

Факторы, влияющие на прогрессирование бокового амиотрофического склероза: проспективное когортное исследование

А.Ю. Смирнова¹, Д.С. Дружинин², Т.М. Алексеева¹, В.С. Демешонок¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Анна Юрьевна Смирнова dr.a.smirnova@gmail.com

Цель исследования – посредством факторного анализа выявить и ранжировать по степени значимости параметры, потенциально влияющие на течение бокового амиотрофического склероза (БАС).

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование 70 пациентов с диагнозом БАС, соответствующих критериям Gold Coast (2020). Изучены основные социально-демографические показатели, сведения об образовании и социальном положении, география проживания, анамнестические сведения о болезни (появление первых симптомов, дебют и пр.), клиническая картина (симптомы по основным группам мышц), динамика оценки по шкале ALSFRS-R, факторы окружающей среды (23 признака, представленных в градации от наименьшей выраженности к наибольшей).

Результаты. Средний возраст пациентов – $60,62 \pm 10,2$ года. Среди пациентов преобладали женщины – 61,4 % ($n = 43$), доля мужчин – 38,6 % ($n = 27$). Среднее время от начала симптомов до включения в исследование и анкетирования – 12 мес (95 % доверительный интервал 9,00–21,50). С быстрым прогрессированием БАС коррелировали низкий уровень образования, дебют с бульбарных симптомов и вовлечения мышц шеи, выраженность рефлексов орального автоматизма, затруднение при ходьбе и вставании, контакт с тяжелыми металлами, занятие профессиональным спортом и высокий уровень стресса, тогда как высокий уровень физической нагрузки, частое употребление кофе, прием антиоксидантов, дефицит витамина D отмечались при медленном прогрессировании БАС.

Выводы. Полученные данные подтверждают, что БАС представляет собой клинически и патогенетически гетерогенное заболевание, на скорость прогрессирования которого влияет большое количество клинико-анамнестических и средовых факторов.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, характер течения, прогностический фактор

Для цитирования: Смирнова А.Ю., Дружинин Д.С., Алексеева Т.М., Демешонок В.С. Факторы, влияющие на прогрессирование бокового амиотрофического склероза: проспективное когортное исследование. Нервно-мышечные болезни 2025;15(2):37–47.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-2-37-47>

Factors influencing the progression of amyotrophic lateral sclerosis: prospective cohort study

A. Yu. Smirnova¹, D. S. Druzhinin², T. M. Alekseeva¹, V. S. Demeshonok¹

¹V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Anna Yuryevna Smirnova dr.a.smirnova@gmail.com

Aim. Using factor analysis, identify and rank the parameters potentially influencing the course of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) according to their significance.

Materials and methods. A prospective cohort study of 70 patients with ALS diagnosed according to the Gold Coast criteria (2020) was performed. We studied basic socio-demographic indicators, education and social status, geography

of living, anamnestic data about the disease (appearance of the first symptoms, onset, etc.), clinical picture (symptoms in the main muscle groups), progression of ALSFRS-R score, environmental risk factors (including 23 features, presented in gradation from the lowest to the highest expression).

Results. The mean age of the patients was 60.62 ± 10.2 years. The predominant proportion of patients was female, 61.4 % ($n = 43$), the proportion of males was 38.6 % ($n = 27$). The mean time from onset of symptoms to inclusion in the study and questionnaire was 12 months (95 % confidence interval 9.00–21.50). Low level of education, onset from bulbar symptoms and neck muscle involvement, severity of oral automatism reflexes, difficulty in walking and standing, contact with heavy metals, occupational sports and high stress level were correlated with rapid progression of ALS, while high level of physical activity, frequent caffeine consumption, antioxidant intake, vitamin D deficiency were observed in slow progression of ALS.

Conclusion. Our data confirm that ALS is a clinically and pathogenetically heterogeneous disease, whose rate of progression is influenced by a wide range of clinical, anamnestic, and environmental factors.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, pattern of progression, prognostic factor

For citation: Smirnova A.Yu., Druzhinin D.S., Alekseeva T.M., Demeshonok V.S. Factors influencing the progression of amyotrophic lateral sclerosis: prospective cohort study. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(2):37–47. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-2-37-47>

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) представляет собой нейродегенеративное заболевание, поражающее как верхние, так и нижние мотонейроны, которое неуклонно прогрессирует и приводит к летальному исходу. Заболевание характеризуется значительной гетерогенностью в отношении региона дебюта, скорости прогрессирования, паттерна распространения неврологических нарушений степени и последовательности вовлечения верхнего и нижнего мотонейронов, а также наличия когнитивных нарушений [1, 2].

Несмотря на то что заболевание было описано более 150 лет назад, факторы риска, влияющие на скорость прогрессирования БАС, остаются недостаточно изученными. Около 5–10 % случаев БАС являются наследственными [3], тогда как остальные – спорадическими, что подчеркивает важность влияния факторов окружающей среды. В настоящее время возможности терапии БАС не только обеспечивают паллиативную помощь пациентам, но и позволяют влиять на течение болезни [4, 5], и поэтому очень важно иметь инструменты оценки и прогнозирования темпа прогрессирования заболевания.

В литературе неоднократно обсуждалось влияние факторов окружающей среды и образа жизни как на вероятность развития болезни двигательного нейрона, так и на характер ее течения, но ни для одного из рассматриваемых факторов окружающей среды не было установлено причинно-следственной связи [6–9]. У многих исследователей сохраняется проблема выбора наиболее подходящего метода, отражающего скорость течения болезни [10–12]. Наиболее эффективным методом оценки тяжести состояния пациента с БАС в настоящее время считается шкала оценки ALSFRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised) [13], валидированная в русскоязычной версии [14]. Соответственно, методом оценки прогрессирования болезни будет динамика оценки по шкале ALSFRS-R [15–17].

Данный показатель будет эффективно отражать динамику прогрессирования заболевания. В настоящем исследовании мы ставили задачу оценить и ранжировать по степени значимости влияние факторов окружающей среды на течение БАС.

Цель исследования – выявление параметров, потенциально влияющих на течение БАС, посредством факторного анализа и определение ранжированного вклада каждого из них в прогрессирование заболевания.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование 70 пациентов (27 мужчин и 43 женщины; средний возраст – $60,62 \pm 10,2$ года). Все пациенты соответствовали критериям Gold Coast (2020) диагностики болезни двигательного нейрона [18]. Для анализа скорости прогрессирования БАС в качестве ключевого показателя мы использовали объективный показатель – разницу в баллах по шкале ALSFRS-R с интервалом в 3 мес. Мы выделили 2 варианта прогрессирования болезни: быстрый и медленный. Под быстрым вариантом течения мы понимали кардинальное изменение образа жизни пациента в связи с утратой большинства навыков самообслуживания, которое развилось в течение 3 мес от момента появления первых симптомов заболевания; под медленным вариантом течения – сохранение у пациента всех навыков самообслуживания без использования вспомогательных средств в течение 3 мес от момента регистрации первых симптомов заболевания. Оценка проводилась ретроспективно специалистом, имеющим достаточный опыт ведения пациентов с БАС.

Нами была составлена анкета учета факторов риска, включающая следующие разделы: 1) базовая часть (основные сведения о пациенте, его образовании и социальном положении, география проживания); 2) анамнез болезни (появление первых симптомов, дебют и пр.); 3) клиническая картина (симптомы по основным группам мышц); 4) шкала ALSFRS-R (первичный

и повторный осмотр); 5) средовые факторы риска (23 признака, представленных в градации от наименьшей выраженности к наибольшей). Результаты повторной оценки по шкале ALSFRS-R были получены при телефонном анкетировании или при повторном визите пациента через 3 мес. Данные о факторах риска собраны при первичном обращении пациента. Все полученные показатели были внесены в единую электронную таблицу, которая в дальнейшем была проанализирована.

Для установления зависимости между течением и отдельными факторами внешней среды мы использовали метод множественного регрессионного анализа; для оценки структуры взаимосвязей между всеми включенными показателями, потенциально оказывающими влияние на течение болезни, — метод факторного анализа, который позволяет объединять наиболее коррелирующие переменные в ортогональный фактор (метод главных компонент); для выделения хорошо интерпретируемой матрицы факторов — метод вращения факторов, максимизирующий дисперсию («Вари-макс» нормализованный). Для расчетов применялся программный пакет Statistica 10.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова Минздрава России (протокол № 67 от 24.01.2024).

Результаты

В исследование были проспективно включены 70 пациентов, соответствующих критериям Gold Coast (2020) [18]. Средний возраст пациентов — $60,62 \pm 10,2$ года. Среди пациентов преобладали женщины — 61,4 % ($n = 43$), доля мужчин — 38,6 % ($n = 27$). Среднее время от начала

симптомов до включения в исследование и анкетирования составило 12 мес (95 % доверительный интервал 9,00–21,50).

Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от скорости прогрессирования болезни. Для каждой группы оценивалось влияние таких факторов, как пол, возраст, прием рилузола (независимо от длительности приема на момент включения в исследование), оценка скорости прогрессирования заболевания, динамика оценки по шкале ALSFRS-R, регион дебюта болезни, ходьба, вставание, вовлечение мышц шеи, выраженность рефлексов орального автоматизма (определялась как 0 — отсутствуют, 1 — слабозамечные, 2 — выраженные), выраженность бульбарных симптомов (0 — нет, 1 — слабовыраженные, 2 — выраженные), изменение голоса, нарушение глотания, выраженность атрофии мышц языка и скелетных мышц, уровень образования пациента, уровень предшествующего стресса, курение, употребление алкоголя (оценивалось в баллах, независимо от вида алкоголя: 0 — никогда, 1 — раз в месяц или реже, 2 — 2–4 раза в месяц, 3 — 2–3 раза в неделю, 4 — 4 раза в неделю и более), потребление кофе, прием витамина Е, прием антиоксидантов, дефицит витамина D, употребление в пищу овощей и фруктов, контакт с тяжелыми металлами, физическая нагрузка, профессиональный спорт, прием статинов, наличие сахарного диабета, онкологических заболеваний и частых вирусных инфекций (независимо от этиологии) в анамнезе. Все факторы были ранжированы по примерной тяжести от 0 (отсутствие признака) до 3 (имеет значительное присутствие). Общая характеристика пациентов в зависимости от скорости прогрессирования болезни приведена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, факторы риска и сопутствующая патология в зависимости от скорости прогрессирования
Table 1. General characteristics of patients, risk factors and concomitant pathology depending on the rate of progression

Оцениваемый параметр Assessed parameter	Оценка скорости прогрессирования Estimation of rate of progression		
	Медленное Slow	Быстрое Rapid	<i>p</i>
Клинико-anamnestическая характеристика Clinical and anamnestic characteristics			
Средний возраст, лет Mean age, years	59,64	62,73	0,331696
Число мужчин, <i>n</i> Number of males, <i>n</i>	18	9	0,35606 $\chi^2 = 0,8517532$
Число женщин, <i>n</i> Number of females, <i>n</i>	33	10	
ALSFRS-R 1, %	38,24	36,73	0,219359
ALSFRS-R 2, %	35,28	31,07	0,140827
Терапия рилузолом, <i>n</i> Riluzole treatment, <i>n</i>	4	1	—

Окончание табл. 1
End of table 1

Оцениваемый параметр Assessed parameter		Оценка скорости прогрессирования Estimation of rate of progression		
		Медленное Slow	Быстрое Rapid	<i>p</i>
Локализация дебюта, <i>n</i> (%) Onset localization, <i>n</i> (%)	Бульбарная форма Bulbar form	6 (12)	13 (68,5)	0,00006 $\chi^2 = 22,06656$
	Шейно-грудная форма Cervicothoracic form	26 (51)	4 (21)	
	Пояснично-крестцовая форма Lumbosacral form	19 (37)	2 (10,5)	
Образование, <i>n</i> (%) Education, <i>n</i> (%)	Высшее Higher	25 (49)	7 (37)	0,22588 $\chi^2 = 1,466667$
	Среднее Secondary	26 (51)	12 (63)	
Факторы риска Risk factors				
Предшествующий стресс, <i>n</i> (%) Preceding stress, <i>n</i> (%)	0 (отсутствует) 0 (absent)	17 (33,4)	6 (31,6)	0,13986 $\chi^2 = 5,479766$
	1 (легкий) 1 (mild)	9 (17,7)	4 (21,1)	
	2 (умеренный) 2 (moderate)	13 (25,4)	1 (5,2)	
	3 (выраженный) 3 (severe)	12 (23,5)	8 (42,1)	
Курение, <i>n</i> (%) Smoking, <i>n</i> (%)		9 (17,6)	6 (31,6)	0,20800 $\chi^2 = 1,585294$
Употребление алкоголя, <i>n</i> (%) Alcohol consumption, <i>n</i> (%)		20 (39,2)	7 (36,8)	0,83803 $\chi^2 = 0,0417854$
Употребление кофе, <i>n</i> (%) Drinking coffee, <i>n</i> (%)		31 (60,8)	9 (47,3)	0,34064 $\chi^2 = 3,350828$
Прием витамина Е, <i>n</i> (%) Receiving vitamin E, <i>n</i> (%)		8 (15,7)	4 (21,1)	0,78597 $\chi^2 = 0,4816744$
Контакт с тяжелыми металлами, <i>n</i> (%) Contact with heavy metals, <i>n</i> (%)		3 (5,9)	1 (5,3)	0,80605 $\chi^2 = 0,4312276$
Профессиональный спорт, <i>n</i> (%) Professional sports, <i>n</i> (%)		10 (19,6)	7 (36,8)	0,13521 $\chi^2 = 2,231693$
Сопутствующая патология Comorbidities				
Сахарный диабет, <i>n</i> (%) Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)		3 (5,9)	2 (10,5)	0,50625 $\chi^2 = 0,4418033$
Онкологические заболевания в анамнезе, <i>n</i> (%) History of oncological diseases, <i>n</i> (%)		4 (7,8)	0	0,20138 $\chi^2 = 1,632368$
Вирусные заболевания, <i>n</i> (%) Infectious diseases, <i>n</i> (%)		27 (52,9)	10 (52,6)	0,03147 $\chi^2 = 4,627404$

Для оценки общей структуры взаимосвязи между переменными, потенциально влияющими на течение БАС, мы использовали метод многофакторного анализа, который позволяет объединять коррелирующие между собой переменные в единый ортогональный фактор, а остаточную дисперсию распределяет между остальными факторами. Нами проведен анализ 55 переменных у 70 исследуемых пациентов. Всего программой были выделены 5 ортогональных факторов. Основными факторообразующими переменными были возраст, пол, скорость прогрессирования заболевания, динамика

оценки по шкале ALSFRS-R, прием рилузола, уровень образования пациента, регион дебюта, ходьба, вставание, вовлечение мышц шеи, рефлексы орального автоматизма, изменение голоса, нарушение глотания, выраженность атрофии мышц, курение, употребление алкоголя, кофе, прием антиоксидантов, дефицит витамина D, употребление в пищу овощей и фруктов, стресс, физическая нагрузка, травмы головы, сахарный диабет, вирусные инфекции в анамнезе, контакт с тяжелыми металлами, прием статинов. Основные факторообразующие переменные приведены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты факторного анализа риска быстрого прогрессирования заболевания у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом
Table 2. Results of factor analysis of risk for rapid disease progression in patients with amyotrophic lateral sclerosis

Клинико-anamnestический признак Clinical and anamnesis feature	Ортогональный фактор Orthogonal factor				
	1	2	3	4	5
Возраст Age	0,538855	0,662961	−0,225189	0,519838	0,270682
Пол Gender	0,215014	0,075585	−0,202368	0,324132	0,640017
Оценка скорости прогрессирования заболевания Rate of disease progression	0,966099	0,417691	0,234341	0,659392	0,031017
ALSFRS-R 1	−0,268049	0,239991	0,309221	0,218403	0,183375
ALSFRS-R 2	0,213680	0,286173	0,265049	−0,620826	0,471880
Разница по ALSFRS-R ALSFRS-R difference	0,460354	0,519838	0,168403	−0,680381	0,450039
Прием рилузола Receiving riluzole	−0,034451	0,050140	−0,977164	−0,302233	0,205421
Образование Education	0,732618	0,258526	0,695025	0,530841	0,128786
Дебют Onset	−0,966099	0,695025	0,163078	0,519838	−0,307594
Ходьба Walking	0,846608	0,538141	0,519838	0,440950	0,530841
Вставание Standing up	0,831286	−0,265049	0,440950	0,159607	0,352112
Вовлечение мышц шеи Neck muscles involvement	0,966099	0,309221	0,405496	0,218403	0,101485
Рефлексы орального автоматизма Reflexes of oral automatism	0,034451	0,758074	0,177443	0,695025	0,085119
Голос Voice	−0,286358	0,813147	0,486467	0,751279	−0,171110
Глотание Swallowing	0,440950	0,928112	0,286173	0,651279	−0,205034
Выраженность атрофии мышц The severity of muscles atrophy	0,034451	0,688286	0,717691	−0,286358	0,324132

Окончание табл. 2
End of table 2

Клинико-anamnestический признак Clinical and anamnesis feature	Ортогональный фактор Orthogonal factor				
	1	2	3	4	5
Курение Smoking	−0,215014	0,134175	−0,257101	−0,215014	0,220261
Употребление алкоголя Alcohol consumption	−0,037227	0,134175	0,617484	−0,257101	0,270091
Предшествующий стресс Preceding stress	−0,302233	0,076967	0,530841	0,662961	0,519838
Физическая нагрузка Physical activity	0,352112	−0,368345	0,519838	0,561646	−0,286358
Употребление кофе Drinking coffee	0,058433	0,017484	0,299524	−0,505824	−0,302233
Травмы головы Head traumas	0,519838	0,617288	0,309221	−0,307594	−0,620826
Контакт с тяжелыми металлами Contact with heavy metals	0,766099	0,263569	0,239991	−0,620826	0,218403
Прием статинов Receiving statins	−0,107885	0,271991	0,286173	0,013409	0,220261
Прием антиоксидантов Receiving antioxidants	−0,077164	0,392730	−0,897069	0,218403	0,851474
Употребление овощей и фруктов Consumption of fruits and vegetables	−0,620826	0,036338	0,695025	−0,257101	0,324132
Дефицит витамина D Vitamin D deficiency	0,530841	0,324132	0,159607	0,286173	−0,561646
Сахарный диабет Diabetes mellitus	−0,108268	−0,928112	0,085119	0,417691	0,512119
Вирусные инфекции Viral infections	0,212130	0,101485	−0,171110	0,519838	0,450039
Общий вклад, % Total contribution, %	35	21	17	13	9

При анализе полученных данных нам удалось установить следующую систему взаимосвязей. Оценка скорости прогрессирования БАС прямо коррелировала с нарушением ходьбы, возможностью вставать, вовлечением мышц шеи, уровнем образования и уровнем контакта с тяжелыми металлами, что было объединено программой в первый фактор. Первый фактор имел тенденцию с разницей баллов по шкале ALSFRS-R (0,46). Второй фактор был скомпонован из значений рефлексов орального автоматизма, возможности самостоятельного глотания, изменения голоса, обратно коррелировал с наличием у пациентов сахарного диабета. Указанные переменные имели несильные связи со скоростью прогрессирования заболевания (0,41) и разницей

в значении баллов по шкале ALSFRS-R (0,51). Третий фактор выделен на основе значений приема рилузола и выраженности атрофий, и мы не отметили значимой взаимосвязи со скоростью прогрессирования заболевания (0,23) и разницей в баллах по шкале ALSFRS-R (0,16). Исходя из полученных нами данных, не обнаружено взаимосвязи с динамикой баллов по шкале ALSFRS-R таких переменных, как курение, алкоголь, употребление статинов и перенесенные вирусные инфекции.

Для статистического исследования структуры общей таблицы использован метод анализа соответствия, основанный на статистике X². Анализ соответствий позволяет визуально и численно определить структуру

Таблица 3. Основные клинические признаки, определяющие скорость прогрессирования бокового амиотрофического склероза
Table 3. Main clinical features determining the rate of amyotrophic lateral sclerosis progression

Признак Feature	Коэффициент регрессии (r) Regression coefficient (r)	Коэффициент Фишера Fisher's ratio	p
Мужской пол Male gender	0,41	2,54	0,09
Возраст Age	0,22	1,43	0,43
Высшее образование Higher education	−0,29	2,91	0,92
Изменение голоса Change of voice	0,39	3,21	0,08
Выраженность бульбарных симптомов Severity of bulbar symptoms	0,38	3,54	0,05
Выраженность рефлексов орального автоматизма Severity of oral automatism reflexes	0,32	2,35	0,15
Слабость мышц шеи Neck muscle weakness	0,28	2,43	0,23

Таблица 4. Основные факторы риска, определяющие скорость прогрессирования бокового амиотрофического склероза
Table 4. Main risk factors determining the rate of amyotrophic lateral sclerosis progression

Фактор риска Risk factor	Коэффициент регрессии (r) Regression coefficient (r)	Коэффициент Фишера Fisher's ratio	p
Уровень стресса Stress severity	0,48	3,45	0,04
Физическая нагрузка Physical activity	−0,41	3,21	0,07
Употребление кофе Coffee consumption	−0,30	0,69	0,40
Курение Smoking	0,15	1,54	0,21
Дефицит витамина D Vitamin D deficiency	−0,31	0,85	0,29
Употребление алкоголя Alcohol consumption	0,21	0,61	0,43
Частые вирусные инфекции Frequent viral infections	−0,34	0,44	0,46
Прием антиоксидантов Receiving antioxidants	−0,33	1,52	0,69
Травмы головы Head traumas	0,32	3,03	0,08
Профессиональный спорт Professional sports	0,30	2,65	0,10
Воздействие электромагнитного поля Effect of electromagnetic field	−0,35	1,45	0,24

таблицы большой размерности. В качестве нулевой гипотезы мы принимали независимость признаков между собой и прогрессированием БАС. В табл. 2 наблюдаемых значений мы выделили наиболее значимые показатели. У пациентов с быстрым прогрессированием заболевания чаще всего встречались низкий уровень образования, дебют болезни с бульбарных симптомов и вовлечения мышц шеи, выраженность рефлексов орального автоматизма, затруднение при ходьбе и вставании; чаще это были пациенты мужского пола. Также была продемонстрирована значимость контакта с тяжелыми металлами, занятий профессиональным спортом и высокого уровня предшествующего стресса. У пациентов с медленным развитием заболевания отмечались высокий уровень физической нагрузки, частое употребление кофе, прием антиоксидантов, дефицит витамина D. Не было продемонстрировано взаимосвязи быстрого течения заболевания с такими признаками, как выраженность атрофии мышц, употребление в пищу овощей и фруктов, контакт с тяжелыми металлами, прием статинов, наличие в анамнезе онкологических заболеваний и сахарного диабета, курение.

Мы рассчитали коэффициент множественной линейной регрессии для отдельных клинических признаков заболевания (пол, возраст, уровень образования пациента, выраженность бульбарных симптомов, рефлексов орального автоматизма, изменение голоса, слабость мышц шеи) и для отдельных факторов риска прогрессирования БАС (уровень предшествующего стресса, физической нагрузки, употребление кофе, алкоголя, курение, дефицит витамина D, прием антиоксидантов, частые вирусные инфекции, травмы головы в анамнезе, профессиональный спорт, воздействие электромагнитного поля). Коэффициент множественной линейной регрессии для отдельных клинических признаков представлен в табл. 3, а для отдельных факторов риска — в табл. 4.

Обсуждение

Настоящее исследование подтверждает значительную гетерогенность БАС в отношении влияния факторов риска на скорость прогрессирования болезни. Полученные нами данные в ряде аспектов согласуются с данными литературы [9, 19–32], однако также демонстрируют определенные различия [33–35], что подчеркивает многогранность факторов, влияющих на течение заболевания.

Средний возраст в группе пациентов с медленным прогрессированием составил 59,64 года, тогда как в группе с быстрым прогрессированием — 62,73 года, что согласуется с предыдущими данными о том, что более старший возраст пациентов на момент дебюта болезни ассоциирован с более быстрым течением БАС [19].

Среднее время от начала симптомов до установления диагноза и включения пациентов в исследование соста-

вило 12 мес (95 % доверительный интервал 9,00–21,50), что соответствует данным международных исследований [20, 21], и меньше времени диагностической задержки, описанной в отдельных исследованиях, которое составляет 17,6 мес [33]. Данный факт может свидетельствовать о достаточно ранней диагностике БАС в нашей когорте пациентов.

Скорость прогрессирования БАС в рассматриваемой выборке была в большинстве случаев медленной, при этом более быстрое течение болезни наблюдалось при бульбарной форме заболевания, что соответствует данным литературы об ассоциации быстрого течения болезни с бульбарными нарушениями [22, 23]. Более медленное прогрессирование наблюдалось при шейно-грудной и пояснично-крестцовой форме БАС, что также согласуется с данными предыдущих исследований [24].

В настоящее время проводится большое число исследований, оценивающих влияние факторов окружающей среды на риск развития БАС [36–38], однако, несмотря на важность этих факторов, рассмотрению их роли в прогрессировании болезни посвящены единичные работы [39]. Полученные нами данные подтверждают корреляцию с быстрым прогрессированием БАС таких факторов, как контакт с тяжелыми металлами [9, 25], занятие профессиональным спортом [9, 26], высокий уровень стресса, приводящий к ухудшению эмоционального состояния пациентов [27]. Нами обнаружена умеренная корреляция низкого уровня образования с быстрым прогрессированием болезни, что согласуется с данными исследований, также демонстрирующих возможную связь этих факторов с повышенным риском развития БАС и быстрым прогрессированием заболевания [28]. Также с высокой скоростью прогрессирования коррелировали слабость мышц шеи и выраженность рефлексов орального автоматизма, которые часто наблюдаются при бульбарной форме болезни, а также затруднение при ходьбе и вставании.

Подтверждена ранее описанная корреляция высокого уровня физической нагрузки [29, 30], частого употребления кофе [31], приема антиоксидантов [32] с медленным темпом развития симптомов БАС. Показано, что дефицит витамина D ассоциирован с более медленным течением болезни, что расходится с ранее полученными данными [34, 35] и может быть связано с особенностями выборки в нашем исследовании. Данное положение нуждается в уточнении с привлечением большей когорты пациентов.

При анализе течения и темпа прогрессирования БАС в зависимости от выраженности атрофии мышц, употребления в пищу овощей и фруктов, контактов с тяжелыми металлами, приема статинов, наличия в анамнезе онкологических заболеваний и сахарного диабета каких-либо закономерностей не выявлено.

В нашей выборке пациентов при проведении факторного анализа не выявлено сильной корреляции

между факторами риска и скоростью прогрессирования БАС, что, вероятно, обусловлено высокой гетерогенностью заболевания и ограниченным размером выборки. Обнаруженные признаки с умеренной и слабой корреляцией со скоростью прогрессирования БАС следует учитывать при построении в будущем математических моделей прогрессирования болезни и более детально исследовать патогенетические механизмы.

Ограничениями настоящего исследования являются небольшой объем представленной выборки пациентов для оценки многообразия средовых факторов, отсутствие данных о результатах генетического исследования у части пациентов, небольшой период наблюдения (3 мес), отсутствие оценки конечных точек разрешения болезни (переход на искусственную вентиляцию легких или летальный исход). Требуется объединение усилий неврологов и генетиков для более детального анализа влияний средовых факторов риска на течение болезни двигательного нейрона с учетом конкретных мутаций.

Выводы

Боковой амиотрофический склероз представляет собой гетерогенное заболевание, которое требует индивидуального подхода к диагностике и лечению. Несмотря на то что заболевание было описано более 150 лет назад, факторы риска, влияющие на его прогрессирование, остаются недостаточно изученными. Полученные нами данные подтверждают значимость таких факторов, как низкий уровень образования пациента, дебют с бульбарных симптомов и вовлечения мышц шеи, выраженность рефлексов орального автоматизма, трудности при ходьбе и вставании, контакт с тяжелыми металлами, занятие профессиональным спортом и высокий уровень стресса, с быстрым прогрессированием БАС. С медленным развитием симптомов болезни коррелировали высокий уровень физической нагрузки, частое употребление кофе, прием антиоксидантов, дефицит витамина D. Учитывая перспективность новых подходов к лечению, выявление факторов риска быстрого прогрессирования заболевания может внести существенный вклад в будущие исследования и оценку эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Es M.A., Hardiman O., Chio A. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2017;390(10107):2084–98. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31287-4
2. Masrori P., van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: A clinical review. *Eur J Neurol* 2020;27(10):1918–29. DOI: 10.1111/ene.14393
3. Akçimen F., Lopez E.R., Landers J.E. et al. Amyotrophic lateral sclerosis: Translating genetic discoveries into therapies. *Nat Rev Genet* 2023;24(9):642–58. DOI: 10.1038/s41576-023-00592-y
4. McGuigan A., Blair H.A. Tofersen: A review in amyotrophic lateral sclerosis associated with *SOD1* mutations. *CNS Drugs* 2025. DOI: 10.1007/s40263-025-01204-5
5. Wei Y., Zhong S., Yang H. et al. Current therapy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): A review on past and future therapeutic strategies. *Eur J Med Chem* 2024;272:116496. DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.116496
6. Andrew A.S., Bradley W.G., Peipert D. et al. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis: A regional United States case-control study. *Muscle Nerve* 2021;63(1):52–9. DOI: 10.1002/mus.27085
7. Newell M.E., Adhikari S., Halden R.U. Systematic and state-of-the-science review of the role of environmental factors in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) or Lou Gehrig's disease. *Sci Total Environ* 2022;817:152504. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.152504
8. Duan Q.Q., Jiang Z., Su W.M. et al. Risk factors of amyotrophic lateral sclerosis: A global meta-summary. *Front Neurosci* 2023;17:1177431. DOI: 10.3389/fnins.2023.1177431
9. Goutman S.A., Savelieff M.G., Jang D.G. et al. The amyotrophic lateral sclerosis exposome: Recent advances and future directions. *Nat Rev Neurol* 2023;19(10):617–34. DOI: 10.1038/s41582-023-00867-2
10. Van Eijk R.P.A., de Jongh A.D., Nikolakopoulos S. et al. An old friend who has overstayed their welcome: The ALSFRS-R total score as primary endpoint for ALS clinical trials. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2021;22(3–4):300–7. DOI: 10.1080/21678421.2021.1879865
11. Rooney J., Burke T., Vajda A. et al. What does the ALSFRS-R really measure? A longitudinal and survival analysis of functional dimension subscores in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88(5):381–5. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314661
12. Sun C., Chen Y., Xu L. et al. Rasch-Built Overall Amyotrophic Lateral Sclerosis Disability Scale as a novel tool to measure disease progression. *Biomedicine* 2025;13:178. DOI: 10.3390/biomedicine13010178
13. Fournier C.N. Considerations for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Clinical Trial Design. *Neurotherapeutics* 2022;19(4):1180–92. DOI: 10.1007/s13311-022-01271-2
14. Brylev L., Demeshonok V.S., Ataulina A.I. et al. Validity and reliability of the Russian version of the revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R). *Neurol Sci* 2024;45(1):187–9. DOI: 10.1007/s10072-023-06979-3
15. Babu S., Macklin E.A., Jackson K.E. et al. Selection design phase II trial of high dosages of tamoxifen and creatine in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2019;21(1–2):15–23. DOI: 10.1080/21678421.2019.1672750
16. Miller T., Cudkovic M., Shaw P.J. et al. Phase 1–2 trial of antisense oligonucleotide tofersen for *SOD1* ALS. *N Engl J Med* 2020;383(2):109–19. DOI: 10.1056/NEJMoa2003715
17. Taylor A.A., Fournier C., Polak M. et al. Pooled resource open-access ALS clinical trials consortium. Predicting disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3(11):866–75. DOI: 10.1002/acn3.348
18. Shefner J.M., Al-Chalabi A., Baker M.R. et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol* 2020;131(8):1975–8. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.04.005
19. Chiò A., Moglia C., Canosa A. et al. ALS phenotype is influenced by age, sex, and genetics: A population-based study. *Neurology* 2020;94(8):e802–10. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008869
20. Fang T., Pacut P., Bose A. et al. Clinical and genetic factors affecting diagnostic timeline of amyotrophic lateral sclerosis: A 15-year retrospective study. *Neurol Res* 2024;46(9):859–67. DOI: 10.1080/01616412.2024.2362578

21. Richards D., Morren J.A., Piro E.P. Time to diagnosis and factors affecting diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2020;417:117054. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117054
22. Calvo A., Moglia C., Lunetta C. et al. Factors predicting survival in ALS: A multicenter Italian study. *J Neurol* 2017;264(1):54–63. DOI: 10.1007/s00415-016-8313-y
23. Sánchez-Martínez C.M., Choreño-Parra J.A., Nuñez-Orozco L. et al. A retrospective study of the clinical phenotype and predictors of survival in non-Caucasian Hispanic patients with amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurol* 2019;19(1):261. DOI: 10.1186/s12883-019-1459-3
24. Talman P., Duong T., Vucic S. et al. Identification and outcomes of clinical phenotypes in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease: Australian National Motor Neuron Disease observational cohort. *BMJ Open* 2016;6(9):e012054. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012054
25. Jang D.G., Dou J., Koubek E.J. et al. Metal mixtures associate with higher amyotrophic lateral sclerosis risk and mortality independent of genetic risk and correlate to self-reported exposures: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2025;96(4):329–39. DOI: 10.1136/jnnp-2024-333978
26. Chapman L., Cooper-Knock J., Shaw P.J. Physical activity as an exogenous risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: A review of the evidence. *Brain* 2023;146(5):1745–57. DOI: 10.1093/brain/awac470
27. Prell T., Steinbach R., Witte O.W., Grosskreutz J. Poor emotional well-being is associated with rapid progression in amyotrophic lateral sclerosis. *eNeurologicalSci* 2019;16:100198. DOI: 10.1016/j.ensci.2019.100198
28. Zhang L., Tang L., Xia K. et al. Education, intelligence, and amyotrophic lateral sclerosis: A Mendelian randomization study. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7(9):1642–7. DOI: 10.1002/acn3.51156
29. Fenili G., Scaramazza S., Ferri A. et al. Physical exercise in amyotrophic lateral sclerosis: A potential co-adjuvant therapeutic option to counteract disease progression. *Front Cell Dev Biol* 2024;12:1421566. DOI: 10.3389/fcell.2024.1421566
30. Park D., Kwak S.G., Park J.S. et al. Can therapeutic exercise slow down progressive functional decline in patients with amyotrophic lateral sclerosis? A meta-analysis. *Front Neurol* 2020;11:853. DOI: 10.3389/fneur.2020.00853
31. Huin V., Blum D., Delforge V. et al. Caffeine consumption outcomes on amyotrophic lateral sclerosis disease progression and cognition. *Neurobiol Dis* 2024;199:106603. DOI: 10.1016/j.nbd.2024.106603
32. Eom J., Son B., Kim S.H., Park Y. Relationship between dietary total antioxidant capacity and the prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Nutrients* 2022;14(16):3264. DOI: 10.3390/nu14163264
33. Marques Couto C., de Melo Queiroz E., Nogueira R. et al. Brazilian multicentre study on the clinical and epidemiological profiles of 1116 patients with amyotrophic lateral sclerosis and its phenotypic variants. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2022;23(5–6):353–62. DOI: 10.1080/21678421.2021.2007953
34. Libonati L., Onesti E., Gori M.C. et al. Vitamin D in amyotrophic lateral sclerosis. *Funct Neurol* 2017;32(1):35–40. DOI: 10.11138/fneur/2017.32.1.035
35. Juntas-Morales R., Pageot N., Marin G. et al. Low 25OH vitamin D blood levels are independently associated with higher amyotrophic lateral sclerosis severity scores: Results from a prospective study. *Front Neurol* 2020;11:363. DOI: 10.3389/fneur.2020.00363
36. Wang M.D., Little J., Gomes J. et al. Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. *Neurotoxicology* 2017;61:101–30.
37. Filippini T., Tesaro M., Fiore M. et al. Environmental and occupational risk factors of amyotrophic lateral sclerosis: A population-based case-control study. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(8):2882. DOI: 10.3390/ijerph17082882
38. Kekenadze M., Nebadze E., Kvirkvelia N. et al. Risk factors of amyotrophic lateral sclerosis in Georgia. *Georgian Med News* 2023;336:91–4.
39. Westeneng H.J., Debray T.P.A., Visser A.E. et al. Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: Development and validation of a personalised prediction model. *Lancet Neurol* 2018;17:423–33. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30089-9

Вклад авторов

А.Ю. Смирнова: разработка концепции исследования, выполнение практической части, оценка полученных результатов, подготовка текста статьи;

Д.С. Дружинин: разработка концепции исследования, выполнение практической части, оценка полученных результатов;

Т.М. Алексеева: разработка концепции исследования;

В.С. Демешонок: выполнение практической части, оценка полученных результатов.

Authors' contributions

A. Yu. Smirnova: development of the research concept, implementation of the practical part, evaluation of the obtained results, preparation of the text of the article;

D.S. Druzhinin: development of the research concept, implementation of the practical part, evaluation of the obtained results;

T.M. Alekseeva: development of the research concept;

V.S. Demeshonok: implementation of the practical part, evaluation of the obtained results.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Смирнова / A.Yu. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0003-0076-2593>

Д.С. Дружинин / D.S. Druzhinin: <https://orcid.org/0000-0002-6244-0867>

Т.М. Алексеева / T.M. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>

В.С. Демешонок / V.S. Demeshonok: <https://orcid.org/0000-0003-3379-9069>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, протокол № 67 от 24.01.2024. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, protocol No. 67 dated January 24, 2024. All patients signed written informed consent to participate in the study.