетной экспрессии мутантного атаксина 1 в глии Бергмана были подробно описаны нами ранее [23]. В этой работе мы вводили мемантин (0,35 мг/кг) модельным СЦА1 мышам в течение 9 нед начиная с 21-го дня после рождения для купирования нейродегенеративного процесса.

Реактивация глии Бергмана посредством мутантного атаксина 1 существенно влияла на экспрессию EAAT1 у мышей. У мышей ATXN1[Q85] наблюдалось снижение экспрессии: площадь, занимаемая положительным анти-EAAT1-сигналом, относительно общей площади снимка составила  $15,2 \pm 0,5\%$  (исследованы 9 зон у 3 мышей – area/number (*a/n*) = 9/3 по сравнению с  $17,0 \pm 0,3\%$  (*a/n* = 8/3) у мышей, экспрессирующих ATXN1[Q2] (*p* = 0,007; рис. 1, А, В). Хроническое введение мемантина увеличивало площадь положительного сигнала анти-EAAT1 до  $17,5 \pm 0,1\%$  (*a/n* = 11/3) по сравнению с мышами, экспрессирующими ATXN1[Q85], без хронического введения мемантина (*p* = 0,002).

Более значимым показателем было увеличение количества экспрессируемых анти-EAAT1 положительных пятен у СЦА1-мышей после длительного потребления



**Рис. 1.** Экспрессия EAAT1 у животных, получавших и не получавших мемантин (mem). A – флуоресцентные микрофотографии срезов коры мозжечка, меченные анти-EAAT1 (слева) и обработанные с помощью программы «ImageJ» (справа). Мерные шкалы – 50 и 5 мкм соответственно; B – доля области, занимаемой анти-EAAT1-положительным сигналом; C – количество анти-EAAT1-положительных пятен. a/n – количество исследованных зон/животных.  $^{***}p < 0,01$ .

**Fig. 1.** EAAT1 expression in animals receiving and not receiving memantine. A – fluorescent microphotographs of the cerebellar cortex slices labeled with anti-EAAT1 (left panel). The images processed with ImageJ software (right panel). Chart scales are 50 and 5  $\mu\text{m}$  respectively. B – proportion of anti-EAAT1 positive signal area. C – total amount of anti-EAAT1 positive spots. a/n – number of examined areas/animals.  $^{***}p < 0,01$ .

мемантина –  $27,1 \pm 1,3$  относительно не принимавших мемантин мышей ATXN1[Q85] ( $21,0 \pm 2,1$ ) и ATXN1[Q2] ( $18,7 \pm 1,7$ ;  $p = 0,02$  и  $p = 0,0001$  соответственно; рис. 1, A, C). Эти данные указывают на то, что мемантин изменяет экспрессию EAAT1 через увеличение площади и количества транспортёров на мембране глии Бергмана коры мозжечка.

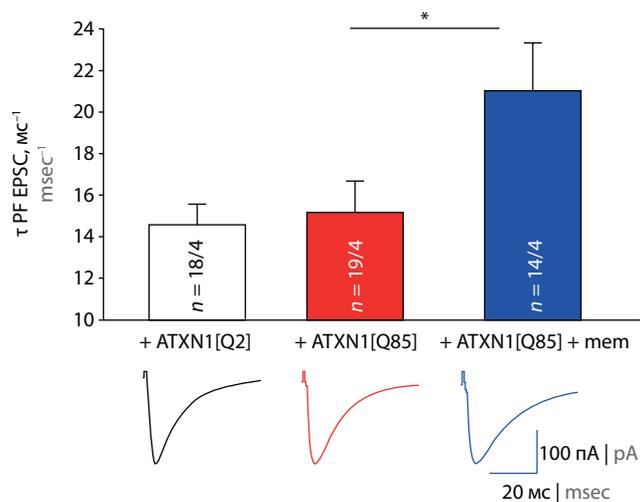
*Длительное применение мемантина влияет на синаптическую передачу в синапсах параллельных волокон с клетками Пуркинье*

Изменение экспрессии EAAT1 изменяет обратный захват глутамата из синаптической щели, что в свою очередь влияет на синаптическую передачу. Для оценки влияния длительного применения мемантина на синаптическую передачу и пластичность мы исследовали электрофизиологические свойства КП.

Постоянная времени спада ( $\tau$ ) амплитуды ПВ-ВПСТ в КП СЦА1-мышей, не принимавших мемантин, статистически не отличалась от контроля и составляла  $14,5 \pm 1,0 \text{ мс}^{-1}$  (исследованы 18 клеток у 4 мышей – cells/number (c/n) = 18/4) при экспрессии ATXN1[Q2] и  $15,1 \pm 1,5 \text{ мс}^{-1}$  при экспрессии ATXN1[Q85] (c/n = 19/4;  $p = 0,75$ ; непарный t-критерий). Длительное введение мемантина увеличивало  $\tau$  амплитуды ПВ-ВПСТ у СЦА1-мышей до  $21,0 \pm 2,3 \text{ мс}^{-1}$  (c/n = 14/4;  $p = 0,048$ ; рис. 2).

*Экспрессия мутантного атаксина 1 избирательно в глии Бергмана влияет на SSE*

Медленный спад ПВ-ВПСТ может свидетельствовать о долгом воздействии глутамата на постсинаптические рецепторы в силу его накопления из-за нарушения обратного захвата. Это может создавать предпосылки к выходу глутамата за пределы синаптической щели и активации



**Рис. 2. Мемантин (mem) увеличивает постоянную времени спада ( $\tau$ ) амплитуды ПВ-ВПСТ в КП СЦА1-мышей.** Представлена сводная диаграмма среднего времени спада ПВ-ВПСТ. Справа от графика расположены репрезентативные кривые.  $c/n$  – количество клеток/животных.  $*p < 0,05$ .  
**Fig. 2. Memantine increases the constant decay time ( $\tau$ ) of PF-EPSC amplitude in the PC of SCA1 mice.** Summary diagram of the PF-EPSCs mean constant decay time ( $\tau$ ). Representative curves are presented on the right panel.  $c/n$  is the number of cells/animals ( $*p < 0.05$ ).

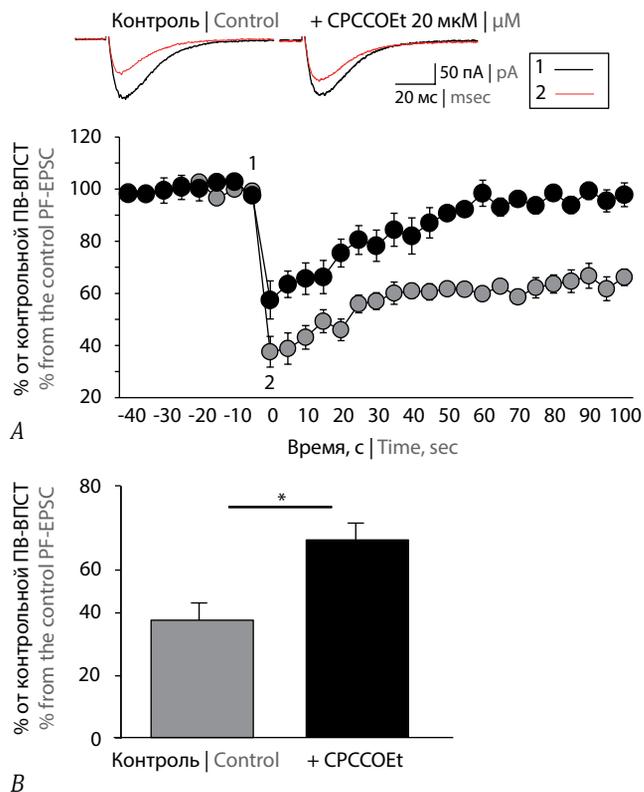
перисинаптических рецепторов, таких как mGluR1. В связи с этим мы исследовали определённый тип кратковременной синаптической пластичности, связанный с активацией mGluR1-сигнализации в КП. Тетанус-стимуляция ПВ вызывает активацию mGluR1 и связанное с ним локальное повышение содержания  $Ca^{2+}$  в КП. Это приводит к синтезу эндоканнабиноидов и ведёт к ретроградному подавлению высвобождения глутамата из пресинаптических терминалей ПВ (SSE) [24–27].

В присутствии блокатора mGluR1, 25 мкМ CPCCOEt сразу после тетанус-стимуляции амплитуда ПВ-ВПСТ увеличивалась с  $37,6 \pm 5,9$  до  $63,5 \pm 5,0\%$  ( $c/n = 7/3$ ;  $p = 0,026$ , парный t-критерий; рис. 3).

После тетанус-раздражения у мышей, экспрессирующих ATXN1[Q85], амплитуда ПВ-ВПСТ увеличивалась ( $116,1 \pm 8,9\%$  ( $n = 8/3$ )). Подавления амплитуды не наблюдалось, тогда как у мышей, экспрессирующих ATXN1[Q2], амплитуда уменьшалась после стимуляции и оставалась уменьшенной в течение всего периода записи ( $79,1 \pm 14,1\%$ ;  $n = 8/3$ ;  $p < 0,01$ ; рис. 4). Длительное введение мемантина восстановило SSE: амплитуда после стимуляции снизилась ( $44,9 \pm 8,5\%$ ;  $n = 9/3$ ;  $p < 0,001$  по сравнению с мышами, не принимавшими мемантин; динамика восстановления амплитуд была подобна тем, что наблюдалась у мышей, экспрессирующих ATXN1[Q2] (рис. 4).

## Обсуждение

Мы использовали СЦА1-модель с таргетной экспрессией LVV GFAP-ATXN1[Q85]-Flag в глии Бергмана [23] для оценки влияния мемантина на процессы, участвующие



**Рис. 3. Нарушение SSE после подавления mGluR1-зависимого пути передачи сигнала в присутствии CPCCOEt.**

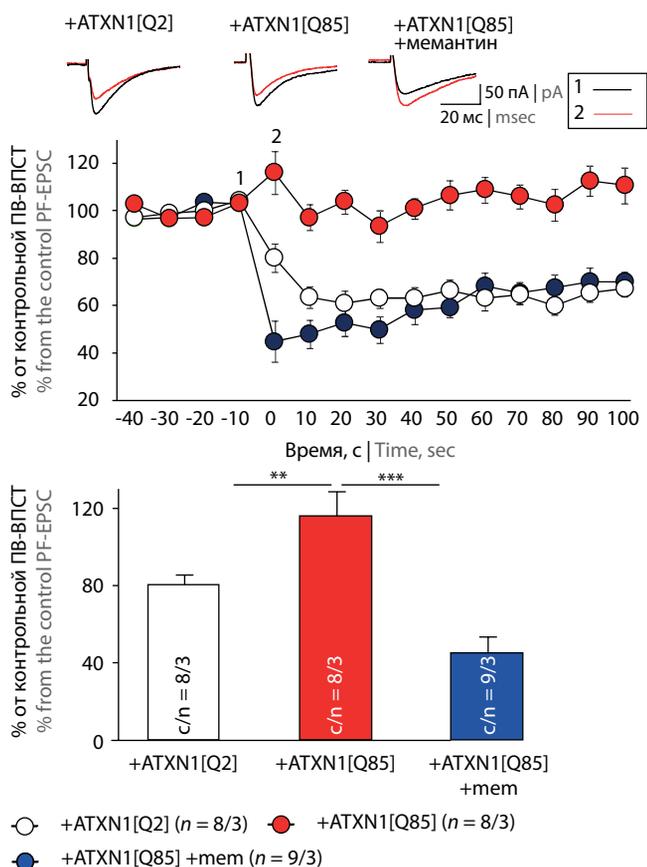
**A** – динамика амплитуд ПВ-ВПСТ после тетанус-стимуляции ПВ. Над графиком представлены репрезентативные кривые токов непосредственно до стимуляции (точка 1, время –10 с на графике) и сразу после стимуляции (точка 2, время 0 с на графике). **B** – нормированные к достимуляционному уровню амплитуды непосредственно после стимуляции (в точке 2).  $c/n$  – количество клеток/животных.  $*p < 0,05$ .

**Fig. 3. The SSE impairment after the inhibition of mGluR1-dependent signaling pathway in the presence of CPCCOEt.** **A** – changes of PF-EPSC amplitudes after tetanic PF stimulation. Representative PF-EPSC curves above the chart: recorded immediately before the stimulation (point 1, 10 sec on the time axis) and after the stimulation (point 2, 0 sec on the time axis). **B** – amplitudes normalized to the pre-stimulation level immediately after the stimulation (point 2).  $c/n$  is the number of cells/animals.  $*p < 0.05$ .

в формировании кратковременной синаптической пластичности. Мемантин применялся длительно в течение 9 нед в дозе 0,35 мг/кг в сутки.

Ранее нами показано уменьшение экспрессии и функции транспортёров возбуждающих аминокислот EAAT1 в оптогенетической модели нейродегенерации мозжечка [6]. Данные изменения связаны с нарушением обратного захвата глутамата астроцитами из синаптической щели и хорошо документированы при различных нейродегенеративных состояниях [13, 14, 16].

В нашей СЦА1-модели наблюдался схожий эффект – уменьшение экспрессии EAAT1 в коре мозжечка. Мемантин восстанавливал уровень экспрессии до контрольных значений в обеих моделях нейродегенерации ([6];



**Рис. 4. Восстановление SSE у СЦА1-мышей после длительного применения мемантина (mem).**

*A* – динамика амплитуд ВПСТ после тетанус-стимуляции ПВ. Над графиком представлены репрезентативные кривые токов непосредственно до стимуляции (точка 1, время -10 с на графике) и сразу после стимуляции (точка 2, время 0 с на графике). *B* – нормированные к достимуляционному уровню амплитуды непосредственно после стимуляции (в точке 2). *c/n* – количество клеток/животных. **\*\**p* < 0,01; \*\*\**p* < 0,001.**

**Fig. 4. SSE restoration in SCA1 mice after long-term memantine administration (mem).**

*A* – changes of PF-EPSC amplitudes after tetanic PF stimulation. Representative PF-EPSC curves above the chart: recorded immediately before the stimulation (point 1, 10 s on the time axis) and after the stimulation (point 2, 0 s on the time axis).

*B* – amplitudes normalized to the pre-stimulation level immediately after the stimulation (point 2).

*c/n* is the number of cells/animals.

**\*\**p* < 0,01; \*\*\**p* < 0,001.**

рис. 1, *A, B*). Имеются данные о том, что экспрессия белка EAAT1 активируется экзогенным глутаматом [10, 28]. S. Duan и соавт. обнаружили, что механизм этого опосредованного глутаматом увеличения функции EAAT1 обусловлен индукцией поверхностной экспрессии EAAT1 в культурах астроцитов мыши без изменения экспрессии общего белка-транспортёра [29]. Вполне вероятно, что такой механизм повышения EAAT1 обеспечивает защиту нейронов от чрезмерного количества глутамата. Мы заметили увеличение количества EAAT1-положительных пятен у животных, получавших мемантин (рис. 1, *A, C*). Это может указывать на изменение кластеризации или

транспорта этих переносчиков к мембране в зависимости от присутствия глутамата в синаптической щели. Последующие исследования важны для подтверждения этой гипотезы.

В то же время исследования показали, что введение мемантина снижает активность захвата глутамата как в лобно-теменной коре, так и в гиппокампе, не влияя на экспрессию переносчиков возбуждающих аминокислот [30].

Возможно, наблюдаемое увеличение экспрессии EAAT1 является компенсаторным механизмом и может быть объяснено ухудшением функции данного переносчика. Нарушение функции EAAT1 также подтверждает наблюдаемое нами увеличение  $\tau$  ПВ-ВПСТ у СЦА1-мышей при длительном введении мемантина (рис. 2).

Одним из проявлений изменения экспрессии генов и результатом реактивации астроглии при СЦА1 является нарушение передачи сигналов глутамата. Отмечается снижение количества mGluR1 на мембранах КП, а также симпортёров глутамата EAAT4 и транспортёра глутамата и аспартата EAAT1 в глии Бергмана [31–34]. В результате нарушается ряд электрофизиологических функций КП, что влияет на процессы двигательного обучения и синаптической пластичности [33, 34].

Наиболее исследованными видами синаптической пластичности в синапсах ПВ с клетками Пуркинье являются облегчение парных импульсов, подавление импульса после деполяризации, SSE и долговременная депрессия (LTD). Среди них mGluR-зависимыми являются SSE и LTD, однако LTD вызывается сочетанным триггером: раздражением ПВ (активацией mGluR) и деполяризацией клетки Пуркинье [35]. Тем самым исследование данного типа синаптической пластичности не позволяет точно выявить облегчение mGluR-сигналикации в клетках Пуркинье из-за обязательного второго компонента раздражителя (деполяризации мембраны). LTD не вызывается не только в присутствии блокаторов mGluR, но и в отсутствие деполяризации мембраны [36]. Поэтому была исследована SSE как процесс, всецело зависящий от активации mGluR [25]. Ранжирование усиления mGluR-сигналикации можно косвенно, но точно определить с помощью восстановления кривой ПВ-ВПСТ после тетанус-стимуляции. При длительном применении мемантина увеличение количества нейромедиатора в синаптической щели позволяет глутамату накапливаться и активировать mGluR1, что способствует восстановлению SSE (рис. 4).

Данный механизм в виде уменьшения обратного захвата глутамата из синаптической щели ПВ с клетками Пуркинье обусловлен долговременным эффектом мемантина. Это не приводит к нейродегенерации, поскольку NMDA-рецепторы остаются заблокированными мемантином. Однако увеличение содержания глутамата в синаптической щели позволяет ему достигать перисинаптических mGluR1 и индуцировать синаптическую пластичность, такую как SSE (рис. 4). Понимание этого процесса позволит назначать препараты с осознанием того, как они могут влиять на глутаматергическую систему.

Достижение баланса высвобождения и использования глутамата может стать ключом к лечению многих нейродегенеративных заболеваний. Понимание этих механизмов имеет решающее значение для планирования будущих клинических исследований.

## Заключение

При нейродегенеративных заболеваниях мозжечка, в частности СЦА1, нарушение кратковременной синап-

тической пластичности, такой как SSE, в синапсах КП связано с деградацией mGluR на шипиках дендритов. В этой работе мы показали, что мемантин уменьшает обратный захват нейромедиатора посредством модуляции работы EAAT1 и усиливает mGluR-сигнализацию внутри КП. Наши исследования дополняют картину нарушений механизмов развития синаптической пластичности в нейронах мозжечка, понимание которых является необходимым элементом стратегии терапии нейродегенеративных состояний разного генеза.

## Список источников / References

- Opal P., Ashizawa T. Spinocerebellar Ataxia Type 1. In: M.P. Adam (ed.) GeneReviews. Seattle; 1998. DOI: 10.1016/j.nbd.2021.105340
- Colleen A.S., La Spada A.R. The CAG-polyglutaminerepeat diseases: a clinical, molecular, genetic, and pathophysiologic nosology. *Handbook of Clinical Neurology*. 2018;147:143–170. DOI: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00011-7
- Paulson H.L., Shakkottai V.G., Clark H.B., Orr H.T. Polyglutamine spinocerebellar ataxias – from genes to potential treatments. *Nat. Rev. Neurosci.* 2017;18(10):613–626. DOI: 10.1038/nrn.2017.92
- Lam Y.C., Bowman A.B., Jafar-Nejad P. et al. ATAXIN-1 interacts with the repressor capicua in its native complex to cause SCA1 neuropathology. *Cell*. 2006;127(7):1335–1347. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.038
- Burright E.N., Clark H.B., Servadio A. et al. SCA1 transgenic mice: a model for neurodegeneration caused by an expanded CAG trinucleotide repeat. *Cell*. 1995;82(6):937–948. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90273-2
- Shuvaev A.N., Belozor O.S., Mozhej O., et al. Chronic optogenetic stimulation of Bergman glia leads to dysfunction of EAAT1 and Purkinje cell death, mimicking the events caused by expression of pathogenic ataxin-1. *Neurobiol. Disease*. 2021;154:105340. DOI: 10.1016/j.nbd.2021.105340
- Shuvaev A.N., Hosoi N., Sato Y., et al. Progressive impairment of cerebellar mGluR signalling and its therapeutic potential for cerebellar ataxia in spinocerebellar ataxia type 1 model mice. *J. Physiol.* 2017;595(1):141–164. DOI: 10.1111/JP272950
- Matilla A., Roberson E.D., Banfi S. et al. Mice lacking ataxin-1 display learning deficits and decreased hippocampal paired-pulse facilitation. *J. Neurosci.* 1998;18(14):5508–5516. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.18-14-05508.1998
- Schmitt A., Asan E., Püschel B., Kugler P. Cellular and regional distribution of the GLAST glutamate transporter in the rat CNS: non-radioactive in situ hybridization and comparative immunocytochemistry. *J. Neurosci.* 1997;17:1–10. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.17-01-00001.1997
- Todd A.C., Hardingham G.E. The regulation of astrocytic glutamate transporters in health and neurodegenerative diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(24):9607. DOI: 10.3390/ijms21249607
- Choi D.W. Excitotoxic cell death. *J. Neurobiol.* 1992;23(9):1261–1276. DOI: 10.1002/neu.480230915
- Hardingham G.E., Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: Implications for neurodegenerative disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010;11:682–696. DOI: 10.1038/nrn2911
- Heidrich A., Rösler M., Riederer P. Pharmakotherapie bei Alzheimer-Demenz: Therapiekognitiver Symptomeneue Studienresultate *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 1997;65(3):108–121. DOI: 10.1055/s-2007-996315
- Aljuwaiser M., Alayadhi N., Ozidu V. et al. Clinical indications of memantine in psychiatry-science or art? *Psychopharmacol. Bull.* 2023;53(1):30–38.
- Cummings C.J., Reinstein E., Sun Y. et al. Mutation of the E6-AP ubiquitin ligase reduces nuclear inclusion frequency while accelerating polyglutamine-induced pathology in SCA1 mice. *Neuron*. 1999;24(4):879–892. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)81035-1
- Pichardo-Rojas D., Pichardo-Rojas P.S., Cornejo-Bravo J.M., Serrano-Medina A. Memantine as a neuroprotective agent in ischemic stroke: preclinical and clinical analysis. *Front. Neurosci.* 2023;17:1096372. DOI: 10.3389/fnins.2023.1096372
- Podkowa K., Czarnacki K., Borończyk A. et al. The NMDA receptor antagonists memantine and ketamine as anti-migraine agents. *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 2023;396(7):1371–1398. DOI: 10.1007/s00210-023-02444-2
- Alzarea S., Abbas M., Ronan P.J. et al. The effect of an  $\alpha$ -7 nicotinic allosteric modulator PNU120596 and NMDA receptor antagonist memantine on depressive-like behavior induced by LPS in mice: the involvement of brain microglia. *Brain Sci.* 2022;12(11):1493. DOI: 10.3390/brainsci12111493
- Шуваев А.Н., Белозор О.С., Можей О.И. и др. Влияние реактивной глии Бергмана на кратковременную синаптическую пластичность в моделях мозжечковой нейродегенерации, вызванной хронической активацией ChR2 и экспрессией мутантного атаксина 1. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021;15(1):51–58. Shuvaev A.N., Belozor O.S., Mozhej O.I. et al. The effect of reactive Bergmann glia on short-term synaptic plasticity in cerebellar neurodegenerative models, caused by chronic activation of ChR2 and expression of the mutant ataxin-1. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021;15(1):51–58. DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.6
- Liu B., Paton J.F., Kasparov S. Viral vectors based on bidirectional cell-specific mammalian promoters and transcriptional amplification strategy for use in vitro and in vivo. *BMC Biotechnol.* 2008;8:49. DOI: 10.1186/1472-6750-8-49
- Hewinson J., Paton J.F., Kasparov S. Viral gene delivery: optimized protocol for production of high titer lentiviral vectors. *Methods Mol. Biol.* 2013;998:65–75. DOI: 10.1007/978-1-62703-351-0\_5
- Bachmanov A.A., Reed D.R., Beauchamp G.K., Tordoff M.G. Food intake, water intake, and drinking spout side preference of 28 mouse strains. *Behav. Genet.* 2002;32(6):435–443. DOI: 10.1023/A:1020884312053
- Shuvaev A.N., Belozor O.S., Mozhej O.I. et al. Indirect negative effect of mutant ataxin-1 on short- and long-term synaptic plasticity in mouse models of spinocerebellar ataxia type 1. *Cells*. 2022;11(14):2247. DOI: 10.3390/cells11142247
- Maejima T., Hashimoto K., Yoshida T. et al. Presynaptic inhibition caused by retrograde signal from metabotropic glutamate to cannabinoid receptors. *Neuron*. 2001;31:463–475. DOI: 10.1016/S0896-6273(01)00375-0
- Brown S.P., Brenowitz S.D., Regehr W.G. Brief presynaptic bursts evoke synapse-specific retrograde inhibition mediated by endogenous cannabinoids. *Nat. Neurosci.* 2003;6:1048–1057. DOI: 10.1038/nn1126
- Marcaggi P., Attwell D. Endocannabinoid signaling depends on the spatial pattern of synapse activation. *Nat. Neurosci.* 2005;8(6):776–781. DOI: 10.1038/nn1458
- Marcaggi P., Attwell D. Short- and long-term depression of rat cerebellar parallel fibre synaptic transmission mediated by synaptic crosstalk. *J. Physiol.* 2007;578:545–550. DOI: 10.1113/jphysiol.2006.115014
- Parkin G.M., Udawela M., Gibbons A., Dean B. Glutamate transporters, EAAT1 and EAAT2, are potentially important in the pathophysiology and treatment of schizophrenia and affective disorders. *World J. Psychiatry*. 2018;8(2):51–63. DOI: 10.5498/wjpv.8.i2.51.
- Duan S., Anderson C.M., Stein B.A., Swanson R.A. Glutamate induces rapid upregulation of astrocyte glutamate transport and cell-surface expression of GLAST. *J. Neurosci.* 1999;19:10193–10200. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-23-10193.1999
- Zimmer E.R., Torrez V.R., Kalinine E. et al. Long-term NMDAR antagonism correlates reduced astrocytic glutamate uptake with anxiety-like phenotype. *Front. Cell. Neurosci.* 2015;3:219. DOI: 10.3389/fncel.2015.00219
- Serra H.G., Byam C.E., Lande J.D. et al. Gene profiling links SCA1 pathophysiology to glutamate signaling in Purkinje cells of transgenic mice. *Hum. Mol. Genet.* 2004;13(20):2535–2543. DOI: 10.1093/hmg/ddh268

32. Notartomaso S., Zapulla C., Biagioni F. et al. Pharmacological enhancement of mGlu1 metabotropic glutamate receptors causes a prolonged symptomatic benefit in a mouse model of spinocerebellar ataxia type 1. *Mol. Brain*. 2013;6:48. DOI: 10.1186/1756-6606-6-48

33. Power E.M., Morales A., Empson R.M. Prolonged type 1 metabotropic glutamate receptor dependent synaptic signaling contributes to spinocerebellar ataxia type 1. *J. Neurosci.* 2016;36(1):4910–4916. DOI: 10.1523/jneurosci.3953-15.2016

## Информация об авторах

*Белозор Ольга Сергеевна* – ассистент каф. биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8384-5962>

*Васильев Александр Александрович* – н.с. Научного и образовательного кластера МЕДБИО БФУ им. И. Канта, Калининград, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9288-842X>

*Милейко Александра Геннадьевна* – студент биологического факультета СФУ, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0009-0003-2623-0074>

*Михайлов Илья Геннадьевич* – студент биологического факультета СФУ, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0009-0004-0022-1898>

*Мосина Людмила Дмитриевна* – студент биологического факультета СФУ, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0009-0001-2839-6161>

*Шуваев Андрей Николаевич* – к.ф.-м.н., зав. каф. медико-биологических систем и комплексов СФУ, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3887-1413>

*Шуваев Антон Николаевич* – к.м.н., руководитель НИИ молекулярной медицины и патофизиологии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0078-4733>

**Вклад авторов.** *Шуваев Антон Н.* – проект исследования, электрофизиологические эксперименты, написание текста; *Белозор О.С.* – проект исследования, электрофизиологические эксперименты; *Васильев А.А.* – генерация LVV; *Милейко А.Г., Мосина Л.Д., Михайлов И.Г.* – иммуногистохимический анализ; *Шуваев Андрей Н.* – статистический анализ данных провёл. Все авторы прочитали и одобрили финальную версию перед публикацией.

34. Cvetanovic M. Decreased expression of glutamate transporter GLAST in Bergmann glia is associated with the loss of Purkinje neurons in the spinocerebellar ataxia type 1. *Cerebellum*. 2014;14(1):8–11. DOI: 10.1007/s12311-014-0605-0

35. Tabata T., Kano M. In: Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology. N.Y.; 2009:63–86.

36. Jin Y., Kim S.J., Kim J. et al. Long-term depression of mGluR1 signaling. *Neuron*. 2007;55(2):277–287. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.06.035

## Information about the authors

*Olga S. Belozor* – assistant, Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Prof. V.F. Voynoyasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8384-5962>

*Alex A. Vasilev* – researcher, Scientific and educational cluster MEDBIO, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9288-842X>

*Alexandra G. Mileiko* – student, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0009-0003-2623-0074>

*Ilya G. Mikhailov* – student, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0009-0004-0022-1898>

*Liudmila D. Mosina* – student, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0009-0001-2839-6161>

*Andrey N. Shuvaev* – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Head, Medical and biological systems and complexes department, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3887-1413>

*Anton N. Shuvaev* – Cand. Sci. (Med.), Head, Research Institute of Molecular Medicine and Pathological Biochemistry, Prof. V.F. Voynoyasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0078-4733>

**Author contribution.** *Shuvaev Anton N.* – design of the study, conducting of electrophysiological experiments, preparing the text; *Belozor O.S.* – design of the study, conducting of electrophysiological experiments; *Vasilev A.A.* – generating the LVV; *Mileiko A.G., Mosina L.D., Mikhailov I.G.* – performed immunohistochemical analysis; *Shuvaev Andrey N.* – statistical analysis of the data. All authors have read and made final approval of the manuscript to be published.



# Нейропластичность, музыка и мозг

И.Н. Боголепова<sup>1</sup>, М.В. Кротенкова<sup>1</sup>, Р.Н. Коновалов<sup>1</sup>, П.А. Агапов<sup>1</sup>, И.Г. Малофеева<sup>1</sup>, А.Т. Бикмеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научный центр неврологии, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

## Аннотация

**Введение.** Изучение влияния музыки на мозг человека является одной из важных проблем нейронауки, т.к. позволяет расширить наше представление о нейропластичности мозга.

**Цель исследования** – изучение особенностей структурной организации мозга профессиональных музыкантов.

**Материалы и методы.** С помощью магнитно-резонансной томографии исследовали 27 мозгов (54 полушария) мужчин-музыкантов, женщин-музыкантов и людей, не имеющих отношения к музыке. Все исследуемые были в возрасте 20–30 лет, без неврологических и психических заболеваний. Измеряли объём серого вещества и толщину коры различных корковых формаций в правом и левом полушариях мозга.

**Результаты.** Установлены принципиальные изменения строения мозга профессиональных музыкантов (мужчин и женщин) в сравнении с мозгом людей, не имеющих отношения к музыке. Отмечены особенности макроскопического строения триангулярной области речедвигательной зоны Брока мозга музыкантов. Установлено увеличение объёма серого вещества мозга музыкантов и его отдельных корковых формаций, в частности, верхней височной извилины, речедвигательной зоны Брока, гиппокампа, верхней теменной долики и ряда других структур. Показано увеличение толщины коры корковых структур мозга музыкантов в сравнении с мозгом немусыкантов.

**Заключение.** Систематические занятия музыкой изменяют структурную организацию мозга, установлено значительное увеличение объёма серого вещества и толщины коры различных корковых формаций в правом и левом полушариях мозга музыкантов по сравнению с людьми контрольной группы.

**Ключевые слова:** мозг; мужчина; женщина; музыка; корковые формации

**Соблюдение этических стандартов.** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 7-4/22 от 29.08.2022).

**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:** 105064, Россия, Москва, пер. Обуха, д. 5. E-mail: bogolepovaira@gmail.com.  
Боголепова И.Н.

**Для цитирования:** Боголепова И.Н., Кротенкова М.В., Коновалов Р.Н., Агапов П.А., Малофеева И.Г., Бикмеев А.Т., Нейропластичность, музыка и мозг. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(1):72–78.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.8>

Поступила 20.05.2023 / Принята в печать 19.10.2023 / Опубликовано 25.03.2024

## Neuroplasticity, music, and human brain

Irina N. Bogolepova<sup>1</sup>, Marina V. Krotenkova<sup>1</sup>, Rodion N. Kononov<sup>1</sup>,  
Pavel A. Agapov<sup>1</sup>, Irina G. Malofeeva<sup>1</sup>, Alexander T. Bikmeev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

## Abstract

**Introduction.** Studying the influence of music on the human brain is one of the key topics in neuroscience as it allows extending our understanding of brain neuroplasticity.

**This study aimed** to investigate structural brain organization in professional musicians.

**Materials and methods.** We investigated 27 brains (i.e. 54 hemispheres) of male musicians, female musicians, male non-musicians, and female non-musicians by magnetic resonance imaging. All study participants were aged 20 to 30 years and did not have any mental or neurological disorders. Gray matter volume and cortex thickness in different cortical structures of the right and left hemispheres were measured.

**Results.** We found major changes in the brain structure in professional musicians (both male and female) vs. non-musicians. We found differences in the macroscopic structure of the triangular region in the Broca's motor speech area in musicians' brain. Increases in gray matter volume in the brain of musicians and its individual cortical structures were shown in the superior temporal region, Broca's motor speech area, hippocampus, superior parietal lobule, and other structures. We found increased thickness of cortical structures in musicians vs. non-musicians.

**Conclusions.** Practicing music regularly was shown to change structural brain organization; we found significant increases in gray matter volume and cortex thickness in various cortical structures in the right and left brain hemispheres of musicians vs. non-musicians.

**Keywords:** brain; male; female; music; cortical structures

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 7-4/22, August 29, 2022).

**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:** 105064, Russia, Moscow, Obukha per., 5. Research Center of Neurology. E-mail: bogolepovaira@gmail.com. Bogolepova I.N.

**For citation:** Bogolepova I.N., Krotenkova M.V., Konovalov R.N., Agapov P.A., Malofeeva I.G., Bikmeev A.T. Neuroplasticity, music, and human brain. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(1):72–78. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.8>

Received 20.05.2023 / Accepted 19.10.2023 / Published 25.03.2024

## Введение

Одной из важных проблем нейронауки является нейропластичность, или пластичность мозга. Под термином «нейропластичность» подразумевают способность мозга перестраиваться в функциональном и структурном смысле под влиянием внешней среды, профессиональной деятельности, а также психологического стресса [1–5].

Одним из первых учёных, использовавших в своих исследованиях термин «нейронная пластичность», был Сантьяго Рамон-и-Кахаль, однако этот термин он применил при описании нейрона как основной и фундаментальной единицы мозга. Этот термин впоследствии использовали в основном для описания процесса регенерации периферической нервной системы [6].

Применение микроэлектродов в нейрофизиологических исследованиях позволило учёным регистрировать электрические сигналы нейронов и, таким образом, уточнить взаимодействия между отдельными нейронами, составляя структурно-функциональные карты мозга. D. Hubel и T. Wiesel, исследуя в 1960-х гг. мозг животных, показали, что у молодых животных, особенно между 3-й и 8-й неделями постнатального периода, мозг отличается большой пластичностью. Эти учёные также впервые доказали, что функциональная карта мозга может изменяться – они показали изменения работы корковых структур мозга у животных с нарушениями зрения [7–9].

В последующих экспериментальных работах выявлено, что структурно-функциональные карты мозга характеризуются динамичностью [10–12].

Большой вклад в изучение нейропластичности внесли исследования мозга здорового и больного человека мето-

дами магнитно-резонансной томографии (МРТ). Впервые были показаны изменения мозга человека в результате влияния его профессиональной деятельности.

Музыка играет большую роль в эмоциональной жизни человека. Во многих современных публикациях убедительно показано влияние музыки на память, ритм и восприятие времени. Слушая музыку, человек может успокаиваться, расслабляться, или музыка побуждает его к энергичным движениям и танцам. Профессиональные занятия музыкой перестраивают жизнь человека [13, 14], однако почти нет исследований, посвящённых изучению мозга музыкантов.

**Целью** настоящего исследования стало изучение особенностей структурной организации мозга профессиональных музыкантов.

## Материалы и методы

С помощью МРТ исследовано 27 мозгов (54 полушария): 9 мужчин контрольной группы, 9 женщин контрольной группы, 5 мужчин-музыкантов и 4 женщин-музыкантов. Все участники исследования были в возрасте 20–30 лет, не страдали психическими и неврологическими заболеваниями. Все мужчины-музыканты и женщины-музыканты играют на фортепьяно с детства, имеют высшее музыкальное образование по специальности «фортепиано». В настоящее время они работают преподавателями по классу «фортепьяно», концертмейстерами или дают соль-ные концерты.

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 7-4/22 от 29.08.2022).

Измеряли общий объём серого вещества, белого вещества, ряда корковых структур, нижней лобной извилины, оперкулярной области речедвигательной зоны Брока, парагиппокампальной извилины, верхней височной извилины, височного полюса и других образований мозга, а также толщину коры нескольких областей мозга.

Исследование выполнено на ультравысокопольном магнитно-резонансном томографе «Magnetom Prisma» («Siemens») в режиме T1 MP2RAGE в сагиттальной плоскости в количестве 176 срезов с толщиной среза 1 мм и параметрами сканирования TR = 5000,0 ms, TE = 2,74 ms, T11 = 700 ms, T12 = 2500 ms, flipangle<sub>1</sub> = 4°, flipangle<sub>2</sub> = 5° и размером матрицы 256 мм. Реконструкция поверхности мозга проведена путём обработки полученных МРТ-изображений с использованием инструментария для обработки МРТ-данных CAT12, созданного на базе пакета компьютерной математики «Matlab». В соответствии со стандартной процедурой, описанной в руководстве приложения CAT12, использовали модуль «Segment». Объём серого вещества и толщину коры мозга вычисляли с использованием CAT12 в модуле «ROI Tools» на основе двух атласов: «neuromorphometrics» и «aparc\_a2009s\_thickness».

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакетов программ «Statistica v. 8» и «Rver.4.x». Достоверность различий между значениями показателей мозга музыкантов и мозга людей контрольной группы оценивали методами непараметрической статистики с использованием U-критерия Манна–Уитни. Отличия считали значимыми, если значение уровня статистической значимости удовлетворяло условию  $p < 0,05$ . Для удобства представления данных в статье приведены медианные значения величин ( $M$ ) и интерквартильный размах ( $Q_1-Q_3$ ).

## Результаты

Установлены принципиальные изменения строения мозга мужчин-музыкантов в сравнении с мозгом мужчин контрольной группы и мозга женщин-музыкантов в сравнении с мозгом женщин контрольной группы. При сравнительном анализе макроскопического строения зоны Брока левого полушария (ЛП) мозга у женщин-музыкантов установлено более сложное строение треугольной области коры мозга мозга, чем у женщин контрольной группы. В мозге женщин-музыкантов в сравнении с мозгом женщин контрольной группы отмечается наличие дополнительных бороздок, особенно в треугольной области, и слияние треугольной области с оперкулярной областью и орбитальной областью мозга за счёт наличия межужочных формаций, увеличивающих размеры как треугольной, так и оперкулярной области (рис. 1, 2).

У мужчин-музыкантов относительный объём серого вещества в процентном отношении к общему объёму мозга был больше по сравнению с относительным объёмом серого вещества мозга мужчин контрольной группы ( $p = 0,048$ ), значение медианы относительного объёма серого вещества мозга мужчин контрольной группы равняется  $36,00 \pm 4,05\%$ , а величина медианы относительного объёма серого вещества мозга мужчин-музыкантов

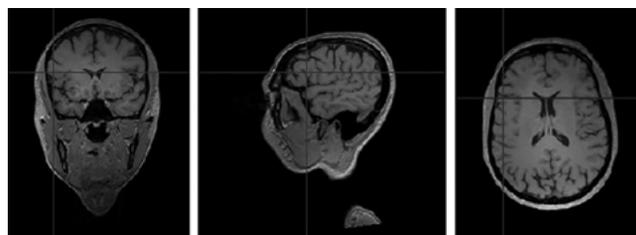
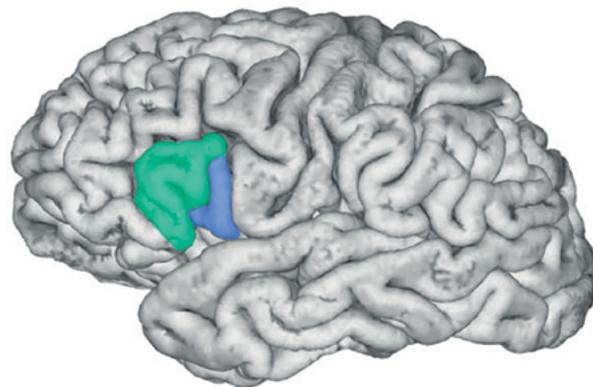


Рис. 1. Строение зоны Брока мозга женщины-музыканта, ЛП. Зелёным цветом обозначена треугольная область, синим – оперкулярная.

Fig. 1. Structure of Broca's area in the brain of a female musician, LH.

Triangular region is shown in green; opercular region is shown in blue.

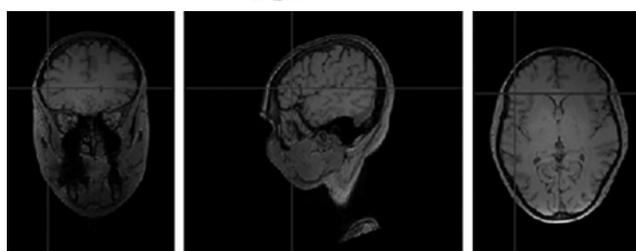
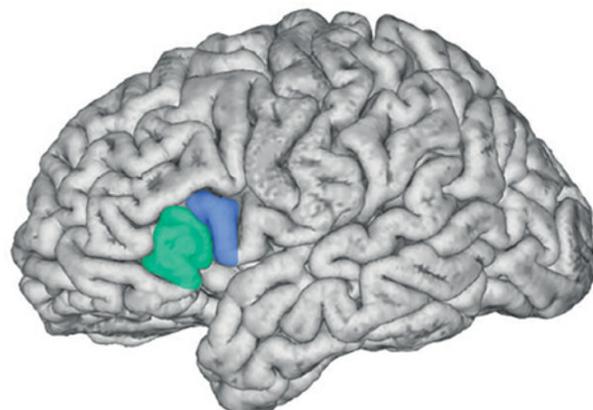


Рис. 2. Строение зоны Брока мозга женщины контрольной группы, ЛП. Зелёным цветом обозначена треугольная область, синим цветом – оперкулярная.

Fig. 2. Structure of Broca's area in the brain of a female non-musician, LH.

Triangular region is shown in green; opercular region is shown in blue.

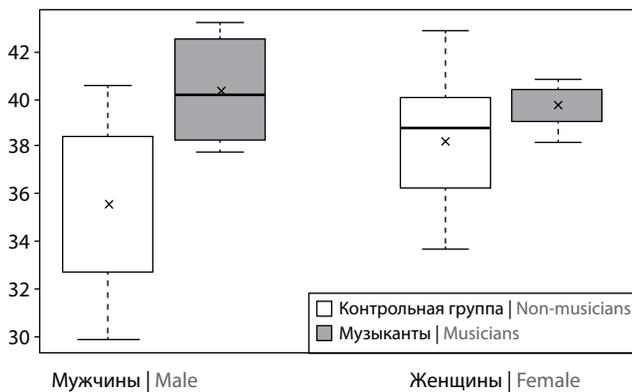


Рис. 3. Относительный объём серого вещества мозга мужчин и женщин контрольной группы и музыкантов, % общего объёма мозга.

Fig. 3. Relative volume of gray matter in male and female non-musicians and musicians, % of total brain volume.

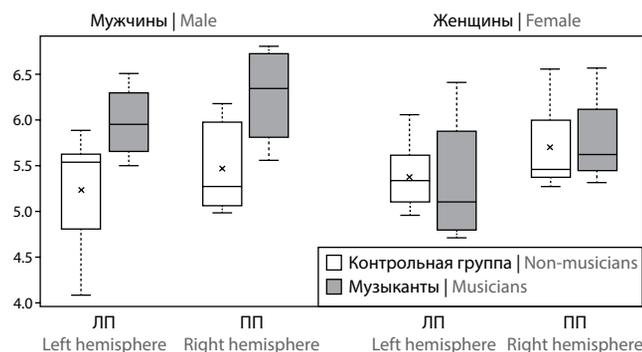


Рис. 4. Объём верхней височной извилины мозга музыкантов и людей контрольной группы, см³.

Fig. 4. Volume of superior temporal gyrus in musicians and non-musicians, cm³.

увеличивается до  $40,25 \pm 3,68\%$ . Для женщин изменения не могут быть отмечены как значимые ( $p = 0,44$ ; рис. 3).

Настоящее исследование показало, что величины объёма ряда корковых структур в мозге мужчин-музыкантов и женщин-музыкантов больше объёма тех же корковых структур мозга мужчин и женщин контрольной группы. Значение медианы объёма оперкулярной области речедвигательной зоны Брока нижней лобной извилины в правом полушарии (ПП) мозга мужчин контрольной группы равняется в среднем  $2,53 \pm 0,94$  см³, а медиана объёма аналогичной области речедвигательной зоны Брока в ПП мозга мужчин-музыкантов достигает  $2,82 \pm 0,10$  см³. В ЛП мозга мужчин-музыкантов наблюдалась такая же тенденция. Медианное значение объёма оперкулярной области речедвигательной зоны Брока в ЛП мозга мужчин контрольной группы равняется в среднем  $2,42 \pm 0,62$  см³, а в мозге мужчин-музыкантов –  $2,72 \pm 0,09$  см³.

Отмечено некоторое увеличение объёма гиппокампа в мозге музыкантов ( $p = 0,57$ ) – значение медианы объёма гиппокампа в ПП мозга мужчин контрольной группы равняется  $3,25 \pm 0,19$  см³, а в ПП мозга мужчин-музыкантов –  $3,32 \pm 0,36$  см³.

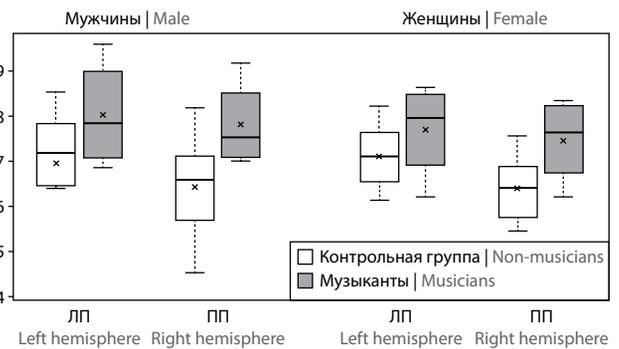


Рис. 5. Объём верхней теменной долики мозга музыкантов и людей контрольной группы, см³.

Fig. 5. The volume of the upper parietal lobule of the brain of musicians and people of the control group, cm³.

Следует подчеркнуть изменение объёма корковых структур в височной области мозга мужчин-музыкантов по сравнению с теми же структурами мозга мужчин контрольной группы (рис. 4). Значение медианы объёма верхней височной извилины в ПП мозга мужчин контрольной группы равняется  $5,27 \pm 0,88$  см³, а у мужчин-музыкантов увеличивается до  $6,34 \pm 0,72$  см³ ( $p = 0,048$ ). В ЛП также наблюдается увеличение значения медианы объёма верхней височной извилины: у мужчин контрольной группы объём равняется  $5,53 \pm 0,73$  см³, а у мужчин-музыкантов –  $5,95 \pm 0,45$  см³ ( $p = 0,110$ ). У женщин-музыкантов значение медианы объёма верхней височной извилины в ПП составляет  $5,63 \pm 0,38$  см³, у женщин контрольной группы –  $5,46 \pm 0,62$  см³ ( $p = 0,604$ ). Медианное значение объёма верхней височной извилины в ЛП составляет  $5,10 \pm 0,77$  см³ и  $5,32 \pm 0,51$  см³ соответственно ( $p = 0,604$ ).

Установлена тенденция увеличения объёма верхней теменной долики мозга музыкантов (рис. 5). У мужчин контрольной группы в ПП мозга значение медианы объёма верхней теменной долики равняется  $6,58 \pm 1,33$  см³, а у мужчин-музыкантов –  $7,58 \pm 2,20$  см³ ( $p = 0,072$ ), в ЛП значения составляли  $7,21 \pm 1,40$  и  $7,89 \pm 1,61$  см³ соответственно ( $p = 0,368$ ). У женщин в ПП значение медианы объёма верхней теменной долики равнялось  $6,40 \pm 1,19$  см³, у женщин-музыкантов –  $7,71 \pm 1,19$  см³ ( $p = 0,076$ ). В ЛП медианное значение объёма верхней теменной долики у женщин контрольной группы составляло  $7,14 \pm 1,16$  см³, у женщин-музыкантов –  $8,04 \pm 1,18$  см³ ( $p = 0,330$ ).

В настоящем исследовании установлено увеличение толщины коры ряда корковых формаций мозга музыкантов. Например, значение медианы толщины коры ангулярной извилины ЛП мозга мужчин контрольной группы равняется  $2,04 \pm 0,29$  мм, а у мужчин-музыкантов –  $2,20 \pm 0,19$  мм ( $p = 0,283$ ). В ПП наблюдается аналогичное увеличение толщины коры ангулярной извилины: у мужчин контрольной группы –  $2,13 \pm 0,23$  мм, у мужчин-музыкантов –  $2,30 \pm 0,18$  мм ( $p = 0,048$ ). У женщин-музыкантов толщина коры ангулярной извилины также больше по сравнению с женщинами контрольной группы ( $p = 0,017$  и  $p = 0,034$ ), причём у женщин отличия в обоих полушариях являются статистически значимыми, тогда как у мужчин статистически значимо только отличие в ПП.

Отмечается тенденция увеличения толщины коры верхней височной извилины (латеральной части) мозга мужчин-музыкантов – у мужчин контрольной группы значение медианы толщины коры этой корковой области равняется в ЛП  $2,42 \pm 0,30$  мм, а у мужчин-музыкантов –  $2,68 \pm 2,68$  мм ( $p = 0,109$ ); в ПП мужчин контрольной группы значение медианы толщины коры верхней височной извилины достигает  $2,38 \pm 0,22$  мм, а у мужчин-музыкантов –  $2,71 \pm 0,11$  мм ( $p = 0,073$ ). У женщин контрольной группы медиана толщины коры латеральной части верхней височной извилины составляла в ЛП  $2,55 \pm 0,33$  мм, в ПП –  $2,66 \pm 0,18$  мм, а толщина аналогичной коры у женщин-музыкантов равнялась  $2,63 \pm 0,18$  и  $2,70 \pm 0,27$  мм соответственно ( $p = 0,504$  и  $p = 0,904$ ).

В наших исследованиях также установлены изменения объема *planum temporale* у музыкантов. У мужчин-музыкантов в ЛП мозга значение медианы объема *planum temporale* равнялось  $1,84 \pm 0,19$  см<sup>3</sup>, а у мужчин контрольной группы –  $1,60 \pm 0,39$  см<sup>3</sup> ( $p = 0,214$ ), в ПП –  $1,71 \pm 0,18$  и  $1,41 \pm 0,17$  см<sup>3</sup> соответственно ( $p = 0,048$ ). У женщин-музыкантов значение медианы объема *planum temporale* в ЛП было равно  $1,62 \pm 0,39$  см<sup>3</sup>, а в ПП –  $1,57 \pm 0,20$  см<sup>3</sup>. У женщин контрольной группы медианы объема *planum temporale* имели примерно те же значения: в ЛП –  $1,45 \pm 0,12$  см<sup>3</sup> ( $p = 0,604$ ), в ПП –  $1,42 \pm 0,17$  см<sup>3</sup> ( $p = 0,199$ ).

## Обсуждение

В результате проведенного исследования показаны принципиальные отличия структурной организации мозга музыкантов и лиц контрольной группы. Установлено увеличение объема ряда корковых структур мозга у мужчин-музыкантов и женщин-музыкантов.

Наши данные согласуются с рядом экспериментальных исследований, которые убедительно показывают, что постоянная тренировка и умственная работа могут приводить к изменению структурной организации мозга людей, повышая общий объем корковых формаций [15].

Музыканты, играющие на фортепиано и достигающие больших результатов в своей профессиональной деятельности, должны много работать. Согласно теории Андреаса Эрикссона, для достижения высоких профессиональных навыков необходимо тренироваться минимум 10 000 ч. Это соответствует примерно 3 ч занятий ежедневно, приблизительно 20 ч в неделю. Эта гипотеза получила название «правило 10 000 часов» [13]. Такие интенсивные систематические занятия и постоянная практика приводят к структурным изменениям всего мозга человека и отдельных корковых структур, в частности. Ряд исследований показывают, что постоянные тренировки людей других профессий также приводят к изменению строения мозга. Об этом свидетельствуют исследования мозга таксистов в Лондоне, где было показано увеличение заднего отдела гиппокампа, который отвечает за пространственное восприятие и пространственную память. Исследователи продемонстрировали, что у водителей такси с большим профессиональным стажем работы наблюдается больший объем каудальных отделов гиппокампа [16]. Обнаружены изменения строения мозга человека при медитации, изучении иностранных языков.

Сравнительный анализ изменения различных отделов мозга музыкантов по сравнению с аналогичными отделами мозга мужчин и женщин контрольной группы убедительно показал увеличение объема верхней височной извилины.

Наши данные согласуются с данными других авторов, также наблюдавших увеличение *planum temporale*, особенно в мозге музыкантов [13, 17, 18].

Исследования некоторых учёных указывают на увеличение объема слуховой коры на 30% в мозге музыкантов по сравнению с тем же отделом коры головного мозга у людей, которые не имели отношения к музыке [19].

В литературе также отмечается, что большое влияние на перестройку мозга музыкантов (пластичность), особенно на изменения височных областей, оказывает абсолютный слух. Однако в литературе описаны знаменитые музыканты (Игорь Стравинский, Майлз Дэвис), у которых абсолютный слух отсутствовал [13].

Сравнительный анализ строения мозга музыкантов и немужиков позволил нам установить увеличение верхней теменной области, как в ПП, так и в ЛП. Возможно, это увеличение может быть связано с тем, что верхняя теменная область принимает участие в интеграции сенсорной информации и осуществляет важную роль в процессе чтения музыкального произведения с листа [20, 21].

В наших исследованиях выявлено увеличение парагиппокампальной извилины, особенно в ПП мозга музыкантов, по сравнению с контрольной группой. Это можно объяснить тем, что парагиппокампальная извилина мозга участвует в осуществлении эмоционально-речевых функций. Ряд авторов отмечает активацию и перестройку парагиппокампальной извилины мозга, особенно в ПП, при прослушивании музыки [22].

Проведённые нами исследования выявили увеличение объема речедвигательной зоны Брока как в мозге мужчин-музыкантов, так и в мозге женщин-музыкантов по сравнению с мужчинами и женщинами контрольной группы. Известно, что занятия музыкой улучшают способность человека обрабатывать звуковые сигналы, а также улучшают речевые функции [23–26]. Некоторые исследователи считают, что речедвигательная зона Брока активно участвует в прослушивании и исполнении музыкальных произведений [27]. С помощью функциональной МРТ показана активация речедвигательной зоны Брока (поля 44 и 45) во время прослушивания любого музыкального произведения, а также отмечается активация премоторной коры (поле 6), орбитальной области нижней лобной извилины (поле 47), верхней височной извилины (поля 21, 37 и 22) [28–30]. Все эти исследования подтверждают тот факт, что процесс речи и музыкальные занятия тесно связаны между собой, а также что музыка стимулирует и улучшает вербальную рабочую память [31, 32].

Большой интерес представляют полученные в наших исследованиях данные, свидетельствующие об увеличении *planum temporale* у мужчин-музыкантов и женщин-

музыкантов по сравнению с лицами контрольной группы. Нами было показано увеличение *planum temporale*, особенно в ЛП мозга.

В результате настоящего исследования становится очевидным, что систематические занятия музыкой изменяют структурно-функциональную организацию мозга. Проводимые исследования говорят о том, что музыка, вызывающая большие пластические изменения в когнитивных функциях человека, может и должна быть использована в лечении ряда неврологических и психиатрических заболеваний. Лечение музыкой может быть

эффективно при реабилитации после инсульта, при нарушениях двигательной активности, тревожных расстройствах и других заболеваниях [33–36].

## Заключение

Исследование структурной организации мозга музыкантов убедительно показало наличие значительных пластических изменений большого числа корковых формаций мозга, которые в целом способствуют развитию музыкальных способностей человека, а также речи и когнитивных функций человека.

## Список источников / References

- Fuchs E., Flügge G. Adult neuroplasticity: more than 40 years of research. *Neural. Plast.* 2014;2014:541870. DOI: 10.1155/2014/541870
- Davidson R.J., McEwen B.S. Social influences on neuroplasticity: stress and interventions to promote well-being. *Nat. Neurosci.* 2012;15(5):689–695. DOI: 10.1038/nn.3093
- Park D.C., Huang C.M. Culture wires the brain: a cognitive neuroscience perspective. *Perspect. Psychol. Sci.* 2010;5(4):391–400. DOI: 10.1177/1745691610374591
- Shaffer J. Neuroplasticity and clinical practice: building brain power for health. *Front. Psychol.* 2016;7:1118. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.01118
- McEwen B.S. Redefining neuroendocrinology: Epigenetics of brain-body communication over the life course. *Front. Neuroendocrinol.* 2018;49:8–30. DOI: 10.1016/j.yfrne.2017.11.001
- Mateos-Aparicio P., Rodríguez-Moreno A. The impact of studying brain plasticity. *Front. Cell Neurosci.* 2019;13:66. DOI: 10.3389/fncel.2019.00066
- Hubel D.H., Wiesel T.N. Brain mechanisms of vision. *Sci. Am.* 1979;241(3):150–162. DOI: 10.1038/scientificamerican0979-150
- Hubel D.H., Wiesel T.N. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J. Physiol.* 1962;160(1):106–154. DOI: 10.1113/jphysiol.1962.sp006837
- Hubel D.H., Wiesel T.N. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *J. Physiol.* 1959;148(3):574–591. DOI: 10.1113/jphysiol.1959.sp006308
- Merzenich M.M., Jenkins W.M. Reorganization of cortical representations of the hand following alterations of skin inputs induced by nerve injury, skin island transfers, and experience. *J. Hand Ther.* 1993;6(2):89–104. DOI: 10.1016/s0894-1130(12)80290-0
- Иглмен Д. Живой мозг. Удивительные факты о нейропластичности и возможностях мозга. М.; 2022. 336 с. Eagleman D. A living brain. Amazing facts about neuroplasticity and brain capabilities. Moscow; 2022. 336 p.
- Giroux P., Sirigu A., Schneider F., DuBernard J.M. Cortical reorganization in motor cortex after graft of both hands. *Nat. Neurosci.* 2001;4(7):691–692. DOI: 10.1038/89472
- Бреан А., Скейе Г.У. Музыка и мозг: как музыка влияет на эмоции, здоровье и интеллект. 2021. М.; 2023. 316 с. Brian A., Skeye G.U. Music and the brain: how music affects emotions, health and intelligence. 2021. Moscow; 2023. 316 p.
- Balbag M.A., Pedersen N.L., Gatz M. Playing a musical instrument as a protective factor against dementia and cognitive impairment: a population-based twin study. *Int. J. Alzheimers Dis.* 2014;2014:836748. DOI: 10.1155/2014/836748
- Schwartz J.M., Begley S. The mind and the brain: neuroplasticity and the power of mental force. N.Y.; 2002. 420 p.
- Maguire E.A., Gadian D.G., Johnsrude I.S. et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000;97(8):4398–4403. DOI: 10.1073/pnas.070039597
- Gaser C., Schlaug G. Gray matter differences between musicians and non-musicians. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003;999:514–517. DOI: 10.1196/annals.1284.062
- Avanzini G. The neurosciences and music. N.Y.; 2003. 548 p.
- Schneider P., Scherg M., Dosch H.G. et al. Morphology of Heschl's gyrus reflects enhanced activation in the auditory cortex of musicians. *Nat. Neurosci.* 2002;5(7):688–694. DOI: 10.1038/nn871
- Панюшева Т.Д. Музыкальный мозг: обзор отечественных и зарубежных исследований. Асимметрия. 2008;2(2):41–54. Panyusheva T.D. Musical brain: a review of domestic and foreign studies. *Asymmetry.* 2008;2(2):41–54.
- Павлов А.Е. Музыкальная деятельность и её мозговая организация. Вестник Московского Университета. Серия 14. Психология. 2007;(4):92–98. Pavlov A.E. Musical activity and its brain organization. *Bulletin of the Moscow University. Series 14. Psychology.* 2007;(4):92–98.
- Уэйнбергер Н. Музыка и мозг. В мире науки. 2005;Февраль:71–77. Weinberger N. Music and the brain. *World of Science.* 2005;February:71–77.
- Corrigall K.A., Trainor L.J. Enculturation to musical pitch structure in young children: evidence from behavioral and electrophysiological methods. *Dev. Sci.* 2014;17(1):142–158. DOI: 10.1111/desc.12100
- Deguchi C., Boureau M., Sarlo M. et al. Sentence pitch change detection in the native and unfamiliar language in musicians and non-musicians: behavioral, electrophysiological and psychoacoustic study. *Brain Res.* 2012;1455:75–89. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.03.034
- Thompson W.F., Schellenberg E.G., Husain G. Decoding speech prosody: do music lessons help? *Emotion.* 2004;4(1):46–64. DOI: 10.1037/1528-3542.4.1.46
- Tierney A., Kraus N. Music training for the development of reading skills. *Prog. Brain Res.* 2013;207:209–241. DOI: 10.1016/B978-0-444-63327-9.00008-4
- Fennell A.M., Bugos J.A., Payne B.R., Schotter E.R. Music is similar to language in terms of working memory interference. *Psychon. Bull. Rev.* 2021;28(2):512–525. DOI: 10.3758/s13423-020-01833-5
- Koelsch S., Fritz T., Schulze K. et al. Adults and children processing music: an fMRI study. *Neuroimage.* 2005;25(4):1068–1076. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.12.050
- Tillmann B., Bharucha J.J., Bigand E. Implicit learning of tonality: a self-organizing approach. *Psychol. Rev.* 2000;107(4):885–913. DOI: 10.1037/0033-295x.107.4.885
- Tillmann B., Janata P., Bharucha J.J. Activation of the inferior frontal cortex in musical priming. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 2003;16(2):145–161. DOI: 10.1016/s0926-6410(02)00245-8
- Глозман Ш.М., Павлов А.Е. Влияние занятий музыкой на развитие пространственных и кинетических функций у детей младшего школьного возраста. Психологическая наука и образование. 2007;12(3):36–46. lozman Sh.M., Pavlov A.E. The influence of music lessons on the development of spatial and kinetic functions in children of primary school age. *Psychological Science and Education.* 2007;12(3):36–46.
- Сеунг С. Коннектом. Как мозг делает нас тем, что мы есть. М.; 2018. 442 с. Seung S. Connectome. How the brain makes us what we are. Moscow; 2018. 442 p.
- Särkämö T., Tervaniemi M., Laitinen S. et al. Music listening enhances cognitive recovery and mood after middle cerebral artery stroke. *Brain.* 2008;131(Pt 3):866–876. DOI: 10.1093/brain/awn013
- Schlaug G., Norton A., Marchina S. et al. From singing to speaking: facilitating recovery from nonfluent aphasia. *Future Neurol.* 2010;5(5):657–665. DOI: 10.2217/fnl.10.44
- Sihvonen A.J., Särkämö T., Leo V. et al. Music-based interventions in neurological rehabilitation. *Lancet Neurol.* 2017;16(8):648–660. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30168-0
- Tong Y., Forreider B., Sun X. et al. Music-supported therapy (MST) in improving post-stroke patients' upper-limb motor function: a randomised controlled pilot study. *Neurol. Res.* 2015;37(5):434–440. DOI: 10.1179/1743132815Y.0000000034

## Информация об авторах

*Боголепова Ирина Николаевна* – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. лаб. цитоархитектоники и эволюции мозга Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8013-2748>

*Кротенкова Марина Викторовна* – д.м.н., рук. отд. лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

*Коновалов Родион Николаевич* – к.м.н., с.н.с. отд. лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>

*Агапов Павел Алексеевич* – к.б.н., с.н.с. лаб. цитоархитектоники и эволюции мозга Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9947-7057>

*Малофеева Ирина Григорьевна* – м.н.с. лаб. цитоархитектоники и эволюции мозга Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-5633-8061>

*Бикмеев Александр Тимурзянович* – к.ф.-м.н., зав. лаб. математического моделирования Института фундаментальной медицины Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3352-5255>

**Вклад авторов:** *Боголепова И.Н., Кротенкова М.В.* – создание концепции исследования, руководство научно-исследовательской работой; *Коновалов Р.Н.* – разработка методологии; *Агапов П.А.* – проведение исследования, анализ данных; *Малофеева И.Г.* – проведение исследования; *Бикмеев А.Т.* – анализ данных. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Information about the authors

*Irina N. Bogolepova* – D. Sci. (Med.), Professor, Full Member of RAS, Head, Laboratory of cytoarchitectonics and brain evolution, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8013-2748>

*Marina V. Krotenkova* – D. Sci. (Med.), Head, Department of radiation diagnostics, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

*Rodion N. Kononov* – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Department of radiation diagnostics, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>

*Pavel A. Agapov* – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of cytoarchitectonics and brain evolution, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9947-7057>

*Irina G. Malofeeva* – junior researcher, Laboratory of cytoarchitectonics and brain evolution, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0006-5633-8061>

*Alexander T. Bikmeev* – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Head, Laboratory of mathematical modeling, Institute of Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3352-5255>

**Authors contribution:** *Bogolepova I.N., Krotenkova M.V.* – creation of a research concept, management of research work; *Kononov R.N.* – development of methodology; *Agapov P.A.* – conducting research, data analysis; *Malofeeva I.G.* – researching; *Bikmeev A.T.* – data analysis. All authors made a final approval of the version to be published.



# Варианты хирургического лечения дегенеративных стенозов пояснично-крестцового отдела позвоночника

А.Р. Юсупова, А.О. Гуца, С.О. Арестов, Д.В. Петросян, Р.А. Картавых, А.С. Симонян, А.А. Киселев

Научный центр неврологии, Москва, Россия

## Аннотация

Стеноз позвоночного канала дегенеративной природы является самой распространённой нозологией среди дегенеративно-дистрофических поражений позвоночника. Клиническая картина стеноза, которая может включать аксиальный болевой синдром и боль в ногах, синдром перемежающейся хромоты, слабость и нарушение чувствительности в ногах, нарушение тазовых функций, существенно снижает качество жизни пациентов и приводит к потере ими трудоспособности и возможности вести активный образ жизни.

Дегенеративный стеноз позвоночника – это в основном болезнь пожилых людей. В терапевтическом и неврологическом сообществах сложился стереотип о чрезмерной травматичности и инвазивности хирургических вмешательств на позвоночнике и, следовательно, о противопоказаниях и ограничениях использования опций хирургического лечения у пациентов пожилого возраста. Однако в настоящее время хирурги всё чаще отдают предпочтение малоинвазивным вмешательствам, имеющим высокую эффективность и безопасность и характеризующимся низкими рисками осложнений.

Целью данной работы является обзор современных методов лечения дегенеративных стенозов пояснично-крестцового отдела позвоночника с акцентом на хирургических вариантах лечения данной патологии.

**Ключевые слова:** дегенеративный стеноз позвоночного канала; способы декомпрессии позвоночного канала; эндоскопическая декомпрессия

**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 ш., д. 80. E-mail: dr.yusupova.adilya@gmail.com. Юсупова А.Р.

**Для цитирования:** Юсупова А.Р., Гуца А.О., Арестов С.О., Петросян Д.В., Картавых Р.А., Симонян А.С., Киселев А.А. Варианты хирургического лечения дегенеративных стенозов пояснично-крестцового отдела позвоночника. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(1):79–87.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.9>

Поступила 17.11.2022 / Принята в печать 19.12.2022 / Опубликовано 25.03.2024

## Surgical Treatment Options for Degenerative Lumbosacral Spinal Stenosis

Adilya R. Yusupova, Artem O. Gushcha, Sergey O. Arestov, David V. Petrosyan,  
Roman A. Kartavykh, Armen S. Simonyan, Andrey A. Kiselev

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

## Abstract

Degenerative spinal stenosis is the most common type of degenerative and dystrophic spine disease. The clinical picture of stenosis, which may include axial pain syndrome, leg pain, intermittent claudication syndrome, weakness and loss of sensitivity in the legs, and impaired pelvic functions, can significantly worsen patients' quality of life and reduce their ability to work and lead an active lifestyle.

Degenerative spinal stenosis mostly affects the elderly. Therapeutic and neurological communities have stereotypes about spine surgery being too traumatic and invasive, and, therefore, they believe that their use should be contraindicated to and limited in elderly patients. However, surgeons are increasingly giving preference to minimally invasive interventions with high efficacy and safety together with a low risk of complications.

We aimed at reviewing current treatment methods for degenerative lumbosacral spinal stenosis with an emphasis on surgical treatment methods.

**Keywords:** degenerative spinal canal stenosis; spinal canal decompression methods; endoscopic decompression

**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:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: dr.yusupova.adilya@gmail.com. Yusupova A.R.

**For citation:** Yusupova A.R., Gushcha A.O., Arestov S.O., Petrosyan D.V., Kartavykh R.A., Simonyan A.S., Kiselev A.A. Surgical treatment options for degenerative lumbosacral spinal stenosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(1):79–87. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.9>

Received 17.11.2022 / Accepted 19.12.2022 / Published 25.03.2024

## Введение

Стеноз позвоночного канала (ПК) определяют как диффузное или ограниченное патологическое сужение ПК, вызывающее компрессию сосудисто-нервных образований: спинного мозга, спинномозговых корешков, ганглиев, артериальных и венозных сосудов [1–3]. В основе этого понятия лежит многофакторный патологический механизм сдавления интраканальных сосудисто-нервных образований. Клиническая картина стеноза поясничного отдела позвоночника впервые была описана Н. Verbiest в 1954 г. [4, 5]. D. Onel и соавт. определили стеноз как любую форму сужения либо центрального отдела ПК, либо межпозвоночного отверстия [6]. Классификации стенозов подробно описаны Л.Э. Антипо [2]. По этиологии стенозы ПК бывают первичными (врождёнными, или конгенитальными), вторичными (приобретёнными) и комбинированными. Врождённые стенозы ПК формируются в результате врождённых аномалий или нарушений постнатального развития. Причинами приобретённых стенозов ПК служат дегенеративные, инфекционные, травматические факторы и послеоперационные изменения.

Дегенеративно-дистрофические процессы в позвоночнике необратимы и у человека начинаются примерно по достижении 20-летнего возраста. Субстратом является дегенеративный каскад William Kirkaldy-Willis, в котором выделены три стадии: дисфункциональная, стадия сегментарной нестабильности и стадия рестаблизации [7].

Распространённость клинических проявлений дегенеративных стенозов позвоночника в популяции составляет 11%, в амбулаторном звене – 25% [8]. Потребность в хирургической помощи при дегенеративном стенозе составляет 50 операций на 100 тыс. населения<sup>1</sup>, что составляет 20% пациентов, обращающихся за медицинской помощью по поводу стеноза позвоночника. В первую очередь, в предупреждении развития любого заболевания важны профилактические меры, что справедливо и для дегенеративных стенозов ПК. Однако в случае стенозов речь идёт не о профилактике как таковой,

<sup>1</sup> Отчёт главного внештатного специалиста-нейрохирурга МЗ РФ В.В. Крылова о проделанной работе за 2020 год.  
URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/056/647/original/Отчет\\_за\\_2020\\_год\\_Крылов.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/056/647/original/Отчет_за_2020_год_Крылов.pdf)

а скорее о замедлении естественных дегенеративно-дистрофических процессов и сохранении максимально возможной функциональности позвоночника, паравертебральных мышц и нервных структур – спинного мозга и корешков. Далее (при появлении симптоматики спинального стеноза) следует этап консервативного и восстановительно-реабилитационного лечения [9]. И только в случае неэффективности данных мер прибегают к кардинальному решению проблемы путём хирургического вмешательства.

## Клиническая картина

Нейрогенная (каудогенная) перемежающаяся хромота является наиболее характерным синдромом стеноза ПК и характеризуется:

- болью в спине, возникающей при ходьбе и иррадиирующей в ноги;
- болью, парестезиями в ногах, связанных с положением позвоночника. Усиление симптоматики происходит при разгибании, ходьбе (особенно вниз по лестнице), длительном стоянии, т.е. положениях тела, при которых ПК ещё больше сужается;
- боль уменьшается или исчезает в положении сидя, при сгибании или в положении на корточках. Боль отсутствует при ходьбе вверх по лестнице, езде на велосипеде;
- сгибание или вставание не усиливает симптомы, в отличие от дискогенной боли;
- боль усиливается в положении лёжа;
- неврологические симптомы (слабость мышц, выпадение или снижение рефлексов, чувствительные расстройства) взаимосвязаны с нагрузкой;
- симптом Ласега чаще отрицательный.

Нейрогенную хромоту следует отличать от истинной (сосудистой) перемежающейся хромоты, связанной с окклюзионной болезнью.

Среди других жалоб пациентов со стенозом ПК необходимо отметить расстройства функции тазовых органов: разной степени выраженности нарушения мочеиспускания, импотенцию.

При неврологическом осмотре отмечаются минимальные отклонения или отсутствие расстройств [10].

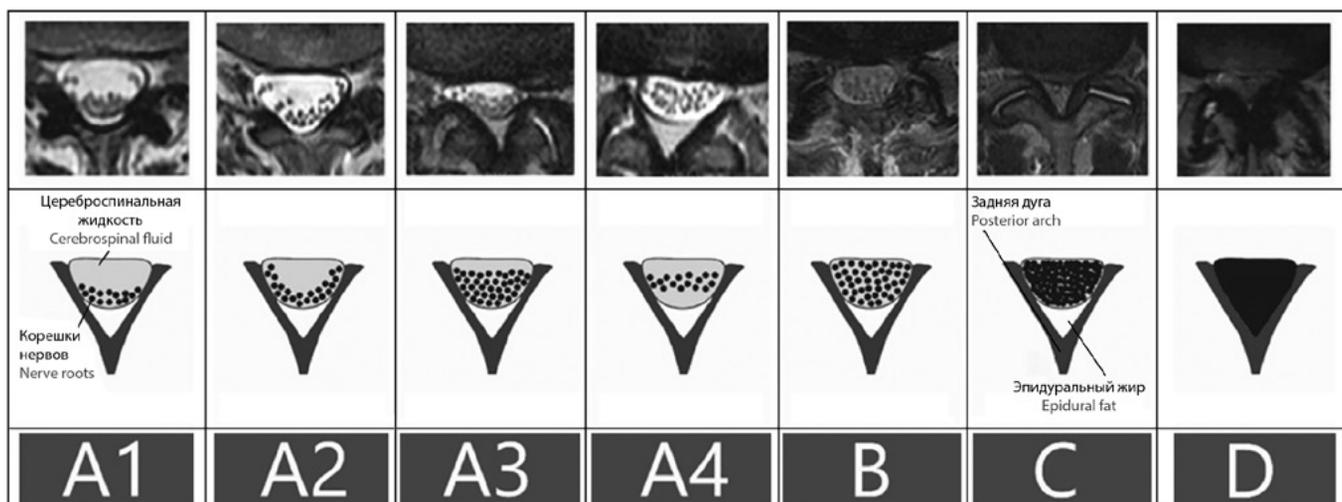


Рис. 1. Классификация стенозов по C. Schizas [11].  
 Fig. 1. Visual grading of stenosis according to C. Schizas [11].

Методом выбора для диагностики дегенеративного стеноза позвоночника является магнитно-резонансная томография (МРТ). На рис. 1 представлена рентгенологическая классификация стенозов по C. Schizas [11]. Одной из проблем визуализации является наличие существенных стенотических изменений на компьютерной томограмме и МРТ в популяции здоровых людей, не предъявляющих жалоб [12]. Следовательно, значимость любого визуального исследования при стенозе ПК определяется клинической картиной.

## Методы лечения

### Консервативная терапия

Согласно клиническим рекомендациям консервативная терапия стенозов включает медикаментозное лечение и немедикаментозные методы [9, 13]. Медикаментозное лечение предполагает назначение препаратов из групп нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), опиоидных анальгетиков, миорелаксантов, антидепрессантов, антиконвульсантов [1, 9, 14–17]. Цель консервативного лечения – снижение интенсивности хронической боли в спине. Преимущество в анальгетическом действии одного НПВС перед другим не доказано. Длительное применение НПВС сопряжено с повышением риска развития побочных эффектов, прежде всего со стороны желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой систем. В связи с этим НПВС должны назначаться на короткий срок – 5–10 дней (согласно Европейским рекомендациям лечения хронической неспецифической боли в нижней части спины максимальная продолжительность приёма НПВС не должна быть дольше 3 мес) [13].

При отсутствии эффекта от НПВС или при наличии противопоказаний к их использованию для уменьшения выраженности боли рекомендовано применение слабых опиоидов.

Наиболее частые побочные эффекты включают лекарственную зависимость, запор, головокружение, повышен-

ное потоотделение, снижение потенции [9]. Применение сильных опиоидов ограничено применением трансдермальных терапевтических систем с постепенным пролонгированным высвобождением препарата. При лёгкой выраженности хронической боли в спине с целью снижения интенсивности боли как альтернатива НПВС могут применяться миорелаксанты, при высокой интенсивности боли – сочетание миорелаксанта с НПВС или другими анальгетиками. Также в лечении хронической боли в спине целесообразно применение препаратов, направленных на устранение нейропатического компонента боли (антидепрессантов и антиконвульсантов).

Роль психологических факторов возрастает с увеличением длительности хронической боли в спине. Основанием для применения когнитивно-поведенческой терапии при хронических болевых синдромах является современная концепция, согласно которой боль и инвалидизация вызваны не только патологией, обусловленной анатомическими или соматическими факторами, но и факторами психологическими. Включение когнитивно-поведенческой терапии в состав мультидисциплинарного подхода значительно увеличивает эффективность лечения и уменьшает количество дней нетрудоспособности по сравнению с обычной медицинской помощью (уровень доказательности А) [18].

Несмотря на минимальные риски консервативной терапии и кажущуюся сравнимость её эффективности с хирургическим лечением, консервативное лечение направлено на симптоматическое решение проблемы стеноза, анатомически же компрессия нервно-сосудистых структур остаётся и может быть полностью устранена лишь в ходе проведения декомпрессивной операции на дегенеративно изменённом сегменте ПК.

Выводы, данные в обзоре 2016 г., посвящённом поиску оптимальных методов консервативного и хирургического лечения стенозов ПК, не отвечают на вопрос, какое лечение более эффективно и, в итоге авторы заключают,

что никаких новых рекомендаций относительно лечения стенозов ПК не может быть дано. Однако упоминается, что риск возникновения осложнений при консервативном лечении нулевой, а при хирургическом – варьирует от 10 до 24%. Никаких других различий между консервативным и хирургическим лечением не выявлено. Авторы делают акцент на необходимости предоставления полной информации относительно разных методов лечения пациентам, в том числе об отсутствии осложнений после консервативного лечения. Одной из проблем является отсутствие стандартизированного протокола консервативного лечения. И вроде бы, несмотря на наличие клинических рекомендаций как международного, так и национального уровней, в клинической практике следование протоколу лечения – явление редкое. Это может свидетельствовать как о персонализированном подходе к каждому клиническому случаю (хотя в рекомендациях обычно указаны альтернативные варианты лечения при наличии противопоказаний к той или иной группе препаратов), так и о неадекватной коммуникации между хирургами и специалистами, назначающими консервативную терапию. Так или иначе, отсутствие стандартизации не позволяет грамотно оценить и в дальнейшем сравни-

вать результаты лечения различными методами в рамках доказательной медицины. В обзоре говорится об изначально неправильных концепциях сравнения методов – более показательно и результативно было бы сравнивать один из методов хирургического лечения с конкретной программой физических упражнений или определённым протоколом медикаментозной терапии [19]. О проблеме отсутствия чётких протоколов нехирургического лечения и низкокачественной методологии исследований, сравнивающих консервативное и хирургическое лечение, говорят и другие авторы [20, 21].

**Хирургическое лечение**

В настоящее время операций по поводу стеноза поясничного отдела позвоночника проводится всё больше. Это связано с тем, что средняя продолжительность жизни увеличивается, а частота встречаемости болей в спине с возрастом повышается. Возрастающая потребность в хирургическом лечении болей в спине и вместе с этим возрастающее количество пожилых пациентов делает актуальным поиск более эффективных и безопасных методов и подходов.

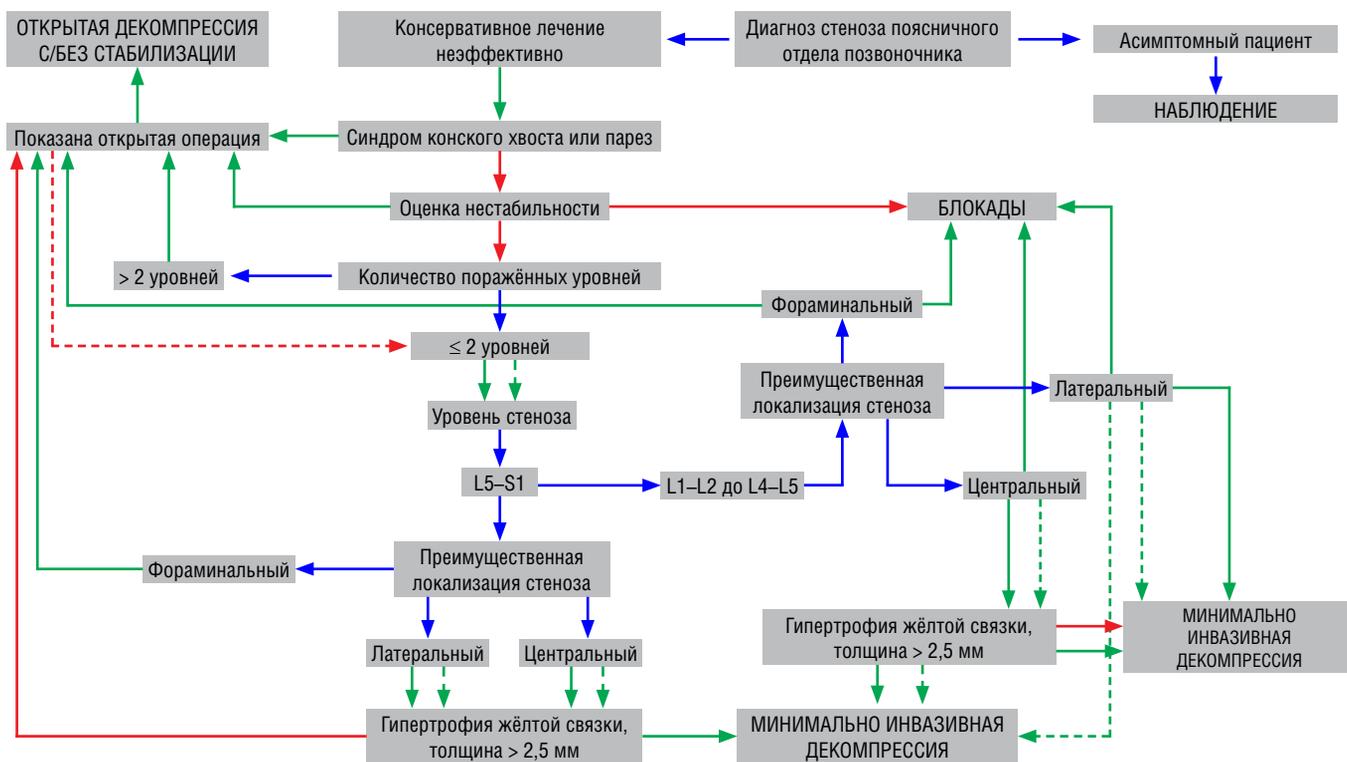


Рис. 2. Алгоритм хирургического лечения дегенеративных стенозов по T.R. Deer и соавт. [22].

Синие стрелки – выбор из альтернатив; зелёные стрелки – «да»; пунктирные зелёные линии – есть нестабильность, гипертрофия жёлтой связки, пациент не является кандидатом на открытую операцию с/без стабилизации; красные стрелки – «нет»; пунктирные красные линии – есть нестабильность, нет гипертрофии жёлтой связки, пациент не является кандидатом на открытую операцию с/без стабилизации.

\*Нестабильность в данном алгоритме определяется как спондилолистез более 2 степени.

Fig. 2. Surgery treatment algorithm for degenerative stenosis according to T.R. Deer et al. [22].

Blue arrows, option chosen; green arrows, yes; dotted green lines, instability, hypertrophy of the ligamentum flavum, the patient is not a candidate for open surgery with or without stabilization; red arrows, no; dotted red lines, instability, no hypertrophy of the ligamentum flavum, the patient is not a candidate for open surgery with or without stabilization.

\*In this algorithm, instability is defined as spondylolisthesis of grade 2 or more.

На рис. 2 изображён алгоритм ведения пациентов со стенозом поясничного отдела позвоночника.

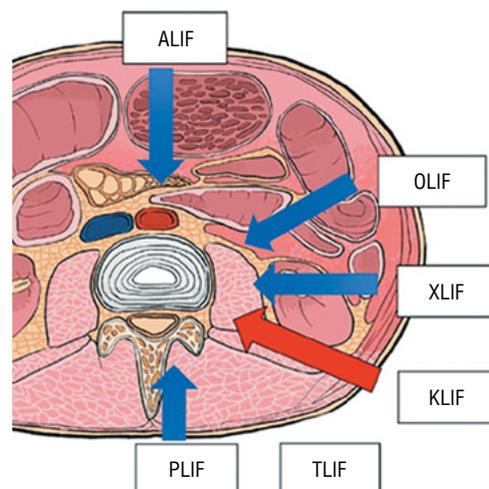
*Открытая декомпрессия и стабилизация*

Традиционной операцией при поясничном стенозе является декомпрессия ПК, которая может быть осуществлена с инструментальной стабилизацией (межтеловой спондилодез, транспедикулярная фиксация) или без неё. Декомпрессию ПК можно выполнять открытым методом или через миниинвазивные тубулярные расширители, с микроскопической или эндоскопической ассистенцией или без таковых. Виды декомпрессии включают ламинэктомию, гемиламинэктомию, фасетэктомию, фораминотомию, которые могут быть как односторонними, так и двусторонними, в зависимости от клинической картины. Ранее при стенозах ПК проводили открытую декомпрессию, теперь всё больше клиник обладают возможностью проводить этап декомпрессии под контролем микроскопа, что подразумевает не только микрохирургическую визуализацию операционной раны, но и применение микрохирургического инструментария для более прецизионной и аккуратной работы.

A.J. Caputy и соавт. [23] считают, что стабилизацию следует осуществлять в тех случаях, когда вместе с ламинэктомией выполняют дискэктомию и фасетэктомию, которые приводят к дестабилизации позвоночника. Стабилизация позвоночника включает межтеловой спондилодез (установка импланта (кейджа) на место межпозвоночного диска после его удаления) и транспедикулярную фиксацию (установку металлоконструкции (винтов) в тела соседних позвонков через их ножки и соединение винтов с помощью системы стержней). Декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства возможно выполнять из заднего, трансфораминарного (через межпозвоночное отверстие), латерального, переднего и экстралатерального доступов (PLIF, TLIF, OLIF, ALIF и XLIF соответственно; рис. 3). Наиболее часто применяемыми методиками являются TLIF и PLIF [24]. В последние годы появилась аббревиатура KLIF – для обозначения перкутанного межтелового спондилодеза через треугольник безопасности Камбина (рис. 4).

Несмотря на всё большее распространение миниинвазивных подходов, признаки нестабильности вовлечённого в дегенеративный процесс позвоночно-двигательного сегмента являются показаниями к проведению стабилизирующей операции.

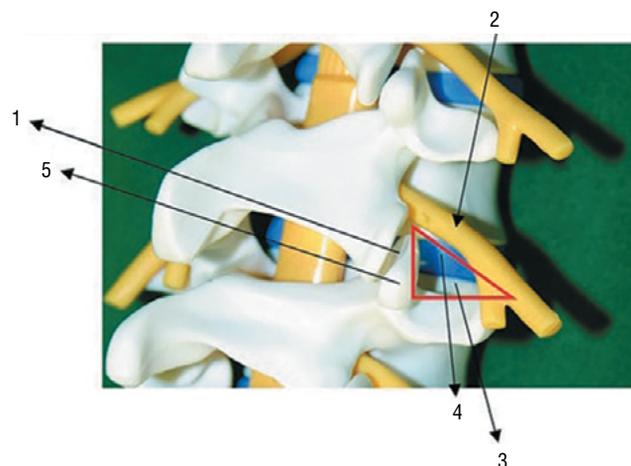
Факт наличия дегенеративного спондилолистеза всегда рассматривался как признак нестабильности, несмотря на то что по-прежнему нет консенсуса относительно определения нестабильности. В некоторых исследованиях выдвигается предположение, что спондилолистез имеет ятрогенную природу и степень уже имеющегося спондилолистеза нарастает после хирургической декомпрессии [24–26]. Другие исследования поддерживают широкое применение стабилизирующих операций, несмотря на наличие или отсутствие спондилолистеза [27]. Авторы впоследствии оспоренных работ A.R. Vaccaro и соавт., C.R. Martin и соавт. [28, 29] настаивали на проведе-



**Рис. 3. Виды доступов для межтелового спондилодеза.** ALIF – передний поясничный межтеловой спондилодез; OLIF – косой поясничный межтеловой спондилодез; XLIF – экстралатеральный поясничный межтеловой спондилодез; KLIF – поясничный межтеловой спондилодез через треугольник безопасности Камбина; TLIF – трансфораминальный поясничный межтеловой спондилодез, PLIF – задний поясничный межтеловой спондилодез.

Источник: Morimoto M., Sairyo K. Full-endoscopic trans-Kambin's triangle lumbar interbody fusion (Fullendo-KLIF). In: Sairyo K. (eds.) Transforaminal full-endoscopic lumbar surgery under the local anesthesia. Singapore Springer; 2021. DOI: 10.1007/978-981-15-7023-0\_13

**Fig. 3. Access types for interbody fusion.** ALIF, anterior lumbar interbody fusion; OLIF, oblique lumbar interbody fusion; XLIF, extralateral lumbar interbody fusion; KLIF, Kambin's triangle for lumbar interbody fusion; TLIF, transforaminal lumbar interbody fusion, PLIF, posterior lumbar interbody fusion. Source: Morimoto M., Sairyo K. Full-endoscopic trans-Kambin's triangle lumbar interbody fusion (Fullendo-KLIF). In: Sairyo K. (eds.) Transforaminal full-endoscopic lumbar surgery under the local anesthesia. Singapore Springer; 2021. DOI: 10.1007/978-981-15-7023-0\_13



**Рис. 4. Треугольник безопасности Камбина (1).** 2 – нервный корешок формирует переднюю границу рабочей зоны; 3 – проксимальная пластинка; 4 – межпозвоночный диск; 5 – верхний суставной отросток.

Fig. 4. Kambin's triangle (1). 2, nerve root forms the anterior border of the working area; 3, proximal plate; 4, intervertebral disc; 5 superior articular process.

нии единовременной декомпрессии и стабилизации для профилактики рестеноза или послеоперационной нестабильности.

A. Goel придерживается мнения о том, что в основе любой клинической проблемы при дегенеративном поражении позвоночника (будь то шейный отдел или поясничный) лежит именно нестабильность, тем самым стабилизация является единственно возможным способом решения проблемы и методом лечения [30]. Он обосновывает это тем, что компрессия никогда не бывает первичной, а является именно следствием нестабильности, что приводит нас к выводу, что только лишь декомпрессия без стабилизации не может быть полноценным лечением.

Проблема нестабильности, как и множество других проблем в медицине, является дискуссионной и неоднозначной и вряд ли имеет универсальное решение, подходящее всем пациентам и удовлетворяющее всех специалистов [31–35]. Так, наиболее справедливо полагать, что однозначно правильного ответа на вопрос о необходимости стабилизации нет и решение следует принимать индивидуально в случае каждого пациента для достижения наиболее эффективных результатов лечения и восстановления функционального статуса.

#### Эндоскопические методы

В последние годы в хирургическом сообществе всё чаще обсуждается применение эндоскопических подходов в хирургии поясничных стенозов, что продиктовано как глобальной тенденцией к снижению агрессии хирургических вмешательств, так и ожидаемо лучшими клиническими результатами: снижением симптоматики, сроков госпитализации, финансовых затрат, быстрым восстановлением функционального статуса и трудоспособности. Эндоскопия особенно актуальна при хирургическом лечении пожилых и коморбидных пациентов – благодаря меньшей интраоперационной травме окружающих тканей, меньшей длительности операции, отсутствию необходимости установки имплантов, быстрой послеоперационной реабилитации и восстановлению.

Исторически эндоскопия вошла в практику спинальных хирургов сравнительно недавно – в 1990-х гг. Тогда К.Т. Foley и соавт. представили тубулярную систему ретракторов для эндоскопической хирургии позвоночника. Постепенно эндоскопические методы входили в практику декомпрессии ПК и удаления грыж межпозвоночных дисков [36–39].

Эндоскопические методы разделяются по инвазивности на перкутанную эндоскопию (full-endoscopic методы) и тубулярную эндоскопию (микроэндоскопию). Технически перкутанные эндоскопические доступы делятся на интраламнарные, трансфораминарные и заднебоковые (рис. 5) [1].

Для хирургического лечения центральных стенозов, сформированных гипертрофированными суставами и жёлтой связкой, стенозов латерального кармана существуют перкутанные эндоскопические системы с портом диаметром до 10 мм, которые позволяют осуществлять

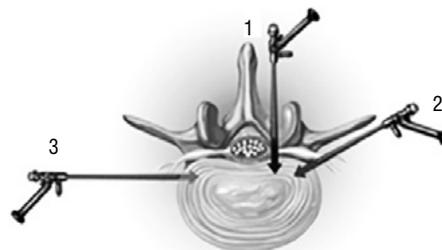


Рис. 5. Варианты перкутанных эндоскопических методов: интраламнарный (1), постеролатеральный/заднебоковой (2) и трансфораминальный (3).

Fig. 5. Percutaneous endoscopic methods: intralaminar (1), posterolateral (2) and transforaminal (3).

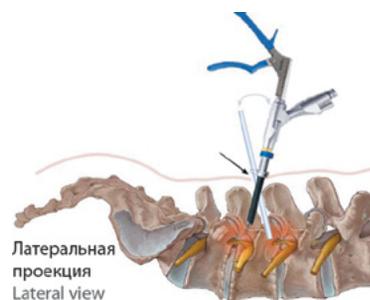


Рис. 6. Система для перкутанной эндоскопической хирургии дегенеративных стенозов позвоночника.

Стрелка – один доступ для декомпрессии на двух уровнях.

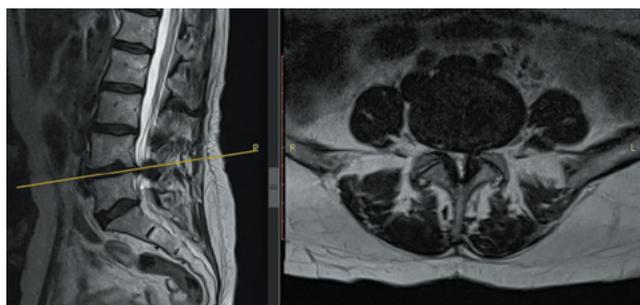
Fig. 6. System for percutaneous endoscopic surgery for degenerative spinal stenosis.

Arrow, one access for decompression at two levels.

адекватную декомпрессию даже при грубой компрессии нервных структур. Через унилатеральный доступ осуществляют декомпрессию как с одной стороны ПК, так и с противоположной, по технике over-the-top (рис. 6, 7).

В 2020 г. опубликованы результаты пилотного мультицентрового, рандомизированного, двойного слепого исследования [40], сравнивающего два миниинвазивных доступа в лечении спинального стеноза: однопортовый full-endoscopic интраламнарный и тубулярный. Статистически значимая разница между группами при оценке через 6 мес после операции была лишь по результатам шкалы ODI (Oswestry Disability Index) – лучшее восстановление функционального статуса было в группе, получившей эндоскопическое лечение. Всем пациентам до и после хирургического лечения проводили МРТ. Разница между группами была статистически незначимой. В итоге было показано, что клиническое улучшение не зависело от степени увеличения площади поперечного сечения ПК или дуального мешка. Статистически значимой оказалась и разница интраоперационной кровопотери (меньше в эндоскопической группе), количество осложнений было одинаковым в обеих группах (по 2 в каждой группе).

Многие исследования говорят о преимуществах эндоскопии перед микрохирургией [41, 42]. Конечно, при проведении исследований, сравнивающих обе техники, с учётом высокой квалификации и богатого опыта оперирующих хирургов, эндоскопия выигрывает перед микрохирургией –



A



B

**Рис. 7. МРТ пациента с центральным дегенеративным стенозом на уровне L4–L5.**

A – до операции; B – после эндоскопической декомпрессии системой «Delta Joimax».

**Fig. 7. MRI of a patient with central degenerative stenosis at L4–L5 level.**

A, before surgery; B, after endoscopic decompression with Delta Joimax.

ведь минимальная интраоперационная травма тканей ведёт к более быстрому восстановлению пациентов и высоким показателям эффективности хирургического лечения. Можно сказать, что такие многообещающие результаты по сути ожидаемы и очевидны. Эффективность и безопасность эндоскопического метода также была показана в работах H.S. Kim и соавт. [42–44].

Одним из ведущих специалистов в области эндоскопической спинальной нейрохирургии является Ralf Wagner из Германии. Он имеет колоссальный опыт выполнения миниинвазивных вмешательств и активно участвует в обучении специалистов и совместных международных исследованиях эффективности миниинвазивных методов. Так, им разработаны показания и противопоказания к full-endoscopic интраламинарной декомпрессии на поясничном уровне, а также подробно описана техника выполнения данного вмешательства [45]. R. Wagner явля-

ется автором нескольких статей – технических заметок о выполнении того или иного вида эндоскопии на позвоночнике [45–48]. Совместно с хирургами из Испании и Аргентины им проведено рандомизированное клиническое исследование [40].

Несколько статей C.J. Siepe и соавт. посвящены описанию техники full-endoscopic операций при грыжах и стенозах поясничного отдела позвоночника [49, 50]. Ими упоминается проблема кривой обучаемости новым миниинвазивным методам, что является одним из главных и существенных недостатков эндоскопических вмешательств. Зато преимущества эндоскопических операций можно наблюдать не только у молодых пациентов, но и в популяции пациентов старшей возрастной группы с коморбидной патологией [51].

Таким образом, многие авторы отмечают лучшие результаты скорости восстановления функционального статуса у пациентов после эндоскопических вмешательств, необходимость обучаться миниинвазивным методам в течение довольно длительного времени и разнородность показателей, на основании которых проводится сравнение консервативных и хирургических методов лечения [52, 53].

## Заключение

Бесспорно, «золотым стандартом» в хирургическом лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника остаётся микрохирургическая техника, она также более понятна и широко отработана среди специалистов-хирургов. В случае выраженного стеноза методом выбора является микрохирургическая декомпрессия со стабилизацией. Вместе с тем хирургия движется по пути снижения инвазивности, и эндоскопические методы в профессиональных руках высокоэффективны, что позволяет оперирующим хирургам и далее развивать свои навыки и улучшать клинические результаты.

В сравнении с традиционными декомпрессивно-стабилизирующими операциями эндоскопическая хирургия несёт минимальный риск осложнений, позволяет быстро восстановить функциональный статус и трудоспособность пациентов. Это актуально для пациентов без признаков явной нестабильности позвоночно-двигательного сегмента, пациентов старшей возрастной группы при наличии коморбидной патологии, которая может служить относительным противопоказанием для проведения открытой травматичной операции и ухудшает течение послеоперационного восстановительного периода.

## Список источников / References

1. Хирургия дегенеративных поражений позвоночника: национальное руководство / под ред. А.О. Гуца, Н.А. Коновалова, А.А. Гриня. М.; 2019. 480 с. Gushcha A.O., Kononov N.A., Grin' A.A. (eds.) Degenerative spine surgery: national guidelines. Moscow; 2019. 480 p.
2. Антипо Л.Э. Стеноз позвоночного канала. Воронеж; 2001. 272 с. Antipko L.E. Spinal canal stenosis. Voronezh; 2001. 272 p.
3. Boos N., Aebi M. Spinal disorders, fundamentals of diagnosis and treatment. Berlin Heidelberg; 2008. 1166 p.
4. Verbiest H. Lumbar spine stenosis. Neurological surgery. Philadelphia; 1980: 2805–2855.
5. Verbiest H. A radical syndrome from developmental narrowing of the lumbar vertebral canal. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1954;36-B(2):230–237. DOI: 10.1302/0301-620X.36B2.230
6. Onel D., Sari H., Donmez C. Lumbar spinal stenosis: clinical/radiologic therapeutic evaluation in 145 patients: conservative treatment or surgical intervention? *Spine.* 1993;18:291–298.
7. Yong-Hing K., Kirkaldy-Willis W.H. The pathophysiology of degenerative disease of the lumbar spine. *Orthop. Clin. North Am.* 1983;14(3):491–504.
8. Jensen R.K., Jensen T.S., Koes B., Hartvigsen J. Prevalence of lumbar spinal stenosis in general and clinical populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Spine J.* 2020;29(9):2143–2163. DOI: 10.1007/s00586-020-06339-1
9. Гуца А.О., Герасимова Е.В., Полторако Е.Н. Болевой синдром при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018;12(4):67–75. Gushcha A.O., Gerasimova E.V., Poltorako Y.N. Pain syndrome in degenerative spine conditions. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2018;12(4):67–75. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.10
10. White A., Panjabi M.M. Clinical biomechanics of the spine. *Philadelphia, Toronto;* 1978;XXII:534
11. Schizas C., Theumann N., Burn A. et al. Qualitative grading of severity of lumbar spinal stenosis based on the morphology of the dural sac on magnetic resonance images. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35(21):1919–1924. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181d359bd
12. Weber C., Giannadakis C., Rao V. et al. Is there an association between radiological severity of lumbar spinal stenosis and disability, pain, or surgical outcome? A multicenter observational study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2016;41(2):E78–E83. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001166
13. Van Tulder M., Becker A., Bekkering T. et al. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur. Spine J.* 2006;15(Suppl. 2):S169–S191. DOI: 10.1007/s00586-006-1071-2
14. Clark D.W., Layton D., Shakir S.A. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events? Linking pharmacology with pharmacoeconomics. *Drug Saf.* 2004;27(7):427–456. DOI: 10.2165/00002018-200427070-00002
15. Chou R., Peterson K., Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J. Pain Symptom Manage.* 2004;(2):140–175. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2004.05.002
16. See S., Ginzburg R. Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am. Fam. Physician.* 2008;78(3):365–370.
17. Serpell M., Neuropathic Pain Study Group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2002;99(3):557–566. DOI: 10.1016/S0304-3959(02)00255-5
18. Gatchel R.J., Rollings K.H. Evidence informed management of chronic low back pain with cognitive behavioral therapy. *Spine J.* 2008;8(1):40–44. DOI: 10.1016/j.spinee.2007.10.007
19. Zaina F., Tomkins-Lane C., Carragee E., Negrini S. Surgical versus non-surgical treatment for lumbar spinal stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;1:CD010264. DOI: 10.1002/14651858.CD010264.pub2
20. Ammendolia C., Stuber K.J., Rok E. et al. Nonoperative treatment for lumbar spinal stenosis with neurogenic claudication. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;8:CD010712. DOI: 10.1002/14651858.CD010712
21. Lurie J.D., Tosteson T.D., Tosteson A. et al. Long-term outcomes of lumbar spinal stenosis: eight-year results of the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). *Spine.* 2015;40(2):63–76. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000731
22. Deer T.R., Grider J.S., Pope J.E. et al. The MIST Guidelines: The Lumbar Spinal Stenosis Consensus Group Guidelines for Minimally Invasive Spine Treatment. *Pain Pract.* 2019;19(3):250–274. DOI: 10.1111/papr.12744
23. Caputy A.J., Spence C.A., Bejjani G.K., Luessenhop A.J. The role of spinal fusion in surgery for lumbar spinal stenosis: a review. *Neurosurg. Focus.* 1997;3(2):e3. DOI: 10.3171/foc.1997.3.2.6
24. Virk S., Qureshi S. Current concepts in spinal fusion: a special issue. *HSS J.* 2020;16(2):106–107. DOI: 10.1007/s11420-020-09757-5
25. Försth P., Olafsson G., Carlsson T. et al. A randomized, controlled trial of fusion surgery for lumbar spinal stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2016;374:1413–1423. DOI: 10.1056/NEJMoa1513721
26. Herkowitz H.N., Kurz L.T. Degenerative lumbar spondylolisthesis with spinal stenosis: a prospective study comparing decompression with decompression and intertransverse process arthrodesis. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1991;73(6):802–808.
27. Bridwell K.H., Sedgewick T.A., O'Brien M.F. et al. The role of fusion and instrumentation in the treatment of degenerative spondylolisthesis with spinal stenosis. *J. Spinal Disord.* 1993;6(6):461–472. DOI: 10.1097/00002517-199306060-00001
28. Vaccaro A.R., Garfin S.R. Degenerative lumbar spondylolisthesis with spinal stenosis, a prospective study comparing decompression with decompression and intertransverse process arthrodesis: a critical analysis. *Spine (Phila Pa 1976).* 1997;22(4):368–369. DOI: 10.1097/00007632-199702150-00002
29. Martin C.R., Gruszczynski A.T., Braunschur H.A. et al. The surgical management of degenerative lumbar spondylolisthesis: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32(16):1791–1798. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3180bc219e
30. Goel A. Spinal cord injuries – instability is the issue-stabilization is the treatment. *J. Craniovertebr. Junction Spine.* 2022;13(1):1–3. DOI: 10.4103/jcvjs.jcvjs.24.22
31. Johnsson K.E., Redland-Johnell I., Uden A., Willner S. Preoperative and postoperative instability in lumbar spinal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 1989;14(6): 591–593. DOI: 10.1097/00007632-198906000-00008
32. Fox M.W., Onofrio B.M., Onofrio B.M., Hanssen A.D. Clinical outcomes and radiological instability following decompressive lumbar laminectomy for degenerative spinal stenosis: a comparison of patients undergoing concomitant arthrodesis versus decompression alone. *J. Neurosurg.* 1996;85(5):793–802. DOI: 10.3171/jns.1996.85.5.0793
33. Hasegawa K., Kitahara K., Shimoda H. et al. Lumbar degenerative spondylolisthesis is not always unstable: clinicobiomechanical evidence. *Spine (Phila Pa 1976).* 2014;39(26):2127–2135. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000621
34. Kepler C.K., Vaccaro A.R., Hilibrand A.S. et al. National trends in the use of fusion techniques to treat degenerative spondylolisthesis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2014; 39(19):1584–1589. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000486
35. Resnick D.K., Watters W.C. III, Mummaneni P.V. et al. Guideline update for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 10: lumbar fusion for stenosis without spondylolisthesis. *J. Neurosurg. Spine.* 2014;21(1):62–66. DOI: 10.3171/2014.4.SPINE14275
36. Destandau J. A special device for endoscopic surgery of lumbar disc herniation. *Neurol. Res.* 1999; 21(1):39–42. DOI: 10.1080/01616412.1999.11740889
37. Foley K.T., Smith M.M. Microendoscopic discectomy. *Techniques in Neurosurgery.* 1997;3(4):301–307.
38. Foley K.T., Smith M.M., Rampersaud Y.R. Microendoscopic Discectomy. In: Schmidek H.H. (ed): *Schmidek & Sweet Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods, and Results*, ed 4. Philadelphia; 2000;2:2246–2256.
39. Kim J.E., Choi D.J., Park E.J. et al. Biplanar endoscopic spinal surgery for lumbar spinal stenosis. *Asian Spine J.* 2019;13(2):334–342. DOI: 10.31616/asj.2018.0210
40. Carrascosa-Granada A., Velazquez W., Wagner R. et al. Comparative study between uniportal full-endoscopic interlaminar and tubular approach in the treatment of lumbar spinal stenosis: a pilot study. *Global Spine J.* 2020;10(2S):70S–78S. DOI: 10.1177/2192568219878419
41. Tang S., Mok T.N., He Q. et al. Comparison of clinical and radiological outcomes of full-endoscopic versus microscopic lumbar decompression laminectomy for the treatment of lumbar spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Palliat. Med.* 2021;10(10):10130–10146. DOI: 10.21037/apm-21-198
42. Kim H.S., Sharma S.B., Raorane H.D. et al. Early results of full-endoscopic decompression of lumbar central canal stenosis by outside-in technique: a clinical and radiographic study. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(39):e27356. DOI: 10.1097/MD.00000000000027356

43. Kim H.S., Paudel B., Jang J.S. et al. Percutaneous full endoscopic bilateral lumbar decompression of spinal stenosis through uniportal-contralateral approach: techniques and preliminary results. *World Neurosurgery*. 2017;103:201–209.

DOI: 10.1016/j.wneu.2017.03.130

44. Kim H.S., Patel R., Paudel B. et al. Early outcomes of endoscopic contralateral foraminal and lateral recess decompression via an interlaminar approach in patients with unilateral radiculopathy from unilateral foraminal stenosis. *World Neurosurg*. 2017;108:763–773. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.09.018

45. Wagner R., Telfeian A.E., Krzok G., Ipremburg M. Fully-endoscopic lumbar laminectomy for central and lateral recess stenosis: technical note. *Interdiscip. Neurosurg*. 2018;13:6–9.

DOI: 10.1016/j.inat.2018.01.006

46. Wagner R., Haefner M. Indications and contraindications of full-endoscopic interlaminar lumbar decompression. *World Neurosurg*. 2021;145:657–662. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.08.042

47. Hasan S., White-Dzuro B., Barber J.K. et al. The endoscopic trans-superior articular process approach: a novel minimally invasive surgical corridor to the lateral recess. *Oper. Neurosurg. (Hagerstown)*. 2020;19:E1–E10.

DOI: 10.1093/ons/opaa054

48. Ipremburg M., Wagner R., Godschalx A., Telfeian A.E. Patient radiation exposure during transforaminal lumbar endoscopic spine surgery: a prospective study. *Neurosurg. Focus*. 2016;40(2):E7. DOI: 10.3171/2015.11.FOCUS15485

49. Siepe C.J., Sauer D., Mayer H.M. Full endoscopic, bilateral over-the-top decompression for lumbar spinal stenosis. *Eur. Spine J.*

2018;27(Suppl 4):S563–S565. DOI: 10.1007/s00586-018-5656-3

50. Siepe C.J., Sauer D. Technique of full-endoscopic lumbar discectomy via an interlaminar approach. *Eur. Spine J.* 2018;27(Suppl 4):S566–S567.

DOI: 10.1007/s00586-018-5657-2

51. Wu B., Xiong C., Tan L. et al. Clinical outcomes of MED and iLESSYS® Delta for the treatment of lumbar central spinal stenosis and lateral recess stenosis: a comparison study. *Exp. Ther. Med.* 2020;20(252):1–9.

DOI: 10.3892/etm.2020.9382

52. Deyo R.A., Mirza S.K., Martin B.I. Trends, major medical complications, and charges associated with surgery for lumbar spinal stenosis in older adults. *JAMA*. 2010;303(13):1259–1265. DOI: 10.1001/jama.2010.338

53. Fenglong S., Qingchen L., Ming Y. et al. Unilateral laminectomy by endoscopy in central lumbar canal spinal stenosis. Technical note and early outcomes. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2020;45(14):E871–E877.

DOI: 10.1097/BRS.00000000000003478

## Информация об авторах

*Юсупова Адилья Ринатовна* – аспирант, врач-нейрохирург 1-го нейрохирургического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1679-2781>

*Гуща Артем Олегович* – д.м.н., профессор РАН, зав. 1-м нейрохирургическим отделением Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3451-5750>

*Арестов Сергей Олегович* – к.м.н., с.н.с. 1-го нейрохирургического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4809-4117>

*Петросян Давид Вазгенович* – врач-нейрохирург 1-го нейрохирургического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9588-7721>

*Картавых Роман Александрович* – к.м.н., врач-нейрохирург 1-го нейрохирургического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4543-3451>

*Симонян Армен Самвелович* – врач-нейрохирург 1-го нейрохирургического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8848-801X>

*Киселев Андрей Анатольевич* – врач-нейрохирург 1-го нейрохирургического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1903-9274>

**Вклад авторов:** *Юсупова А.Р.* – создание концепции исследования, разработка методологии, проведение исследования, анализ данных; *Гуща А.О.* – создание концепции исследования, разработка методологии, руководство научно-исследовательской работой; *Арестов С.О.* – создание концепции исследования, разработка методологии, проведение исследования; *Петросян Д.В., Картавых Р.А., Симонян А.С., Киселев А.А.* – проведение исследования. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Information about the authors

*Adilya R. Yusupova* – postgraduate student, neurosurgeon, 1<sup>st</sup> Neurosurgery department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1679-2781>

*Artem O. Gushcha* – D. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of neurosurgery, 1<sup>st</sup> Neurosurgery department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3451-5750>

*Sergey O. Arestov* – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Department of neurosurgery, 1<sup>st</sup> Neurosurgery department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4809-4117>

*David V. Petrosyan* – neurosurgeon, 1<sup>st</sup> Neurosurgery department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9588-7721>

*Roman A. Kartavykh* – Cand. Sci. (Med.), neurosurgeon, 1<sup>st</sup> Neurosurgery department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4543-3451>

*Armen S. Simonyan* – neurosurgeon, 1<sup>st</sup> Neurosurgery department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8848-801X>

*Andrey A. Kiselev* – neurosurgeon, 1<sup>st</sup> Neurosurgery department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1903-9274>

**Author contribution:** *Yusupova A.R.* – creating a research concept, developing methodology, conducting research, analyzing data; *Guscha A.O.* – creation of a research concept, development of methodology, management of research work; *Arestov S.O.* – creating a research concept, developing methodology, conducting research; *Petrosyan D.V., Kartavykh R.A., Simonyan A.S., Kiselev A.A.* – conducting research. All authors made a final approval of the version to be published.



# ПревентС-Врач® – новая цифровая технология поддержки мероприятий по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в рутинной клинической практике

М.А. Кравченко<sup>1</sup>, Е.В. Гнедовская<sup>1</sup>, В.Л. Фейгин<sup>1,2</sup>, М.А. Пирадов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научный центр неврологии, Москва, Россия

<sup>2</sup>Национальный институт инсульта и прикладных нейронаук Оклендского технологического университета, Окленд, Новая Зеландия

## Аннотация

Инсульт, инфаркт миокарда и другие основные неинфекционные заболевания (НИЗ) продолжают оставаться ведущими причинами смерти и инвалидизации во всём мире. До 80% сердечно-сосудистых событий и до 60% НИЗ ассоциированы с потенциально контролируемыми факторами риска (ФР). Современные цифровые технологии способны помочь преодолеть разрыв между научно доказанными методами профилактики и катастрофически низкой степенью их внедрения в повседневную клиническую практику.

Инновационная цифровая платформа ПревентС-Врач® является инструментом, специально разработанным для применения в условиях ограниченного рабочего времени врача. С помощью системы ПревентС-Врач® у доктора появляется возможность в течение нескольких минут получить оценку 10-летних рисков развития у пациента основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В автоматическом режиме формируется адаптированное для неспециалиста описание результатов, рекомендации по коррекции выявленных ФР, а также графическое представление вклада отдельных ФР в суммарные риски инсульта и инфаркта миокарда. При наличии дополнительного времени врач совместно с пациентом могут воспользоваться функцией установки персонально приемлемых и достижимых целей по коррекции модифицируемых ФР. Встроенный в систему модуль аналитики предоставляет руководителям учреждений здравоохранения актуальную информацию о цифровом профиле риска обслуживаемой популяции, позволяет оценивать эффективность проводимых профилактических мероприятий и прогнозировать нагрузку на разные звенья медицинской службы.

ПревентС-Врач® имеет ряд уникальных преимуществ: экономия рабочего времени врача дизайн системы; функционал активации мотивационных механизмов коррекции ФР; гибкая персонализация рекомендаций; предоставление данных об индивидуальной динамике цифрового профиля сосудистого риска. В связи с тем что ССЗ и основные НИЗ имеют много общих ФР, внедрение ПревентС-Врач® в рутинную клиническую практику позволяет реализовать интегрированный подход к профилактике основных НИЗ – способствовать не только снижению бремени от инсультов и инфарктов миокарда, но и уменьшению последствий от хронических заболеваний лёгких и почек, онкологических заболеваний различной локализации, деменции и др.

**Ключевые слова:** инсульт; инфаркт миокарда; факторы риска; профилактика; программное обеспечение

**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, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии.

E-mail: kravchenko@neurology.ru. Кравченко М.А.

**Для цитирования:** Кравченко М.А., Гнедовская Е.В., Фейгин В.Л., Пирадов М.А. ПревентС-Врач® – новая цифровая технология поддержки мероприятий по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в рутинной клинической практике. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(1):88–97.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.10>

Поступила 09.01.2024 / Принята в печать 12.02.2024 / Опубликовано 25.03.2024

# PreventS-MD®: a New Digital Technology to Maintain Cardiovascular Prevention in Routine Clinical Practice

Mikhail A. Kravchenko<sup>1</sup>, Elena V. Gnedovskaya<sup>1</sup>, Valery L. Feigin<sup>1,2</sup>, Mikhail A. Piradov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>National Institute of Stroke and Applied Neuroscience, Auckland University of Technology, Auckland, New Zealand

## Abstract

Stroke, myocardial infarction (MI), and other main non-communicable diseases (NCDs) remain major causes of mortality and disability globally. Up to 80% of cardiovascular events and up to 60% of NCDs are associated with potentially controlled risk factors (RFs). State-of-the-art digital technologies can help bridge the gap between evidence-based prevention methods and their critically low availability in routine clinical practice.

An innovative digital platform named PreventS-MD® is a specially developed tool for healthcare professionals to be used under time constraints. With PreventS-MD®, clinicians can estimate patient's 10-year cardiovascular risk within several minutes. Then, they automatically get adapted results and recommendations to address identified RFs as well as graphical representation of specific RF contribution to overall stroke and MI risks. If some additional time is available, the clinician and the patient can collaboratively set customized achievable goals to correct modifiable RFs. An integrated analytical module provides healthcare managers with current digital risk profiles of the relevant population to evaluate prevention effectiveness and to forecast the load throughout the healthcare levels.

PreventS-MD® has several unique advantages, including time-saving design, the function to activate motivated RF correction, individually tailored recommendations, and information on personally changed digital profiles of vascular risks. As cardiovascular diseases and main NCDs have a lot of common RFs, PreventS-MD® implemented into routine clinical practice will utilize a complex approach to the prevention of main NCDs, decreasing both stroke and MI burden and addressing complications of chronic pulmonary and kidney disease, tumors of any type, dementia, etc.

**Keywords:** stroke; myocardial infarction; risk factors; prevention; software

**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:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: [kravchenko@neurology.ru](mailto:kravchenko@neurology.ru). Kravchenko M.A.

**For citation:** Kravchenko M.A., Gnedovskaya E.V., Feigin V.L., Piradov M.A. PreventS-MD®: a new digital technology to maintain cardiovascular prevention in routine clinical practice. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(1):88–97. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.10>

Received 09.01.2024 / Accepted 12.02.2024 / Published 25.03.2024

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первые места среди причин преждевременной смертности и инвалидизации населения во всём мире. Имеющиеся подходы к их профилактике недостаточно эффективны, поскольку, несмотря на положительную динамику относительных показателей заболеваемости и смертности в мире в целом, наблюдается устойчивая тенденция к нарастанию абсолютного бремени инсульта и инфаркта миокарда. Разработка и внедрение новых технологий для профилактического вмешательства: с использованием цифровых технологий и методов поведенческой психологии; с охватом всех категорий риска; с выполнением в дизайне, сберегающем время врача, способна кардинально уменьшить бремя ССЗ и других основных неинфекционных заболеваний (НИЗ) человека.

## Основные проблемы реализации профилактических мероприятий

Низкая степень внедрения профилактических мероприятий в рутинную клиническую практику является международной проблемой. Очевидно, что на первом месте среди причин, ограничивающих профилактическую работу врача, стоит недостаток времени. Среди других наиболее частых причин называют неадекватную оплату профилактических приёмов страховой компанией, отказ пациентов обсуждать или соблюдать рекомендации, недостаток у врачей навыков проводить профилактическое консультирование [5, 8–11].

Общая стратегия профилактики, осуществляемая на уровне медицинских учреждений, по-видимому, также нуждается в переоценке. В настоящий момент при орга-

низации профилактических мероприятий основной фокус внимания нацелен на выявление лиц, уже находящихся в группе высокого риска. На это направлены руководства по профилактической медицине, с этой целью разработано большинство шкал по оценке и стратификации рисков. Стратегия высокого риска интуитивно более понятна врачам и пациентам, т.к. предполагает выявление значительных отклонений в состоянии здоровья, которые необходимо незамедлительно корректировать. Однако такой подход приводит к тому, что у 2/3 населения с низким и умеренным 10-летним риском развития сердечно-сосудистых событий время, за которое происходит постепенное нарастание риска, оказывается упущенным для профилактических мероприятий. Если у лиц, перенёвших сосудистую катастрофу, рассчитать риск «накануне» инсульта или инфаркта, то у подавляющего большинства он будет высоким. Комплекс факторов риска (ФР), определяющих суммарный риск, складывается не одномоментно, а в результате длительного взаимодействия генетических, поведенческих, экологических и других факторов. Таким образом, очевидно необходима дополнение стратегии высокого риска методами, не зависящими от уровня абсолютного риска, которые позволят осуществлять широкомасштабное вмешательство в континуум формирования сердечно-сосудистого риска [13].

Во многих странах значительное финансирование направлено на профилактические осмотры [7]. Однако данные литературы свидетельствуют о том, что они малоэффективны [6]. Среди причин данной ситуации можно назвать фокус врачей при диспансеризации на уже упомянутую выше стратегию высокого риска, а также практически полное отсутствие применения методов профилактического вмешательства, основанных на психологии поведения, связанного со здоровьем.

Большой проблемой профилактики является естественная пассивность населения в отношении своего здоровья. По данным литературы, до 70% пациентов обращаются за медицинской помощью только в случае значительного ухудшения самочувствия [4]. Формирование в сознании людей устойчивой доминанты о необходимости изменить образ жизни является неотъемлемой задачей профилактики. Решение этой задачи возможно только при многократном и разностороннем предоставлении населению адаптированной информации.

### Краткая история разработки системы PreventS-Врач®

В Научном центре неврологии (ранее НИИ Неврологии РАМН) уже более 40 лет занимаются проблемами эпидемиологии и профилактики сосудистых заболеваний головного мозга. С 2014 г. в этом направлении было начато сотрудничество с новозеландским Национальным институтом инсульта и прикладных нейронаук (National Institute for Stroke and Applied Neurosciences; рук. – проф. В.Л. Фейгин) по проекту «Рискометр инсульта». Результатом сотрудничества стало создание приложения для мобильных устройств, адаптированного для русскоязычного населения [3] и доступного бесплатно в магазинах приложений. Дальнейшая работа в данном направлении привела к формулированию основных ограничений теку-

щих подходов к профилактике ССЗ и к созданию новой концепции профилактической стратегии – мотивационной, охватывающей всю популяцию, с учётом индивидуального относительного, а не абсолютного сосудистого риска. Данный подход позволяет обоснованно включить в профилактические мероприятия гораздо большую часть населения на этапе формирующегося сосудистого риска, когда профилактические мероприятия наиболее эффективны [15].

В 2021 г. Научным центром неврологии совместно с российской компанией ООО «Региональная Объединенная Система Медицинской Информатизации», которая уже много лет специализируется в области онлайн-технологий для медицинской информатизации, были начаты пилотные работы по формированию концепции программного продукта для управления сердечно-сосудистыми рисками в условиях работы медицинских учреждений – системы PreventS-Врач®. Цель разработки системы – дополнение и расширение возможностей профилактического вмешательства, предоставляемых населению посредством приложения «Рискометр инсульта».

В 2023 г. разработка программного продукта была завершена. В сотрудничестве с новозеландским Национальным институтом инсульта и прикладных нейронаук проведено тестирование удобства использования системы врачами из 27 стран [12]. В настоящее время проводится клиническая апробация системы.

### Функциональные возможности системы

Цифровая платформа PreventS-Врач® построена по модульному принципу и включает модуль ввода информации (опросник); модуль вывода результатов оценки рисков для врача; модуль формирования заключения для пациента; модуль установки индивидуальных целей по изменению поведения, связанного со здоровьем; аналитический модуль (рис. 1). PreventS-Врач® является веб-приложением, развёрнутым на защищённых серверах, доступ к системе осуществляется по зашифрованному протоколу через браузер с авторизованных устройств. В зависимости от клинического сценария использования системы для работы может быть задействован настольный компьютер, планшет или смартфон.

### Модуль ввода информации

Для получения максимального набора информации о рисках необходимо ввести в систему данные 24 параметров: возраст (дату рождения); пол; этническую принадлежность; рост; вес; статусы курения и употребления алкоголя; количество употребляемых фруктов и овощей; уровень физической активности; усреднённое значение систолического артериального давления; статус приёма постоянной антигипертензивной терапии; наличие хронического стресса или депрессии; наличие отягощённости семейного анамнеза по инсульту или инфаркту миокарда; уровни общего холестерина, холестерина высокой плотности, глюкозы крови; наличие в анамнезе диабета, ишемической болезни сердца и/или атеросклероза крупных периферических артерий, гипертрофии левого же-

## ПревентС-Врач®

### инновационный инструмент для оценки и снижения рисков инсульта и инфаркта миокарда



Рис. 1. Основные функции платформы ПревентС-Врач®.\*

Fig. 1. PreventS-MD®'s main features.\*

лудочка, мерцательной аритмии, деменции, умеренных когнитивных нарушений, черепно-мозговой травмы, инсульта или транзиторной ишемической атаки. Дополнительно предусмотрен ввод верхней границы рекомендованного уровня систолического артериального давления для отображения в материалах заключения на графике индивидуального прогресса.

Для облегчения и ускорения ввода данных имеются следующие решения: обязательными для заполнения полями являются пол, возраст, этническая принадлежность и уровни среднего и верхней границы рекомендованного артериального давления. Остальные поля могут быть автоматически заполнены значением «Неизвестно». Таким образом, возможны предварительное заполнение опросника, например, средним медицинским персоналом в приёмном отделении или предварительная оценка риска, которая может быть завершена после ввода остальных данных. Другим, наиболее предпочтительным вариантом ввода данных является интеграция с существующей электронной медицинской картой (ЭМК). В этом случае возможно полуавтоматическое заполнение большей части полей уже существующими данными из ЭМК. Возможность и степень интеграции зависят от особенностей конкретного программного обеспечения, предоставляющего ЭМК. Врачу остаётся только подтвердить результаты автоматического поиска и, при необходимости, внести уточнения. Наиболее затратным по времени является первое в жизни тестирование пациента в системе

(10–15 мин), т.к. при повторных оценках риска все поля опросника автоматически заполняются результатами предыдущего обследования и врачу остаётся обновить ответы только на те вопросы, по которым произошли изменения (3–5 мин).

Для облегчения ввода данных по каждому вопросу предусмотрена краткая справка на форме ввода, а также расширенная, в электронном руководстве пользователя, где по каждому ФР приведено резюме о его взаимосвязи с суммарным сердечно-сосудистым риском с ссылками на научные публикации. Таким образом, активное использование системы ПревентС-Врач® может стать дополнительным способом повышения уровня осведомлённости врачей о значимости отдельных ФР.

#### Модуль вывода результатов оценки рисков для врача

На цифровой платформе ПревентС-Врач® реализованы следующие алгоритмы расчёта рисков: оценка 5- и 10-летнего абсолютного и относительного риска инсульта по алгоритму «Рискометр инсульта» [14]; оценка 10-летнего абсолютного и относительного риска коронарных событий по Фремингемской шкале [18], расчёт баллов по шкале LifeSimple7 [16], расчёт баллов по оригинальной шкале «Здорового образа жизни» (рис. 2 и 3). Информация о рисках инсульта и инфаркта миокарда в первую очередь нужна в качестве первичной аргументации для начала профилактического консультирования. Необходимо отметить, что в целом концепция риска сложна для понимания неспециалистами. Кроме того, абсолютные риски инсульта и инфаркта, даже величины, которые

\* Англоязычный вариант рисунков к статье — см. на сайте журнала.

\* For the English version of the drawings, see the journal's website



Рис. 2. Результаты оценки рисков, предоставляемые врачу.

Fig. 2. Risk assessment output for professionals.

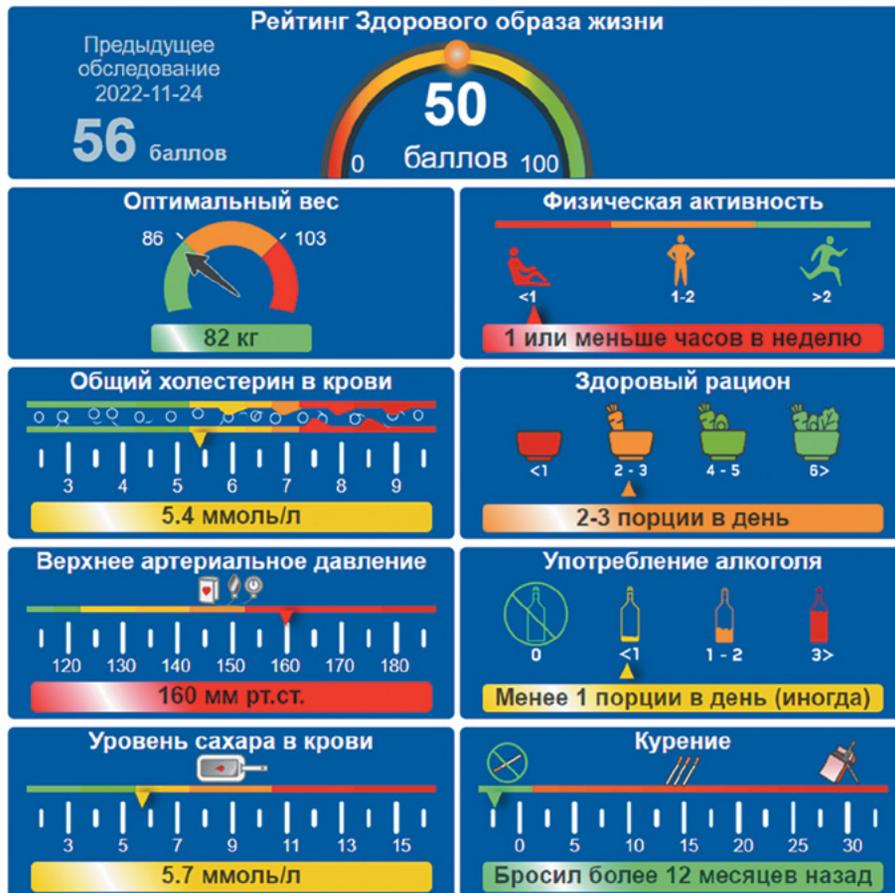


Рис. 3. Результаты оценки рейтинга «Здорового образа жизни» для выдачи пациенту.

Fig. 3. Healthy Living Rating for patients.

считаются пороговыми для высокого риска (> 10–15% в течение 10 лет), в большинстве случаев для населения выглядят малозначимыми. В последнее время всё чаще поднимается вопрос о необходимости отказа от использования показателей абсолютного риска в качестве основного критерия необходимости профилактического вмешательства [14]. При коммуникации с пациентом предлагается использовать относительное увеличение абсолютного риска, которое более наглядно позволяет показать необходимость контроля ФР даже у молодых лиц и при наличии малого количества ФР.

Дополнительно к абсолютным и относительным значениям сосудистых рисков в программе рассчитывается индивидуальный вклад каждого из выявленных ФР в суммар-



Рис. 4. Индивидуальный относительный вклад ФР в риск инсульта.

Fig. 4. Individual relative RF contribution to the total stroke risk.

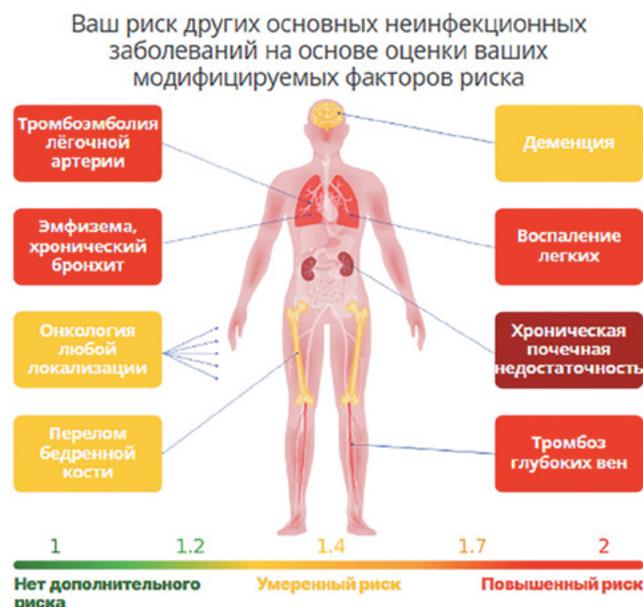


Рис. 5. Относительные риски других значимых НИЗ.

Fig. 5. Relative risks of other significant NCDs.

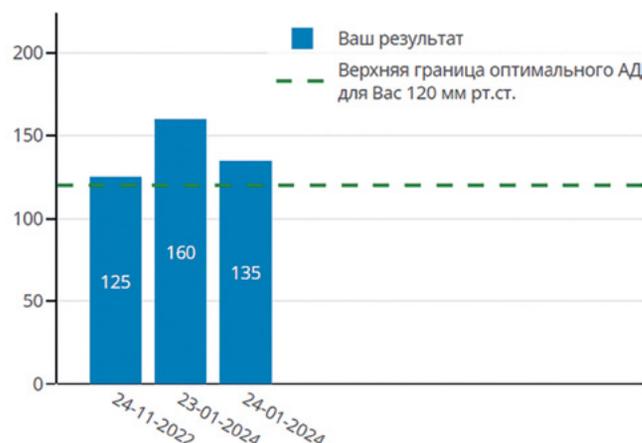
ный риск инсульта и инфаркта (рис. 4). Таким образом, у врача появляется возможность обсудить с пациентом, какие из ФР наиболее значимы именно для него, и выбрать те из них, коррекция которых принесёт наибольшее снижение рисков, т.е. создадутся дополнительные условия для персонализации профилактического вмешательства.

В системе ПревентС-Врач® также реализована возможность ориентировочной оценки относительного риска других значимых неинфекционных заболеваний: хронических обструктивных заболеваний лёгких, тромбоэмболии лёгочных артерий, пневмонии, хронической почечной недостаточности, тромбоза глубоких вен, онкологии, перелома бедра, деменции. Данный расчёт основан на данных литературы о соответствии баллов по шкале LifeSimple7 относительному риску перечисленных заболеваний [17]. В связи с тем что эти данные носят ориентировочный характер, для предоставления этой информации пациентам предусмотрено графическое изображение рисков НИЗ на схеме с цветовым кодированием (рис. 5).

### Модуль формирования заключения для пациента

С целью экономии времени врача в системе реализована полуавтоматическая подготовка финального заключения для пациента. Форма заключения включает текстовое описание результатов, содержащее объяснение сути выявленного значения повышения относительных рисков и список выявленных ФР (рис. 4). Для каждого из выявленных ФР предоставляются рекомендации в адаптированной для неспециалиста форме. Рекомендации основаны на международных и национальных руководствах по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо отметить, что заключение и рекомендации могут быть отредактированы в соответствии с индивидуальными требованиями. Врач может выбрать, какие из реко-

### Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)



Если АД выше, рекомендованного вашим врачом, то снижение АД на каждые 10 мм рт.ст. будет уменьшать риск инсульта на 30%, а если вы полностью нормализуете АД, то ваш риск инсульта уменьшится на 55%.

Рис. 6. Динамика индивидуального уровня систолического артериального давления.

Fig. 6. Changes in the individual SBP levels.

мендаций добавить в форму заключения для печати, т.к. очевидно, что избыток информации может иметь такое же негативное значение, как и её недостаток.

В дополнение к информации в текстовом формате в системе ПревентС-Врач® предусмотрено предоставление результатов текущего и предыдущих обследований в графической форме – в виде диаграмм и графиков. Таким образом, у врача появляется возможность обсудить с пациентом индивидуальную динамику рисков инсульта и инфаркта миокарда, а также динамику степени выраженности отдельных ФР. Помимо динамики исследованных показателей на графиках имеется информация об оптимальных показателях (целевые уровни), а также продублирована информация о возможном положительном эффекте на уровень риска при достижении этих уровней (рис. 6).

### Поддержка вторичной профилактики инсульта

Система ПревентС-Врач® разработана не только для поддержки первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на то что в настоящее время не существует одобренных для широкого использования алгоритмов расчёта индивидуального риска повторных инсультов и инфарктов, частота повторных сосудистых событий в целом известна. Основные ФР, на которые направлено профилактическое вмешательство в рамках вторичной профилактики, совпадают. Однако у таких пациентов необходимо уделять больше внимания медикаментозной терапии. Обоснование необходимости хо-

рошей приверженности лечению может быть добавлено в заключение в виде отдельной рекомендации (рис. 7). Предусмотрены специально заготовленные фразы, описывающие влияние на уровень риска антигипертензивной, гиполипидемической, антиагрегантной и антикоагулянтной терапии. Данные фразы всегда должны быть добавлены врачом самостоятельно путём выбора соответствующих опций (чек-боксов). Реализовано автоматическое выделение соответствующих опций красным цветом при наличии у пациента повышенного систолического артериального давления (> 140 мм рт. ст.), повышенного общего холестерина крови (> 6,2 ммоль/л), мерцательной аритмии, коронарных событий в анамнезе.

При наличии у пациента в анамнезе инсульта и/или проявлений ишемической болезни сердца выводятся особая форма заключения, а также модифицированные фразы об эффектах медикаментозной профилактики. Помимо текстовой информации о необходимости хорошей приверженности лечению предусмотрено графическое представление степени снижения риска по сравнению с отказом от лечения. Данные графики также могут быть настроены в зависимости от наличия показаний к приёму той или иной группы препаратов.

### Шкала Здорового образа жизни

Данный инструмент был разработан с целью предоставления врачу возможности сфокусировать внимание пациента на модифицируемых ФР в доступной и привлекательной форме (рис. 3). Этот компонент имеет

**Важность регулярного приема назначенных лекарств** ^

<input checked="" type="checkbox"/> <b>Снижение артериального давления</b>	<input type="checkbox"/> Снижение уровня холестерина (статины)	<input type="checkbox"/> Антиагреганты (ИБС)	<input type="checkbox"/> Антиагреганты (инсульт)	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Антикоагулянты</b>
--	--	--	--	---

**Регулярный прием лекарств, назначенных вашим лечащим врачом - это основа успешной профилактики повторного инсульта и первого инфаркта миокарда.**

Например:

- регулярный прием лекарств, снижающих артериальное давление, также снижает риск **повторного инсульта и первого инфаркта миокарда** примерно на 25-35%. (Снижение систолического артериального давления на каждые 5 мм рт.ст. дополнительно снижает риск повторного инсульта на 10%).
- регулярный прием особых лекарств для профилактики образования тромбов при наличии нарушений ритма сердца, мерцательной аритмии (например, варфарина, дабигатрана, ривароксабана или апиксабана) снижает риск **повторного инсульта** примерно на 60-70%.

Если Вы будете **регулярно принимать** все назначенные лекарства, то ваши риски инсульта и инфаркта будут **наименьшими** из возможного.

Рис. 7. Рекомендация, подчёркивающая важность хорошей приверженности лечению.

Fig. 7. Recommendation that emphasizes the importance of good treatment adherence.

особое значение для случаев профилактики повторных сосудистых событий. В связи с тем что расчёт рисков повторных событий невозможен, становится также затруднительно продемонстрировать положительный эффект в виде снижения риска при коррекции поведенческих и метаболических ФР. Шкала Здорового образа жизни учитывает наличие и степень выраженности основных модифицируемых ФР. Максимальный балл по шкале составляет 100 единиц. В заключении выводится также предыдущий результат тестирования. Необходимо отметить, что шкалой можно пользоваться даже при частичном отсутствии данных. В этом случае отображается предупреждение, а число баллов также рассчитывается из максимально возможного значения в 100 единиц, но только для указанных ФР.

### Модуль установки индивидуальных целей

Проблема профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в значительной степени лежит в плоскости знаний о психологических особенностях управления поведением, связанным со здоровьем. Специалисты по психологии поведения уже много лет пытаются найти эффективное решение, создано и протестировано множество моделей, в первую очередь так называемых «мотивационных моделей поведения» [2]. Несмотря на то, что универсального решения на настоящий день не найдено, существует консенсус в представлении о том, что ключевыми элементами регуляции поведения являются аспекты мотивации, саморегуляции и постановки персонализированных, конкретных и приемлемых целей [1]. В систему ПревентС-Врач® включены два инструмента: опросник для субъективной оценки мотивации к началу коррекции выявленных ФР, инструмент установки целей по изменению поведения с опросником «Уверенность в достижении поставленных целей».

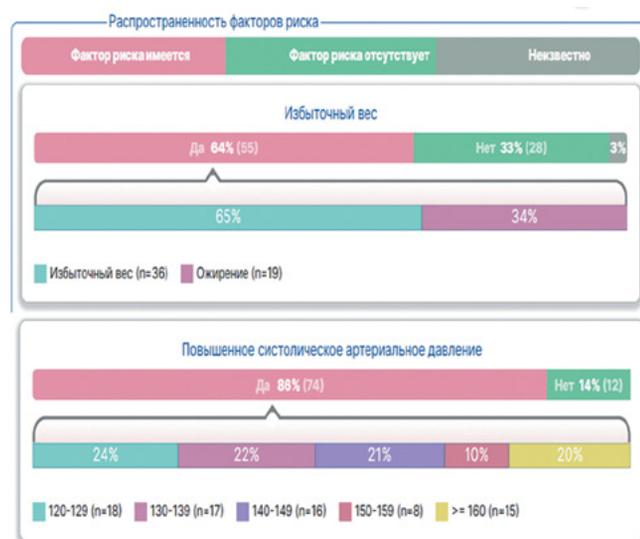


Рис. 8. Представление распространённости факторов риска в аналитическом модуле.

Fig. 8. Prevalence of risk factors represented in an analytical module.

Опросник для оценки мотивации генерируется автоматически на основе выявленных ФР. Он представляет собой визуально-аналоговую шкалу, на которой пациент может указать степень желая начать контролировать данный ФР в баллах от 0 до 10. Данные можно сразу внести в систему через интерактивный интерфейс при опросе пациента или распечатать опросник для заполнения пациентом и последующего переноса ответов. По данным литературы, дальнейшее консультирование по непосредственным мероприятиям в отношении конкретного ФР целесообразно, если субъективная оценка мотивации составляет  $\geq 5$  баллов. В противном случае необходимо продолжить обсуждение необходимости контроля данного ФР в целом. Помимо текущих результатов опроса врачу также доступна история оценок мотивации на предыдущих визитах.

ФР, для которых введено значение мотивации от 5 баллов, отображаются в интерфейсе создания индивидуальных целей. Для каждого ФР в системе существует несколько готовых вариантов, которые могут быть дополнительно модифицированы. Возможно установить полностью свой вариант цели. Список шаблонов целей в дальнейшем планируется регулярно расширять. Специалисты по психологии поведения не рекомендуют ставить более 3 целей за один визит, хотя система позволяет это сделать.

Для того чтобы выдать пациенту памятку с выбранными целями, а также выполнить дополнительный приём по поддержке их выполнения – оценку уверенности в достижении целей, врач может распечатать индивидуально сгенерированный опросник. Опросник также представляет собой визуально-аналоговую шкалу, в которой можно выбрать значение от 0 до 10. Результаты опросника позволяют врачу сориентироваться, в какие сроки целесообразно назначить следующий визит с целью поддерживающей профилактической консультации, в отношении каких ФР требуется дополнительная поддержка, а также являются дополнительным способом поддержки изменений поведения, т.к. имеют форму «письменного соглашения между врачом и пациентом».

### Аналитический модуль

Цифровая платформа ПревентС-Врач® – это не только программное обеспечение для поддержки профилактического вмешательства, но и мощный инструмент для принятия управленческих решений, а также основа для научных исследований. Все данные, которые вводятся в систему, а также рассчитанные показатели доступны для анализа. Аналитический модуль включает несколько разделов (аналитических моделей), в которых представлены установленные расчётные показатели и диаграммы сгруппированы для решения соответствующей задачи: оценки активности использования системы, определения бремени ФР в обслуживаемой популяции (рис. 8), оценки динамики рисков, изучения показателей использования модуля установки целей, ориентировочной оценки рисков других НИЗ. Для каждой аналитической модели предусмотрен набор фильтров, которые позволяют получить данные, отобранные за определённый период, в отдельном подразделении, для пациентов выбранного

возраста, пола и т.д. Для проведения дополнительного анализа обезличенные данные могут быть выгружены в файл в формате, совместимом с программами статистической обработки.

### Варианты внедрения технологии

Доступ к системе ПревентС-Врач® может быть организован как к отдельному программному продукту с авторизованных устройств через интернет или как к элементу существующей ЭМК. Разработанный интерфейс программирования приложения (API) позволяет подключить к системе практически любую систему ведения ЭМК с соблюдением всех требований по защите персональных данных. Возможности полуавтоматического предзаполнения опросника данными из ЭМК зависят от особенностей системы, с которой выполняется интеграция. В настоящее время имеется опыт успешной пилотной интеграции с медицинской информационной системой Медиалог.

### Ожидаемые результаты внедрения в широкую практику

На основании данных литературы о доказанном положительном влиянии коррекции основных ФР НИЗ на показатели заболеваемости и смертности можно утверждать, что широкомасштабное внедрение платформы ПревентС-Врач® в рутинную практику учреждений здравоохранения

может способствовать снижению бремени от ССЗ и других основных НИЗ до 50%, а именно:

- сохранить трудоспособность опытных работников;
- уменьшить экономические потери работодателей и государства;
- уменьшить затраты на лечение и реабилитацию;
- повысить эффективность других профилактических мероприятий;
- повысить качество и продолжительность жизни населения.

Достижение данных результатов становится возможным за счёт того, что:

1. У врачей появляется возможность выполнять стандартизованное, научно-обоснованное профилактическое консультирование в рамках своей основной деятельности.
2. Население получает мотивацию на контроль за имеющимися у них ФР на основе персонализированной информации и конкретных инструкций.
3. Руководители здравоохранения получают возможность своевременно принимать целенаправленные решения на основе объективной информации, т.к. в первую очередь увеличивается эффективность реализации стратегии коррекции ФР, являющейся основой всех международных и национальных руководств по профилактике.

## Список источников / References

1. Рассказова Е.И. Понятие саморегуляции в психологии здоровья: новый подход или область применения. *Теоретическая и экспериментальная психология*. 2014;7(1):43–56. Rasskazova E.I. The concept of self-regulation in health psychology: a new approach or scope. *Theoretical and experimental psychology*. 2014;7(1):43–56.
2. Рассказова Е.И., Иванова Т.Ю. Мотивационные модели поведения, связанного со здоровьем: проблема разрыва между намерением и действием. *Психология. Журнал Высшей школы экономики*. 2015;12(1):105–130. Rasskazova E.I., Ivanova T.Yu. Motivational behaviors related to health: the problem of the gap between intention and action. *Psychology. Journal of the Higher School of Economics*. 2015;12(1):105–130.
3. Фейгин В.Л., Варакин Ю.Я., Кравченко М.А. и др. Новый подход к профилактике инсульта в России. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;9(4):19–23. Feigin V.L., Varakin Yu.Ya., Kravchenko M.A. et al. A new approach for stroke prevention in Russia. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2017;9(4):19–23. DOI: 10.17816/psaic84
4. Медик В.А., Осипов А.М. Общественное здоровье и здравоохранение: медико-социологический анализ. М.; 2012. Medik V.A., Osipov A.M. Public health and healthcare: a medical and sociological analysis. Moscow; 2012.
5. Burack R.C. Barriers to clinical preventive medicine. *Prim. Care*. 1989;16(1):245–250.
6. Eriksen C.U., Rotar O., Toft U.N. What is the effectiveness of systematic population-level screening programmes for reducing the burden of cardiovascular disease? *WHO Regional Office for Europe*, 2021.
7. Gmeinder M., Morgan D., Mueller M. How much do OECD countries spend on prevention? Organisation for Economic Co-Operation and Development; 2017. DOI: 10.1787/18152015
8. Kottke T.E., Brekke M.L., Solberg L.I. Making "time" for preventive services. *Mayo Clin. Proc.* 1993;68(8):85–91. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)60638-7
9. McPhee S.J., Richard R.J., Solkowitz S.N. Performance of cancer screening in a university general internal medicine practice: comparison with the 1980 American Cancer Society Guidelines. *J. Gen. Intern. Med.* 1986;1(5):275–281.

10. Spitz M.R., Chamberlain R.M., Sider J.G. et al. Cancer prevention practices among Texas primary care physicians. *J. Cancer Educ.* 1992;7(1):55–60. DOI: 10.1080/08858199209528142
11. Wender R.C. Cancer screening and prevention in primary care. Obstacles for physicians. *Cancer*. 1993;72(3 Suppl):1093–1099. DOI: 10.1002/1097-0142(19930801)72:3+<1093::aid-cnrc2820721326>3.0.co;2-b
12. Feigin V.L., Krishnamurthi R., Medvedev O. et al. Usability and feasibility of PreventS-MD web app for stroke prevention. *Int. J. Stroke*. 2024;19(1):94–104. DOI: 10.1177/17474930231190745
13. Feigin V.L., Martins S.C., Brainin M. et al. Twenty years on from the introduction of the high risk strategy for stroke and cardiovascular disease prevention: a systematic scoping review. *Eur. J. Neurol.* 2024;31(3):e16157. DOI: 10.1111/ene.16157
14. Parmar P., Krishnamurthi R., Ikram M.A. et al. The Stroke Riskometer™ App: Validation of a data collection tool and stroke risk predictor. *Int. J. Stroke*. 2015;10(2):231–244. DOI: 10.1111/ij.s.12411
15. Feigin V.L., Norrving B., Mensah G.A. Primary prevention of cardiovascular disease through population-wide motivational strategies: insights from using smartphones in stroke prevention. *BMJ Glob. Health*. 2016;2(2):e000306. DOI: 10.1136/bmjgh-2017-000306
16. Lloyd-Jones D.M., Hong Y., Labarthe D. et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586–613. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703
17. Ogunmoroti O., Allen N.B., Cushman M. et al. Association between Life's Simple 7 and noncardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5(10):e003954. DOI: 10.1161/JAHA.116.003954
18. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D. et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837–1847. DOI: 10.1161/01.cir.97.18.1837

## Информация об авторах

*Кравченко Михаил Андреевич* – к.м.н., с.н.с. Института медицинского образования и профессионального развития Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5187-5518>

*Гнедовская Елена Владимировна* – д.м.н., директор Института медицинского образования и профессионального развития Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6026-3388>

*Фейгин Валерий Львович* – д.м.н., иностранный член РАН, г.н.с. Института медицинского образования и профессионального развития Научного центра неврологии, Москва, Россия; директор Национального института инсульта и прикладных нейронаук Оклендского технологического университета, Окленд, Новая Зеландия, <https://orcid.org/0000-0002-6372-1740>

*Пирадов Михаил Александрович* – д.м.н., академик РАН, директор Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

**Вклад авторов:** *Кравченко М.А.* – разработка дизайна и координация разработки технологии, написание текста рукописи; *Гнедовская Е.В.* – координация разработки технологии, финальная корректировка текста рукописи; *Фейгин В.Л.* – разработка дизайна и фундаментальных основ технологии, организация международной апробации технологии, финальная корректировка текста рукописи; *Пирадов М.А.* – разработка концепции и дизайна технологии, координация разработки, финальная корректировка текста рукописи.

## Information about the authors

*Mikhail A. Kravchenko* – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Institute of Medical Education and Professional Development, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5187-5518>

*Elena V. Gnedovskaya* – D. Sci. (Med.), Director, Institute of Medical Education and Professional Development, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6026-3388>

*Valery L. Feigin* – D. Sci. (Med.), Foreign member of the Russian Academy of Sciences, mail researcher, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Director, National Institute of Stroke and Applied Neuroscience, Auckland University of Technology, Auckland, New Zealand, <https://orcid.org/0000-0002-6372-1740>

*Mikhail A. Piradov* – D. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

**Author contribution:** *Kravchenko M.A.* – design development and coordination of technology development, writing the text of the manuscript; *Gnedovskaya E.V.* – coordination of technology development, final correction of the manuscript text; *Feigin V.L.* – development of design and fundamental principles of technologies, organization of international testing of technologies, final correction of the manuscript text; *Piradov M.A.* – development of design concepts and technologies, coordination of development, final correction of the manuscript text.



# Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия на фоне применения ингибиторов контрольных точек: клинические наблюдения

О.А. Тихонова<sup>1</sup>, Д.С. Дружинин<sup>2</sup>, Е.С. Дружинина<sup>3</sup>, М.А. Рукоосуева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия;

<sup>2</sup>Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия;

<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

## Аннотация

Неврологические нежелательные явления (ННЯ), связанные с применением ингибиторов контрольных точек (ИКТ), являются редкими, но потенциально фатальными осложнениями. За последние годы отмечается тенденция к росту регистрации данных случаев.

Мы приводим два клинических случая демиелинизирующей полинейропатии у пациентов с меланомой кожи на фоне лечения пембролизумабом и ниволумабом. Отсутствие осведомлённости о ННЯ при применении ИКТ ведёт к задержке постановки правильного диагноза, вследствие этого – к отсроченному назначению лекарственной терапии и развитию стойкого неврологического дефицита, вплоть до летального исхода. Среди ННЯ выделяют миастению, асептический менингит, энцефалит, миелит, воспалительную демиелинизирующую нейропатию, миозит или их сочетания и др. С учётом их вариабельности при использовании ИКТ и малой представленности в мировой литературе описание каждого клинического случая при применении данных лекарственных средств имеет практическую ценность.

**Ключевые слова:** моноклональные антитела; ингибиторы контрольных точек; пембролизумаб; ниволумаб; неврологические осложнения; дизимунная полинейропатия; хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

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

**Этическое утверждение:** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом БФУ им. И. Канта (протокол № 34 от 29.09.2022).

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность заведующей неврологическим отделением Областной клинической больницы (Калининград) Е.А. Загоскиной за оказанное содействие.

**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:** 236041, Россия, Калининград, ул. А. Невского, д. 14. БФУ им. И. Канта.  
E-mail: offelia78@mail.ru. Тихонова О.А.

**Для цитирования:** Тихонова О.А., Дружинин Д.С., Дружинина Е.С., Рукоосуева М.А. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия на фоне применения ингибиторов контрольных точек: клинические наблюдения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(1):98–104.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.11>

Поступила 06.06.2023 / Принята в печать 13.07.2023 / Опубликовано 25.03.2024

# Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: Case Reports

Olga A. Tikhonova<sup>1</sup>, Dmitry S. Druzhinin<sup>2</sup>, Evgenia S. Druzhinina<sup>3</sup>, Maria A. Rukosueva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;

<sup>2</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

Neurological immune-related adverse events (irAE) are rare but potentially fatal complications associated with the use of immune checkpoint inhibitors (ICI). Recently, there has been a trend towards an increase in the incidence of these cases.

We present two case reports of demyelinating polyneuropathy in patients with skin melanoma treated with pembrolizumab or nivolumab. Unawareness of neurological irAE induced by ICI leads to delayed diagnosis and medical treatment, and this may result in persistent neurological deficit or even patients' death. Neurological irAEs include myasthenia gravis, aseptic meningitis, encephalitis, myelitis, inflammatory demyelinating neuropathy, myositis or their combinations, etc. Considering their variability in patients treated with ICI and poor representation in publications, each case report can be of practical value.

**Keywords:** monoclonal antibodies; immune checkpoint inhibitors; pembrolizumab; nivolumab; neurological complications; dysimmune polyneuropathy; chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the I. Kant BFU (protocol No. 34, September 29, 2022).

**Acknowledgement.** The authors would like to thank E.A. Zagoskina, Head of Neurological department at Regional Clinical Hospital (Kaliningrad) for her kind assistance.

**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:** 236041, Russia, Kaliningrad, A. Nevskiy str., 149 I. Kant Baltic Federal University. E-mail: offelia78@mail.ru. Tikhonova O.A.

**For citation:** Tikhonova O.A., Druzhinin D.S., Druzhinina E.S., Rukosueva M.A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy induced by immune checkpoint inhibitors: case reports. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(1):98–104. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2024.1.11>

Received 06.06.2023 / Accepted 13.07.2023 / Published 25.03.202

## Введение

Одним из путей уклонения раковых клеток от противоопухолевого иммунитета является повышение экспрессии иммунных контрольных точек и их лигандов, участвующих в регуляции сигнальных путей, которые влияют на выраженность и длительность иммунного ответа, а также толерантность иммунных клеток к собственным антигенам. Помимо классической химиотерапии, прогресс в разработке и внедрении в лечение иммунотерапии с применением ингибиторов контрольных точек (ИКТ) у онкологических пациентов привёл к появлению нового класса неврологических осложнений, о которых зачастую не осведомлены неврологи и онкологи. Это разновидность моноклональных антител для лечения метастатических злокачественных опухолей и меланомы, которые повышают естественную противоопухолевую защиту организма [1, 2]. С каждым годом увеличивается опыт применения данных препаратов, и в настоящее время

наиболее изученными молекулами ИКТ являются антитела к цитотоксическому Т-лимфоцит-ассоциированному протеину 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4) – препараты ипилимумаб и тремелимумаб; к белку запрограммированной клеточной гибели-1 (programmed cell death protein, PD-1) – препараты ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб и достарлимаб, и его лигандам (programmed cell death ligand PD-L1, PD-L2) – препараты атезолизумаб, дурвалумаб. Чаще используют монотерапию, реже комбинированную терапию: сочетание анти-PD-1- и анти-CTLA-4-препаратов [3]. Активация лимфоцитов и восстановление противоопухолевого иммунного ответа происходят вследствие блокировки сигнальных путей ИКТ [1, 4]. Однако PD-1/PD-L1 и CTLA-4 широко экспрессируются не только раковыми клетками, но и другими типами клеток, в результате чего при их подавлении может возникать широкий спектр аутоиммунных реакций. Неврологические нежелательные явления (ННЯ) развиваются приблизительно у 1–6% пациентов,

получающих ИКТ, и затрагивают как периферическую, так и центральную нервную систему [5]. Большинство ННЯ были зарегистрированы в 2017–2018 гг. (61–78% случаев), что, очевидно, связано с существенным увеличением применения ИКТ в последние годы [6]. Описание ННЯ необходимо не только для своевременной коррекции терапии у онкологических пациентов, но и для накопления знаний у врачебного сообщества.

В данной статье нами представлены 2 клинических случая дизиммунной нейропатии на фоне применения пембролизумаба и ниволумаба у пациентов с метастатической меланомой кожи. Развитие хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП) обычно связывают с другими причинами, например, с респираторно-вирусным заболеванием, оперативным вмешательством, беременностью, вакцинацией и др. В наших случаях PD-1-препараты явились триггером для запуска иммунного ответа, который привёл к развитию ХВДП.

### Клинический случай 1

Пациент Ф., 73 года, с меланомой кожи головы и шеи получал ниволумаб, 10 инъекций по 3 мг/кг в суммарной дозе 2610 мг. Первые симптомы в виде жжения в ступнях появились после проведения 9 инъекций. В течение 1,5 мес после 10 инъекций стали беспокоить боли в кистях, появилась слабость в ногах. Ниволумаб был отменён. Через 4 мес после последней инъекции перестал самостоятельно передвигаться, не мог повернуться в постели без посторонней помощи. При осмотре – вялый тетрапарез до плечей в стопах, отсутствие сухожильных рефлексов, гипостезия болевой чувствительности на кистях, на ногах от колена, отсутствие вибрационной чувствительности, атрофии дистальных и проксимальных мышц рук и ног.

По данным электронейромиографии (ЭНМГ), выполненной на аппарате «Нейрософт 4 МВП микро» с соблюдением температурного режима не менее 32°C, выявлено отсутствие регистрации сенсорных и моторных ответов с нижних конечностей, с верхних конечностей получены однонаправленные изменения – низкоамплитудные М-ответы со снижением скорости проведения по ним до 27,1 м/с (норма более 50 м/с), увеличение темпоральной дисперсии ответа по срединному нерву на 68% (рис. 1). Сенсорные ответы с рук не регистрировались. Игольчатая электромиография (ЭМГ) выявила бурную денервационную спонтанную активность в мышцах голени и предплечий и умеренно выраженную – в проксимальных мышцах конечностей. Клиническая картина и параметры ЭМГ отвечали критериям для ХВДП [7]. Рутинные анализы крови не показали отклонений от нормы, мы не располагали данными люмбальной пункции в связи с отказом от процедуры. Пациенту назначен метилпреднизолон по ежедневной схеме в дозе 80 мг в течение 1 мес с последующим снижением дозы до полной отмены, а также коррекция нейропатического болевого синдрома прегабалином в дозе 600 мг/сут. На фоне терапии наблюдалась стойкая положительная динамика в виде восстановления разгибания стоп до 3 баллов по шкале MRC (Medical Research Council) [8].

### Клинический случай 2

Пациент С., 85 лет, получал пембролизумаб (2 мг/кг) по поводу меланомы кожи передней грудной стенки с метастазами в лёгкие, левую грудную железу, постоперационные рубцы. Всего проведено 5 инъекций в суммарной дозе 1000 мг. Первые симптомы появились через 2 нед после 4-го введения с возникновением болевого синдрома в мышцах бедер и нижней части спины интенсивностью по визуально-аналоговой шкале до 6 баллов, продолжаю-

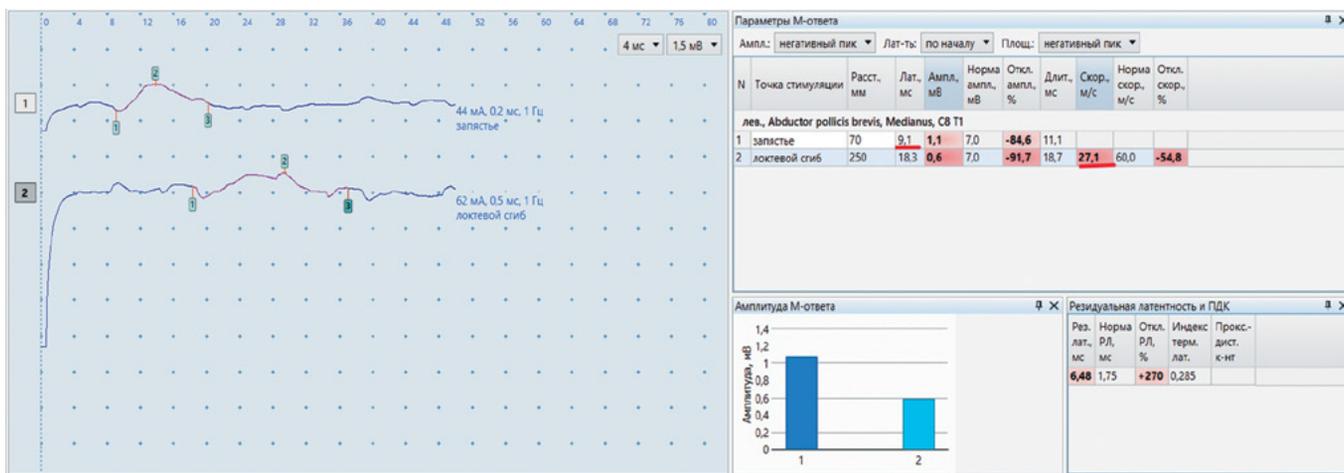


Рис. 1. Снижение скорости проведения на предплечье пациента Ф. при тестировании срединного нерва до 27,1 м/с (норма > 49 м/с), увеличение терминальной латентности до 9,1 мс (норма < 4,4 мс). Длительность негативной фазы проксимального моторного ответа 18,7 мс. Дисперсия проксимального моторного ответа. Снижение амплитуды дистального моторного ответа до 1,1 мВ (норма > 4 мВ).

Fig. 1. Decreased conduction velocity in the median nerve in the forearm of patient F. to 27.1 m/s (normal range: > 49 m/s), prolonged distal latency to 9.1 ms (normal range: < 4.4 ms). Negative phase of proximal motor response lasted 18.7 ms. Dispersion of proximal motor response. Amplitude of distal motor response decreased to 1.1 mV (normal range: > 4 mV).

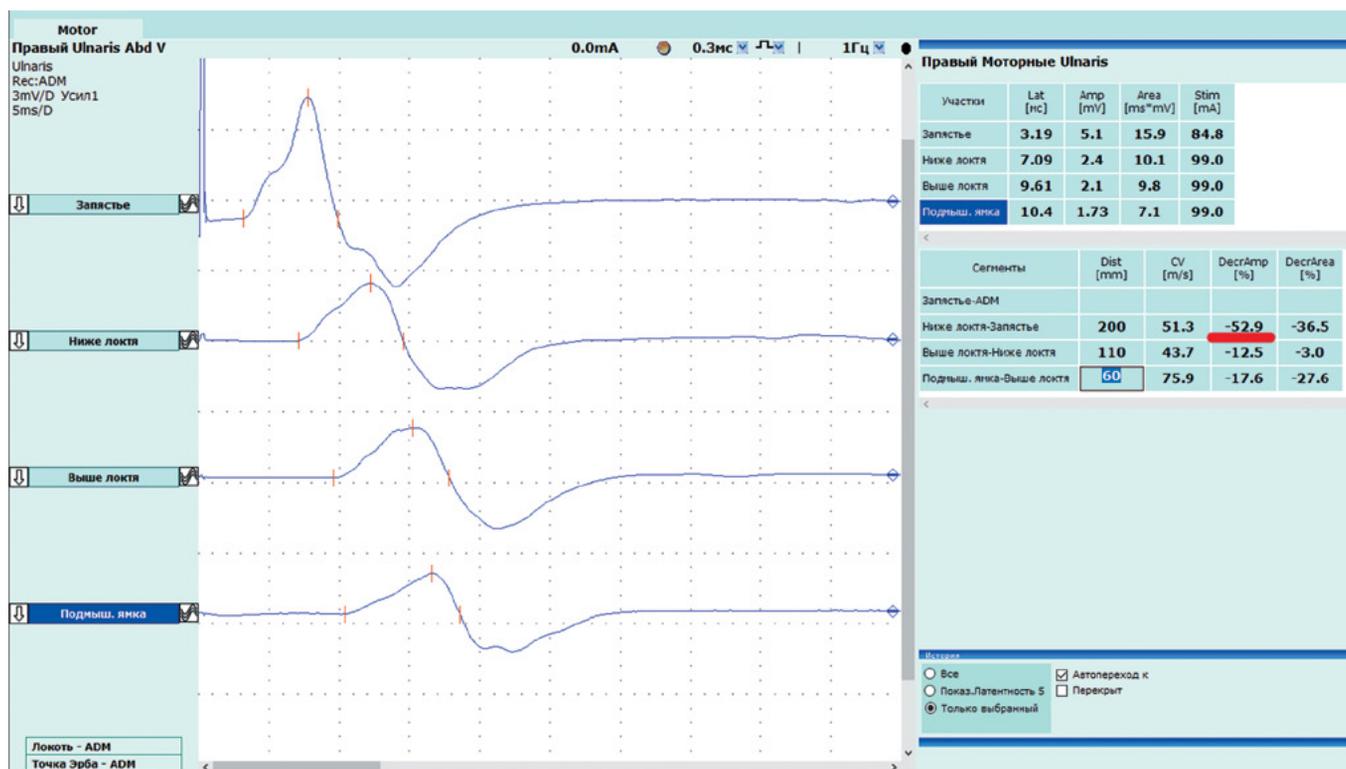


Рис. 2. Наличие блока проведения 52,9% (в норме блок отсутствует) в нетипичном месте компрессии по локтевому нерву. Снижение амплитуды дистального моторного ответа до 5,1 мВ (норма > 6,0 мВ). Терминальная латентность 3,19 мс (норма < 3,3 мс).

Fig. 2. Conduction block of 52.9% (normal range: no block) in an atypical area of compression in the ulnar nerve. Amplitude of distal motor response decreased to 5.1 mV (normal range: > 6.0 mV). Distal latency was 3.19 ms (normal range: < 3.3 ms).

Суммарные данные рассматриваемых случаев пациентов

Summarized patients' data

Показатель   Parameter	Пациент Ф.   Patient F.	Пациент С.   Patient S.
Возраст, лет Age, years	73	85
Пол   Sex	Мужской   Male	Мужской   Male
Терапия ИКТ   ICI agent	Ниволумаб   Nivolumab	Пембролизумаб   Pembrolizumab
Число введений Number of infusions	10	5
Суммарная доза, мг Total dose, mg	2610	1000
Срок развития, нед Time to onset, weeks	18	4
ЭМГ стимуляционная NCS	Снижение CPV более 30% более чем в 2 нервах Nerve conduction velocity decreased by 30% in more than 2 nerves	Блок проведения более 50% по локтевому нерву, отсутствие реализации F-волны по большеберцовым нервам Conduction block of more than 50% in the ulnar nerve, lack of F-wave in the tibial nerves
ЭМГ игольчатая Needle EMG	Спонтанная активность ++, нейрогенный тип изменений потенциалов двигательных единиц Spontaneous activity ++, neurogenic type of changes in motor unit potentials	Спонтанная активность +, минимальные нейрогенные изменения Spontaneous activity +, minimal neurogenic changes
Терапия Treatment	Глюкокортикостероиды Corticosteroids	Плазмаферез, глюкокортикостероиды Plasmapheresis, corticosteroids

шегося в течение 1 нед. После 5-го введения пембролизумаба появились жжение и парестезии в стопах с постепенным развитием тетрапареза. На момент осмотра: лёгкая дизартрия, арефлексия, периферический тетрапарез со снижением мышечной силы в мышцах: в дистальной мускулатуре рук и ног — до 3 баллов, в сгибателях бедра — до 2 баллов по шкале MRC [8]. Походка паретическая с использованием ходунков. Выпадение всех видов чувствительности в верхних и нижних конечностях по полиневритическому типу: в ногах до уровня колен, в руках до середины предплечья; гипералгезия кистей и стоп.

Из результатов стандартных лабораторных исследований можно выделить повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) до 871 ЕД/л, наличие в ликворе белково-клеточной диссоциации (цитоз 6 клеток/мм<sup>3</sup>, белок 2,019 г/л). По результатам ЭНМГ, выполненной на аппарате «Dantec Keypoint Focus» с соблюдением температурного режима не менее 32°C, обнаружены признаки демиелинизации, соответствующие критериям для ХВДП [7].

Пример блока проведения в нетипичном месте по локтевому нерву представлен на рис. 2. При проведении игольчатой ЭМГ в дистальных мышцах нижних конечностей обнаружены единичная спонтанная активность и минимальные нейрогенные изменения параметров потенциалов двигательных единиц. Значимых отклонений по результатам МРТ головного мозга не выявлено. Пациенту проведён 1 сеанс плазмафереза с элиминацией плазмы 35 мл/кг, перенёс без осложнений, однако отмечал общую слабость, ввиду чего последующие сеансы не проводились. Подключён преднизолон перорально по альтернирующей схеме 70/35 мг в течение 4 мес с незначительной положительной динамикой в виде нарастания силы в сгибателях бедер, более уверенной походки. В остальном неврологический статус без динамики. На фоне лечения произошла нормализация уровня КФК.

Суммарные данные по пациентам представлены в таблице.

## Обсуждение

Мы представили описание двух редких случаев развития дизиммунной нейропатии по типу ХВДП после применения ИКТ. По данным литературы, поражение периферической нервной системы встречается в 2–5 раза чаще, чем осложнения со стороны центральной нервной системы [9]. По данным систематического обзора A. Johansen и соавт., на июнь 2018 г. из выбранных индексируемых баз данных была обнаружена 61 публикация о 85 пациентах, получающих ингибиторы PD-1, нейропатия наблюдалась в 23% случаев. При этом авторами отмечено большое число случаев с атипичной клинической картиной — сочетаниями миастении и миопатии, а также частыми сердечными/респираторными осложнениями, проксимальной слабостью (35%) и болью в мышцах (28%), что отмечалось в дебюте у пациента С. Описание и обсуждение подобных случаев осложнений ИКТ является важным для неврологической практики, поскольку смертность у данных пациентов остаётся высокой, несмотря на адекватное лечение, включая кортикостероиды и внутривенные иммуноглобулины [10].

Среднее время начала неврологических осложнений составляло около 12 нед после старта терапии ИКТ [11], которое отличалось у наших пациентов: в первом случае оно составило 18 нед (после 9-й инъекции ниволумаба с интервалом 2 нед), во втором случае — 14 нед (через 2 нед после 4-й инъекции пембролизумаба с интервалом 3 нед).

По представленным R. Ruggiero и соавт. результатам постмаркетингового 10-летнего анализа Европейской базы данных фармаконадзора на 2023 г., описано всего 12 случаев ХВДП из всех периферических нейропатий, регистрируемых чаще всего на фоне применения ниволумаба и пембролизумаба. Среди дизиммунных нейропатий встречались различные клинические варианты: синдром Миллера–Фишера, острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия и др. При этом о случаях ХВДП, индуцированной применением ИКТ, сообщалось гораздо реже [12]. Имеется предположение о том, что пациенты с меланомой могут подвергаться более высокому риску развития демиелинизирующей полинейропатии, связанной с ИКТ, из-за эпителий, общих для меланоцитов и шванновских клеток, поскольку они оба происходят из нервного гребня [13].

В обсуждаемых нами случаях клиническая картина представлена симметричным тетрапарезом с чувствительными нарушениями. По данным литературы, наиболее типичным проявлением дизиммунных нейропатий была симметричная слабость конечностей в 94% случаев, реже — вовлечение черепных нервов и бульбарные нарушения [10]. В обоих рассматриваемых случаях мы наблюдали демиелинизирующую нейропатию с вторичными аксональными изменениями. По результатам литературы, паттерны включали демиелинизацию (61%) и аксональные (27%) паттерны [11]. Мы располагали результатами ликвора только у пациента С., где была обнаружена белково-клеточная диссоциация. Исследование цереброспинальной жидкости в основном показало повышение уровня белка (97%) с лимфоцитарным плеоцитозом у 13 (36%) пациентов [14]. Мы не располагали данными об антителах к ганглиозидам у рассматриваемых нами пациентов, однако, по данным литературы, антитела были положительными только у 2 из 17 обследованных пациентов [14]. Среди краниальных нейропатий наиболее часто возникают паралич лицевого нерва и невралгия тройничного нерва, связанные с приёмом ИКТ [15]. В представленных нами случаях не обнаружено вовлечения черепных нервов. Также сообщалось о тонковолокнистой или вегетативной нейропатии, приводящей к ортостазу, ангидрозу, нарушению моторики желудочно-кишечного тракта и/или задержке мочи [16], что не наблюдалось у наших пациентов. Развитие преимущественно демиелинизирующей полинейропатии при применении ИКТ отличается её от аксональной формы, возникающей при применении классической химиотерапии [17].

Развитие ХВДП на фоне применения ИКТ сопровождается в наших случаях нейропатическим болевым синдромом: у пациента Ф. — в дебюте заболевания, у пациента С. — после исчезновения мышечной боли, что описывалось как уникальность проявления и ранний симптом при ХВДП в 2 клинических случаях комбинированного

применения ипилимумаба и ниволумаба у пациентов с метастатической меланомой [18] и не характерно для классической ХВДП.

На сегодняшний момент причины, по которым у отдельных пациентов развиваются ННЯ, неизвестны, в последнее время всё чаще иммунотоксичность связывают с изменениями в микробиоме кишечника [19]. Остаётся также интересным факт повышения у пациента С. уровня КФК, ранее описанный только у 3 пациентов, у которых уровень КФК выше 1000 ЕД/л с оверлап-синдромами сочетался с миастенией, полинейропатией и миозитом [11]. Также чаще всего возрастание КФК наблюдалось при изолированном миозите или при комбинации миозита и миастении [20]. Однако в нашем случае мы не можем утверждать о развитии миозита по полученным данным у пациента С., т.к. не был обнаружен текущий процесс в проксимальных мышцах и при исследовании в динамике показатели КФК нормализовались достаточно быстро, что, скорее, подтверждает случайность обнаруженных изменений. Остаётся дискуссионным вопрос, может ли лечение аутоиммунных ННЯ приостановить эффективность иммунотерапии рака, что требует наблюдения в динамике за данной группой пациентов.

## Список источников / References

1. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat. Commun.* 2020;11(1):3801. DOI: 10.1038/s41467-020-17670-y
2. Twomey J.D., Zhang B. Cancer Immunotherapy update: FDA-approved checkpoint inhibitors and companion diagnostics. *AAPS J.* 2021;23(2):39. DOI: 10.1208/s12248-021-00574-0
3. Cuzzubbo S., Javeri F., Tissier M. et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature. *Eur. J. Cancer.* 2017;73:1–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.001
4. Sharma P., Allison J.P. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell.* 2015;161(2):205–214. DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.030
5. Xu M., Nie Y., Yang Y. et al. Risk of neurological toxicities following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neurologist.* 2019;24(3):75–83. DOI: 10.1097/NRL.0000000000000230
6. Johnson D.B., Manouchehri A., Haugh A.M. et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J. Immunother. Cancer.* 2019;7(1):134. DOI: 10.1186/s40425-019-0617-x
7. Van den Bergh P.Y.K., van Doorn P.A., Hadden R.D.M. et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2021;26(3):242–268. DOI: 10.1111/jns.12455
8. Супонева Н.А., Арестова А.С., Мельник Е.А. и др. Валидация шкалы суммарной оценки мышечной силы (MRC sum score) для использования у русскоязычных пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией. *Нервно-мышечные болезни.* 2023;13(1):68–74. Супонева Н.А., Арестова А.С., Мельник Е.А. et al. Validation of the Medical Research Council sum score (MRCss) for use in Russian-speaking patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neuromuscular Diseases.* 2023;13(1):68–74. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-68-74
9. Khan E., Shrestha A.K., Elkhooley M. et al. CNS and PNS manifestation in immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *J. Neurol. Sci.* 2022;432:120089. DOI: 10.1016/j.jns.2021.120089
10. Johansen A., Christensen S.J., Scheie D. et al. Neuromuscular adverse events associated with anti-PD-1 monoclonal antibodies: systematic review. *Neurology.* 2019;92(14):663–674. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007235

## Заключение

Несмотря на то что неврологические осложнения на фоне применения ИКТ редки, они могут быть серьёзными и даже угрожающими жизни, что подчёркивает необходимость постоянного мониторинга пациентов, которые получают данное лечение. Опорным диагностическим пунктом в данных случаях является наличие курсов терапии ИКТ в анамнезе и изменения при ЭНМГ. Описанные нами, а также представленные в источниках литературы случаи поддерживают гипотезу о том, что белки компактного миелина, вероятнее всего, являются основной мишенью при нейропатии, связанной с ИКТ, особенно при применении препаратов класса PD1. Дизиммунные нейропатии, вызванные приёмом ИКТ, неотличимы по клиническим и нейрофизиологическим признакам от классической формы дизиммунных нейропатий, особенностью которых может быть нейропатическая боль. Это требует дальнейшего изучения данных проявлений на большей когорте пациентов. Важными направлениями лечения ННЯ являются прекращение введения ИКТ и подбор альтернативного препарата на основании решения онкоконсилиума, а также назначение иммуносупрессивной терапии [21].

11. Puwanant A., Isfort M., Lacomis D. et al. Clinical spectrum of neuromuscular complications after immune checkpoint inhibition. *Neuromuscul. Disord.* 2019;29(2):127–133. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.11.012
12. Ruggiero R., Balzano N., Di Napoli R. et al. Do peripheral neuropathies differ among immune checkpoint inhibitors? Reports from the European post-marketing surveillance database in the past 10 years. *Front. Immunol.* 2023;14:1134436. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1134436
13. Van Raamsdonk C.D., Deo M. Links between Schwann cells and melanocytes in development and disease. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2013;26(5):634–645. DOI: 10.1111/pcmr.12134
14. Okada K., Seki M., Yaguchi H. et al. Polyradiculoneuropathy induced by immune checkpoint inhibitors: a case series and review of the literature. *J. Neurol.* 2021;268(2):680–688. DOI: 10.1007/s00415-020-10213-x
15. Dubey D., David W.S., Amato A.A. et al. Varied phenotypes and management of immune checkpoint inhibitor-associated neuropathies. *Neurology.* 2019;93(11):e1093–e1103. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008091
16. Kelly Wu W., Broman K.K., Brownie E.R., Kauffmann R.M. Ipilimumab-induced Guillain-Barre syndrome presenting as dysautonomia: an unusual presentation of a rare complication of immunotherapy. *J. Immunother.* 2017;40(5):196–199. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000167
17. Тихонова О.А., Дружинин Д.С., Тынтерова А.М., Реверчук И.В. Современное представление о химиоиндуцированной полинейропатии (обзор литературы). *Нервно-мышечные болезни.* 2023;13(1):10–21. Tikhonova O.A., Druzhinin D.S., Tynterova A.M., Reverchuk I.V. Current understanding of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Neuromuscular Disease.* 2023;13(1):10–21. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-10-21
18. Patel A.S., Snook R.J., Sehdev A. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy secondary to immune checkpoint inhibitors in melanoma patients. *Discov. Med.* 2019;28(152):107–111.
19. Elkrif A., Derosa L., Zitvogel L. et al. The intimate relationship between gut microbiota and cancer immunotherapy. *Gut Microbes.* 2019;10(3):424–428. DOI: 10.1080/19490976.2018.1527167
20. Cappelli L.C., Gutierrez A.K., Bingham C.O. et al. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2017;69(11):1751–1763. DOI: 10.1002/acr.23177
21. Brahmer J.R., Abu-Sheih H., Ascierto P.A. et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J. Immunother. Cancer.* 2021;9(6). DOI: 10.1136/jitc-2021-002435

**Информация об авторах**

*Тихонова Ольга Алексеевна* – врач-невролог, ассистент каф. психиатрии и нейронаук БФУ им. И. Канта, Калининград, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1796-0193>

*Дружинин Дмитрий Сергеевич* – д.м.н., ассистент каф. нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Ярославского государственного медицинского университета, Ярославль, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6244-0867>

*Дружинина Евгения Сергеевна* – к.м.н., доцент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1004-992X>

*Рукоусева Мария Андреевна* – клинический ординатор, каф. психиатрии и нейронаук БФУ им. И. Канта, Калининград, Россия, <https://orcid.org/0009-0003-5610-1839>

**Вклад авторов:** *Тихонова О.А.* – сбор и интерпретация данных, анализ данных, написание текста статьи; *Дружинин Д.С.* – разработка концепции и дизайна статьи, обоснование и окончательное утверждение рукописи для публикации; *Дружинина Е.С.* – анализ и интерпретация нейрофизиологических и клинических проявлений, написание текста статьи; *Рукоусева М.А.* – анализ литературы и написание текста статьи.

**Information about the authors**

*Olga A. Tikhonova* – neurologist, functional diagnostics doctor, postgraduate student, assistant Department of Psychiatry and Neurosciences, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1796-0193>

*Dmitry S. Druzhinin* – D. Sci. (Med.), assistant, Department of nervous diseases with medical genetics and neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6244-0867>

*Evgenia S. Druzhinina* – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of neurology neurosurgery and medical genetics department named after academician L.O. Badalian, Faculty of pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1004-992X>

*Maria A. Rukosueva* – clinical postgraduate student, Department of psychiatry and neurosciences, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia, <https://orcid.org/0009-0003-5610-1839>

**Author contribution:** *Tikhonova O.A.* – data collection and interpretation, data analysis, writing the text of the article; *Druzhinin D.S.* – conceptualization and design of the article, justification and final approval of the manuscript for publication; *Druzhinina E.S.* – analysis and interpretation of neurophysiological and clinical manifestations, writing the text of the article; *Rukosueva M.A.* – literature analysis and writing the text of the article.