

Кортикобазальная дегенерация с синдромом прогрессирующего надъядерного паралича: клинический случай

Е. С. Остапчук, А. Ю. Мингалева, М. В. Малахов

ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень, Россия

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Кортикобазальная дегенерация (КБД) представляет собой спорадическое заболевание с нарушением обмена тау-протеина, распространенность которого достигает 4–7 случаев на 100 тыс. человек. Для КБД типичны постепенное начало и неуклонное прогрессирование, а также сочетание различных комбинаций характерных клинических признаков, таких как асимметричный акинетико-ригидный синдром с недостаточным ответом на терапию препаратами леводопы, апраксия, афазия, специфичный феномен «чужой конечности», когнитивные нарушения с асимметричными корковыми атрофическими изменениями по данным МРТ головного мозга. Учитывая, что в группу таупатий кроме КБД входят прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), болезнь Альцгеймера и другие заболевания и часто наблюдается комбинация данной патологии, вследствие этого клиническая картина может быть достаточно вариативной. Поэтому нейродегенеративные изменения корково-подкорковых структур при сочетании различных патологий с характерной клинической картиной вошли в понятие «кортикобазальный синдром».

Описание клинического случая. В статье представлен клинический случай кортикобазальной дегенерации в сочетании с синдромом прогрессирующего надъядерного паралича у женщины 69 лет.

Заключение. На сегодняшний день при постановке диагноза необходимо учитывать не только клиническую картину в целом, но и особенности ее развития. Важной проблемой является то, что кортикобазальная дегенерация с прогрессирующим надъядерным параличом сложна в диагностике, особенно на ранних стадиях заболевания, а лечение противопаркинсоническими препаратами малоэффективно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кортикобазальная дегенерация, синдром «чужой руки», прогрессирующий надъядерный паралич, тау-патии, паркинсонизм, гипокинезия, тремор, дистония.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Информированное согласие. От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (июль 2025 г.).

Corticobasal degeneration with progressive supranuclear palsy syndrome: a clinical case

E. S. Ostapchuk, A. Yu. Mingaleva, M. V. Malakhov

Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russia

SUMMARY

Background. Corticobasal degeneration (CBD) is a sporadic disorder of tau protein metabolism with an incidence of approximately 4–7 cases per 100,000 people. CBD is characterized by a gradual onset and steady progression, as well as a combination of various combinations of characteristic clinical signs, such as asymmetric akinetic-rigid syndrome with insufficient response to levodopa therapy, apraxia, aphasia, specific “alien limb” phenomenon, cognitive impairment with asymmetric cortical atrophic changes according to MRI of the brain. Considering that the group of tauopathies, in addition to CBD, includes progressive supranuclear palsy (PSP), Alzheimer’s disease and other diseases, and a combination of this pathology is often observed, as a result of this the clinical picture can be quite variable. Therefore, neurodegenerative changes in the cortical-subcortical structures in combination with various pathologies with a characteristic clinical picture are included in the concept of corticobasal syndrome.

Clinical Case Description. The article presents a clinical case of corticobasal degeneration combined with progressive supranuclear palsy syndrome in a 69-year-old woman.

Conclusion. Today, when making a diagnosis, it is necessary to take into account not only the clinical picture as a whole, but also the features of its development. An important problem is that corticobasal degeneration with progressive supranuclear palsy is difficult to diagnose, especially in the early stages of the disease, and treatment with antiparkinsonian drugs is ineffective.

KEYWORDS: corticobasal degeneration, alien hand syndrome, progressive supranuclear palsy, tau-pathies, parkinsonism, hypokinesia, tremor, dystonia.

CONFLICT OF INTEREST. This study was not supported by any external sources of funding.

Funding source. The study had no sponsorship.

Informed consent. The patient provided written, voluntary informed consent for publication of the clinical case report (July 2025).

Обоснование

Кортикобазальная дегенерация (КБД) – это редкое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с поражением лобно-теменных отделов больших полушарий и базальных ганглиев. Термин «кортикобазальная дегенерация» впервые использовали Gibb и соавт. в 1989 г. [1].

Патоморфологической особенностью является нарушение обмена тау-протеина, при котором филаменты, состоящие из гиперфосфорилированного тау-протеина, накапливаются в нейронах и глиальных клетках головного мозга [2]. Тау-протеин – низкомолекулярный белок, принимающий участие в формировании цитоскелета нейронов. Агрегаты тау-протеина формируют

нейрофибриллярные клубочки, нейропальные нити и глиальные включения в веществе среднего мозга, моста, базальных ганглиях и зубчатых ядрах мозжечка. Нейрохимическими изменениями являются снижение концентрации дофамина и его метаболитов в хвостатом ядре и скорлупе [2, 3].

Помимо кортикобазальной дегенерации к тау-патиям относят болезнь Альцгеймера, лобно-височную дегенерацию, прогрессирующий надъядерный паралич и другие. Учитывая, что все заболевания из группы тау-патий могут проявляться схожими клиническими проявлениями и диагностика кортикобазальной дегенерации сопряжена с многочисленными трудностями, было решено выделить термин «кортикобазальный синдром» (КБС) [5]. КБС – прогрессирующее поражение корково-подкорковых отделов головного мозга с клинической картиной гипокинезии, ригидности, дистонии, фокальной миоклонии с идеомоторной апраксией и синдромом «чужой конечности».

Вариабельность клинических проявлений затрудняет установку истинной распространенности данной патологии. По данным 2000 г., распространенность КБД составляет 4,9–7,3 случая на 100 000 населения [6]. Дебютирует заболевание в 55–70 лет и неуклонно прогрессирует через 5–7 лет в летальный исход, чаще страдают мужчины, чем женщины. Чаще КБД является спорадическим заболеванием, но могут быть и семейные случаи, связанные с мутацией в гене MAPT, также часто встречаются мутации в гене GRN, реже – C9orf72 и PRNP [7].

КБД проявляется широким спектром симптомов и характеризуется прогрессирующим асимметричным акинетико-ригидным синдромом, дистонией конечностей, нарушением высших корковых функций, феноменом «чужой руки» [2, 5]. Начальными клиническими проявлениями КБД часто бывают напряжение, неловкость, подергивание в одной конечности, чаще в руке [2]. Симптом паркинсонизма развивается в течение первых 3 лет от начала заболевания КБД и проявляется асимметричным акинетико-ригидным синдромом. Гипокинезия и ригидность выявляются преимущественно в верхней конечности. Постуральная неустойчивость развивается быстрее, чем при болезни Паркинсона, но медленнее, чем при ПНП. Синдром паркинсонизма резистентен к приему препаратов леводопы и ее производных.

В 75 % случаев для КБД характерно развитие нарушений ходьбы (по типу лобной дисбазии), постуральной неустойчивости с падениями назад. При первичном вовлечении ноги выраженные двигательные нарушения наблюдаются в течение 1 года жизни. При первичном вовлечении руки – двигательные нарушения в среднем через 3 года. Походка может быть как при болезни Паркинсона (шаркающая, согбенная поза) или по типу лобной дисбазии – апраксии ходьбы (туловище несколько отклонено назад, затруднено начало ходьбы и повороты, пошатывания при ходьбе).

У пациентов с КБД возможен аритмичный тремор из-за частого присоединения миоклонических подергиваний.

В первые 2 года от дебюта заболевания присоединяется дистония преимущественно в дистальных отделах. Она носит фокальный или сегментарный характер, чаще это дистоническая установка руки с приведением в плечевом суставе, сгибанием в локтевом и лучезапястном суставах («рука Наполеона»), или она может напоминать позу с постинсультной гемиплегией. Дистония в ноге проявляется различными патологическими движениями в тазобедренном, коленном, голеностопном суставах с дистоническим подворачиванием стопы вплоть до контрактур.

На развернутых стадиях часто выявляются фокальные миоклонии, дизартрия, дисфагия, пирамидные знаки [2]. Патогномоничным симптомом КБД является феномен «чужой руки», проявляющийся ощущением отчуждения конечности и ее непроизвольной двигательной активностью при неспособности участвовать в произвольной деятельности. Пациенты с закрытыми глазами не могут сказать, где находится рука, при проверке выявляются нарушения глубокой и сложных видов чувствительности. Для «чужой руки» характерна спонтанная двигательная активность – поднятие руки вверх (левитация), ощупывание предметов, перебирание складок одежды, повторение движений здоровой руки или «чужая рука» вмешивается в действия другой руки. Для нарушения функций высших корковых функций характерна идеомоторная апраксия, когда нарушается выполнение действий по команде, с воображаемыми предметами, повторение только что показанного движения [2, 5]. Характерна также оральная апраксия (неспособность облизать губы, поместить язык между зубами), а также апраксия открывания глаз, апраксия ходьбы. Среди других нарушений встречаются афазия (динамическая, семантическая), нарушения исполнительных функций [2].

Для синдрома прогрессирующего надъядерного паралича, который может сочетаться с кортикобазальным синдромом, характерно как минимум не менее трех клинических проявлений: аксиальная ригидность или симметричная акинезия, постуральная неустойчивость или падения, тазовые нарушения по типу недержания мочи, паралич вертикального взора или замедление вертикальных саккад, когнитивные и поведенческие расстройства в результате дисфункции лобных долей [8–11].

Клинический пример

Пациентка Т., 69 лет, русская, поступила на стационарное лечение в неврологическое отделение ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1» 07.07.2025 с жалобами на скованность в левых конечностях, непроизвольные движения левых конечностей, неконтролируемые движения в левой руке – «не слушается меня», трудности при удержании предметов в руке и одевании, несистемное головокружение, затруднение и шаткость при ходьбе с периодическими падениями – «хожу как пьяная», снижение памяти на текущие события, затрудненную речь, недержание мочи.

Из анамнеза заболевания: начало заболевания постепенное с августа 2023 г. в виде головокружения, появления скованности и непроизвольных движений в левых конечностях, шаткости и затруднения при ходьбе с периодическими падениями, снижения памяти, изменения голоса и речи.

МРТ ГМ (27.09.2023): МР-признаки болезни малых сосудов Fazekas 1.

УЗДГ БЦА (20.12.2023): эхопризнаки стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий с максимальным стенозом внутренних сонных артерий до 40–42 % с двух сторон.

15.02.2024 консультирована неврологом амбулаторно, установлен диагноз: дисциркуляторная энцефалопатия на фоне артериальной гипертонии и церебрального атеросклероза, ангиодистонический и вестибуло-атактический синдром, субкомпенсация. Цервикокраниалгия, брахиалгия слева на фоне шейного остеохондроза, умеренный болевой синдром. Тревожное состояние с инсомническими нарушениями. Рекомендации: консультация кардиолога, психотерапевта, прием ноотропных и сосудистых препаратов.

15.02.2024 консультирована кардиологом: гипертоническая болезнь 2-й ст. Неконтролируемая АГ. Ожирение 2-й степени, экзогенно-конституционального генеза. Риск 4 (очень высокий). Целевое АД < 130–139/70–79 мм рт. ст. ХСН I, ФК II по NYHA.

28.06.2024 консультирована неврологом амбулаторно: болезнь Паркинсона, акинетико-ригидная форма, 2-я ст. по Хен – Яру, синдром умеренно выраженных когнитивных нарушений, астено-депрессивный синдром. Хроническая диссомния. На фоне длительного лечения леводопой 200 мг + бенсеразид 50 мг ¼ т. 3 р. в день значимого эффекта не отмечает.

Неврологический статус. В сознании, контакту доступна, контакт малопродуктивен. Критика снижена. В месте, собственной личности полностью ориентирована. Дезориентирована во времени (не смогла назвать дату, день недели, время года). Эмоциональная лабильность: резкие перепады настроения от спокойствия до раздражительности. MMSE – 17 баллов (выраженные нарушения когнитивных функций).

Общемозговой симптоматики нет. Глазодвигательные нервы без особенностей, за исключением легкого замедления и отсутствия плавности вертикальных саккад. Лицо симметричное. Гипомимия. Легкая дисфагия. Глоточный рефлекс повышен. Речь скандированная, умеренная дизартрия. Рефлексы орального автоматизма: хоботковый, ладонно-подбородочный (Маринеску – Радовичи), насильственный смех.

Мышечная сила в руках: справа 5 баллов, слева 4,5 балла. Мышечная сила в ногах достаточная, насильственные дистонические движения в левой ноге, преимущественно в стопе.

Мышечный тонус в конечностях повышен по экстрапирамидному типу.

Рефлексы с рук и ног высокие. Патологические стопные рефлексы Бабинского с двух сторон. Гемигипестезия слева. Нарушение глубокой чувствительности в левой руке и ноге.

По команде пациентка не может сделать действия левой рукой (забить гвоздь, помахать рукой и т.п.). Левая верхняя конечность постоянно в движении – обнимает правую руку, перебирает одежду, ощупывает предметы и т.п. Не может управлять левой рукой.

В позе Ромберга легкое пошатывание без четкой сторонности. Координаторные пробы выполняет верно. Походка с широко расставленными ногами. Апраксия ходьбы (затруднено начало ходьбы и повороты, застывания при ходьбе). Акатизия (не может долго сидеть в одном положении, постоянно встает, пытается уйти из кабинета).

Нарушение функции тазовых органов в виде недержания мочи.

Результаты обследования

Лабораторные анализы (ОАК, БАК, ОАМ, ионограмма, коагулограмма) без особенностей.

Электроэнцефалография от 07.07.2025: отчетливой межполушарной асимметрии и признаков пароксизмальной активности не выявляется.

Электрокардиография от 07.07.2025: ритм синусовый 80 в минуту.

Рентгенограмма органов грудной клетки от 08.07.2025: без очаговых и инфильтративных теней.

МРТ головного мозга от 11.07.2025 (в сравнении с МРТ ГМ от 27.09.2023 и 20.01.2025).

В лобных долях с двух сторон субкортикально определяются множественные мелкие очаги 2–5 мм, гиперинтенсивные на T2 и FLAIR. Отмечается выраженное симметричное истончение коры, без прогрессирования в динамике с 2023 г. и без преобладания долевого атрофии (рис. 1).

При этом левый гиппокамп с уменьшением высоты (МТА 3), левый без атрофии, височный рог и хориоидальная щель расширены (МТА 2).

Определяются расширенные периваскулярные пространства Вирхова – Робина в области базальных ядер с обеих сторон.

Конвексительные борозды большого мозга неравномерны, углублены. Желудочки мозга расширены,

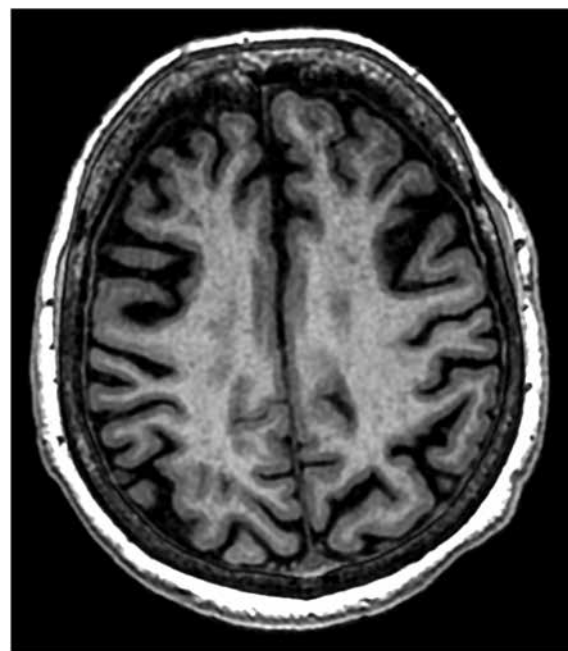


Рисунок 1. Кортикальная атрофия



Рисунок 2. Надежный биомаркер для PSP, атрофия среднего мозга: вогнутый верхний контур и низкое midbrain to pons соотношение – около 0,14 при норме не менее 0,24

относительно симметричны, ширина на уровне тел 15 мм, с зонами перивентрикулярного лейкоареоза. III желудочек до 9 мм шириной, IV желудочек не изменен.

Ствол мозга не изменен, средний мозг с признаками атрофии, верхний контур среднего мозга вогнутый. Соотношение площади среднего мозга к мосту на сагиттальных сканах составляет 0,13 (рис. 2). Мост, продолговатый мозг не изменены.

Заключение: МР-картина асимметричной височной атрофии (МТА 2,5), атрофии среднего мозга с низким соотношением среднего мозга к мосту (0,13 при норме не менее 0,16 или 0,20, по разным источникам). В динамике с 2023 г. заметно прогрессирование височной атрофии, несколько больше слева.

Установлен диагноз: дегенеративное заболевание ЦНС. Кортикобазальная дегенерация с синдромом прогрессирующего надъядерного паралича. Дизартрия, псевдобульбарный синдром, тетрапирамидная недостаточность, синдром «чужой руки», кинетическая апраксия, апраксия ходьбы с частыми падениями, синдром когнитивных нарушений (MMSE 24 балла), нарушение функции тазовых органов по типу недержания мочи. Артериальная гипертензия 3-й ст, риск 4. ХСН I ФК II (NYHA)). Атеросклероз брахиоцефальных сосудов гемодинамически незначимый.

После выписки из стационара рекомендовано: прием мемантина 20 мг в день длительно (начать прием с 5 мг/сут с постепенным наращиванием дозировки на 5 мг/нед), продолжить прием антигипертензивных препаратов. Учитывая неэффективность приема препаратов леводопы, данные препараты не были рекомендованы.

Обсуждение

Пациентка имеет грубую неврологическую симптоматику с постоянным прогрессированием в течение двух лет. На амбулаторном этапе пациентке устанавливались многочисленные диагнозы. В частности, учитывая в анамнезе наличие артериальной гипертензии и атеросклероза брахиоцефальных сосудов,

проводился дифференциальный диагноз с хронической ишемией головного мозга. Но наличие синдрома «чужой руки», грубые нарушения ходьбы с падениями, недержание мочи, быстро прогрессирующие когнитивные нарушения с изменениями высших корковых функций на ранних этапах заболевания нехарактерны для хронического нарушения мозгового кровообращения. Также изменения по данным МРТ головного мозга в виде кортикальной атрофии не могут объяснить выраженную быстро прогрессирующую клиническую картину у нашей пациентки при наличии компенсированного соматического статуса.

Болезнь Паркинсона была исключена из-за малой эффективности препаратов леводопы и отсутствия тремора покоя.

Для мультисистемной атрофии, имеющей асимметричный акинетико-ригидный синдром и миоклонии с пирамидными знаками, не характерны нарушения высших корковых функций в виде апраксии, афазии, развития деменции.

Наличие синдрома паркинсонизма с развитием когнитивной дисфункции вплоть до деменции характерно для болезни с тельцами Леви, но отсутствие зрительных галлюцинаций и грубых флюктуаций психического статуса исключает данную патологию.

Для болезни Альцгеймера выраженные неврологические проявления характерны лишь на поздней стадии заболевания, тогда как в нашем клиническом случае в дебюте заболевания наблюдалась неврологическая симптоматика.

Для изолированного прогрессирующего надъядерного паралича характерны частые падения на фоне выраженной постуральной неустойчивости на первом году заболевания, паралич вертикального взора вниз, отсутствие нарушения высших корковых функций и характерные изменения по данным МРТ головного мозга в виде грубой атрофии среднего мозга.

Таким образом, в данном клиническом случае имеется фенотип синдрома прогрессирующего надъядерного паралича, ассоциированный с кортикобазальной дегенерацией. В клинической картине это проявляется прогрессирующим поражением корково-подкорковых отделов головного мозга с клинической картиной гипокинезии, ригидности, с идеомоторной апраксией и синдромом «чужой конечности», постуральной неустойчивостью, тазовыми нарушениями по типу недержания мочи, замедлением вертикальных саккад, когнитивными и поведенческими расстройствами в результате дисфункции лобных долей.

Заключение

Таким образом, кортикобазальная дегенерация в сочетании с прогрессирующим надъядерным параличом является сложно диагностируемым заболеванием, особенно на ранних стадиях, и лечение противопаркинсоническими препаратами малоэффективно.

Участие авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. 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 and agree to be accountable for all aspects of the work.

Список литературы / References

1. Singleton A., Hague S. X-linked recessive dystonia parkinsonism. Adv.Neurol. 2004; 94: 139–142.
2. Экстрапирамидные синдромы: Руководство для врачей / О.С. Левин, С.Н. Иллариошкин, В.А. Голубев. Москва: МЕДпресс-информ, 2022. 772 с.: ил. Extrapyramidal syndromes: A guide for doctors / O.S. Levin, S.N. Illarishkin, V.L. Golubev. Moscow: MEDpress-inform, 2022. 772 p.: ill. (In Russ.).

- Strang K.H., Croft C.L., Sorrentino Z.A. Distinct differences in prion-like seeding and aggregation between Tau protein variants provide mechanistic insights into tauopathies. *Journal of Biological Chemistry*. 2018; 293 (7): 2408–2421.
- Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Кортикобазальный синдром как фенотипическое проявление различных нейродегенеративных заболеваний: описание серии случаев. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2022; 16 (1): 64–70.
- Shpiyukova Yu.A., Fedotova E. Yu., Illarioshkin S.N. Corticobasal syndrome as a phenotypic manifestation of various neurodegenerative diseases: description of a case series. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(1): 64–70. (In Russ.).
- Armstrong M.J., Litvan I., Lang A.E. et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013; 80 (5): 496–503.
- Togasaki D.M., Tanner C.M. Epidemiologic aspects / In: *Corticobasal degeneration and related disorders*. Philadelphia, 2000. P. 53–60.
- Arienti F., Lazzeri G., Vizziello M. et al. Unravelling genetic factors underlying corticobasal syndrome: a systematic review. *Cells*. 2021; 10 (1): 171.
- Таппахов А.А., Попова Т.Е., Говорова Т.Г., Петрова А.Ю. Клиническая гетерогенность прогрессирующего надъядерного паралича. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12 (2): 33–38.
- Tappakhov A.A., Popova T.E., Govorova T.G., Petrova A. Yu. Clinical heterogeneity of progressive supranuclear palsy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2018; 12 (2): 33–38. (In Russ.).
- Im S.Y., Kim Y.E., Kim Y.J. (2015). Genetics of Progressive Supranuclear Palsy. *Journal of Movement Disorders*. 8 (3): 122–129.
- Boxer A.L., Yu J.-T. Golbe Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology*. 2017; 16 (7): 552–563.
- Höglinger G.U., Litvan I., Mendonça Safety and efficacy of tilavonemab in progressive supranuclear palsy: a phase 2, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2021; 20 (3): 182–192.

Статья поступила / Received 29.09.2025
Получена после рецензирования / Revised 07.10.2025
Принята в печать / Accepted 08.11.2025

Сведения об авторах

Остапчук Екатерина Сергеевна, к.м.н., зав. неврологическим отделением.
SPIN-код: 6877-6140. ORCID: 0000-0003-1176-4113
Мингалева Анастасия Юрьевна, врач неврологического отделения.
ORCID: 0009-0004-3011-8971
Малахов Максим Владимирович, врач лучевой диагностики.
ORCID: 0009-0000-4277-5857

ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень, Россия

Автор для переписки: Остапчук Екатерина Сергеевна.
E-mail: ostapchukes2008@mail.ru

About authors

Ostapchuk Ekaterina S., PhD Med, head of Neurology Dept. SPIN-код: 6877-6140.
ORCID: 0000-0003-1176-4113
Mingaleva Anastasia Yu., neurologist. ORCID: 0009-0004-3011-8971
Malakhov Maxim V., radiologist. ORCID ID: 0009-0000-4277-5857

Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russia

Corresponding author: Ostapchuk Ekaterina S. E-mail: ostapchukes2008@mail.ru

Для цитирования: Остапчук Е.С., Мингалева А.Ю., Малахов М.В. Кортикобазальная дегенерация с синдромом прогрессирующего надъядерного паралича: клинический случай. *Медицинский алфавит*. 2025; (32): 45–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-45-49>

For citation: Ostapchuk E.S., Mingaleva A. Yu., Malakhov M.V. Corticobasal degeneration with progressive supranuclear palsy syndrome: a clinical case. *Medical alphabet*. 2025; (32): 45–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-32-45-49>

DOI: 10.33667/2078-5631-2025-32-49-54

Метаболомные предикторы отсутствия ответа на терапию метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом

Л. М. Мусаева, И. В. Меньшикова, С. А. Апполонова, К. М. Шестакова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. Определить группу метаболитов, потенциально характеризующих отсутствие ответа на инициированную терапию базисными противовоспалительными препаратами (метотрексатом) через 24 недели, на основе анализа взаимосвязи между параметрами активности и исходным метаболическим профилем.

Материалы и методы. В основную группу вошли 37 пациентов с РА (возраст 57,51 [52,63–62,40] лет, 12 мужчин [32,4%]) которым была инициирована терапия метотрексатом (MTX), в контрольную группу – 31 здоровый доброволец (возраст 41,00 [30,00–44,00] год, 11 мужчин [35,5%]). Метаболиты плазмы крови участников исследования анализировались с помощью сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией. Анализ метаболомного профиля у пациентов обеих групп проводился на момент включения в исследование. Через 24 недели терапии MTX пациентам основной группы проводилось контрольное обследование для оценки эффективности лечения. Ответ на терапию определялся по достижению низкой активности заболевания или клинической ремиссии по шкале активности заболевания (DAS28-CRP), на основании чего пациенты основной группы были разделены на «ответчиков» и «неответчиков» на терапию.

Результаты. Классы метаболитов, статистически значимо различавшихся у пациентов с РА и здоровых добровольцев, составили аминокислоты с разветвленной цепью, метаболиты триптофана, жирные кислоты и метаболиты цикла мочевины. Через 24 недели терапии MTX 16 пациентов достигли ремиссии/низкой активности по DAS28-CRP и 21 – умеренной/высокой активности. При этом пациенты, ответившие на лечение MTX, исходно имели статистически более высокий уровень активности по DAS28-CRP в сравнении с пациентами, не ответившими на терапию MTX [4,80 [4,40–5,45] против 3,99 [3,32–4,98], $p=0,006$]. Исходно пациенты группы «ответчиков» и группы «неответчиков» были сопоставимы по возрасту [56,27±16,58 и 54,91±11,03 года соответственно, $p=0,766$] и полу (мужчин 4 (25,0%) и 5 (22,7%) соответственно, $p=1,000$). Однако среди пациентов, не ответивших на терапию MTX, было больше больных, серопозитивных как по ревматоидному фактору (РФ) [16 (76,2%) против 10 (62,5%), $p<0,05$], так и по антителам к цитрулинированному белку (АЦП) [16 (76,2%) против 8 (50,0%), $p<0,05$], а уровень АЦП был статистически значимо выше в сравнении с группой пациентов, ответивших на терапию [20,00 [10,00; 422,50] против 400,00 [100,00; 520,00] Ед/мл, $p=0,001$]. С помощью метода главных компонент с достоверной оценкой показателя VIP-score (variable importance in projection) была сформирована панель биомаркеров-предикторов потенциального отсутствия ответа на терапию MTX, которая включала аспартат ($p<0,05$), глутамат ($p<0,05$), бетаин ($p<0,05$), диметилглицин ($p<0,05$), триптофан ($p<0,05$), хинолиновую кислоту ($p<0,05$), октаноил-карнитин ($p<0,05$), деканоилкарнитин ($p<0,05$), асимметричный диметиаргинин ($p<0,05$) и уридин ($p<0,05$).

Заключение. Исследование метаболомного профиля пациентов с РА демонстрирует потенциал для прогнозирования ответа на терапию, что в будущем послужит основой для разработки более эффективных терапевтических стратегий и создания таргетной терапии, направленной на метаболические процессы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, метаболомное профилирование, метаболиты, биомаркеры.

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.