

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Каменских Екатерина Михайловна

**РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ: ИССЛЕДОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ
КЛИНИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И УРОВНЯ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ
СЫВОРОТОЧНЫХ НЕЙРОФИЛАМЕНТОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Алифирова Валентина Михайловна

Томск – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Термины, определяющие прогрессирование рассеянного склероза	10
1.2 Патология физиология прогрессирования при рассеянном склерозе	13
1.2.1 Активное нейровоспаление	13
1.2.2 Демиелинизация	16
1.2.3 Аксоглиальные взаимодействия.....	19
1.3 Методы оценки прогрессирования рассеянного склероза	20
1.3.1 Клинические маркеры	22
1.3.2 Маркеры нейровизуализации.....	24
1.3.3 Лабораторные маркеры.....	28
1.3.3.1 Легкие цепи нейрофиламентов	34
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1 Этические аспекты и объект исследования.....	43
2.2 Клинический этап	44
2.3 Лабораторный этап.....	46
2.3.1 Преаналитический этап	47
2.3.2 Аналитический этап	48
2.4 Методы статистической обработки.....	49
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	51
3.1 Клинический этап	51
3.2 Лабораторный этап.....	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	93
ВЫВОДЫ.....	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования.

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное прогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС) [19; 20]. В мире и в России отмечается неуклонный рост распространенности и заболеваемости РС среди лиц молодого трудоспособного возраста, в том числе из-за изменений в профиле экологического/эпигенетического риска и/или факторов образа жизни [58]. К настоящему моменту РС является не излечимым заболеванием, но по своему клиническому течению болезнь крайне гетерогенна [17]. При постановке диагноза чаще всего имеет место ремиттирующее течение (РРС), но с течением времени РРС переходит во вторично-прогрессирующее течение (ВПРС), при этом у всех пациентов момент наступления этого перехода занимает разное количество времени [108]. На первоначальном этапе заболевания оценивать потенциальную агрессивность течения РС затруднительно. Классическим подходом является наблюдение за клинической картиной выраженности обострений, степени восстановлений, длительности ремиссий, что так или иначе ведет к нарастанию неврологического дефицита, который с течением времени имеет большую вероятность принять стойкий характер. Необходимость разработки новых оптимальных подходов для выявления более ранних методов оценки прогрессирования, а также возможного ухудшения состояния пациентов привели к поиску маркеров, которые позволили бы спрогнозировать течение РС [243].

По данным ряда авторов, прогностической ценностью могут обладать нейрофиламенты (НФ), а именно легкие цепи НФ (НФЛ) [78; 118; 216]. НФ выполняют структурообразующую и проводящую функцию в аксонах [135]. Из внутриклеточного пространства они попадают во внешние среды только в случае нарушения целостности клеточных мембран. Таким образом, аксональное повреждение сопровождается появлением данных структурных элементов во внутренних средах организма (спинномозговая жидкость (СМЖ), периферическая

кровь, слезная жидкость и т. д.) [53; 192]. Таким образом, актуальным становится изучение роли сывороточных НФЛ (сНФЛ) в отношении течения и прогрессирования РС.

Степень разработанности темы исследования.

В исследованиях было установлено, что НФ коррелируют с рядом клинических характеристик пациентов с РС. Измерение показателей НФЛ при сопоставлении значений тяжелых цепей НФ имела большую чувствительность в отношении установления диагноза РС и клинически изолированного синдрома (КИС) [26]. В ряде работ были получены сведения, что уровень НФЛ в СМЖ коррелировал с возникновением поражений, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), стадии обострения РС, неврологическим дефицитом и эффективностью терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС) [47; 66; 85; 175]. У людей с РРС высокие значения НФЛ в период манифестации были ассоциированы с большей скоростью наступления инвалидизирующих состояний и имели прогностическое значение в отношении атрофии головного и спинного мозга (СМ) [216]. У пациентов с активным РС более высокий исходный уровень сывороточных НФЛ (сНФЛ) был связан с последующим обострением, очагами по данным МРТ, ухудшением, связанным с обострением и прогрессированием, не зависящем от обострений (progression independent of relapse activity, PIRA) [117].

Немаловажным является то, что уровень НФЛ в СМЖ коррелирует с уровнем сНФЛ [62; 202]. Так как НФЛ характеризуют наличие повреждений, как в аксонах нейронов, так и сохранность и способность к восстановлению этих структур, что делает потенциально возможным внедрение доступного клинического специализированного анализа с референтными значениями [78; 104].

Цель исследования – оценить диагностический и прогностический потенциал сывороточных легких цепей нейрофиламентов при РС в зависимости от типа течения, стадии заболевания, клинических проявлений, дебюта, скорости прогрессирования и приема препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза.

Задачи исследования:

- 1) установить различия в неврологическом статусе пациентов с РС в зависимости от типа течения с применением расширенной шкалы оценки степени инвалидизации, монреальской когнитивной шкалы, госпитальной шкалы тревоги и депрессии, теста модальности символов и цифр;
- 2) сравнить отдельные характеристики заболевания, в том числе показатели прогрессирования, при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем типах течения РС;
- 3) оценить диагностическую ценность сывороточных легких цепей нейрофиламентов для пациентов с РС;
- 4) оценить клиническую значимость сывороточного уровня легких цепей нейрофиламентов при РС;
- 5) разработать способ прогнозирования прогрессирования ВПРС.

Научная новизна исследования.

Собрана аннотированная клиническими данными, биоресурсная коллекция цельной крови и ее компонентов от пациентов с РС с разными типами течения в стадии обострения и ремиссии.

Впервые разработан способ прогнозирования степени инвалидизации у пациентов с ВПРС в зависимости от стажа заболевания.

Проведен подробный анализ для выявления взаимосвязей клинико-анамнестических данных с показателями сНФЛ у пациентов с РС. Выявлены более высокие показатели содержания сНФЛ у пациентов с РС по сравнению с условно-здоровыми добровольцами. Впервые оценена диагностическая значимость сНФЛ для пациентов РС со стажем заболевания до 5 лет. Выявлена зависимость содержания сНФЛ от стадии заболевания у пациентов с РС.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Изученные клинические данные позволяют сформировать профиль пациентов с РС в зависимости от типа течения заболевания, что может быть

использовано практикующими врачами для работы с пациентами. Разработанный способ прогнозирования степени нарастания инвалидизации у пациентов с ВПРС позволяет предположить значение нарастания балла по расширенной шкале статуса инвалидизации пациента (Expanded Disability Status Scale, EDSS) в зависимости от стажа заболевания, что актуально как для лечащих врачей, так и для пациентов с РС. Подана заявка на выдачу патента на изобретение «Способ прогнозирования степени инвалидизации по шкале EDSS у пациентов с вторично-прогрессирующим типом течения рассеянного склероза» (уведомление о приеме и регистрации заявки № 2023132725 от 11.12.2023).

Сформирована база данных демографических, клинических и лабораторных показателей пациентов с РС (№ 2022623137 от 29.11.2022). Данная база является подробной аннотацией биоресурсной коллекции крови и ее компонентов от пациентов с РС, собранной на базе Биобанка ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, что может быть использовано в дальнейшем для проверки новых научных гипотез.

Сравнение показателя сНФЛ между пациентами с РС в раннем периоде заболевания (до 5 лет) с условно-здоровыми добровольцами позволило уточнить ограничения диагностической мощности сНФЛ для постановки диагноза РС. Снижение показателя сНФЛ от обострения к моменту ремиссии свидетельствуют о возможности мониторинга тяжести поражения головного мозга и аксональной дегенерации методом оценки сНФЛ. Проспективный индивидуальный мониторинг позволяет оценить замедление или нарастание процессов нейродегенерации. Полученные клинические и лабораторные данные углубляют возможности изучения патогенеза РС и выработке дальнейших рекомендаций в отношении подбора и переключения ПИТРС.

Методология и методы исследования.

Согласно сформулированным цели и задачам исследования было выполнено двухэтапное клиническое исследование: первый – одномоментное сравнительное исследование, второй – проспективное исследование с двумя визитами. Далее был

выполнен лабораторный этап исследования сНФЛ методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). В работе использованы методы: клиничко-анамнестические, лабораторные методы и статистический анализ данных.

Положения, выносимые на защиту.

1. Нарастание статуса инвалидизации по шкале EDSS при вторично-прогрессирующем течении зависит от длительности РС: чем меньше стаж заболевания к моменту конверсии во вторично-прогрессирующее течение, тем быстрее в дальнейшем нарастает инвалидизация по шкале EDSS.

2. Оценка уровня сывороточных легких цепей нейрофиламентов является низкоспецифичным маркером для постановки диагноза РС, однако, может применяться в качестве маркера, отражающего выраженность аксональной дегенерации.

3. Мониторинг сывороточных легких цепей нейрофиламентов в динамике отражает тяжесть поражения головного мозга при РС и индивидуальные компенсаторные возможности ЦНС в замедлении процессов аксональной дегенерации.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Выявленные результаты считаются достоверными на основании подобранного объема выборки участников исследования, применением новых методов исследования, не имеющих прямых аналогов в реальной клинической практике, и подобранными методами статистической обработки.

Полученные результаты выполненной работы представлены в виде устных и постерных докладов и публикаций тезисов на Симпозиуме молодых ученых «Нейронауки в медицине» проводимом в качестве симпозиума XXIX Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии», посвященной 130-летию со дня основания кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск, 2021); на IV Конгрессе Российского Комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие

демиелинизирующие заболевания» (г. Нижний Новгород, 2021); на XXXI Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии с обсуждением вопросов нейрореабилитации» (г. Томск, 2022); на Всероссийской конференции с международным участием «Молодые лидеры в медицинской науке» (г. Томск, 2023); на XXXII Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии: аутоиммунные и орфанные заболевания нервной системы: алгоритмы диагностики и лечения» (г. Томск, 2023); на Международном конгрессе «Рассеянный склероз и другие нейроиммунологические заболевания – 2023. МАВРС 5 лет» (г. Санкт Петербург, 2023); на Пятом Юбилейном Конгрессе Российского Комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания» (г. Уфа, 2023); на XXXIII Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии» (г. Томск, 2023).

Внедрение результатов исследования.

Полученные итоги исследования были внедрены в преподавательский процесс кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, и в том числе в практическую работу неврологической клиники и Банка биологического материала ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск).

Публикации.

Полученные результаты диссертационного исследования представлены в двенадцати публикациях, в том числе в десяти публикациях в рецензируемых научных журналах, из списка ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, из которых восемь полнотекстовых статей. Одиннадцать печатных работ опубликованы в журналах, входящих в международные реферативные базы данных Scopus и Web of Science.

Личный вклад автора.

Автором проведен аналитический обзор мировой и национальной литературы в отношении изучаемой проблемы и ее новизны и значимости для практического здравоохранения, разработаны и сформулированы цель и задачи работы, произведен рекрутинг и включение субъектов в исследование и их неврологический осмотр и тестирование по валидизированным шкалам, также проведена статистическая обработка данных и анализ выявленных результатов, составлены основные научные положения и выводы исследовательской работы, проведена публикация результатов. С личным участием автора работы проводилась преаналитическая обработка биологических образцов для биобанкирования и лабораторный аналитический этап.

Объем и структура диссертации.

Научно-исследовательская работа оформлена согласно национальному стандарту РФ ГОСТ Р 7.0.11-2011. Диссертация изложена на 146 страницах. Текстовая часть состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, заключения. Работа содержит 14 таблиц и 28 рисунков. Список литературы включает 268 источник (из них 30 отечественных и 238 зарубежных).

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Термины, определяющие прогрессирование рассеянного склероза

Согласно классификации F. Lublin и соавт. [151] течение РС делится на ремиттирующее и прогрессирующее, в котором выделяются вторично-прогрессирующее, первично-прогрессирующее и прогрессирующее с обострениями. В 2014 г. в данную классификацию была добавлена [94] характеристика активности заболевания, которая отражает наличие активности согласно клиническому осмотру или по данным МРТ. В прогрессирующем течении были выделены подтипы: активный с прогрессированием, активный без прогрессирования, неактивный с прогрессированием, неактивный без прогрессирования [94].

В клинических рекомендациях по ведению пациентов с РС были выделены такие термины как [20]:

- Быстропрогрессирующий РС – тип течения РРС на фоне отсутствия терапии ПИТРС (наивные пациенты). При данном типе в течение одного года наблюдения имеют место два или более обострения с подтвержденным усилением инвалидизации и выявлением 1 или более контрастируемого очага на T1–ВИ или увеличением количества очагов на T2–ВИ по данным МРТ головного и/или СМ в сравнении с предшествующим исследованием.

- Высокоактивный РС (ВАРС) – это клинико-радиологические характеристики течения РС, возникающие на фоне проводимой терапии ПИТРС, на основании которых необходимо принятие решения об эскалации терапии.

- Подтверждённое прогрессирование инвалидизации (ППИ) – стойкое нарастание неврологических нарушений (по EDSS) по сравнению с исходным уровнем, вне периода обострений и не связанное с перенесённым ранее обострением. Подтвержденное прогрессирование выставляется тогда, когда у пациента сохраняется или увеличивается балл EDSS по сравнению с датой первого

зафиксированного нарастания неврологических нарушений минимум через 6 мес., при условии отсутствия обострений в период измерения. Значимым нарастанием неврологических нарушений является увеличение EDSS на $\geq 1,5$ балла при исходном балле EDSS = 0, на $\geq 1,0$ балла для пациентов с исходным EDSS = 1,0–5,5 баллов, или $\geq 0,5$ балла – для пациентов с исходным уровнем EDSS $\geq 6,0$.

– Подтверждённое усиление инвалидизации (ПУИ) – стойкое ухудшение неврологических нарушений (по шкале EDSS) после окончания обострения, которое было подтверждено как минимум двумя измерениями EDSS, одно из которых было выполнено не ранее 30 дней с момента начала обострения, а второе – не менее чем через 3 мес. после этого.

По данным литературы также встречается понятие PIRA. В работе С. Тур и соавт. были выделены понятия ранней PIRA и поздней PIRA в зависимости от того, произошло ли первое подобное прогрессирование в течение первых 5 лет с момента дебюта или позже [42].

Также выделяют такой термин как отсутствие признаков прогрессирования (No Evidence of Progression; NEP): отсутствие прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS, отсутствие прогрессирования нарушений функции рук в тесте «девяти колышков» («9 hole peg test», 9HPT) и нарушений ходьбы в тесте ходьбы на 25 шагов (25 foot walk test, 25FWT) [6]. Также выделяется отдельное понятие прогрессирования, не зависящего от активности обострений и активности по данным MPT (progression independent of relapse and brain MRI activity; PIRMA) [98].

Также важным является выделение термина - полное отсутствие признаков активности РС (no evidence of disease activity, NEDA). В зависимости от оценки параметров выделяют [6]:

– NEDA-3 – нет обострений, нет прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS, нет активности по данным MPT (нет новых/ увеличенных очагов на T2–ВИ или очагов, накапливающих контраст на T1–ВИ);

- NEDA-4 – достижение NEDA-3, а также скорость нарастания атрофии мозга сопоставима с данными в популяции условно здоровых добровольцев (ежегодная скорость атрофии не более – 0,4 %);

Дальнейшее уточнение статуса NEDA обсуждается в открытых источниках сети интернет [54; 261], однако, исследований, позволяющих выделить четкие критерии достижения статусов, проведено не было:

- NEDA-5 – достижение NEDA-4, а также отсутствие повышения НФЛ в сыворотке и СМЖ [225];
- NEDA-6 – достижение NEDA-5, а также отсутствие нарастания когнитивных нарушений и микроструктурных повреждений при нейрофизиологической оценке функции ЦНС [84; 254].

Углубление классификации РС характеризуется расширением структуризации понимания прогрессирования при РС за счет однозначного выделения факта эпизодов прогрессирования и взаимосвязи со стадиями РС и проводимым лечением; момента от начала длительности заболевания до наступления прогрессирования; клинических и нейробиологических характеристик, связанных с необратимыми повреждениями ЦНС.

Таким образом, очевидно усложнение подходов в оценке прогрессирования РС. С одной стороны, это связано с увеличением доступности нейрофизиологических методов исследований, а с другой, с накоплением крупных национальных и международных регистров, оценивающих не только данные клинических исследований, но и реальной клинической практики, которые позволяют проводить проспективное и ретроспективное наблюдение за пациентами, а также оценивать параметры для подтверждения прогрессирования заболевания. Одномоментная оценка неврологического статуса или нейровизуализационной картины пациента не позволяет сделать заключение о наличии прогрессирования. Требуются ретроспективные данные или дальнейшее проспективное наблюдение.

1.2 Патофизиология прогрессирования при рассеянном склерозе

Прогрессирование РС напрямую связано с нейродегенеративными процессами в ЦНС [19]. Патофизиологические процессы нейродегенерации подтверждаются данными параклинических исследований, например, наличием по данным нейровизуализации локальной и общей атрофии и черных дыр, снижение N-ацетиласпартата (N-acetyl aspartate, NAA) или наличием маркеров аксонального и/или нейронального повреждения [19; 88; 148; 207]. Однако, к настоящему моменту не сформировано единой теории механизмов, объясняющей нейродегенерацию и являющихся патологическими звеньями процесса, и исследования по изучению нейродегенерации при РС продолжаются.

Большое внимание на протяжении последних десятилетий уделяется аксональной дегенерации, ведущей к ранней атрофии зрительных нервов, нарастанию когнитивных нарушений [19; 40; 72; 138]. Несмотря на то, что аксональная дегенерация опосредована множеством экзогенных и эндогенных факторов, согласно данным М. Н. Захаровой и соавт., в механизме можно выделить несколько звеньев патогенеза [19]: активное нейровоспаление, демиелинизацию и нарушение аксоглиальных взаимодействий.

1.2.1 Активное нейровоспаление

В ряде работ было показано, что степень аксональной дегенерации зависит от выраженности воспалительных реакций: в острых бляшках количество прерванных аксонов – $11\,000/\text{мм}^3$, по краям хронически активного очага – $3000/\text{мм}^3$, в центре хронического очага – $875/\text{мм}^3$ [19; 161]. Согласно классической нейрофизиологической концепции – после прерывания аксона его дистальный конец быстро деградирует, а в проксимальном в виде аксональных сфероидов накапливаются молекулы и органеллы, произведенные в теле нейрона [19; 48]. Было установлено, что маркер повреждения быстрого аксонального транспорта – белок amyloid precursor protein (APP), который накапливается в проксимальных отростках аксонов, коррелирует со степенью воспаления [19; 48; 138]. В

дальнейшем проксимальная часть аксона дегенерирует по механизму ретроградного умирания (dying back) [19; 63]. В работе Т. Kuhlmann и соавт. было показано, что иммуновоспалительное разрушение аксонов характерно именно для ранних стадий РС, а в хронических очагах не отмечается такого количества разрушенных аксонов [138].

Согласно данным М. Н. Захаровой и соавт., иммуноопосредованная дегенерация может быть связана с [19]:

- 1) прямым цитотоксическим влиянием антиген специфичных $CD8^+$ Т-клеток [38; 134; 145];
- 2) нарушениями, обусловленными сенсibilизированными Th1 и Th17 $CD4^+$ Т-лимфоцитами [119; 145];
- 3) антителоопосредованным аксональным нарушением функций [145];
- 4) макрофаг– и микроглия–индуцированными изменениями [145].

Для реализации механизма $CD8^+$ Т-клеток необходима экспрессия на клетках мишенях молекул класса I комплекса гистосовместимости и наличие антигена [100]. Подтверждающим фактором является, например, прямое цитотоксическое действие, которое наблюдается при фульминантных формах РС [19; 30]. В здоровой ткани ЦНС, такая форма цитотоксической активности играет роль защитного механизма, направленного на предотвращение развития инфекции через аксональный транспорт [141; 209]. $CD8^+$ Т-клетки выделяют цитотоксические гранулы, содержащие пороформирующий протеин перфорин, протеогликан серглицин и гранзим В, который является сериновой протеазой и способен индуцировать апоптоз нейронов через активацию каспазы 3 [19; 64].

$CD4^+$ Т-клетки, сенсibilизированные к антигенам мишеням – миелиновому гликопротеину олигодендроцитов (МОГ) и нейрофиламентным белкам, вызывают повреждение миелиновой оболочки и самого аксона [19; 156]. Помимо этого, $CD4^+$ Т-клетки также способны продуцировать гранзим В, вызывающий дальнейшее развитие апоптоза клеток–мишеней [19; 190]. Другим механизмом повреждения нейронов и аксонов является индукция апоптоза через Fas/FasL или через TRAIL (Tumor necrosis factor (TNF) related apoptosis-inducing ligand), экспрессируемый

CD4⁺ Т-клетками [19; 120]. Введение TRAIL интрацеребрально вызывает нейрональный апоптоз, а у TRAIL-дефицитных мышей, даже с сенсibilизированными к белкам миелина CD4⁺ Т-клетками отмечается низкая энцефалитогенность [19; 120].

Антителоопосредованное аксональное повреждение при РС подтверждается повышением экспрессии антител к нейрофасцину, который экспрессируется в перехватах Ранвье и влияет на транспорт Na⁺ [19; 121; 136; 137].

Макрофаг и микроглия обусловленные аксональные повреждения при РС опосредованы цитокинами (интерферон- β , TNF- α), глутаматом, протеазами и свободнорадикальными соединениями [19; 256]. Хемокин CxCL-12, который производится макрофагами, под действием активированной матричной металлопротеазы-2 (ММП-2), может превращаться в нейротоксическую форму, активность которой резко повышается в острых и активных хронических очагах [19; 152; 250].

Важную роль в прогрессировании РС играют В-лимфоциты, отвечающие за формирование специфических эктопических лимфоидных фолликулов в мозговых оболочках и продукцию различных цитокинов [19; 208]. Эти процессы обеспечивают поддержание хронического воспаления, оказывающего деструктивное влияние на окружающие структуры ЦНС. Было обнаружено, что активное воспаление в ЦНС наблюдается не только при ремиттирующей форме РС, но также и при прогрессирующих формах: Т- и В-клеточные инфильтраты коррелировали с активностью демиелинизирующих поражений, а плазмоклеточные инфильтраты были наиболее выражены у пациентов с прогрессирующими формами РС [208; 247]. Одной из проблем изучения патогенеза РС является ограниченность используемых экспериментальных моделей. Так, например, экспериментальный аутоиммунный энцефалит преимущественно отражает вовлеченность Т-клеточного иммунитета, но не позволяет детальной изучить вклад В-клеточного звена [57; 107; 142].

В последние годы формируется новая концепция патогенеза прогрессирования РС, связанная с перемещением фокуса изучения острого

повреждения белого вещества головного мозга к распространенному воспалению и нейродегенерации в сочетании с недостаточностью компенсаторных механизмов, таких как нейропластичность и ремиелинизация [55; 163].

По данным литературы появляются упоминания термина «молчаливое прогрессирование» (silent progression), когда даже достижение NEDA в двухгодичном периоде не позволяет быть уверенным в стабильном состоянии пациентов в долгосрочной перспективе [41; 228]. Авторы предполагают, что такое прогрессирование не связано с количеством очагов или частотой обострений, но при этом играет значительную роль в нарастании инвалидизации [41; 228]. Морфологическим субстратом в данном случае может являться диффузная атрофия коры головного мозга [228].

Таким образом, активное нейровоспаление, обуславливающее аксональное повреждение, носит иммуноопосредованный характер, в котором принимают участие как клеточное, так и гуморальное звенья иммунитета. Данный тип нейродегенеративных повреждений характерен для ранних стадий РС, но в дальнейшем он не исчезает, однако, приобретает другие характерные черты именно хронического воспаления.

1.2.2 Демиелинизация

Демиелинизация является важным фактором не только острого и обратимого повреждения при РС, но и способствует аксональной дегенерации [144; 161]. Демиелинизированные длинные отростки нейронов становятся более чувствительными в отношении таких факторов, как свободные радикалы, цитокины, возбуждающие нейротрансмиттеры (в том числе глутамата), протеолитические ферменты, производимые активированными иммунными клетками и глией [19; 144; 237]. При этом, развитие окислительного стресса и эксайтотоксичности, также вносят свой вклад в нарастающее повреждение нервной ткани [19; 91; 143]. Продукты свободнорадикальных реакций поражают ферменты, участвующие в фосфорилировании цитосклетных белков, в том числе

нейрофиламентов [19; 106]. Фосфорилирование нейрофиламентов, как основных белков цитоскелета, определяет диаметр аксона и их функциональную способность [19; 113; 122]. В свою очередь при демиелинизации резко уменьшается количество фосфорилированных белков под действием свободных радикалов [19; 192]. В данном случае важную роль играют: нарушение ионного баланса и перераспределение ионных каналов, нарушение структуры миелина и аксономиелиновых связей [19; 192]. Сопутствующая митохондриальная дисфункция и энергетический дефицит также оказывают значительное влияние [19; 49].

Блокада Na^+/K^+ -АТФазы и накопление Ca^{2+} в аксолемме является ключевым фактором аксональной дегенерации, так как вызывает патологические изменения ионного потенциала, делающего невозможными осуществление проводящей функции [19; 51]. Также существуют кислоточувствительные ионные каналы (acid sensing ion channels, ASIG), экспрессия которых также повышается при демиелинизации, что может вызывать помимо изменения ионного баланса, ацидоз [35]. В хронических очагах демиелинизации не экспрессируются $\alpha 1$ - и $\alpha 3$ -субъединицы Na^+/K^+ -АТФаз, что приводит к стойкой деполяризации аксонов [19; 139]. В этой связи, существует мнение, что большинство аксонов «функционально мертвы» еще до развития дегенерации в связи с невозможностью реполяризации мембраны аксона [19].

Согласно литературным данным, установлена связь между демиелинизацией и поражением серого вещества головного мозга, обозначаемая как кортикальная демиелинизация [19; 130; 197]. Предполагают, что важную роль здесь играют легко диффундирующие через мягкую мозговую оболочку молекулы, экспрессируемые микроглией [19; 197]. В последствие развиваются выраженная атрофия коры в лобных, височных, теменных долях [90]. Такие нарушения могут наблюдаться на ранних стадиях РС и вести к выраженным когнитивным нарушениям [19; 83].

Пристальное изучение патогенетических процессов, наблюдающихся на этапе PIRA, характеризуется хроническими активными демиелинизирующими поражениями (chronic-active demyelinating lesion, CAL), субпиальной корковой демиелинизацией и повреждением нервных волокон после демиелинизации [33].

По мнению R. Ransohoff [203] главным патогенетическим звеном выступают автономные менингеальные лимфоидные агрегаты. На снимках МРТ такие агрегаты выявляются как очаги с парамагнитным кольцом (paramagnetic rim lesion, PRL). Новые очаги, попадающие под характеристики PRL, со временем склонны к увеличению (slowly expanding lesions; SEL), в то время как обычные очаги, переходя в хроническую стадию наоборот склонны к уменьшению [203]. Понятия CAL и SEL, вероятно, отражают идентичные процессы ЦНС, хотя понятие CAL может быть более широким. CAL характеризуются расположенными вокруг них, активированной микроглией и макрофагами, а также медленной скоростью продолжающейся периферической демиелинизации и аксональной деструкцией [80; 232]. Было показано, что в PRL находятся макрофаги с высоким включением железа, которые и генерируют парамагнитный сигнал, и которые были ассоциированы с иммунным интерферон- γ (IFN- γ) ответом [28]. В работе J. Frischer и соавт. было показано, что в зависимости от типа течения и длительности стажа РС различаются типы очагов по данным нейровизуализации: активные очаги чаще всего обнаруживались на ранних стадиях заболевания, тогда как на более поздних стадиях преобладали тлеющие, неактивные и теневые очаги [80]. При этом, наличие ранних активных очагов быстро уменьшалось по мере увеличения продолжительности заболевания. При прогрессирующих формах отмечалось скопление тлеющих очагов («smoldering plaques»), характеризующихся активацией микроглии и медленным увеличением ранее существовавших очагов [80; 89]. По некоторым данным, даже хронические неактивные очаги могут вносить свой вклад в прогрессирование за счет поражения антероградных, ретроградных и транссинаптических микроструктурных изменений [257].

В работе P. Maggi и соавт. было показано, что количество PRL по данным МРТ коррелировало с содержанием сНФЛ, что подчеркнуло влияние хронического воспаления и демиелинизации в лимфоидных агрегатах в развитии деструкции нервной ткани [76]. Немаловажным является то, что содержание сНФЛ было высоким и при отсутствии клинически выраженного обострения, но при этом с выявленными PRL, что подтверждает текущее повреждение нервной ткани.

Интересно, что в исследовании A. Gafson и соавт. не было получено убедительных сведений о взаимосвязи между ППИ и будущим ППИ с уровнем сНФЛ в выборке пациентов с ВПРС, что по мнению авторов, было связано с прогрессированием не за счет разрушения нейронов как таковых, а именно с нарушением ремиелинизации или динамикой изменения показателей сНФЛ [222].

Таким образом, демиелинизация снижает устойчивость аксонов к любым агрессивным влияниям окружения, а также подавляет активность опосредованных компенсаторных механизмов к восстановлению повреждений миелина и структурных аксональных белков. Изменения ионного обмена ведут к функциональному, а затем и структурному повреждению аксонов. При этом последние данные свидетельствуют о том, что процессы демиелинизации тесно связаны с хроническим воспалением в ЦНС.

1.2.3 Аксоглиальные взаимодействия

Аксоглиальные взаимодействия при нейродегенерации при РС опосредованы изменениями белкового и липидного обменов [19]. На трансгенных мышцах было показано, что отсутствие таких белковых молекулярных структур, как миелин-ассоциированный гликопротеин (МАГ), 2-,3-циклонуклеотид 3-фосфодиэстеразы (2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase, CNP) и липофилин (протеолипидный белок, ПЛБ), ведет к медленно прогрессирующей аксонопатии и аксональной дегенерации с поздним началом клинических проявлений, но на процесс миелинизации это эффекта не оказывает [19; 116; 167].

Помимо основных белков и липидов миелина в аксоглиальных взаимодействиях важную роль играют молекулы адгезии, межклеточного матрикса интегринов, ламининов и т. д. [19]. В настоящее время в реальную клиническую практику уже успешно внедрены ПИТРС, которые влияют на данное звено патогенеза, например, натализумаб. Интегрины, экспрессирующиеся олигодендроцитами, осуществляют взаимодействие с аксональным миелином и

аксональной молекулой адгезии L1 [19]. Ключевая роль здесь отводится олигодендроцитарному белку контактину, являющемуся молекулой адгезии [19; 46]. Рядом авторов оценивается роль белка *transient axonal glycoprotein* (TAG-1), экспрессирующегося аксолеммой и олигодендроцитами, который обеспечивает организацию кластеров K^+ -каналов в юкстанодулярных участках аксона [19; 124].

В последнее время особое внимание уделяется взаимовлиянию астроцитов и микроглии на активность и функции друг друга в патогенезе прогрессирующих форм РС [205; 248; 253]. Считается, что вклад в прогрессирование заболевания вносит модификация белков миелина и цитоскелета, снижающая их функциональную активность, в том числе ионных переносчиков, в дальнейшем влекущее за собой апоптоз олигодендроцитов, деструкцию миелина и аксональную дегенерацию [19; 255]. Определенную роль в развитии аксональной дегенерации играет дефицит нейротрофических факторов, экспрессируемых астроцитами и олигодендроцитами [19; 147; 155; 184]. Нейроглиальное взаимодействие регулируется большим количеством сигнальных молекул, одной из которых является нейрегулин-1 β , пониженная активность которого может быть связана с переходом КИС в РС, а также РРС в прогрессирующую форму [259].

Таким образом, нарушения взаимодействия между глиальными клетками и аксонами ведет к постепенному формированию аксонопатии и аксональной деструкции.

Изучение патогенеза прогрессирования РС остается актуальной и нетривиальной задачей, требующей многостороннего подхода для получения новых ответов.

1.3 Методы оценки прогрессирования рассеянного склероза

Изменение подхода к лечению РС от уменьшения среднегодовой частоты обострений (СЧО) к замедлению, а возможно даже предотвращению прогрессирования заболевания, стало причиной для исследований необратимых повреждений ЦНС при РС.

В реальной клинической практике, оценка прогрессирования РС чаще всего опосредуется именно неврологическим осмотром. Для того, чтобы задокументировать переход таких форм как КИС или радиологический изолированный синдром (РИС) в РС или РРС в ВПРС требуется проспективное наблюдение за пациентом. На этапах данного наблюдения производится сравнение состояния пациента за определенный период времени. В случае, если пациент обращается к разным специалистам, то это может увеличить временной диапазон наблюдений, так как нулевая точка отсчета всегда будет сдвигаться. Однако, это время бывает крайне важно для принятия решений в отношении лечения пациента, поэтому поиск возможности одномоментной объективной оценки раннего выявления прогрессирования РС может существенно изменить подходы к ведению пациентов с РС.

Работы, направленные на углубление знаний о прогрессировании РС связаны с рядом ограничивающих факторов. Вероятно, немаловажным условием здесь выступает отсутствие единого определения маркеров прогрессирования, что напрямую отражается в продолжающихся многосторонних исследованиях по изучению механизмов прогрессирования РС и получение новых данных в отношении потенциального основного звена патогенеза. В большинстве исследований оценивается корреляция показателей маркеров с увеличением балла по шкале EDSS или сравниваются показатели определенных маркеров между группами пациентов с КИС, РРС и ВПРС. В ряде проспективных или ретроспективных исследований оцениваются прогностическая ценность маркеров в отношении наступления перехода КИС в РРС или РРС в ВПРС, что, вероятно, является наиболее ценными данными, однако, подобные дизайны исследований требуют существенных ресурсов и участия коллаборации организаций [75; 150].

Таким образом, в настоящий момент ведется активная работа по поиску маркеров, позволяющих чувствительно и специфично выявлять прогрессирование РС [265]. Основываясь на уже выполненных работах, можно выделить такие виды прогностических маркеров: клинические характеристики, данные нейровизуализации и биологические маркеры биоматериалов. К сожалению,

маркеры имеют ограниченное внедрение в клиническую практику в связи с неоднозначностью полученных результатов [260].

1.3.1 Клинические маркеры

Классическим методом оценки прогрессирования РС является оценка состояния пациента по шкале EDSS. Ограниченность данной шкалы к оценке функции верхних конечностей, когнитивных способностей и даже ранних нарушений функции ходьбы сформировали потребность в комбинированной оценке состояния пациента, например, с использованием Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) [252]. В MSFC включены T25W, 9HPT и Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3).

Благоприятными прогностическими факторами течения РС считаются молодой возраст, женский пол, дебют в виде чувствительных или нарушений функции зрительных нервов, короткий период первого обострения и долгая последующая ремиссия [199]. К относительно неблагоприятным факторам относят более старший возраст манифестации РС, мужской пол, нарушения со стороны двигательной системы, координаторные нарушения или симптомы, связанные с мочеиспусканием и дефекацией, полисимптомный дебют, неполное восстановление после дебюта, непродолжительную первую ремиссию и высокую активность в виде частых клинических обострений на начальных этапах РС [262]. Согласно R. Bergamaschi и соавт. [199] менее благоприятный прогноз связан с повышением возраста, суммарным количеством пораженных функциональных систем, тазовыми, двигательными или двигательнo-чувствительными симптомами. По данным когортного обсервационного наблюдения A. Fambiatos и соавт. [206] ($n = 15717$) показано, что конверсия РРС в ВПРС значительно усиливалась с увеличением возраста субъектов наблюдения (отношение рисков (OR) = 1,02; $p < 0,001$) и длительности РС (OR = 1,01; $p = 0,038$). Более тяжелое поражение согласно шкале EDSS (OR = 1,30; $p < 0,001$), более высокая скорость прогрессирования (OR = 2,82; $p < 0,001$) и частые обострения за прошедшие 12 мес.

(OR = 1,07; $p = 0,010$) имели негативный прогностический потенциал. Уменьшение накопленной инвалидизации (OR = 0,62; $p = 0,039$) и прием ПИТРС (OR = 0,71; $p = 0,007$) неоспоримо снижают вероятность перехода РРС в ВПРС. Мировой опыт показывает [199], что мужской пол неблагоприятен в отношении течения РС, но в описанной работе не было показано гендерной значимости в отношении прогноза (OR = 1,14; $p = 0,098$). В работе F. B. S. Briggs и соавт., курение и ожирение охарактеризованы как модифицируемые факторы риска неблагоприятного течения РС [164]. Роль курения на манифестацию и прогноз РС подтверждается и национальными данными, полученными в Республике Башкортостан ($n = 239$) [10].

В работе А. Н. Бойко и соавт. оценивалась прогностическая ценность нейропсихологического тестирования у пациентов с РРС ($n = 50$) [4]. Затруднение переключения с вербального восприятия к сенсорноперцептивным навыкам было ассоциировано с увеличением инвалидизации.

Немаловажным является разработка прогностических моделей течения и прогрессирования РС с применением данных крупных национальных наблюдательных регистров [157]. В работе Д. С. Касаткина и соавт. [14] была представлена математическая модель анализа персонифицированного риска обострения РС в полугодовом периоде. В 2020 г. [5] были представлены результаты использования опросника MSProDiscuss для своевременного установления факта нарастания стойкой инвалидизации (чувствительность – 0,82; специфичность – 0,84).

В работе S. S. Jordy и соавт. [187] анализировалась функция восприятия и идентификации запахов у пациентов с РС ($n = 100$). Выявлено, что субъекты с $EDSS \geq 4$ имели в 5,2 раза выше характеристики, связанные с обонятельной дисфункцией. Также потенциалом для более детального изучения обладают нарушение циркадных ритмов [79].

По результатам работы О. Mirmosayuev и соавт. [81] с участием субъектов с РРС ($n = 2627$) с манифестацией в старшем возрасте (с 18 до 50 лет; $n = 2416$), ранним (до 18 лет; $n = 127$) и поздним (старше 50 лет; $n = 84$) дебютом РС, установлена высокая скорость нарастания инвалидизации для пациентов с высоким

баллом по шкале EDSS и ранним началом; для пациентов с манифестацией РС во взрослом возрасте прогностически важными были: непродолжительный интервал чередований обострений и поражения ствола, мозжечка и СМ. Для субъектов с РС с поздним началом с прогрессированием были связаны наличие инфратенториальных очагов и способность этих очагов накапливать контраст.

Таким образом, в клинической практике были выделены характеристики, опираясь на которые, врач-невролог может заподозрить более агрессивное развитие заболевания. Однако, полученные данные носят рекомендательный характер и не являются определяющими при выборе тактики лечения в настоящий момент, а проспективное наблюдение с оценкой неврологического статуса остается золотым стандартом.

1.3.2 Маркеры нейровизуализации

Ключевую роль в диагностике и мониторинге РС играет нейровизуализация. Помимо классических характеристик, которые позволяют установить диагноз, активно изучаются показатели, дающие возможность выявить и оценить прогрессирование патологического процесса при РС.

Для оценки достижения NEDA-4 важно оценивать ежегодный уровень атрофии головного мозга [54]. В ряде клинических исследований было выявлено, что выраженность утраты трудоспособности при РС ассоциирована с атрофией серого вещества головного мозга [2; 37; 97; 114]. Существует связь между локальной атрофией серого вещества глубоких отделов головного мозга и височной доли с ВПРС и ППРС [92; 201]. Прогностически ценными для прогрессирования при РС являются локальная атрофия в мозолистом теле, СМ и таламусе [44; 60]. Как было показано ранее, таламус на более ранних этапах подвергается атрофии у пациентов с РС по сравнению с другими структурами [82]. Степень быстроты увеличения таламической атрофии у субъектов с РС коррелирует с результатом по шкале EDSS [146]. В исследовании с участием людей с РС (n = 73), продолжающимся восемь лет, атрофия в зоне таламуса была связана

с повышением инвалидизации [242]. Углубление знаний относительно нарастания локальной атрофии при РС также были показаны в исследовании М. Petrassa и соавт., которые сделали вывод, что повреждения мозжечка дают возможность спрогнозировать снижение функции верхних конечностей [65].

Очевидный вклад в прогрессирование вносят очаги демиелинизации, также ведущие к развитию локальной атрофии. В работе А. Genovese и соавт. с участием людей с РРС ($n = 1612$) увеличение нетрудоспособности коррелировало с совокупным уменьшением общего объема головного мозга ($-0,21\%$; $p = 0,042$) и нарастанием размеров атрофии за счет Т2-очагов ($+34,4 \text{ мм}^3$; $p < 0,001$) [45]. Конверсия КИС в РРС или РРС в ВПРС была связана с атрофическими изменениями за счет Т2-очагов ($+26,4 \text{ мм}^3$; $p = 0,002$).

В одноцентровом обсервационном клиническом исследовании, длящемся 12 лет, А. Bischof и соавт. с участием пациентов с РРС ($n = 360$; из них перешли в ВПРС – 54; бессимптомно прогрессировали – 159) и ВПРС ($n = 47$), было выявлено, что развитие ВПРС связано с более высокой скоростью атрофии СМ ($-2,19\%/г.$) за 4 г. до конверсии по сравнению с показателями атрофии при стабильном РРС ($-0,88\%/г.$; $p < 0,001$) [235]. При этом, частота атрофии СМ снизилась после конверсии ($-1,63\%/г.$; $p = 0,01$) [235]. Авторы предполагают, что бессимптомное прогрессирование и конверсия в ВПРС преимущественно связаны с атрофией шейного отдела СМ, которая присутствует с самых ранних стадий РС и предсказывает скорость бессимптомного прогрессирования и конверсии [235].

В работах, использующих режим MPT diffusion tensor imaging (DTI) регистрировались изменения в показателях диффузии в белом веществе у субъектов с ВПРС [133]. R. Cortese и соавт. считают, что усиление диффузии при ВПРС и ППРС связано со структурным нарушением аксонов и процессами демиелинизации [37]. Нарушения, полученные в режиме DTI связывали с высоким риском появления в этих областях «черных дыр» и структурного повреждения белого вещества [128; 153; 188].

При ВПРС без обострений свежие, накапливающие контраст очаги не обнаруживаются, но ранее образовавшиеся Т2-очаги имеют склонность к

нарастающему увеличению с объективной утратой ткани ЦНС в период отсутствия острого воспаления (CAL, SEL, PRLM), при этом в подобных очагах обнаруживаются клетки с высоким содержанием железа: активированная микроглия на границе поражения [34; 37; 149]. Данный ободок не встречается в активных очагах, неактивных поражениях и находящихся в стадии ремиелинизации [231]. С. Elliot и соавт. был создан способ автоматического обнаружения хронических очагов для регистрации маркера хронического воспаления, как факта текущего «немного» прогрессирования [37; 233]. В проспективном девятилетнем наблюдении Р. Preziosa и соавт. было показано, что у пациентов с РРС ($n = 52$) более высокая доля SEL среди очаговых поражений по данным нейровизуализации и более низкие исходные значения переноса намагниченности (magnetization transfer ratio, MTR) SEL были значимыми независимыми предикторами ухудшения оценки по шкале EDSS и конверсии в ВПРС [232]. В исследовании С. Elliot и соавт. было показано также, что общий объем появления новых очагов не коррелировал с нарастанием инвалидизации, в отличие от увеличения объема повреждения за счет увеличения PRLM [77].

Протонная магнитно-резонансная (MP) спектроскопия за счет оценки вариаций выявления пиков метаболитов предоставляет сведения о функциональных изменениях активности разных отделов ЦНС. Признаком нейроаксонального нарушения является уменьшение пика NAA, а увеличение размеров пиков миоинозитола выявляет увеличение активности глии [21]. Данные MP спектроскопии, выявляющие изменения пиков NNA и миоинозитола, регистрировались у субъектов с конверсией КИС в РРС [3]. В работе В. И. Головкина и соавт. было установлено, что ВПРС сопровождается снижением пиков NAA на 30 % от базовых значений как факт перехода от обратимого воспаления к нейродегенерации [15]. В научных исследованиях с пациентами с РС активно применяется MP спектроскопия с регистрацией γ -глутамата и γ -аминомасляной кислоты (ГАМК-спектроскопия) [15; 101; 188].

В проспективное продольное исследование Т. А. Кобысь [9], продолжающееся более десяти лет, включались субъекты от установления

диагноза КИС до конверсии в РРС (n = 180). По данным МРТ маркерами, коррелировавшими с умеренной степенью инвалидизации при РС стало наличие девяти и более гиперинтенсивных T2-очагов с размерами более 3 мм инфратенториального и перивентрикулярного расположения, а вероятность нарастания потери трудоспособности до выраженной степени инвалидизации увеличивалась в случаях наличия двадцати и более T2-очагов и увеличения стажа РС. Уменьшение значений NAA в определенных отделах отражало нейродегенеративные изменения при РС. Отношение NAA к креатинину в головном мозге при РС снижалось в разных отделах диффузно, что выявляло распространенность протекающих функциональных изменений.

В работе O. Misin и соавт. было показано, что связывание радиолиганда белка-транслокатора 18 кДа (translocator protein, TSPO) в таламусе по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) было предиктором прогрессирования инвалидности при РС в течение 3 лет (n = 66) [131]. Пациенты с прогрессированием инвалидности (n = 17) имели более выраженную атрофию таламуса, хвостатого ядра и скорлупы на исходном уровне [131].

Потенциально важным представляется разработка карт динамических связей между клиническими характеристиками пациентов и сетевой функциональной структурой мозга на основании достижений коннектомики и нейровизуализации [37; 198; 238; 239].

Полученные данные свидетельствуют о том, что локальная и общая атрофия являются предикторами конверсии в более тяжелое течение РС. Однако, установление фактора случившейся атрофии ограничивает терапевтические возможности в связи с уже случившимся структурным повреждением, которое, вероятно всего, является необратимым. Установление функциональных нарушений, например, МР-спектроскопия или ПЭТ, обладают большей ценностью в отношении окна терапевтических возможностей.

1.3.3 Лабораторные маркеры

Поиск лабораторного маркера мониторинга прогрессирования РС до сих пор остается актуальной задачей [263; 266]. С учетом большого количества потенциальных биомаркеров, можно выделить свойства, которыми помимо чувствительности и специфичности, должен обладать биологический маркер прогрессирования РС: забор с помощью наименее возможного инвазивного вмешательства, способен быть обнаруженным лабораторным оборудованием, и способ получения должен оставаться устойчивым к систематическим влияниям преаналитических работ [52].

В качестве биологических субстратов для анализа биомаркеров при РС используются разные типы биоматериала, включая не только жидкости, но и биоптаты, секрет сальных желез, фекалии и т. д. Аналитическим работам с применением подобных биоматериалов способствует расширение внедрения высокотехнологичных омиксных методов анализа. Наибольшее количество исследований проводится на таких биоматериалах как СМЖ и кровь. Такой биоматериал, как кровь, позволяет оценить биомаркеры в различное время даже в течение одних суток, а также может быть осуществлен забор большого количества биоматериала. При этом, периферические жидкие среды, в том числе кровь, обладают меньшей достоверностью в отношении патологических процессов центрального генеза в головном мозге, характеризуются более быстрыми циркадными изменениями, а также не всегда сопоставимы с СМЖ в виду ограниченной проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В СМЖ содержание веществ, обладающих диагностической и прогностической ценностью, представлено в более высоких концентрациях, а также более достоверно может отражать структурные и функциональные изменения ЦНС. Вместе с тем, сбор ликвора требует проведения инвазивной процедуры, а биоматериала можно забрать небольшое количество, а также пациенты с большей вероятностью могут отказываться от манипуляции [259]. Потенциально интересным методом для

оценки статуса состояния пациента с РС является слезная жидкость, так как она занимает промежуточное положение между СМЖ и сывороткой крови [132].

Далее будут приведены биологические маркеры, потенциальная связь которых с прогрессированием РС наиболее широко обсуждается в профессиональном мировом сообществе.

Олигоклональные полосы (ОКП) – это полосы иммуноглобулинов, выделенные из периферической крови или СМЖ и обработанные с использованием электрофореза. Некоторое время назад ОКП изучались только для диагностики РС, но сейчас все чаще подтверждается, что ОКП могут использоваться как прогностический маркер нарастания инвалидизации при РС. Например, исследование М. Tintore и соавт. ($n = 1015$), выявило, что ОКП было связано с нарастанием значений стойкой инвалидизации ($OR = 2,0$; доверительный интервал (ДИ) 1,2–3,6) независимо других факторов [93]. Также, J. Kuhle и соавт. были получены данные, подтверждающие, что ОКП могут являться прогностическим фактором в отношении вероятности перехода КИС в РС [87].

В работе Г. С. Макшакова и соавт. с участием пациентов с РС ($n = 381$, из которых КИС с переходом в РС в течение 2 лет составило 97 человек), оценивалась связь интратекальной продукции свободных легких цепей иммуноглобулинов с прогрессированием РС [22]. В группе КИС с конверсией в РС через 2 г. от дебюта заболевания показатели каппа-свободных легких цепей иммуноглобулинов значимо коррелировали с баллом EDSS [22]. В группе РС показатели каппа-свободных легких цепей иммуноглобулинов значимо коррелировали с баллом EDSS и индексом прогрессирования Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) [22]. Также по данным анализа выживаемости, концентрация каппа-свободных легких цепей иммуноглобулинов была статистически значимо связана с высоким риском прогрессирования заболевания [22].

В исследовании А. А. Воробьевой и соавт. было показано, что выявление антител к сульфатидам в сыворотке крови у пациентов с РС ($n = 51$) было связано с более ранней конверсией в ВПРС (40 мес. у положительных по IgG к сульфатиду против 115 мес. у отрицательных) [7].

В работе И. В. Смагиной и С. А. Ельчаниновой с участием пациентов с РС ($n = 60$) уровень $\text{TNF-}\alpha$ в СМЖ был ассоциирован с повышенным риском обострений РС в ближайшие 3 г. (отношение шансов (ОШ) = 3,05; ДИ 1,91-6,88; $p = 0,023$) [23]. В свою очередь уровни $\text{TNF-}\alpha$, IL-1b , С-реактивного белка, основного белка миелина (Myelin basic protein, MBP), S100 в СМЖ статистически не были связаны с риском высокой скорости прогрессирования РС [23]. Концентрации в СМЖ soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (sPECAM-1), soluble vascular cellular adhesion molecule-1 (sVCAM-1) и MMP-2 были ассоциированы с повышенным риском быстрого прогрессирования неврологических нарушений при РС [23]. Также MMP-2 обладала прогностической ценностью в отношении обострений в ближайшие 3 г. (ОШ = 2,28; ДИ 1,86–4,55; $p = 0,029$) [23].

Подробно изучаемым маркером РС, который может стать прогностическим, является хиназа-3-подобный-1 белок (Chitinase-3-like protein 1, CH3L1) – это гликозидаза, внеклеточный мономерный одноцепочечный гликопротеин, секретируемый активированными астроцитами, моноцитами, микроглией [75]. Функция CH3L1 в ЦНС изучается, но уже известно о его участии в воспалительной демиелинизации, что свидетельствует о модулирующей роли в воспалении в ЦНС [69; 127]. В работе Р. Kusnierova и соавт. оценивалось содержание CH3L1 в СМЖ у людей с воспалительными заболеваниями ЦНС, в том числе КИС и РС [95]. Более высокие уровни CH3L1 в СМЖ были обнаружены у субъектов с РС, но при этом показатель был значимо более низкий, чем у людей с другими воспалительными заболеваниями ЦНС. Так как концентрации CH3L1 в СМЖ коррелировали с содержанием тяжелых цепей НФ, биомаркером аксональной дегенерации, а не с биомаркерами воспаления, было предположено, что CH3L1 отражает выраженность повреждения ткани, а не активности воспаления [71; 246].

Глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillary acidic protein, GFAP) является основным цитоскелетным белком астроцитов, промежуточным по своей молекулярной массе [215]. GFAP – это один из биомаркеров, который широко изучался для выявления повреждений ЦНС, особенно при черепно-мозговой

травме (ЧМТ) [36; 212]. GFAP высвобождается в межклеточное пространство и СМЖ во время активации астроцитов. В ряде работ было установлено, что GFAP в СМЖ коррелировал с накоплением стойкого неврологического дефицита [111; 178]. Однако, в сыворотке крови маркер обнаруживался в слишком малых количествах, что не позволяло использовать GFAP в качестве маркера в том числе с прогностическими свойствами [215]. В исследовании Н. Högel и соавт. исследовались сНФЛ и GFAP у пациентов с РС в стадии ремиссии ($n = 79$ (46 с РРС и 33 с ВПРС); группа контроля $n = 13$), было выявлено значительное повышение уровня сывороточных биомаркеров у пациентов с ВПРС по сравнению с РРС и группой контроля [215]. В работе А. Abdelhak и соавт. выявили наличие взаимосвязи между ППРС и сывороточным уровнем GFAP [110]. В проспективном многоцентровом исследовании S. Meier и соавт. с участием пациентов с РС ($n = 355$) в когорте у пациентов с ухудшением РС уровни GFAP в сыворотке были на 50,9 % выше, по сравнению с пациентами со стабильным РС [214]. Более высокий уровень GFAP на исходном уровне был связан с ускоренной потерей объема серого вещества головного мозга (при удвоении: 0,24 % в г.; $p < 0,001$), но не с потерей белого вещества. Комбинированное повышение сНФЛ и GFAP привело увеличению риска ПУИ в 4-5 раз ($OR = 4,09$; 95 % ДИ 2,04–8,18; $p < 0,001$) и PIRA ($OR = 4,71$; 95 % ДИ 2,05–9,77; $p < 0,001$). По данным литературы, сведения о способности GFAP отражать нейроиммунное воспаление в ЦНС разнятся: часть авторов говорят о способности отражать только процессы нейродегенерации, другие же считают GFAP основным белком, выделяющимся в СМЖ в случае воспалительного процесса, с последующим переходом в периферическую кровь [24; 210; 213].

Микротрубочки, состоящие из α - и β -субъединиц тубулина, обеспечивают быстрый аксональный транспорт и связаны с НФ и τ -белками [19]. Повышение концентрации актина и тубулина в 2 раза в СМЖ выявлено при прогрессирующих формах РС, а также выявлена корреляция с нарастанием неврологического дефицита [19].

Аккумуляция предшественника APP является маркером раннего аксонального повреждения, однако, в биологических жидкостях APP и его метаболиты не идентифицированы [19].

Оценивается потенциальная роль белка ретикулона-4 (RTN4) в оценке прогрессирования РС [98]. RTN4 является мощным ингибитором роста нейритов, представляя собой маркер измененной способности к регенерации аксонов, RTN4 может индуцировать секрецию макрофагами провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и интерлейкин-1 β .

В работе S. Gelibter и соавт. с участием пациентов с РС, было показано, что уровень миелоидных микровезикул в СМЖ был выше у пациентов с активностью по данным МРТ ($p < 0,0001$) [236]. Уровень микровезикул обладал прогностической ценностью в отношении будущей активности у пациентов с РРС (OR = 1,967; 95 % ДИ 1,147–3,372) [236]. У пациентов с ВПРС микровезикулы обладали прогностической ценностью в отношении нарастания инвалидности (OR = 10,767; 95 % ДИ 1,335–86,812) [236].

Одной из перспективных областей поиска новых биомаркеров является метаболомика, изучение малых молекул, экспрессируемых в образцах биологических жидкостей и участвующих в воспалительной или нейродегенеративной активности [98]. Метаболиты можно рассматривать как продукты взаимодействия между генами и стимулами окружающей среды (включая микробиоту) [98]. Большой метаболический анализ, проведенный на образцах сыворотки, продемонстрировал измененный метаболизм глутатиона и азота у пациентов с РС [154]. Эти пути тесно связаны с окислительным стрессом и активными формами кислорода (АФК) [98]. Нарушение баланса в поддержании уровня глутамата в нормальном диапазоне приводит к гиперэкспрессии рецепторов глутамата и эксайтотоксичному повреждению, вызывая потерю нейронов и дисфункцию глиальных клеток [98]. В работе Е. В. Предтеческой и соавт. при анализе биоматериала от пациентов с РС ($n = 22$) методом масс-спектрометрии было показано, что конверсия РРС в ВПРС ассоциирована с трехкратным повышением соотношения аспартата/глутамата и депрессией тирозина [13].

Интересными для изучения видится оценка метаболического профиля триптофана и кинуреиновый путь обмена [123; 140].

В клиническом исследовании А. Malekzadeh и соавт. ($n = 100$) проводился протеомный анализ с применением технологии аптамеров SOMAscan, по результатам которого было показано, что корреляции между прогрессированием, подтвержденным по шкале EDSS, были найдены для белков гена галектина-8 (LGLAS8) ($p < 0,01$; $q = 0,06$), макрофагального воспалительного белка 1-альфа (C-C Motif Chemokine Ligand 3, CCL3) ($p = 0,0001$; $q = 0,06$) и ко-рецептора А молекулы репульсивного наведения А (Repulsive Guidance Molecule BMP Co-Receptor A, RGMA) ($p = 0,0005$; $q = 0,09$) [196]. Также были обнаружены корреляции с процентным объемом мозга для компонента комплемента C3 ($p < 0,01$; $q < 0,01$), фактора роста фибробластов 9 (Fibroblast Growth Factor 9, FGF9) ($p \leq 0,01$; $q \leq 0,01$) и эухроматической гистон-лизин-N-метилтрансферазы 2 (Euchromatic Histone Lysine Methyltransferase 2, EHMT2) ($p < 0,01$; $q = 0,01$) [196]. Авторы считают, что большую роль в прогрессировании РС играют изменения межклеточных взаимодействий и ремоделирование межклеточного матрикса с участием иммунных клеток и системы комплемента.

В ряде работ с применением протеомного анализа при РС показано, что состав белков сыворотки пациентов с РС даже до момента манифестации заболевания отличается от условно здоровых добровольцев, а также у пациентов с разным типом течения РС [229]. Так у пациентов с ВПРС было отмечено повышение уровня свободного гемоглобина и лактатгидрогеназы, на основании чего авторы предположили, что источником железа в очагах головного мозга может выступать вялотекущий внутрисосудистый гемолиз [105].

Современным методом исследования является масс-цитометрия: например, в исследовании А. G. Vakrakou и соавт. была разработана панель масс-цитометрии с 44 параметрами для изучения преимущественно роли эффекторных и регуляторных субпопуляций миелоидных субпопуляций периферической крови, а также В- и Т-клеток у пациентов с РС [234]. При анализе миелоидных подмножеств

было выявлено увеличение подмножества высокоцитолитических и терминально дифференцированных NK-клеток у пациентов с ППРС с лептоменингеальным усилением по сравнению с пациентами без него.

Полученные результаты свидетельствуют о многообразии подходов в поиске биологического маркера, отражающего прогрессирование РС. Оцениваются клетки и молекулы, участвующие в иммуновоспалительных реакциях (ОКП, каппа-свободные легкие цепи иммуноглобулинов, TNF- α , IL-1b, С-реактивный белок), маркеры, отражающие структурное повреждение клеток ЦНС (актин, тубулин, APP) и выявляющие изменения межклеточного взаимодействия (sPECAM-1, sVCAM-1, MMP-2, CHI3L1, GFAP, RTN4). Современные омиксные методы обладают потенциалом совокупной оценки данных факторов.

1.3.3.1 Легкие цепи нейрофиламентов

В настоящее время интересным для изучения в отношении течения и развития нейродегенеративных процессов при РС являются НФЛ, а также сНФЛ [78; 264]. Степень выраженности нейродегенерации при РС неоднородна между разными пациентами, которые клинически могут быть достаточно схожи до какого-то периода времени. К сожалению, до сих пор нет универсального, единого и простого метода ее количественной оценки, несмотря на прямое влияние на сохранение трудоспособности пациентов. Применение тау-гипотезы подтверждает участие в нейродегенерации, повреждений цитоскелета аксонов. Известно, что при гиперфосфорилировании тау-протеина фибриллы объединяются, а попарно сложенные нейрофиламенты и прямые микротрубочки складываются в нейрофибриллярные клубки [11].

НФ являются промежуточными филаментами и выполняют функцию основных компонентов цитоскелета длинных отростков нейронов [135]. Это обусловлено их диаметром (~ 10 нм), по сравнению с нитями миозина (~ 15 нм) или актина (~ 6 нм). В группе НФ можно выделить в зависимости от молекулярной массы НФЛ (68 кДа), средние цепи НФ (НФМ) (160 кДа) и тяжелые цепи НФ

(НФТ) (205 кДа) [112; 182]. Изучение функций НФ продолжается, но уже считается, что они играют важную роль в отношении радиального роста, а также стабильности аксонов, реализуя тем самым эффективную высокоскоростную нервную проводимость [102; 245]. В работе А. Yung и соавт. было выявлено, что функции НФ связаны с другими белками и органеллами, например, митохондриями и микротрубочками, делая вывод, что они играют важную роль, обеспечивая не только сохранение стабильности аксонов [181; 182]. Ряд мутаций, идентифицированных в генах, кодирующих НФ, ведут к аномальной агрегации и увеличению количества НФ, вызывая последующую дисфункцию аксонов и способствуя нейродегенерации. Например, мутации в гене NEFL, кодирующем НФЛ, ведут к развитию болезни Шарко-Мари-Тута типа 2Е или 1F. Мутации в генах, кодирующих периферин, НФТ и НФМ, чаще встречались при семейном варианте болезни Паркинсона (БП) и боковом амиотрофическом склерозе (БАС) [182]. Однако, мутации в генах, не относящихся к НФ, оказывают вторичное влияние на агрегацию НФ, так, например, мутации в кодировке информации о супероксиддисмутазе 1 (SOD1) при БАС, гигахаксоне при гигантской аксональной нейропатии и о белке теплового шока 27-кДа белка 1 при ШМТ-2F [61; 181].

В исследовании R. Beck и соавт. было показано, что в обычном состоянии НФ расположены в аксонах в достаточно стабильном состоянии, а их текучесть имеет низкое значение, однако, при деменции с тельцами Леви, БП или БАС, нити представляют из себя жидкокристаллическую сеть геля и накопление НФ вне нейронов происходит из-за стехиометрии субъединиц и степени их фосфорилирования [50].

Подводя итог, нужно отметить, что в норме НФ расположены внутри нейронов, но в процессе нарушения целостности аксонов данные протеины могут попадать в СМЖ и кровоток [53; 192]. Сведения в отношении более высокого уровня НФ в СМЖ при РС уже получены для НФТ и НФЛ, в то время как НФМ пока так подробно не изучались [241]. Однако, принимая во внимание, что забор СМЖ требует проведения инвазивной люмбальной пункции (ЛП), аналогичные исследования не были частыми и систематически не проводились. Вместе с тем, в

последнее время состояние дел претерпело изменения и исследования проводятся чаще, а также концентрация НФЛ стала измеряться в сыворотке крови. В большом количестве выполняемых проектов очевидным плюсом исследования НФЛ стала возможность оценки в сыворотке крови, что обладает более позитивной характеристикой в отношении «риск-польза», чем ЛП [251].

Согласно накопленным данным, концентрация НФЛ в СМЖ наиболее высокая на 3 неделе стадии обострения РС [19]. В работе J. Kuhle и соавт. было показано, что уровень НФЛ в СМЖ в сравнении с НФТ обладает большей чувствительностью при диагностике РС (РРС = 1200,8 пг/мл; ВПРС = 784,6 пг/мл; ППРС = 1007,0 пг/мл; группа контроля = 271,9 пг/мл; $AUC_{\text{НФЛ}} = 0,9086$; $AUC_{\text{НФТ}} = 0,8485$) и КИС (765,8 пг/мл; $AUC_{\text{НФЛ}} = 0,8282$; $AUC_{\text{НФТ}} = 0,6706$) по отношению к группе контроля [26]. Однако, в данной работе не приводятся информация о длительности течения РС и определённом уровне НФЛ, позволяющем добиться такой диагностической мощности. В ряде работ было продемонстрировано, что уровни НФЛ в СМЖ коррелируют с возникновением очагов, выявленных на МРТ, обострениями, а также клиническими проявлениями и эффективностью ПИТРС [47; 66; 85; 175].

Согласно мета-анализу L. Cai и соавт. (n пациентов с РС = 469; n здоровых индивидов = 326) было показано, что при РС уровень НФЛ в СМЖ был более высокий по сравнению с условно-здоровыми добровольцами (для анализа использовался ИФА [62]). Также в работе было показано (n пациентов с РС = 1196; n условно-здоровых добровольцев = 660), что уровень сНФЛ был более высокий у пациентов с РС, чем в группе сравнения (для анализа использовали иммунологические анализаторы на основе электрохемолуминесценции (ЭХЛ, electrochemiluminescence, ECL)), кроме одной работы, в которой применили ИФА, что является подтверждением сопоставимости корреляции в сыворотке и СМЖ уровня. Важно отметить, что содержание сНФЛ у пациентов с РС варьировало от 9 до 35,9 нг/л, а у условно-здоровых добровольцев от 1,3 до 22,9 нг/мл. Длительность РС была указана только для части работ и составляла в среднем от 0,31 до 7,4 лет (указана для 3 исследований из 5).

Согласно работам С. Malmestrom и соавт. и L. Novakova и соавт. показатели НФЛ снижаются в процессе приема ПИТРС, что отражает связь НФЛ с типичными патологическими процессами, зарегистрированными при РС, характеризующими активность, прогрессирование заболевания и эффективность терапии [66; 67; 68; 103; 125; 158; 178; 249].

Крупное проспективное наблюдение С. Varro и соавт. с участием пациентов с РРС и ПРС выявило, что высокие концентрации НФЛ в первые годы заболевания ассоциированы с ускоренным развитием инвалидизирующих осложнений, а также отражали прогностическую ценность в отношении нарастающей атрофии ЦНС (содержание сНФЛ у пациентов с РС – 32,9 (23,2–46,6) пг/мл, у условно-здоровых добровольцев – 23,6 (18,4–31,3) пг/мл) [216]. Известно, что НФЛ, выявляют универсальные процессы аксональной дегенерации, что свидетельствует о возможности внедрения стандартизированного, чувствительного и доступного анализа с референтными нормами сНФЛ [78; 104].

В работе G. Disanto и соавт. показано, что значения сНФЛ могут быть установлены достаточно точно с применением новых методов детекции: также было показано, что сНФЛ сопоставимо показывают уровни НФЛ в СМЖ и прямо коррелируют с поражениями, выявленными по данным нейровизуализации. Немаловажно, что благоприятные клинические эффекты лечения уже исследовались в связи с уменьшением показателя НФЛ в СМЖ у пациентов на терапии финголимодом, натализумабом и ритуксимабом, но для оценки сНФЛ необходимо проведение дополнительных работ [47; 66; 67; 104; 166; 204].

Вероятность обострения в скором времени и увеличение инвалидизации, выявили корреляцию с более высокими значениями сНФЛ [220]. Это свидетельствует о том, что уровни сНФЛ ассоциированы как с острым нейровоспалением, так и с хроническим диффузным повреждением нервных клеток и их отростков, приводящих к нарастанию инвалидизации. Примечательно, что корреляция EDSS с сНФЛ была более выражена у пациентов с КИС и ремиттирующем течением РС, чем у пациентов с ППРС или ВПРС, что, вероятно,

связано с постепенным накоплением стойкой инвалидизации, характерной для прогрессирования РС [220].

Научным коллективом S. Mariotto было выявлено, что уровень сНФЛ повышен у пациентов с миелин–олигодендроцитарными гликопротеинами (по своей структуре являющимися иммуноглобулинами) и с антителами к аквапорины-4, что подчеркивает возможность оценки течения патологий, сопровождающихся аксональным повреждением [211].

По данным Е. В. Киселевой и соавт. с участием пациентов с РРС (n = 63) было показано, что концентрация сНФЛ у больных РС составила 4647,8 нг/мл [3651,2; 5787,3], в группе здоровых – 3532,7 нг/мл [3150,6; 4267,2] (p = 0,009) [8]. При этом в группе пациентов с обострениями в промежутке 1-4 мес. уровень сНФЛ составил 5404,2 нг/мл [4647,8; 6594,7], в группе ремиссии – 4186,7 нг/мл [3276,5; 4651] (p = 0,0003). Одновременно оценивалась концентрация сНФЛ в зависимости от ответа на ПИТРС: в первой группе без эффекта от терапии одним препаратом и более (n = 19) составила 4639,6 нг/мл [3970,9; 6594,7], во второй группе, где лечение было эффективным (n = 28) – 4274,7 нг/мл [3544,6; 5026], в третьей группе, тех кто еще не начал получать ПИТРС (n = 16) – 5734,8 нг/мл [4550,5; 7667,7] (достоверны различия между второй и третьей группами (U = 99,5; p = 0,006). В свою очередь уровень сНФЛ у пациентов, по данным МРТ, имеющих активный очаг, составил 4668,7 нг/мл [4411; 6594,7], в группе сравнения – 3966,7 нг/мл [3309,45; 4683,15] (U = 149; p = 0,01) [8].

По данным А. Ulndreaş и соавт. [202] у пациентов с РС (n = 71), пациентов с воспалительными заболеваниями ЦНС (n = 13) и пациентами без воспалительных заболеваний ЦНС (n = 32) были выявлены широкие диапазоны показателей НФЛ в СМЖ (82–500 000 нг/л) и сыворотке (8,84–2014 нг/л) с использованием метода single-molecule array (SiMoA). При этом уровни НФЛ в обеих биологических жидкостях имели высокий коэффициент корреляции (r = 0,81; p < 0,0001).

В работе Т. Williams и соавт. с участием пациентов с ВПРС было показано, что каждое увеличение уровня сНФЛ в 2 раза было связано с более быстрым снижением на 0,010 [0,003-0,017] балла в месяц по Wechsler Abbreviated Scale of

Intelligence Full Scale IQ ($p = 0,008$), независимо от объема поражения из-за Т2-очагов [221].

В проспективном клиническом исследовании S. Thebaud и соавт. с участием пациентов с РС, с подтверждённой активностью ($n = 58$), длящемся 1 г., более высокий исходный уровень сНФЛ был связан с последующим обострением ($p = 0,0068$), очагами по данным МРТ ($p = 0,0096$), ухудшением, связанным с обострением (composite-relapse associated worsening) ($p = 0,01$) и PIRA ($p = 0,0096$) (SiMoA) [117]. Более высокий исходный уровень сНФЛ увеличивал прогностическую вероятность наступления обострения во время наблюдения [117].

Требуется более пристальное изучение значений сНФЛ для установления их прогностических возможностей. Например, встречаются сведения, что более высокие уровни сНФЛ не связаны с более быстрым переходом КИС в РС (ОШ = 1,36; ДИ 0,69-2,69; $p = 0,376$) и с характеристиками по данным МРТ, хотя данная теория подробно обсуждается всем мировым сообществом [227].

С этапа начала изучения НФЛ измерения осуществлялись и в СМЖ, и в компонентах крови. Вначале это проводилось с использованием иммуноанализаторов первого поколения, не все из которых были даже полуколичественными. Следующим этапом выступили иммуноблоты, включающие в себя электрофоретическое разделение белков или дот-блоттинг – они отражали присутствие изоформ НФ в СМЖ и сыворотке пациентов с разными заболеваниями [192].

Другая технология второго поколения – ИФА позволила получить первые точные количественные сведения, которые дали возможность установить прогностическую и диагностическую ценность НФТ и НФЛ в СМЖ при разных патологиях [31; 159; 186; 191]. В качестве биосубстратов использовались интерстициальная, внеклеточная, амниотическая жидкости, сыворотка, плазма и стекловидное тело [29; 126]. Систематический и мета-анализы установили, что в экспертных лабораториях могла быть достигнута высокая точность, однако, была сформулирована потребность в улучшении и стандартизации данного анализа [32; 169].

Метод ECL третьего поколения позволил существенно улучшить аналитическую чувствительность. Результаты, полученные с применением ECL, имеют широкий динамический диапазон, достаточно чувствительны и требуют малого количества биоматериала для проведения [26; 27; 129; 170; 218].

Современный метод SiMoA четвертого поколения повысила аналитическую чувствительность, оценка показателя сНФЛ стала доступной во всем диапазоне даже физиологических концентраций [86; 193; 230]. Данная технология основана на одномолекулярных матрицах и текущем подсчете отдельных микроскопических шариков захвата (диаметром 2,7 мкм), которые наполнены сэндвичевыми комплексами антител (два антитела и один антиген) [182].

Анализ сНФЛ стал отличной возможностью для мониторинга активности и прогрессирования патологий. Биомаркер сыворотки крови отражает текущее состояние ЦНС, и, что немаловажно, возможен анализ повторных измерений. Работы с применением метода ECL подтвердили возможность обнаружения увеличенных значений сНФЛ у пациентов, как с КИС, так и с уже развившимся РС [179; 225].

Объемные измерения на основе МРТ, в том числе анализ толщины коры головного мозга, использовались для оценки дегенерации нейронов, но специфичность и чувствительность этих мер для отдельных пациентов оказались ограничены [59]. Крупное проспективное наблюдение (n = 1417), проведенное сообществом магнитно-резонансной томографии при РС (Magnetic Resonance Imaging in MS, MAGNIMS), установило, что очередность, в которой в зонах серого вещества происходила атрофия на МРТ снимках, имела специфические особенности в зависимости от типа течения РС [201]. В исследовании G. Giovannoni было установлено, что уровень сНФЛ повышался во время активного воспаления, а число T2-очагов коррелировало с сНФЛ, подтверждая, что объем всех очагов на T2 становился более чувствительной характеристикой поражения головного мозга при оценке совместно с сНФЛ. Авторы сделали вывод, что уровень сНФЛ может являться более точным показателем продолжающегося

нейроаксонального поражения и лучшего предиктора атрофии головного мозга, чем изолированная оценка очагов демиелинизации на МРТ головного мозга [109].

В наблюдении людей с РРС, длящемся 2 г., проведенном К. N. Varhaug и соавт., было установлено, что уровень сНФЛ были значительно выше у пациентов с новыми Т1–очагами, копящими контраст, (37,3 пг/мл (25,9–52,4)) и Т2–очагами (37,3 пг/мл (25,1–48,5)) по сравнению с пациентами без таковых (28,0 пг/мл (21,9–36,4); $p < 0,001$ и 27,7 пг/мл (21,8–35,1); $p < 0,001$ соответственно). Уровни сНФЛ были ассоциированы с возникновением Т1–очагов, копящих контраст за 2 мес. до возникновения ($p < 0,001$) и через 1 мес. после ($p = 0,009$) [177].

В проспективном шестилетнем когортном клиническом исследовании F. Steffen и соавт. ($n = 153$) с участием пациентов с РРС, было выявлено, что прогрессирование по шкале EDSS или новые персистирующие очаги (повышенно гиподенсные в режиме Т1, с высокой вероятностью формирования черных дыр) были связаны с исходно более высоким уровнем сНФЛ [217]. Согласно данным A. Buchmann и соавт. у пациентов с РС ($n = 199$) высокий уровень сНФЛ коррелировал с общей атрофией головного мозга ($\beta_j = -0,352$; $p < 0,001$), белого вещества ($\beta_j = -0,229$; $p = 0,007$), таламуса ($\beta_j = -0,372$; $p = 0,004$) и скорлупы ($\beta_j = -1,687$; $p = 0,012$). Также авторы отмечают, что пациенты с высоким уровнем сНФЛ имели более высокий риск увеличения балла по шкале EDSS ($p = 0,007$).

В одноцентровом проспективном когортном клиническом исследовании P. Hradilek и соавт. с участием пациентов с КИС и РРС ($n = 44$) не было подтверждено, что уровни НФЛ и/или CXCL13 в СМЖ являются прогностическими факторами возникновения клинического обострения и активности по данным МРТ (ИФА) [73]. Однако, НФЛ в СМЖ предсказывали достижение более высокого балла по шкале EDSS, только после поправки на другие известные факторы риска, повышенный уровень CXCL13 не обладал подобной прогностической ценностью [73].

НФЛ – это структурная часть аксонального цитоскелета, которая может являться маркером нейроаксонального повреждения и аксональной дегенерации при многих заболеваниях ЦНС. НФЛ выполняют значимые функции в росте

аксонов, поддержании клеточной стабильности и внутриклеточном транспорте [183]. Накопленный научный опыт позволяет сделать вывод о том, что НФЛ могут являться биомаркером повреждения структурной организации аксонов и отражать начальные процессы нейродегенерации, однако, этот маркер не специфичен, так как встречается и при повреждениях, вызванных инсультом, БАС, лобно-височной деменцией, спинальной травмой, паранеопластическими процессами ЦНС, расстройствами периферической нервной системы [70; 160; 165; 171; 172; 189; 211; 219].

По данным литературы сформулирована концепция контроля сНФЛ с временным промежутком в 3 – 6 месяцев в зависимости от течения, для динамического мониторинга пациентов, что позволит сократить необходимость рутинного использования МРТ головного мозга с контрастированием [173].

Таким образом, показатель НФЛ отражает нарушение целостности клеточной мембраны аксонов нейронов, имеющее разную этиологию. Существуют различные методы оценки НФЛ в биологических жидкостях, однако, современные методики позволяют сделать это и в периферических средах. Ранее были выявлены корреляции уровня НФЛ с более тяжелым клиническим течением РС и маркерами повреждения по данным МРТ. Однако, до сих пор не существует однозначных критериев, позволяющих использовать сНФЛ в клинической практике при ведении пациентов с РС.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Этические аспекты и объект исследования

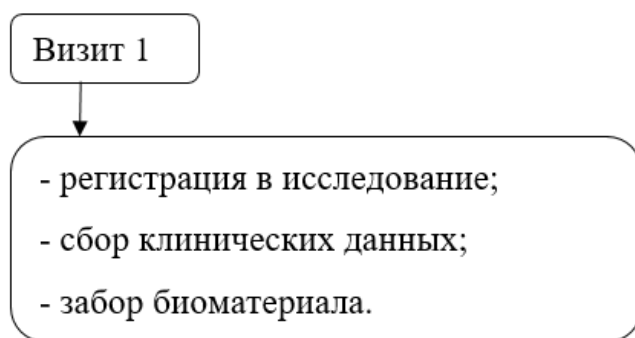
Данная диссертационная работа выполнена на базе ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в период 2019–2023 гг. Клинический этап проводился в неврологической клинике ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заведующая отделением – к. м. н. Т. Н. Николаева; исполняющая обязанности заведующей отделением – Н. В. Дегтяренко). Этапы преаналитической работы с биологическим материалом (пробоподготовка и хранение) были выполнены на базе Банка биологического материала ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (руководитель – к. б. н. Ю. Г. Бирулина). ИФА осуществлялся в лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья (руководитель лаборатории – д. м. н., профессор С. А. Иванова). Протокол клинического исследования разработан в соответствии с требованиями Национального стандарта РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» и одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (Заключение № 8434 от 14.10.2020). До включения в исследование все субъекты были осведомлены о характере, целях, возможных рисках исследования и дали добровольное информированное письменное согласие на участие.

В структуре исследования выполнено два основных этапа. Первый клинический этап выполнен в рамках двух этапов: одномоментного сравнительного клинического исследования и проспективного клинического исследования с двумя визитами. На втором лабораторном этапе выполнен ИФА сыворотки крови для оценки содержания легких цепей нейрофиламентов.

2.2 Клинический этап

Дизайн: двухэтапное клиническое исследование, включающее в себя одномоментное сравнительное клиническое исследование и проспективное клиническое наблюдение с двумя визитами, в соответствии с рисунком 1.

Этап 1:



Этап 2:

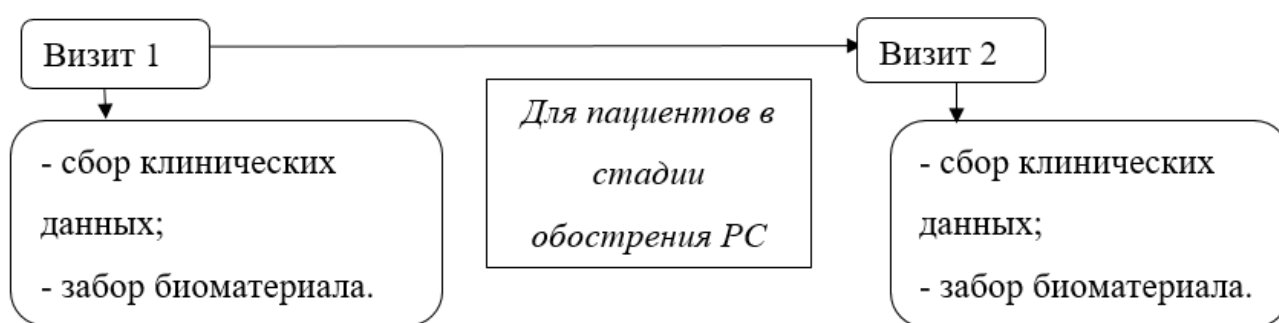


Рисунок 1 – Дизайн клинического исследования пациентов с РС

Общая характеристика исследуемых групп.

Субъектами исследования были пациенты с РС (РРС, ВПРС) с показателем по шкале EDSS до 7 баллов включительно, группы исследования были проанализированы в пропорции 3:1 в связи с уровнем распространенности [1] и большей неоднородностью группы РРС (EDSS 0–5,5 баллов). В исследование включались пациенты с РС, которые: поступали в неврологическую клинику ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России для прохождения стационарного лечения или обращались в центр РС Томской области, базирующийся на кафедре неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Расчет объема выборки проводился по формуле (1) [74]:

$$N = ((Z_{1-\alpha/2})^2 \times SD^2) \div d^2, \quad (1)$$

где N – минимальный размер выборки;

$Z_{1-\alpha/2}$ – стандартная нормальная вариация, при ошибке первого рода 5 % ($p > 0,05$) равна 1,96;

SD – стандартное отклонение оцениваемого параметра;

d – абсолютная ошибка или точность, для биомедицинских исследований принимается за 5.

Согласно данным литературы SD для сНФЛ был рассчитан на уровне 23,8 пг/мл [224]. Таким образом, минимальный объем выборки составил 87 человек.

Критерии включения.

1. Тип пациентов: амбулаторный, стационарный.
2. Возраст: от 18 до 65 лет включительно на момент Визита 1.
3. Пол: мужчины и женщины.
4. Достоверный диагноз РС согласно общепринятой Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ–10) и критериям McDonald 2017 г. [25].
5. Ремиттирующий или вторично-прогрессирующий тип течения.
6. Предоставление добровольного информированного письменного согласия на участие.
7. Отсутствие других неврологических, психических, заболеваний, которые могут повлиять на результат исследования.

Критерии невключения.

1. Пациенты с РС с баллом EDSS больше 7.
2. Первично-прогрессирующий тип течения РС.
3. Нежелание участвовать в исследовании.

Присвоение номера пациенту.

На Визите 1 субъектам, которые подписали информированное согласие, присваивался уникальный идентификационный номер субъекта. Этот номер

применялся для идентификации отдельного субъекта во время процедур исследования. Таким образом, процедура деперсонификации проводилась по формуле (2):

$$P_XXX_I/II, \quad (2)$$

где P – идентификация научного проекта;

XXX – уникальный номер арабскими цифрами (пример – 001);

I/II – номер Визита.

Оцениваемые параметры.

Параметры, регистрируемые у пациентов на Визите 1: ФИО, контактный телефон, пол, дата рождения, дата включения в исследование, рост, вес, отношение к курению, возраст дебюта, тип течения, длительность первой ремиссии, количество обострений, тип дебюта, ПИТРС, балл по шкале EDSS, балл по шкале Montreal Cognitive Assessment (MoCa), балл по шкале The symbol digit modalities test (SDMT), балл по шкале Hospital anxiety and depression scale (HADS), стадия заболевания.

Параметры, рассчитывающиеся на основании первичных данных: возраст, ИМТ, длительность течения РС, скорость прогрессирования, СЧО.

Параметры, регистрируемые у пациентов на Визите 2: стадия заболевания.

Описание способов хранения рандомизационных кодов и процедуры их раскрытия.

Данные о шифрах хранились в бумажных вариантах в папке, находящейся у исследователя, а также в файле формата .xls на компьютере на кафедре неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, а также на ноутбуке главного исследователя.

2.3 Лабораторный этап

Лабораторный этап клинического исследования был направлен на пробоподготовку биологических образцов цельной крови и анализ сНФЛ в сыворотке.

2.3.1 Преаналитический этап

Первый этап сбора.

Сбор биоматериала от пациентов с РС и добровольцев группы сравнения проводился на базе неврологической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России или клиник НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

У добровольцев забиралось не более 30 мл цельной венозной крови из локтевой вены утром натощак в вакуумные пробирки с антикоагулянтом К2ЭДТА (3 пробирки по 4 мл) и активатором свертывания (2 пробирки по 9 мл) [56].

Второй этап транспортировки.

После забора биоматериал доставляется в течение трех часов в биобанк ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. При необходимости биоматериал помещается в холодильник для временного хранения при температуре от плюс 2 °С до плюс 8 °С. Транспортировка образцов биоматериала осуществляется в термоконтейнере с хладоэлементами при температуре не выше плюс 4 °С.

Третий этап пробоподготовки и аликвотирования.

На базе биобанка ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России выполнялся процессинг биоматериала. Из цельной крови методом центрифугирования производилось получение сыворотки (10 мин при 2000 g) и плазмы крови, эритроцитарной массы (15 мин при 2000 g). Полученные биообразцы аликвотировали в криопробирки (по 1,0 мл). Аликвоты маркировали линейными штрих-кодами, в которых зашифрованы номер исследования, код пациента, номер визита, код биоматериала, а также дублировали подпись ручной маркировкой маркером сверху и сбоку криопробирки. Сведения о биообразцах и

ассоциированной с ними информации также заносили в электронную базу данных Samples.

Четвертый этап хранения.

Подготовленные криопробирки с аликвотами помещались в криобоксы, которые маркировались с указанием номера исследования, номера криобокса. Криобоксы помещались на длительное хранение в ультранизкотемпературные морозильники и хранились при температуре не выше минус 80 °C.

Характеристика и описание собираемых биообразцов производится согласно международным Рекомендациям Biospecimen reporting for improved study quality [12].

2.3.2 Аналитический этап

Аналитический этап проводился на базе лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Концентрацию сНФЛ определяли методом твердофазного ИФА с использованием наборов НЕЕ038Нн «Высококочувствительный набор для определения легкого полипептида нейрофиламента (NEFL)» производства Cloud–Clone Corp. (США).

Перед аналитическим этапом аликвоты размораживались при комнатной температуре, далее биообразцы в криопробирках перемешивались на вортексе.

Методология анализа соответствовала инструкции производителя. Исследование осуществлялось на специальном планшете с 96 лунками, на котором подготовили 1 лунку для бланка, 7 лунок для стандартов и лунки для исследуемых образцов. В соответствующие лунки добавили по 100 мкл каждого разведения стандарта, бланка и исследуемых образцов. Закрывали плашку плёнкой и инкубировали 1 час при температуре плюс 37 °C. После инкубации удаляли жидкость из лунок, не промывая. Далее добавляли по 100 мкл рабочего раствора детектирующего реагента А в каждую лунку. Закрывали плашку плёнкой и инкубировали 1 час при температуре плюс 37 °C. Удаляли жидкость из лунок и промывали плашку 3 раза промывочным буфером. После последней промывки

удаляли остатки промывочного буфера путем аспирации или декантации. Затем в каждую лунку добавляли по 100 мкл рабочего раствора детектирующего реагента В. Плашку закрывали пленкой и инкубировали планшет 30 мин при температуре плюс 37 °С. Далее удаляли жидкость из лунок и промывали плашку 5 раз промывочным буфером. Затем добавляли по 90 мкл тетраметилбензидина в каждую лунку, заклеивали пленкой и инкубировали 10–20 мин в темноте при температуре плюс 37 °С. Добавляли по 50 мкл стоп-раствора в каждую лунку. При добавлении стоп-раствора жидкость становилась желтой. Удаляли капли жидкости и отпечатки пальцев с нижней части планшета. Количественную оценку результатов анализа проводили на мультимодальном микропланшетном ридере Thermo Scientific Varioskan LUX (ЦКП «Медицинская геномика», Томский НИМЦ). Конечные результаты выражали в пг/мл – единицах, рекомендованных фирмой-изготовителем для построения калибровочных графиков из стандартных навесок определяемого вещества.

2.4 Методы статистической обработки

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы STATISTICA 12.0.

Проверка на нормальность распределения количественных данных проводилась по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка.

Описание полученных количественных результатов при нормальном распределении проводилось с помощью среднего и стандартного отклонения, при распределении не соответствующему нормальному или для порядковых переменных с помощью медианы и межквартильного размаха (значений 25 % и 75 % квартилей). Описание качественных данных проводилось с помощью таблиц сопряженности с указанием абсолютных и относительных частот встречаемости признаков.

Анализ количественных данных двух независимых выборок, соответствующих нормальному закону распределения, проводился с применением

т-критерия Стьюдента. Анализ количественных данных двух независимых выборок, не соответствующих нормальному закону распределения, проводился с помощью критерия Манна-Уитни. При анализе качественных признаков двух независимых выборок использовался критерий χ^2 , и точный двухсторонний критерий Фишера. Взаимосвязь между количественными и порядковыми данными оценивалась при помощи непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. С целью оценки внутригрупповой динамики показателей использовался критерий Вилкоксона для зависимых переменных.

Для оценки диагностической мощности оценивались чувствительность и специфичность методом построение ROC-кривой с применением библиотеки pROC для языка программирования R (версия 4.3.1). Выбор порогового значения показателя сНФЛ был проведен методами Йодена и closest-to-left.

Для построения прогностических моделей был использован метод линейного регрессионного анализа. Оценка качества модели проводилась за счет проверки на нормальность распределения остатков, зависимости остатков от предсказанных значений и оценки уровня значимости модели методом дисперсионного анализа.

Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ (p – уровень статистической значимости).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинический этап

Описание выборки.

В исследование включено 164 пациента с установленным диагнозом РС, находившихся на госпитализации в неврологической клинике ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России или обращающихся за консультативной помощью в центр РС Томской области. Из них пациентов с РРС – 130 (79,3 %), ВПРС – 34 (20,7 %).

Сравнение клинико-анамнестических параметров между группами приведено ниже (таблица 1).

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика выборки

Параметр	РС n = 164	РРС n = 130	ВПРС n = 34	Группа сравнения n = 40	Межгрупповое сравнение
Средний возраст, лет	37,8 (32,4; 47,0)	36,2 (30,7; 44,6)	40,4 (35; 58)	39,5 (30; 46)	$P_{\text{гр. сравнения/РС}} = 0,86$ $p_{\text{РРС/ВПРС}} = 0,003^{***}$
Пол					
Женщины (%)	100 (61)	82 (63,1)	18 (52,9)	22 (55)	$p_{\text{Пирсона РРС/ВПРС}} = 0,28$ $p_{\text{Фишера РРС/ВПРС}} = 0,33$
Мужчины (%)	64 (39)	48 (36,9)	16 (47,1)	18 (45)	
Рост, см	168,5 ± 9,3	168,5 ± 9,6	168,5 ± 8,4	-	$p_{\text{Стьюдента}} = 0,99$
Вес, кг	67 (59; 79)	67 (59; 76)	65 (58; 80)	-	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,74$
ИМТ, кг/м ²	23,5 (20,7; 27,3)	23,5 (20,8; 27,3)	23,3 (19,9; 29,4)	-	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,91$
Курили	30*	25	5	-	$p_{\text{Пирсона}} = 0,47$ $p_{\text{Фишера}} = 0,59$
Моносимптомный дебют (%)	113 (69,3)	91 (70)	22 (64,7)	-	$p_{\text{Пирсона}} = 0,52$ $p_{\text{Фишера}} = 0,53$
Наличие в дебюте:					
Парезов (%)	58 (35,4)	45 (34,9)	13 (38,2)	-	$p_{\text{Пирсона}} = 0,72$ $p_{\text{Фишера}} = 0,84$
Координаторных нарушений (%)	38 (23,2)	22 (17,1)	16 (47,1)	-	$p_{\text{Пирсона}} < 0,001^{***}$ $p_{\text{Фишера}} < 0,001^{***}$
Чувствительных нарушений (%)	60 (36,6)	52 (40,3)	8 (25,3)	-	$p_{\text{Пирсона}} = 0,07$ $p_{\text{Фишера}} = 0,08$
Ретробульбарного неврита (%)	47 (28,7)	42 (32,6)	5 (14,7)	-	$p_{\text{Пирсона}} = 0,041^{***}$ $p_{\text{Фишера}} = 0,054$
Тазовых нарушений (%)	9 (5,5)	9 (6,9)	0 (0)	-	$p_{\text{Пирсона}} = 0,11$ $p_{\text{Фишера}} = 0,21$

Параметр	РС n = 164	РРС n = 130	ВПРС n = 34	Группа сравнения n = 40	Межгрупповое сравнение
Когнитивных и психических нарушений (%)	7 (4,3)	5 (3,9)	2 (5,8)	-	$p_{\text{Пирсона}} = 0,61$ $p_{\text{Фишера}} = 0,64$
Стволовых нарушений (%)	8 (4,9)	3 (2,3)	5 (14,7)	-	$p_{\text{Пирсона}} = 0,003^{***}$ $p_{\text{Фишера}} = 0,01^{***}$
Эпилептических приступов (%)	1 (0,6)	1 (0,8)	0 (0)	-	$p_{\text{Пирсона}} = 0,61$
Стадия обострения (%)	82 (50)	69 (53,1)	13 (38,2)	-	$p_{\text{Пирсона}} = 0,12$ $p_{\text{Фишера}} = 0,18$
ПИТРС					
Глатирамера ацетат (%)	29 (17,8)	24 (18,5)	5 (14,7)	-	-
Интерферон бета 1a (%)	45 (27,6)	39 (30)	6 (17,7)	-	-
Пегилированный интерферон бета 1a (%)	8 (5)	8 (6,2)	-	-	-
Интерферон бета 1b (%)	6 (3,6)	4 (3,1)	2 (5,9)	-	-
Натализумаб (%)	8 (5)	7 (5,4)	1 (2,9)	-	-
Без лечения (%)	31 (19)	26 (20)	5 (14,7)	-	-
Терифлунамид (%)	11 (6,7)	8 (6,9)	3 (8,8)	-	-
Окрелизумаб (%)	19 (11,7)	9 (6,9)	10 (29,4)	-	-
Финголимод (%)	1 (0,6)	1 (0,8)	-	-	-
Алемтузумаб (%)	3 (1,8)	2 (1,5)	1 (2,9)	-	-
Кладрибин (%)	1 (0,6)	1 (0,8)	-	-	-
Возраст дебюта РС, лет	27 (21; 33)	26 (21; 32)	29,5 (23; 36)	-	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,048^{***}$

Параметр	PC n = 164	PPC n = 130	ВПРС n = 34	Группа сравнения n = 40	Межгрупповое сравнение
Длительность РС, лет	9,1 (6; 15,6)	8,9 (5,9; 14,4)	11 (8; 18)	-	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,034^{***}$
Длительность первой ремиссии, мес	16 (11; 30)	18 (10; 36)	14 (12; 24)	-	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,85$
Количество обострений	5 (3; 8)	5 (3; 8)	7 (5; 10)	-	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,005^{***}$
EDSS	3,5 (2,0; 4,5)	3 (2; 4)	6 (4,5; 6,5)	-	$p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,001^{***}$
Среднегодовая частота обострений	0,7 (0,4; 0,9)	0,7 (0,4; 0,9)	0,68 (0,43; 0,97)	-	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,57$
Скорость прогрессирования РС	0,3 (0,2; 0,6)	0,3 (0,2; 0,6)	0,5 (0,3; 0,8)	-	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,033^{***}$
MoCa	25 (22; 28)	26 (22; 28)	25 (20; 26)	-	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,08$
SDMT	$46,4 \pm 15,3^{**}$	$47,9 \pm 15,9$	$38 \pm 7,8$	-	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,19$
HADS (тревога)	6 (3; 8)	5 (3; 8)	6 (3; 9)	-	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,43$
HADS (депрессия)	5 (3; 8)	6 (3; 8)	5 (4; 7)	-	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,89$
Примечание – * – было оценено у 99 пациентов, ** – было оценено у 31 пациента, *** – различие являлось статистически значимым.					

Сравнение групп.

Было выявлено, что пациенты с ВПРС имели более высокий средний возраст, чем пациенты в группе РРС ($U = 1464$; $p = 0,003$) в соответствии с рисунком 2.

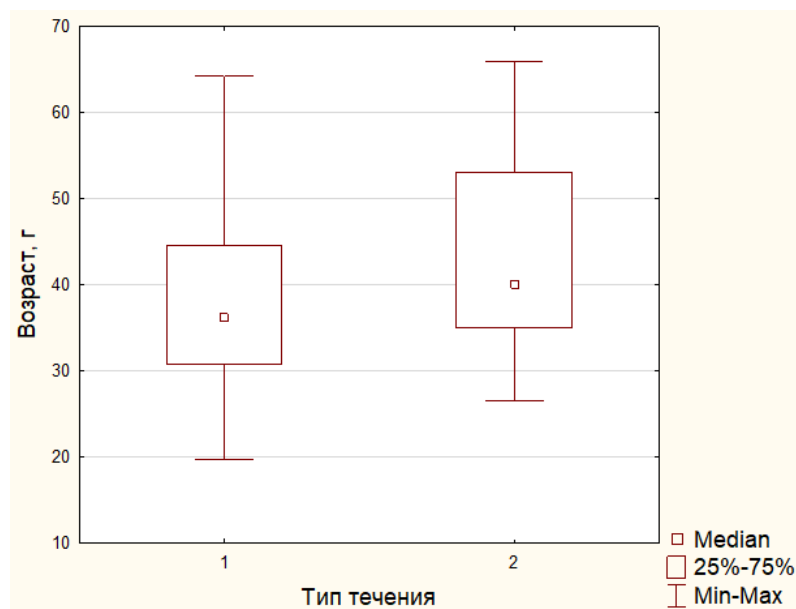


Рисунок 2 – Сравнение возраста между группами пациентов с РРС (1) и ВПРС (2)

Также было показано, что РС дебютировал в группе ВПРС в более позднем возрасте ($U = 1722$; $p = 0,047$) в соответствии с рисунком 3.

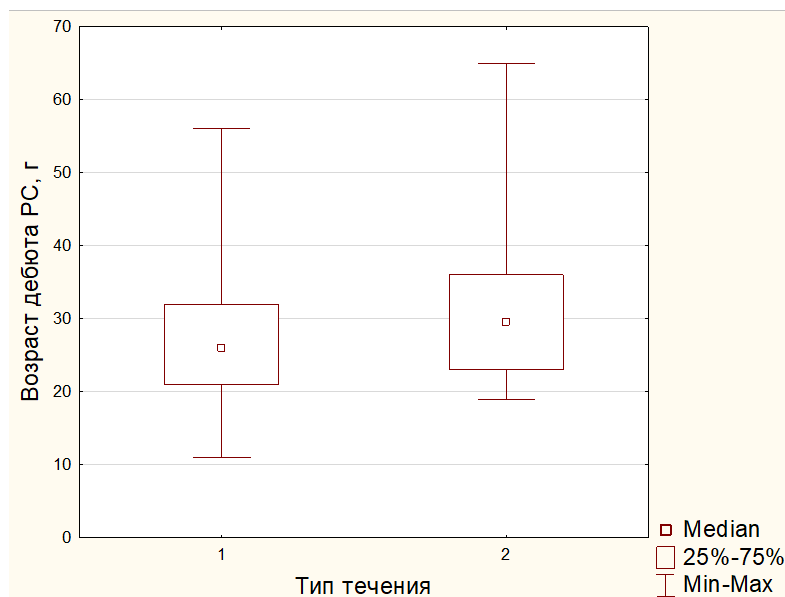


Рисунок 3 – Сравнение возраста дебюта РС между группами пациентов с РРС (1) и ВПРС (2)

Но при этом длительность течения РС также была выше в группе ВПРС, по сравнению с РРС ($U = 1687$; $p = 0,034$) в соответствии с рисунком 4.

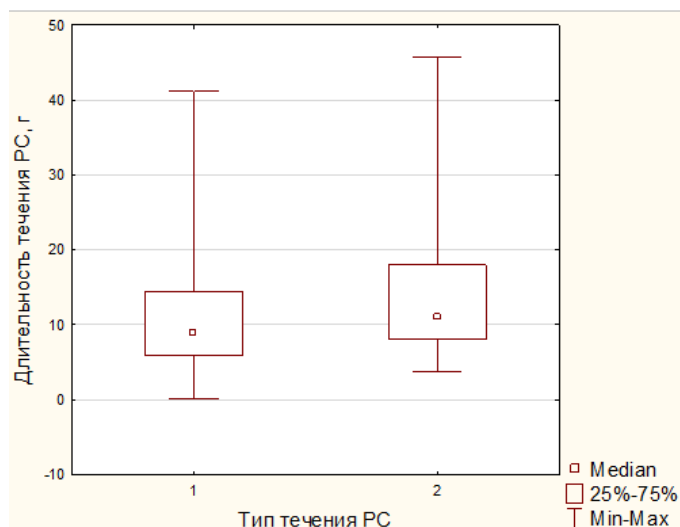


Рисунок 4 – Сравнение длительности течения РС между группами пациентов с РРС (1) и ВПРС (2)

В соответствие с более длительным стажем РС, у пациентов с ВПРС было большее количество обострений ($U = 942$; $p = 0,005$) в соответствии с рисунком 5.

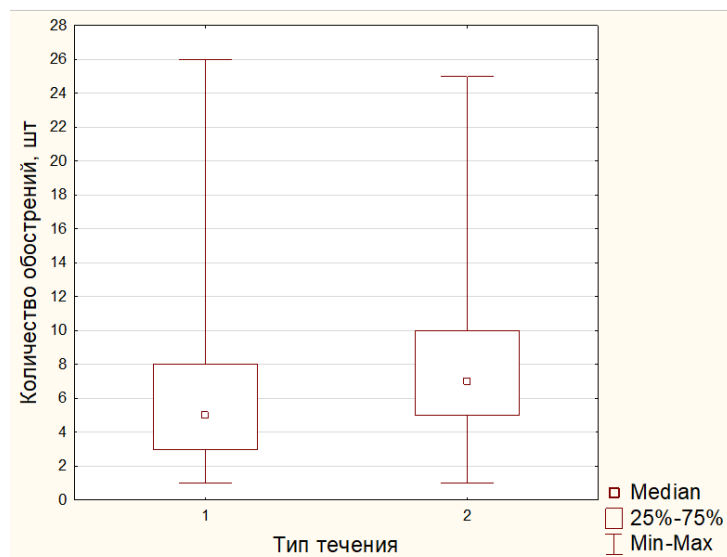


Рисунок 5 – Сравнение по абсолютному значению количества обострений РС между группами пациентов с РРС (1) и ВПРС (2)

Не менее закономерным является то, что балл по шкале EDSS был выше в группе пациентов с ВПРС ($U = 456$; $p < 0,001$) в соответствии с рисунком 6.

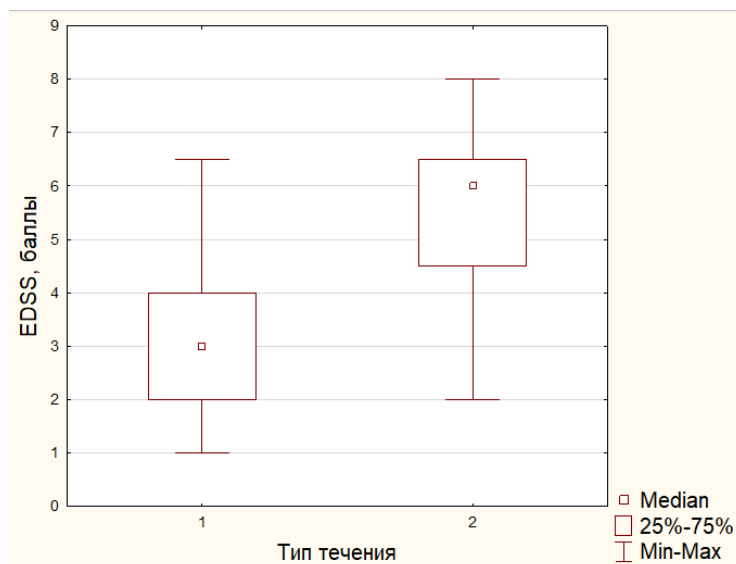


Рисунок 6 – Сравнение баллов EDSS между группами пациентов с PPC (1) и ВПРС (2)

При этом скорость прогрессирования была ниже у пациентов в группе ВПРС, чем в группе PPC ($U = 1670$; $p = 0,03$) в соответствии с рисунком 7.

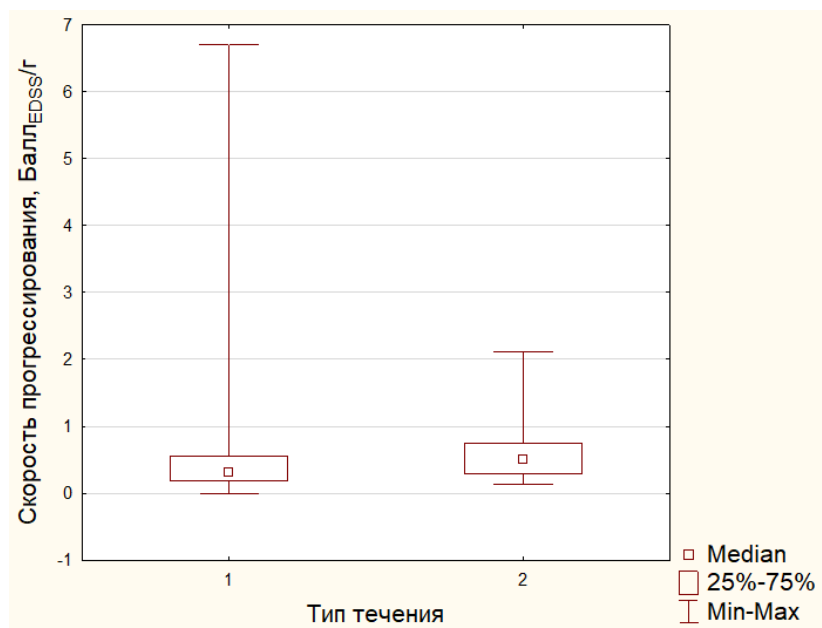


Рисунок 7 – Сравнение скорости прогрессирования между группами пациентов с PPC (1) и ВПРС (2)

Однако, с учетом существенной роли в оценке EDSS и скорости прогрессирования были сравнены группы PPC и ВПРС в стадии ремиссии. При

такой нормализации уровень EDSS все равно оставался выше в группе ВПРС ($U = 123$; $p < 0,001$) в соответствии с рисунком 8.

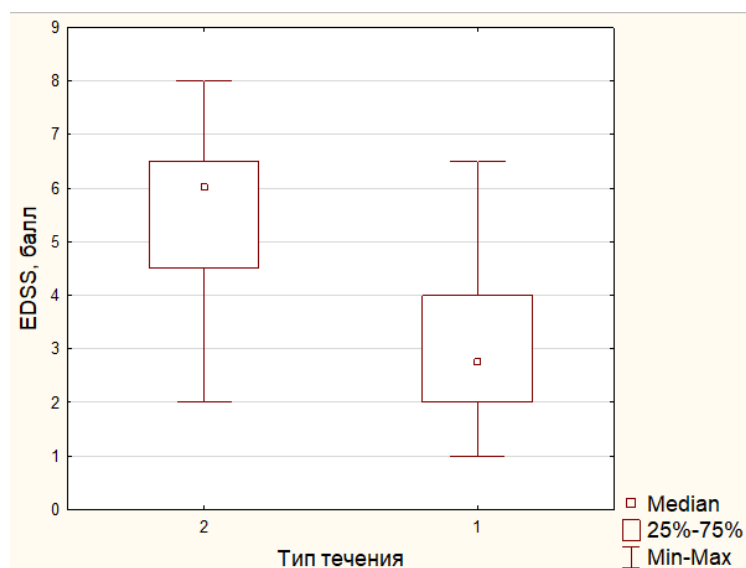


Рисунок 8 – Сравнение баллов EDSS между группами пациентов с PPC (1) и ВПРС (2) в стадии ремиссии

Однако, разница между скоростью прогрессирования была расценена как статистически не значимая ($U = 459$; $p = 0,055$) в соответствии с рисунком 9.

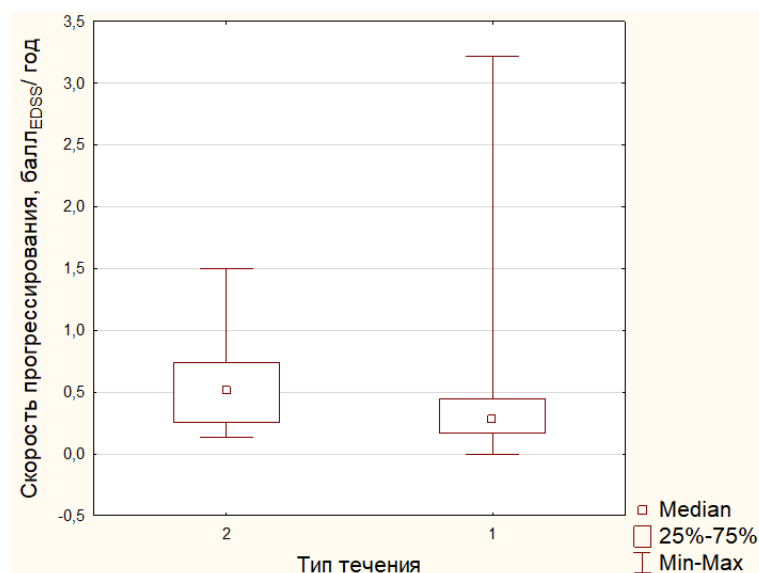


Рисунок 9 – Сравнение скорости прогрессирования между группами пациентов с PPC (1) и ВПРС (2) в стадию ремиссии

В группе пациентов с ВПРС в дебюте чаще встречались координаторные нарушения, а также стволые нарушения.

С учетом того, что некоторым пациентам диагноз ВПРС устанавливался в момент Визита 1, то группа ПИТРС в группе ВПРС была шире, чем рекомендовано в клинических рекомендациях [20] в соответствии с рисунками 10 и 11.

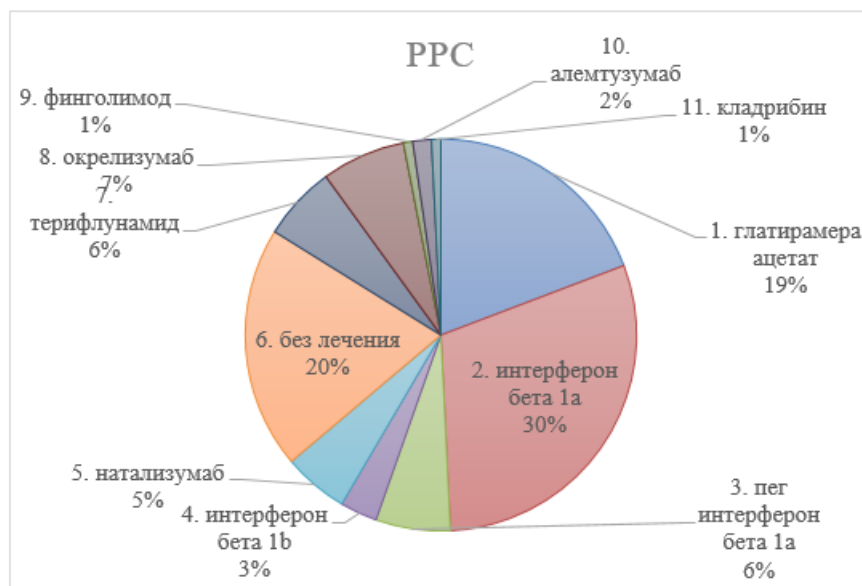


Рисунок 10 – Анализ ПИТРС в группе РРС

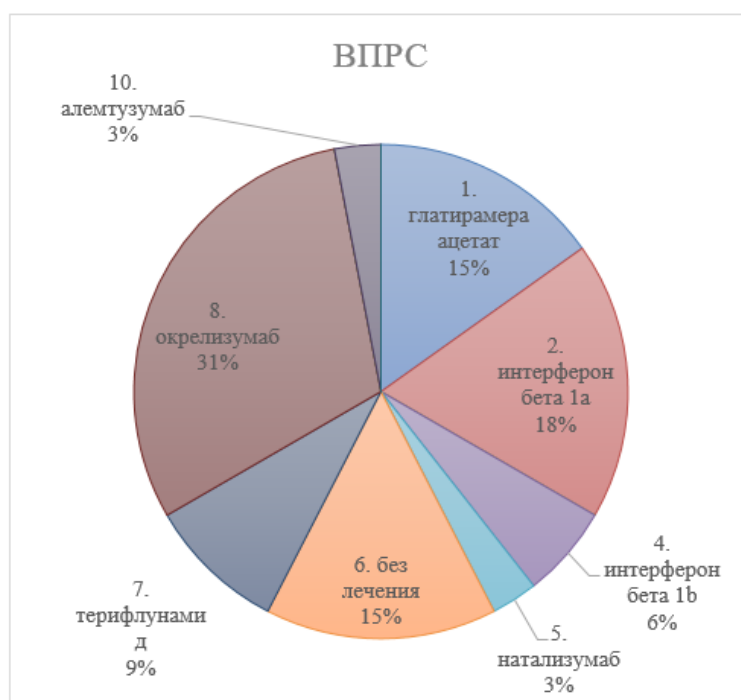


Рисунок 11 – Анализ ПИТРС в группе ВПРС

Сопоставление данных по ПИТРС между группами РРС и ВПРС указывало на закономерные различия в соответствии с рисунками 11 и 12.

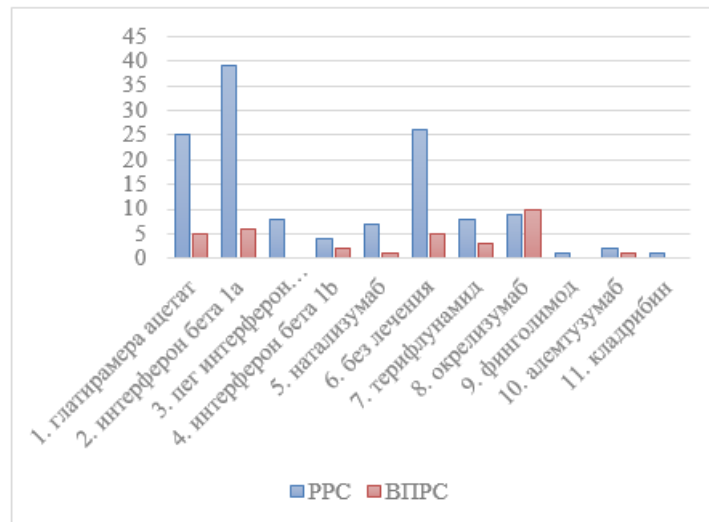


Рисунок 12 – Сравнение групп RPS и VPS по получаемым ПИТРС (абсолютные значения)

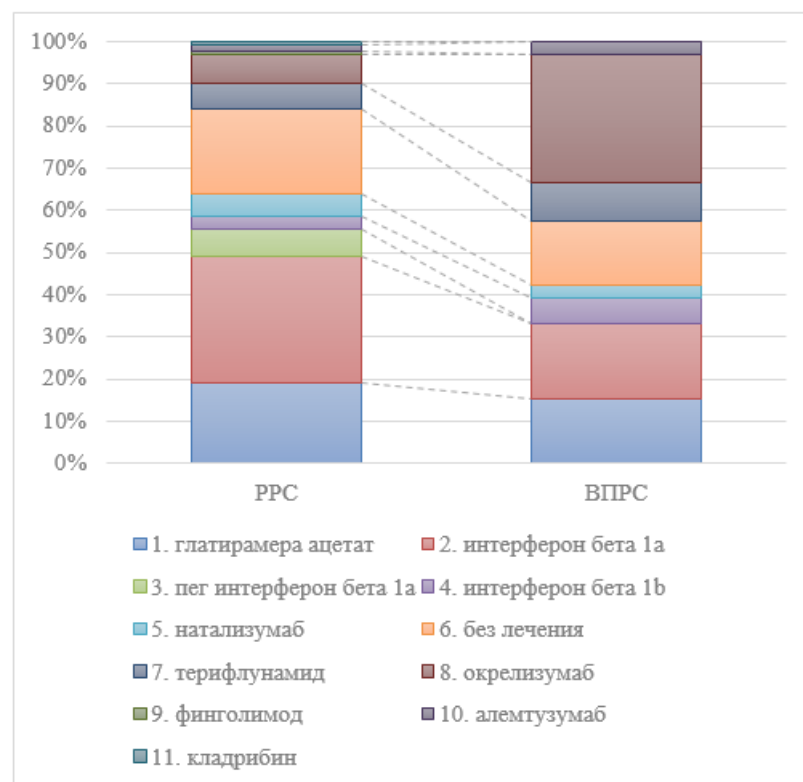


Рисунок 13 – Сравнение групп RPS и VPS по получаемым ПИТРС (относительные значения)

Корреляционный анализ.

При выявлении корреляционных взаимосвязей в общей выборке пациентов с РС было показано, что имеются определенные статистически значимые корреляции (таблица 2).

Таблица 2 – Таблица коэффициентов ранговой корреляции Спирмена для пациентов с РС

Параметры	Возраст	Рост	Вес	ИМТ	Возраст дебюта РС	Длительность РС	Длительность первой ремиссии РС	Количество обострений	EDSS	СЧО	Скорость прогрессии	MoCa	HADs (тревога)	HADs (депрессия)	SDMT
Возраст	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Рост	-0,09	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Вес	0,13	0,32	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ИМТ	0,19	-0,21	0,84	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Возраст дебюта РС	0,61	-0,07	0,20	0,25	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Длительность РС	0,59	0,01	0,00	0,02	-0,19	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Длительность первой ремиссии РС	0,24	0,00	-0,04	-0,05	-0,06	0,33	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-
Количество обострений	0,29*	0,03	-0,06	-0,07	-0,11	0,54*	-0,07	1,00	-	-	-	-	-	-	-
EDSS	0,31*	0,10	0,10	0,03	0,17*	0,25*	-0,03	0,33*	1,00	-	-	-	-	-	-

Параметры	Возраст	Рост	Вес	ИМТ	Возраст дебюта РС	Длительность РС	Длительность первой ремиссии РС	Количество обострений	EDSS	СЧО	Скорость прогрессии	MoCa	HADs (тревога)	HADs (депрессия)	SDMT
СЧО	-0,37*	-0,02	-0,03	-0,03	0,12	-0,59*	-0,47*	0,25*	-0,00	1,00	-	-	-	-	-
Скорость прогрессирования	-0,36*	0,13	0,12	0,01	0,26*	-0,76*	-0,37*	-0,30*	0,35*	0,61*	1,00	-	-	-	-
MoCa	-0,12	-0,06	-0,28*	-0,28*	-0,04	-0,20*	-0,04	-0,13	-0,27*	0,12	-0,00	1,00	-	-	-
HADs (тревога)	0,01	-0,15	-0,17	-0,12	0,09	-0,12	-0,04	-0,08	0,06	0,03	0,13	0,16	1,00	-	-
HADs (депрессия)	0,24*	0,06	0,03	-0,06	0,12	0,18*	0,07	0,04	0,18*	-0,15	-0,04	0,01	0,43*	1,00	-
SDMT	-0,61*	0,20	-0,06	-0,07	-0,36*	-0,23	-0,04	-0,30	-0,57*	-0,00	-0,10	0,20	0,24	-0,13	1,00

* Выявлена статистическая значимость (p < 0,05).

Клиническую значимость имели следующие корреляции:

а) прямая сильная корреляционная связь между возрастом и длительностью течения РС ($k = 0,59$). Это соответствует ожидаемым результатам, что чем старше пациенты, тем больше у них стаж РС;

б) прямая сильная корреляционная связь между возрастом и возрастом дебюта РС ($k = 0,61$). В выборке более взрослые пациенты имели более поздний дебют РС;

в) прямая средняя корреляционная связь между длительностью течения РС и количеством обострений ($k = 0,54$). Это соответствует ожидаемым результатам, что за более длительный стаж РС происходит большее количество обострений;

г) обратная сильная корреляционная связь между СЧО и длительностью течения РС ($k = -0,59$). Это значит, что чем больше был стаж РС, тем реже происходили обострения в течение года. Однако, это может быть связано с большей вероятностью получения пациентами с длительным стажем РС ПИТРС второй линии, которые обладают более выраженным эффектом на снижение СЧО;

д) обратная средняя корреляционная связь между СЧО и длительностью первой ремиссии РС ($k = -0,47$). Данный параметр подтверждает прогностическую ценность длительности первой ремиссии в отношении дальнейшей агрессивности течения РС. Однако, в данном случае не учитываются такие факторы, как момент начала приема ПИТРС, так как именно этот фактор мог обеспечить длительную первую ремиссию и повлиять на течение РС в дальнейшем;

е) обратная сильная корреляционная связь между длительностью течения РС и скоростью прогрессирования ($k = -0,76$). Чем больше был стаж РС, тем медленнее происходило нарастание балла по шкале EDSS. Однако, в данном случае нет нормирования результатов в зависимости от получаемых ПИТРС. Также стоит отметить неоднородность оценки тяжести нарушений при низких баллах по шкале EDSS по сравнению с более высокими баллами: увеличение баллов более 5,5 характеризуется нарушением именно функции ходьбы, при этом, прогрессирование РС за счет ряда симптомов (например, ухудшение функции рук или скорости обработки информации) может не влиять на балл по шкале EDSS;

ж) обратная сильная корреляционная связь между возрастом и результатом теста SDMT ($k = -0,76$). Это значит, что у более взрослых пациентов с РС наблюдалось снижение когнитивных способностей;

з) обратная сильная корреляционная связь между баллами по шкалам EDSS и SDMT ($k = -0,57$). Это отражает, что более инвалидизированные пациенты по шкале EDSS имели также и когнитивные нарушения, к которым EDSS обладает очень низкой чувствительностью.

При выявлении корреляционных взаимосвязей у пациентов с РС в стадию ремиссии были подтверждены корреляции между возрастом пациента и возрастом дебюта ($k = 0,65$), возрастом и длительностью РС ($k = 0,64$), количеством обострений и длительностью РС ($k = 0,43$), СЧО и длительностью первой ремиссии ($k = -0,44$), СЧО и длительностью РС ($k = -0,61$), скоростью прогрессирования и длительностью РС ($k = -0,72$), скоростью прогрессирования и СЧО ($k = 0,67$), SDMT и EDSS ($k = -0,67$). При этом не подтвердились корреляции между оценкой SDMT и возрастом пациентов с РС (таблица 3).

Таблица 3 – Таблица коэффициентов ранговой корреляции Спирмена для пациентов с РС в стадию ремиссии

Показатели	Возраст	Рост	Вес	ИМТ	Возраст дебюта РС	Длительность РС	Длительность первой ремиссии РС	Количество обострений	EDSS	СЧО	Скорость прогрессии	MoCa	HADs (тревога)	HADs (депрессия)	SDMT
Возраст	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Рост	-0,22	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Вес	0,26	0,40*	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ИМТ	0,48*	-0,21	0,79*	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Возраст дебюта РС	0,65*	0,02	0,23	0,28	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Длительность РС	0,64*	-0,25	0,14	0,36*	-0,08	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Длительность первой ремиссии РС	0,22*	0,02	-0,04	-0,00	-0,10	0,36*	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-
Количество обострений	0,33*	-0,16	0,03	0,14	0,00	0,43*	-0,11	1,00	-	-	-	-	-	-	-
EDSS	0,45*	0,06	0,03	0,01	0,27*	0,29*	-0,02	0,49*	1,00	-	-	-	-	-	-

Показатели	Возраст	Рост	Вес	ИМТ	Возраст дебюта РС	Длительность РС	Длительность первой ремиссии РС	Количество обострений	EDSS	СЧО	Скорость прогрессии	MoCa	HADs (тревога)	HADs (депрессия)	SDMT
СЧО	-0,45*	0,11	-0,19	-0,33*	0,05	-0,61*	-0,44*	0,35*	-0,00	1,00	-	-	-	-	-
Скорость прогрессирования	-0,31*	0,40*	0,01	-0,29*	0,25*	-0,72*	-0,42*	-0,10	0,32*	0,67*	1,00	-	-	-	-
MoCa	-0,18	-0,17	-0,33*	-0,33*	-0,11	-0,18	0,07	-0,07	-0,20	0,18	0,02	1,00	-	-	-
HADs (тревога)	0,02	-0,26	-0,05	0,07	0,11	-0,11	-0,14	-0,15	-0,02	-0,03	0,06	-0,00	1,00	-	-
HADs (депрессия)	0,27*	-0,06	0,12	0,12	0,17	0,24*	0,08	-0,06	0,16	-0,19	-0,09	0,02	0,47*	1,00	-
SDMT	-0,44	-0,11	-0,55*	-0,30	-0,05	-0,29	-0,03	-0,39	-0,67*	-0,09	-0,12	0,20	0,69*	0,26	1,00

Примечание – * Выявлена статистическая значимость ($p < 0,05$).

Были выявлены такие новые значимые корреляции как:

а) прямая средняя корреляция между возрастом и EDSS ($k = 0,45$), и количеством обострений ($k = 0,49$). Что является закономерным, отражая, что более инвалидизированными являются более взрослые пациенты, у которых случилось большее количество обострений;

б) обратная средняя корреляционная связь была выявлена между СЧО и возрастом пациентов ($k = -0,45$). Это значит, что чем старше были пациенты, тем меньшее количество обострений у них наблюдалось;

в) обратная средняя корреляционная связь между скоростью прогрессирования и длительностью первой ремиссии ($k = -0,49$). Однако, как и в случае прогностической роли длительности первой ремиссии в выборке пациентов с РС, в данном случае не учитываются такие факторы, как момент начала приема ПИТРС, так как именно этот фактор мог обеспечить длительную первую ремиссию и повлиять на течение РС в дальнейшем;

г) прямая сильная корреляция была выявлена между оценкой SDMT и баллом по шкале HADs_T ($k = 0,69$). Это значит, что пациенты с более выраженной тревогой лучше справлялись с выполнением когнитивных тестов. Однако, клиническая ценность данной находки неоднозначна и требует дополнительного нейропсихологического изучения.

При выявлении корреляционных взаимосвязей у пациентов с РРС по сравнению с общей выборкой, были подтверждены корреляции между: возрастом пациента и возрастом дебюта ($k = 0,59$), возрастом и длительностью РС ($k = 0,57$), количеством обострений и длительностью РС ($k = 0,56$), СЧО и длительностью первой ремиссии ($k = -0,47$), СЧО и длительностью РС ($k = -0,60$), скоростью прогрессирования и длительностью РС ($k = -0,79$), скоростью прогрессирования и СЧО ($k = 0,62$), SDMT и возрастом ($k = -0,55$), SDMT и EDSS ($k = -0,48$). Дополнительно была выявлена обратная средняя корреляция между скоростью прогрессирования и длительностью первой ремиссии ($k = -0,41$) (таблица 4).

Таблица 4 – Таблица коэффициентов ранговой корреляции Спирмена для пациентов с РРС

Показатели	Возраст	Рост	Вес	ИМТ	Возраст дебюта РС	Длительность РС	Длительность первой ремиссии РС	Количество обострений	EDSS	СЧО	Скорость прогрессии	MoCa	HADs (тревога)	HADs (депрессия)	SDMT
Возраст	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Рост	-0,08	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Вес	0,11	0,35*	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ИМТ	0,17	-0,21	0,82*	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Возраст дебюта РС	0,59*	-0,16	0,19	0,29*	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Длительность РС	0,57*	0,07	-0,04	-0,05	-0,23*	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Длительность первой ремиссии РС	0,24*	-0,06	-0,11	-0,09	-0,11	0,36*	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-
Количество обострений	0,29*	0,07	-0,03	-0,07	-0,12	0,56*	-0,05	1,00	-	-	-	-	-	-	-
EDSS	0,28*	0,08	0,20	0,12	0,12	0,24*	-0,03	0,26*	1,00	-	-	-	-	-	-

Показатели	Возраст	Рост	Вес	ИМТ	Возраст дебюта РС	Длительность РС	Длительность первой ремиссии РС	Количество обострений	EDSS	СЧО	Скорость прогрессии	MoCa	HADs (тревога)	HADs (депрессия)	SDMT
СЧО	-0,36*	-0,03	0,03	0,03	0,14	-0,60*	-0,47*	0,21*	-0,04	1,00	-	-	-	-	-
Скорость прогрессирования	-0,38*	0,07	0,19	0,10	0,27*	-0,79*	-0,41*	-0,34*	0,30*	0,62*	1,00	-	-	-	-
MoCa	-0,06	-0,03	-0,25*	-0,26*	0,00	-0,17	-0,01	-0,11	-0,31*	0,11	-0,03	1,00	-	-	-
HADs (тревога)	0,06	-0,12	-0,11	-0,07	0,16	-0,11	-0,01	-0,09	0,01	0,01	0,11	0,14	1,00	-	-
HADs (депрессия)	0,28*	0,07	0,10	-0,00	0,15	0,16	0,11	0,03	0,24*	-0,15	-0,02	0,03	0,43*	1,00	-
SDMT	-0,55*	0,05	-0,03	0,05	-0,37*	-0,03	-0,12	-0,15	-0,48*	-0,09	-0,23	0,16	0,24	-0,09	1,00

Примечание – * Выявлена статистическая значимость ($p < 0,05$).

При выявлении корреляционных взаимосвязей у пациентов с РРС в стадию ремиссии были подтверждены корреляции, выявленные в общей группе РС в стадию ремиссии между: возрастом пациента и возрастом дебюта ($k = 0,65$), возрастом и длительностью РС ($k = 0,67$), возрастом и EDSS ($k = 0,52$), EDSS и количеством обострений ($k = 0,43$), количеством обострений и длительностью РС ($k = 0,42$), СЧО и возрастом пациентов ($k = -0,47$), СЧО и длительностью первой ремиссии ($k = -0,43$), СЧО и длительностью РС ($k = -0,65$), скоростью прогрессирования и длительностью РС ($k = -0,72$), скоростью прогрессирования и СЧО ($k = 0,67$), скоростью прогрессирования и длительностью первой ремиссии ($k = -0,45$), SDMT и EDSS ($k = -0,64$), оценкой SDMT и баллом по шкале HADs_T ($k = 0,69$) (таблица 5).

Таблица 5 – Таблица коэффициентов ранговой корреляции Спирмена для пациентов с РРС в стадию ремиссии

Показатели	Возраст	Рост	Вес	ИМТ	Возраст дебюта РС	Длительность РС	Длительность первой ремиссии РС	Количество обострений	EDSS	СЧО	Скорость прогрессии	MoCa	HADs (тревога)	HADs (депрессия)	SDMT
Возраст	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Рост	-0,21	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Вес	0,36*	0,44*	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ИМТ	0,60*	-0,24	0,74*	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Возраст дебюта РС	0,65*	-0,18	0,27	0,46*	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Длительность РС	0,67*	-0,17	0,19	0,38*	-0,08	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Длительность первой ремиссии РС	0,19	-0,12	-0,23	-0,11	-0,18	0,38*	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-
Количество обострений	0,31*	-0,04	0,17	0,22	0,01	0,42*	-0,10	1,00	-	-	-	-	-	-	-
EDSS	0,52*	0,19	0,38*	0,23	0,29*	0,40*	0,05	0,43*	1,00	-	-	-	-	-	-

Показатели	Возраст	Рост	Вес	ИМТ	Возраст дебюта РС	Длительность РС	Длительность первой ремиссии РС	Количество обострений	EDSS	СЧО	Скорость прогрессии	MoCa	HADs (тревога)	HADs (депрессия)	SDMT
СЧО	-0,47*	0,16	-0,09	-0,28	0,04	-0,65*	-0,43*	0,33*	-0,12	1,00	-	-	-	-	-
Скорость прогрессирования	-0,34*	0,36*	0,10	-0,22	0,24	-0,72*	-0,45*	-0,13	0,19	0,67*	1,00	-	-	-	-
MoCa	-0,10	-0,16	-0,32	-0,25	-0,04	-0,16	0,19	-0,09	-0,29*	0,12	-0,04	1,00	-	-	-
HADs (тревога)	0,04	-0,21	0,04	0,15	0,22	-0,18	-0,12	-0,18	-0,05	-0,02	0,10	-0,08	1,00	-	-
HADs (депрессия)	0,34*	-0,08	0,14	0,16	0,22	0,25	0,13	-0,04	0,26*	-0,20	-0,05	0,00	0,44*	1,00	-
SDMT	-0,36	-0,31	-0,46	-0,17	-0,01	-0,19	-0,10	-0,30	-0,64*	-0,09	-0,23	0,20	0,69*	0,26	1,00

Примечание – * Выявлена статистическая значимость (p < 0,05).

При этом не подтвердились корреляции между оценкой SDMT и возрастом пациентов с РС.

Были выявлены такие новые корреляции как:

а) прямая средняя корреляция между возрастом дебюта РС и ИМТ ($k = 0,46$). Это значит, что более поздний дебют был связан с большей вероятностью ожирения;

б) прямая средняя корреляция между EDSS и длительностью РС ($k = 0,40$). Что является закономерным, отражая, что более инвалидизированными являются пациенты, у которых больший стаж РС.

При выявлении корреляционных взаимосвязей у пациентов с ВПРС по сравнению с общей выборкой, были подтверждены корреляции между: возрастом пациента и возрастом дебюта ($k = 0,58$), возрастом и длительностью РС ($k = 0,57$), количеством обострений и длительностью РС ($k = 0,51$), СЧО и длительностью РС ($k = -0,58$), скоростью прогрессирования и длительностью РС ($k = -0,94$), скоростью прогрессирования и СЧО ($k = 0,52$) (таблица 6).

Таблица 6 – Таблица коэффициентов ранговой корреляции Спирмена для пациентов с ВПРС

Показатели	Возраст	Рост	Вес	ИМТ	Возраст дебюта РС	Длительность РС	Длительность первой ремиссии РС	Количество обострений	EDSS	СЧО	Скорость прогрессии	MoCa	HADs (тревога)	HADs (депрессия)
Возраст	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Рост	-0,17	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Вес	0,30	0,22	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ИМТ	0,36	-0,21	0,89*	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Возраст дебюта РС	0,58*	0,31	0,24	0,14	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Длительность РС	0,57*	-0,24	0,21	0,28	-0,18	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-
Длительность первой ремиссии РС	0,30	0,31	0,18	0,08	0,14	0,19	1,00	-	-	-	-	-	-	-
Количество обострений	0,23	-0,16	-0,12	-0,07	-0,21	0,51*	-0,21	1,00	-	-	-	-	-	-
EDSS	-0,13	0,25	-0,07	-0,20	0,02	-0,28	-0,08	-0,03	1,00	-	-	-	-	-
СЧО	-0,52*	0,04	-0,26	-0,22	0,01	-0,58*	-0,36	0,32	0,18	1,00	-	-	-	-

Не были подтверждены корреляции, найденные в общей выборке пациентов с РС: СЧО и длительностью первой ремиссии, SDMT и возрастом, SDMT и EDSS. Дополнительно были выявлены:

а) обратная средняя корреляционная связь между СЧО и возрастом пациентов ($k = -0,52$). Чем старше были пациенты, тем реже у них случались обострения. В данном случае важно учитывать, что пациенты с большим стажем, вероятнее, находились на более агрессивной терапии, которая значительно снижает СЧО;

б) обратная средняя корреляционная связь между скоростью прогрессирования и возрастом ($k = -0,55$). Чем старше был пациент, тем меньше шло нарастание инвалидизации;

в) обратная средняя корреляционная связь между скоростью прогрессирования и количеством обострений ($k = -0,55$). Это значит, что более высокая скорость прогрессирования не связана с большим количеством обострений в группе пациентов с ВПРС.

При выявлении корреляционных взаимосвязей у пациентов с ВПРС в стадии ремиссии по сравнению с общей выборкой в период ремиссии, были подтверждены корреляции между: возрастом пациента и возрастом дебюта ($k = 0,54$), возрастом и длительностью РС ($k = 0,50$), СЧО и длительностью РС ($k = -0,63$), скоростью прогрессирования и длительностью РС ($k = -0,94$), скоростью прогрессирования и СЧО ($k = 0,57$) (таблица 7).

Таблица 7 – Таблица коэффициентов ранговой корреляции Спирмена для пациентов с ВПРС в стадии ремиссии

Показатели	Возраст	Рост	Вес	ИМТ	Возраст дебюта РС	Длительность РС	Длительность первой ремиссии РС	Количество обострений	EDSS	СЧО	Скорость прогрессии	MoCa	HADs (тревога)	HADs (депрессия)
Возраст	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Рост	-0,30	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Вес	0,09	0,22	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ИМТ	0,30	-0,18	0,89*	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Возраст дебюта РС	0,54*	0,52	0,02	-0,18	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Длительность РС	0,50*	-0,54	0,13	0,39	-0,25	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-
Длительность первой ремиссии РС	0,38	0,27	0,30	0,27	0,14	0,41	1,00	-	-	-	-	-	-	-
Количество обострений	0,32	-0,62*	-0,12	0,12	-0,12	0,47	-0,13	1,00	-	-	-	-	-	-

Показатели	Возраст	Рост	Вес	ИМТ	Возраст дебюта РС	Длительность РС	Длительность первой ремиссии РС	Количество обострений	EDSS	СЧО	Скорость прогрессии	MoCa	HADs (тревога)	HADs (депрессия)
EDSS	-0,23	-0,03	-0,53	-0,65*	-0,09	-0,32	-0,14	-0,14	1,00	-	-	-	-	-
СЧО	-0,53	0,03	-0,40	-0,45	0,04	-0,63*	-0,54	0,29	0,33	1,00	-	-	-	-
Скорость прогрессирования	-0,53*	0,49	-0,18	-0,45	0,14	-0,94*	-0,40	-0,51	0,56*	0,57*	1,00	-	-	-
MoCa	-0,38	-0,35	-0,71	-0,64	-0,19	-0,08	-0,34	0,23	0,57*	0,65	0,26	1,00	-	-
HADs (тревога)	-0,13	-0,63	-0,21	-0,03	-0,35	0,29	-0,21	-0,14	-0,03	-0,16	-0,29	0,41	1,00	-
HADs (депрессия)	-0,11	0,03	0,06	-0,17	-0,03	0,26	-0,16	-0,27	-0,29	-0,14	-0,30	0,15	0,65*	1,00

Примечание – * Выявлена статистическая значимость (p < 0,05).

Не были подтверждены корреляции, найденные в общей выборке пациентов с РС: количество обострений и длительность РС, EDSS и возраст, EDSS и количество обострений, СЧО и возраст, СЧО и длительностью первой ремиссии. Дополнительно были выявлены:

а) обратная средняя корреляционная связь между скоростью прогрессирования и возрастом ($k = -0,53$). Чем старше был пациент, тем меньше шло нарастание инвалидизации;

б) прямая средняя корреляционная связь между скоростью прогрессирования и EDSS ($k = 0,56$), СЧО ($k = 0,57$);

в) обратная средняя корреляционная связь между EDSS и ИМТ ($k = -0,65$). Это может быть связано с атрофиями, которые нарастают с увеличением уровня инвалидизации.

Способ прогнозирования прогрессирования РС у пациентов с ВППС.

Был разработан способ прогнозирования степени инвалидизации по шкале EDSS у пациентов с ВППС, где на основании стажа заболевания можно сделать вывод о степени увеличения балла по EDSS за г. В основе способа прогнозирования лежит прогностическая модель степени нарастания инвалидизации. Для построения прогностической модели был применен метод линейного регрессионного анализа. Для подгруппы ВППС была составлена прогностическая модель скорости прогрессирования (таблица 8).

Таблица 8 – Оценка коэффициента регрессионного анализа

Показатели	R = 0,68; коэффициент детерминации (R^2) = 0,45				
	b^*	SE_{b^*}	b	SE_b	p-уровень
Свободный член			1,00	0,10	
Длительность РС	-0,68	0,13	-0,03	0,01	< 0,001
Примечание – b^* – нестандартизованный коэффициент регрессионного уравнения, SE – стандартная ошибка коэффициентов, b – стандартизованный коэффициент регрессионного уравнения.					

Модель степени увеличения балла по EDSS за год представлена формулой (3):

$$X = 1 - 0,03 \times a \quad (3)$$

где X – скорость прогрессирования;

a – длительность течения РС (г.).

Полученное значение добавляют к исходно известному баллу по шкале EDSS, и округляют значение согласно правилам округления до наиболее близкого по модулю значения шкалы EDSS. Округление значений до ближайшего значения EDSS, с учетом шага шкалы 0,5 баллов и значений от 0 до 10 баллов, позволяют получать прогностические значения балла EDSS для пациента с учетом наличия первоначального значения EDSS (таблица 9).

Таблица 9 – Округление значений для получения прогнозируемого балла по шкале EDSS

Значение десятых значений полученного балла по шкале EDSS	Округление
0-24	До 0,0
25-74	До 0,5
75-99	До 1,0

Оценка качества модели проводилась за счет проверки на нормальность распределения остатков, наличия систематических отклонений остатков и зависимости остатков от предсказанных значений. Остатком являлась разница между фактическим значением скорости прогрессирования от предсказанных по уравнению линейной регрессии значений. В полученной модели проверка на нормальность распределения остатков проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова: остатки распределены согласно нормальному закону распределения ($p > 0,2$) в соответствии с рисунком 14.

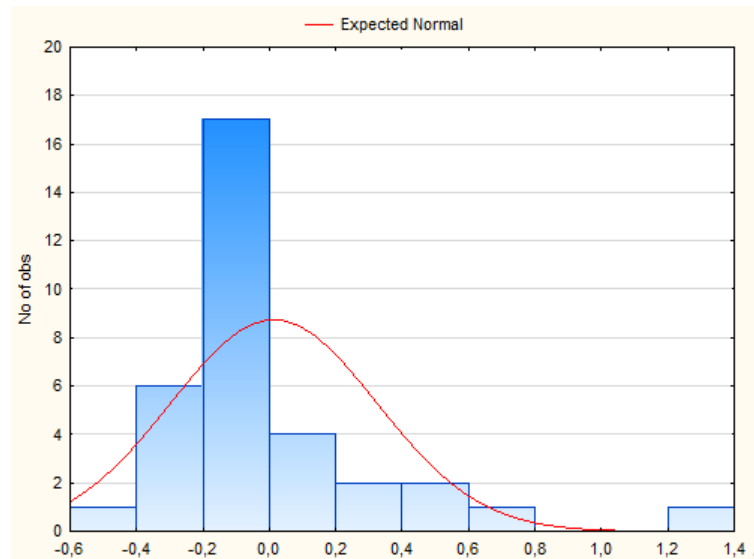


Рисунок 14 – Распределение остатков значений скорости прогрессирования РС в зависимости от длительности РС

Систематических отклонений остатков теоретических от фактических значений нормально-вероятностной кривой выявлено не было в соответствии с рисунком 15.

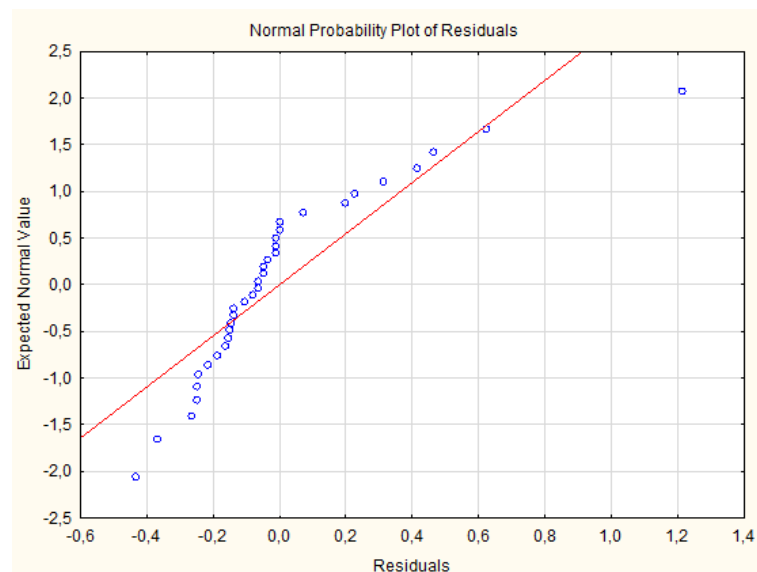


Рисунок 15- Нормально-вероятностный график остатков

На основании проведенного анализа, гипотеза о нормальном распределении остатков не была отклонена. Также было показано отсутствие зависимостей остатков от предсказанных по уравнению регрессионного анализа значений отклика в соответствии с рисунком 16.

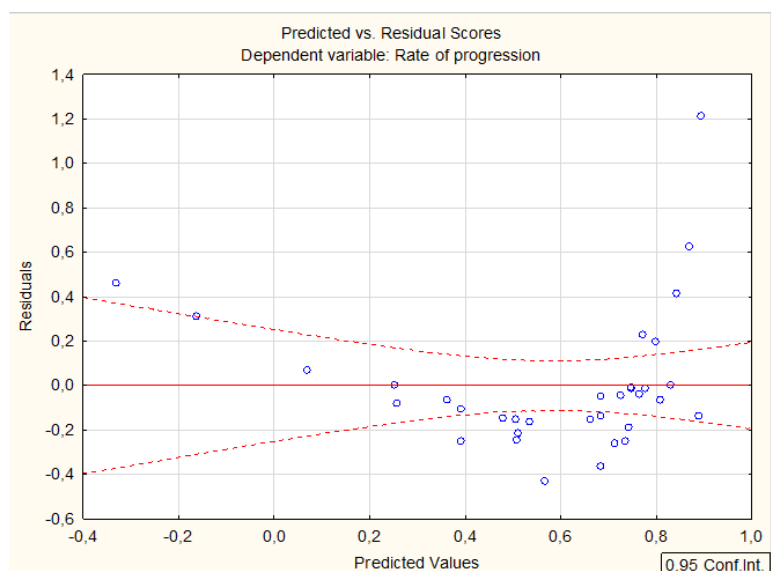


Рисунок 16 - Отсутствие зависимостей от остатков предсказанных значений

Проведенный анализ подтвердил возможность использования полученной модели. Далее, оценка приемлемости модели была проведена методом дисперсионного анализа (Analysis of Variance, ANOVA), в котором было установлено, что уровень значимости получаемых откликов являлся более точным, чем использование наивного прогноза методом вычисления средних значений скорости прогрессирования в популяции пациентов с ВПРС ($p < 0,001$) (таблица 10).

Таблица 10 – Анализ ANOVA скорости прогрессирования в подгруппе ВПРС

Показатели	Сумма квадратов	Степени свободы	Среднее арифметическое квадратов	F-критерий	p-уровень
Регрессия	2,80	1	2,80	27,4	<0,001

Данный способ имеет ограничение в виде стажа заболевания более 33 лет.

Настоящий способ прогнозирования степени инвалидизации по шкале EDSS у пациентов с ВПРС был экспериментально оценен ретроспективным методом в реальной клинической практике:

Пример 1. Пациент 42 г. Клинический диагноз: РС, вторично-прогрессирующее течение с обострениями, стадия ремиссии. Центральный тетрапарез (легкий в руках, выраженный в ногах), выраженные тазовые нарушения по центральному типу (задержки), умеренные чувствительные нарушения, легкие

стволовые нарушения, умеренные координаторные расстройства с выраженным нарушением функции ходьбы, EDSS 6,5 баллов.

Согласно анамнестическим данным пациент болен РС с 2013 г. В 2019 г. у пациента была установлена конверсия PPC в ВППС. Оценка инвалидизации в 2019 г. по шкале EDSS оценивалась в 4 балла по шкале EDSS. Согласно предложенной модели к 2022 г. ожидалось значение EDSS 6,5 баллов, что соответствует данным полученным при оценке клинической картины.

Согласно полученной прогностической модели ожидаемая степень нарастания инвалидизации по шкале EDSS по годам составит (таблица 11).

Таблица 11 – Расчет нарастания инвалидизации (клинический пример 1)

Г. анализа	Длительность РС к моменту анализа в годах	Г. прогноза	Степень нарастания инвалидизации за г., балл/г.	Расчётное значение, балл	Прогностическое значение, балл
2019	6	2020	0,82	4,82	5
2020	7	2021	0,79	5,61	5,5
2021	8	2022	0,76	6,37	6,5

Пример 2. Пациентка 39 лет. Клинический диагноз: РС, вторично-прогрессирующее течение с обострениями, стадия ремиссии. Центральный спастический тетрапарез (рефлекторный в правой руке, легкий в левой руке, умеренный в правой ноге, тяжелый в левой ноге), умеренные чувствительные нарушения, умеренные координаторные нарушения, тазовые расстройства по центральному типу (по типу императивности) EDSS 7,5 баллов.

Согласно анамнестическим данным пациентка болен РС с 2018 г. В 2020 г. у пациента была установлена конверсия PPC в ВППС. Оценка инвалидизации в 2020 г. по шкале EDSS оценивалась в 5,5 баллов по шкале EDSS. Согласно предложенной модели к 2022 г. ожидается значение EDSS 7,5 баллов, что соответствует данным полученным при оценке клинической картины.

Согласно полученной прогностической модели ожидаемая степень нарастания инвалидизации по шкале EDSS по годам составит (таблица 12).

Таблица 12 – Расчет нарастания инвалидизации (клинический пример 2)

Г. анализа	Длительность РС к моменту анализа в годах	Г. прогноза	Степень нарастания инвалидизации за г., балл/г.	Расчётное значение, балл	Прогностическое значение, балл
2020	2	2021	0,94	6,44	6,5
2021	3	2022	0,91	7,35	7,5

Пример 3. Пациентка 36 лет. Клинический диагноз: РС, вторично-прогрессирующее течение с обострениями, стадия ремиссии. Центральный тетрапарез: умеренный в правых конечностях, рефлекторный в левой руке, легкий в левой ноге. Координаторные нарушения, умеренные глазодвигательные нарушения, нарушение функции тазовых органов по центральному типу (императивные позывы) EDSS 4,5 балла

Согласно анамнестическим данным пациентка болеет РС с 1998 г., конверсия в ВПРС в 2020 г. – длительность РС к моменту конверсии – 22 г. Оценка инвалидизации в 2020 г. по шкале EDSS оценивалась в 4 балла по шкале EDSS. Согласно предложенной модели к 2022 г. ожидается значение EDSS 4,5 баллов, что соответствует данным полученным при оценке клинической картины.

Согласно полученной прогностической модели ожидаемая степень нарастания инвалидизации по шкале EDSS по годам составит (таблица 13).

Таблица 13 – Расчет нарастания инвалидизации (клинический пример 3)

Г. анализа	Длительность РС к моменту анализа в годах	Г. прогноза	Степень нарастания инвалидизации за г., балл/г.	Расчётное значение, балл	Прогностическое значение, балл
2020	22	2021	0,34	4,34	4,5
2021	23	2022	0,31	4,65	4,5

Согласно ГОСТ Р 58048-2017 «Трансфер технологий. Методические указания по оценке уровня зрелости технологий» разработанный способ соответствует уровню готовности технологий 3 (УГТЗ).

3.2 Лабораторный этап

Был проведен анализ сНФЛ на выборке 93 пациентов с РС: средний возраст 38,1 (33,6; 45,9) лет, женщин – 62, мужчин – 31; EDSS 4 (2; 5,0) балла. В подгруппу РРС вошли 75 (80,7 %) человек, женщин – 52, мужчин – 23; EDSS 3,5 (2; 4,5). В подгруппу ВПРС – 18 (19,3 %) человек, женщин – 10, мужчин – 8; EDSS 6 (6; 6,5). К моменту первого этапа в стадии ремиссии были 45 (48,4 %) человек (РРС – 33; ВПРС – 12), в стадии обострения – 48 (51,6 %) человек (РРС – 42, ВПРС – 6). Группа сравнения составила 40 условно здоровых добровольцев, средний возраст которых составил 39,3 (30; 46) лет, женщин – 18, мужчин – 22 [267].

Показатель сНФЛ у пациентов с РС (2,08 (1,88; 2,23) пг/мл) был выше, чем в группе сравнения (1,96 (1,88; 2,08) пг/мл) ($U = 1347,5$; $p = 0,006$) в соответствии с рисунком 17.

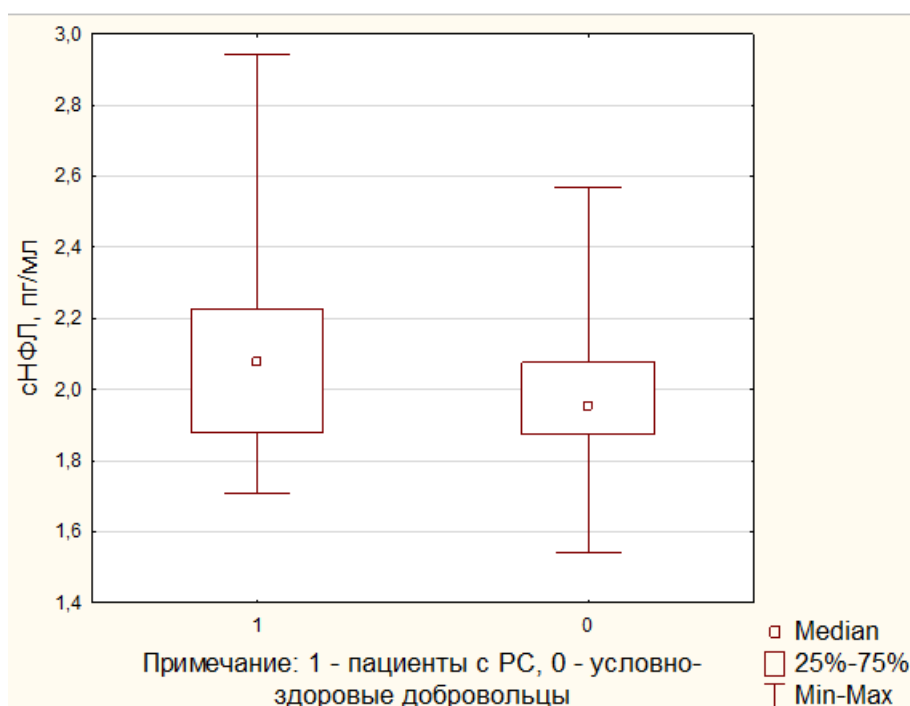


Рисунок 17 – сНФЛ в группе сравнения и РС

При этом было, выявлено, что статистически значимые отличия между условно-здоровыми добровольцами и группой РС не выявляются при стаже РС менее 5 лет ($n = 24$; 1,89 (1,83; 2,09) пг/мл) ($U = 454$; $p = 0,72$) в соответствии с рисунком 18.

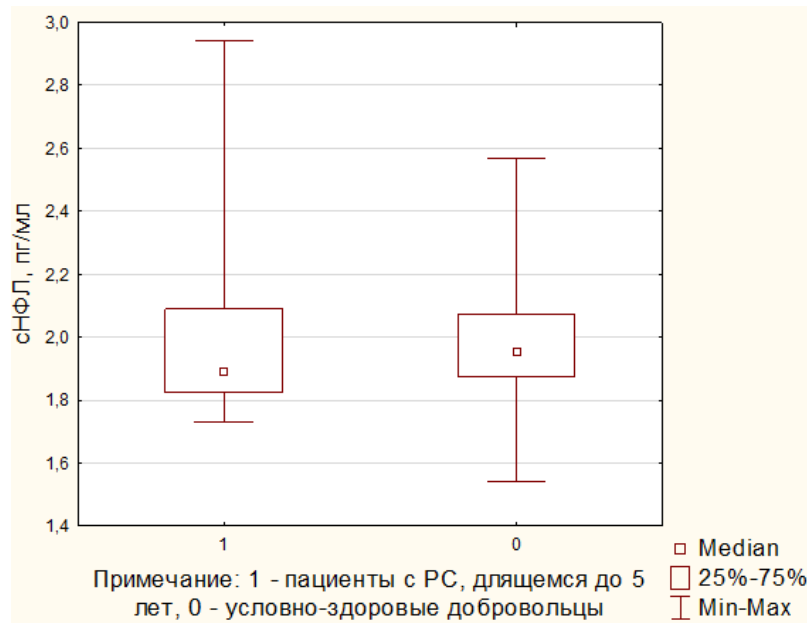


Рисунок 18 – сНФЛ в группе сравнения и пациентов с РС, со стажем менее 5 лет

С увеличением стажа РС более 5 лет ($n = 69$; 2,09 (1,96; 2,24) пг/мл), разница между группой сравнения выявляется ($U = 841,5$; $p < 0,001$) в соответствии с рисунком 19.

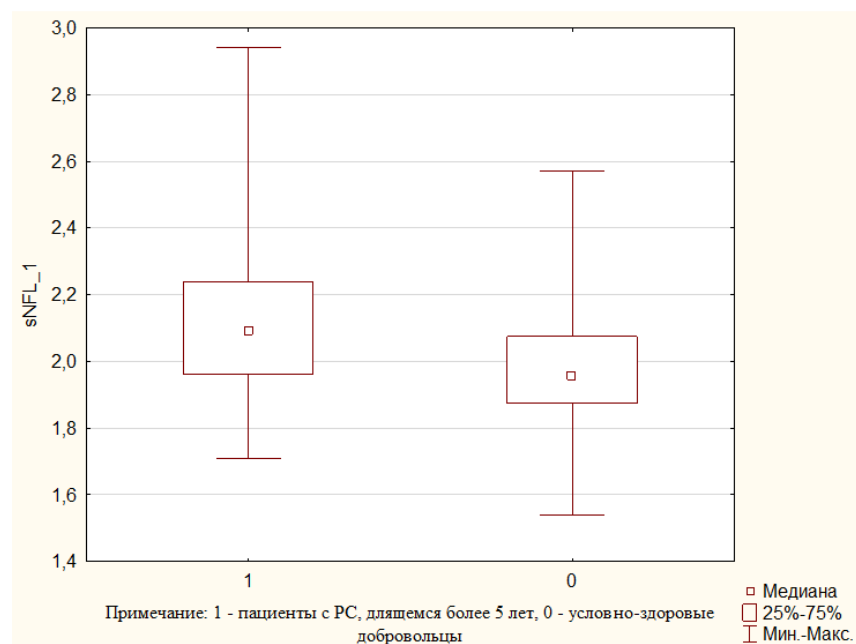


Рисунок 19 – сНФЛ в группе сравнения и пациентов с РС, со стажем более 5 лет

Для оценки чувствительности и специфичности уровня показателя сНФЛ как диагностического маркера был проведен ROC-анализ [268]. Уровень сНФЛ у пациентов с РС при сравнении со значениями сНФЛ условно-здоровых

добровольцев имел следующие характеристики: метод Йодена показал специфичность 92,5 %, чувствительность 38,5 % (пороговое значение – 2,13 пг/мл), метод closest topleft – специфичность 67,5 % и чувствительность 61,5 % (пороговое значение – 2,00 пг/мл) (AUC 0,649; ДИ 0,554-0,744) [258]. Однако, в данном случае для построения модели использовались данные сНФЛ всей выборки пациентов с РС. Также значение уровня сНФЛ не обладало достаточной диагностической мощностью для идентификации пациентов с РС со стажем до 5 лет по сравнению с условно-здоровыми добровольцами (AUC 0,527; ДИ 0,369-0,685) в соответствии с рисунком 20.

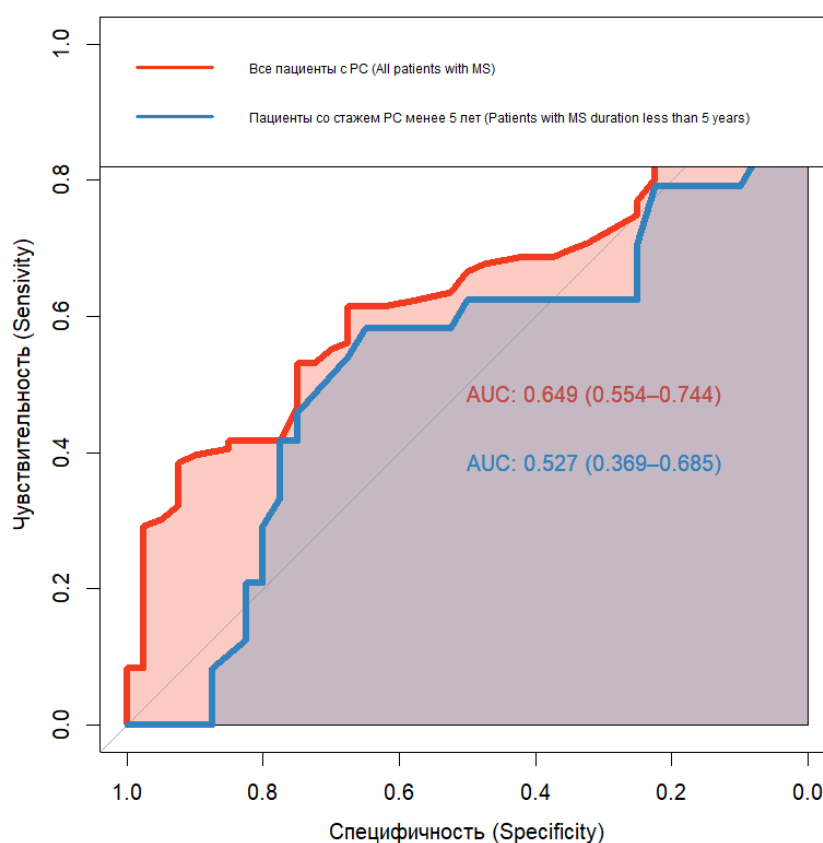


Рисунок 20 – ROC-кривая анализа чувствительности и специфичности показателя сНФЛ для диагностики РС

У пациентов с РРС (2,07 (1,87; 2,23) пг/мл) не было статистически значимой разницы с группой ВПРС (2,09 (1,87; 2,16) пг/мл) ($U = 668$; $p = 0,89$), в том числе и при отдельном сравнении подгрупп в стадии ремиссии и обострения в соответствии с рисунком 21.

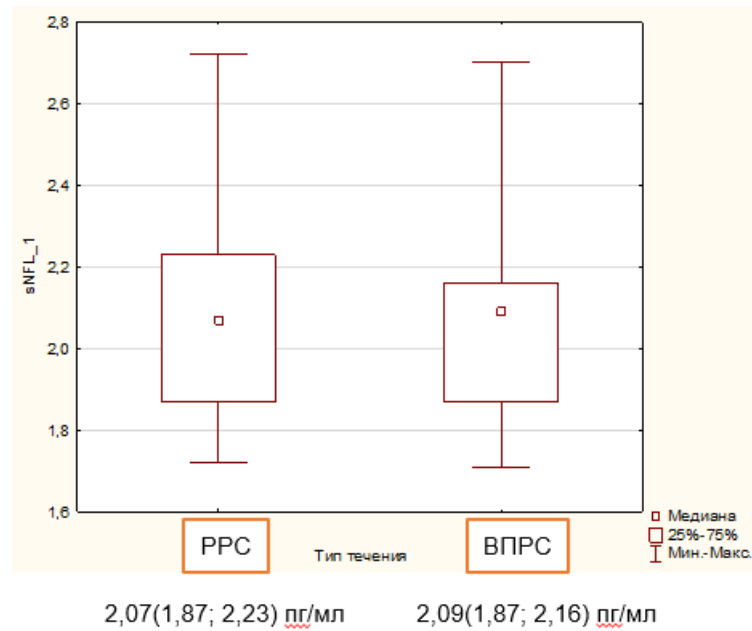


Рисунок 21 – сНФЛ в группа РРС и ВПРС

Также между группой обострения (2,05 (1,86; 2,19) пг/мл) и группой ремиссии (2,11 (1,89; 2,26) пг/мл) разницы выявлено не было ($U = 840$; $p = 0,07$) в соответствии с рисунком 22.

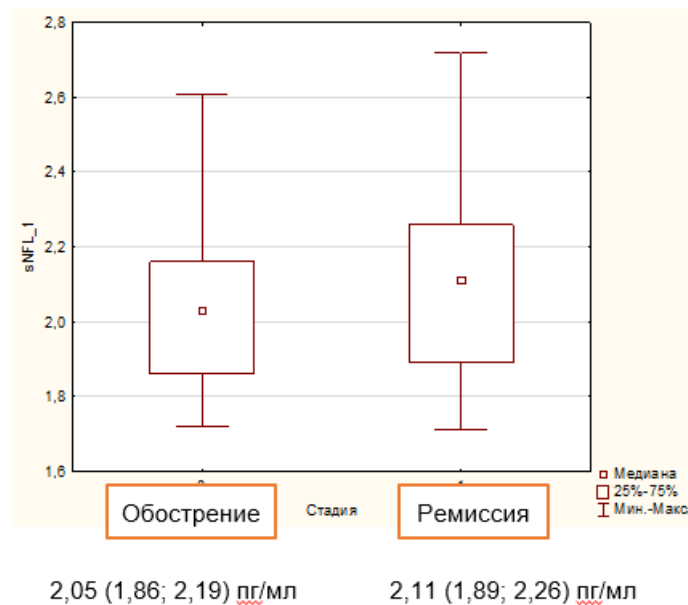


Рисунок 22 – сНФЛ в группа обострения и ремиссии РС

При этом, среди пациентов с РС различия в зависимости от стажа длительности заболевания выделялись до (2,05 (1,85; 2,20) пг/мл) и более (2,11 (2,00; 2,42) пг/мл) 14 лет ($U = 694,5$; $p = 0,02$) в соответствии с рисунком 23.

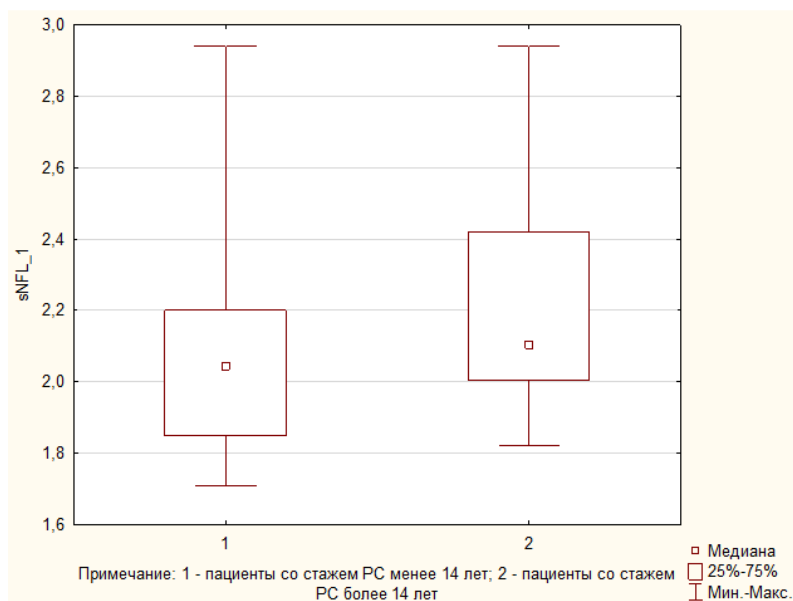


Рисунок 23 – сНФЛ в группах РС со стажем до и более 14 лет

Отмечалась тенденция к более высоким значениям сНФЛ в стадии ремиссии, что подтверждает факт наличия «немой» аксональной дегенерации, которая протекает и в клинически стабильном состоянии. Эта тенденция сохранилась и для сравнения пациентов в стадии ремиссии и обострения при РРС ($U = 537$; $p = 0,1$) в соответствии с рисунком 24.

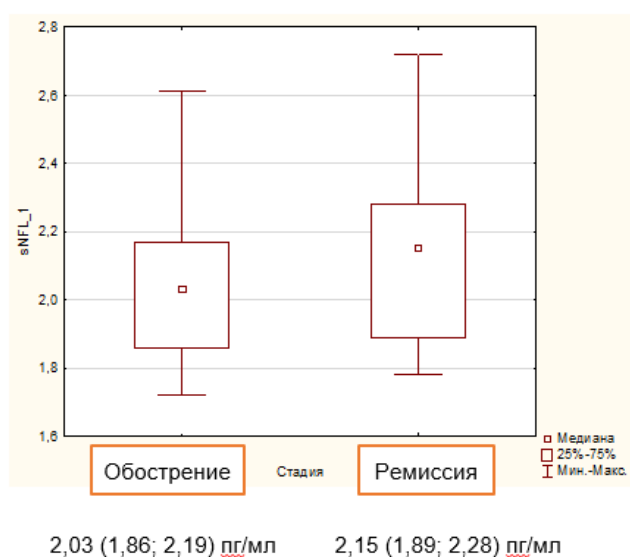


Рисунок 24 – сНФЛ в группа обострения и ремиссии РРС

Среди пациентов, вошедших во второй этап клинического исследования ($n = 24$), у которых к моменту Визита 2 наблюдалась ремиссия, отмечалось статистически значимое уменьшение сНФЛ с 2,05 (1,86; 2,19) пг/мл до 1,92 (1,87; 2,04) пг/мл ($T = 81$; $p = 0,005$) в соответствии с рисунком 25.

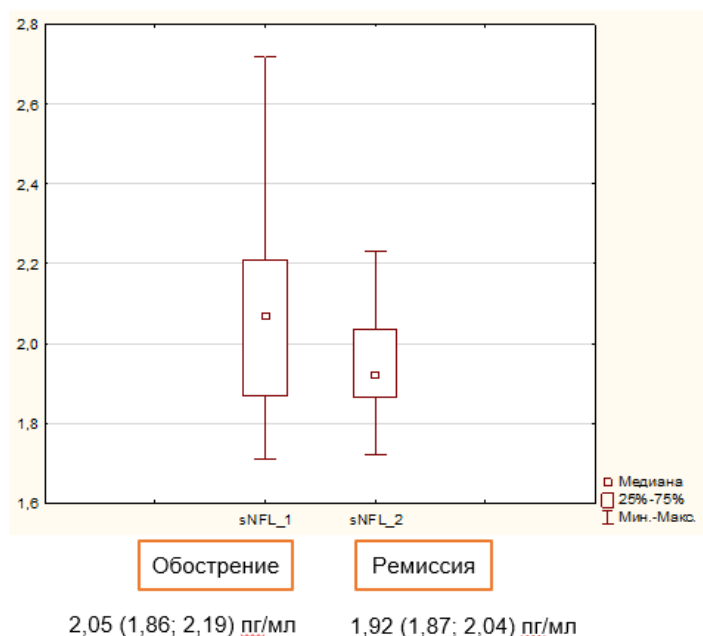


Рисунок 25 – Изменение уровня сНФЛ от стадии обострения в стадию ремиссии

При проведении корреляционного анализа было выявлено, что чем выше был показатель сНФЛ в первой точке, тем с большей вероятностью он снижался ко второму визиту ($k = 0,8$; $p < 0,05$) в соответствии с рисунком 26.

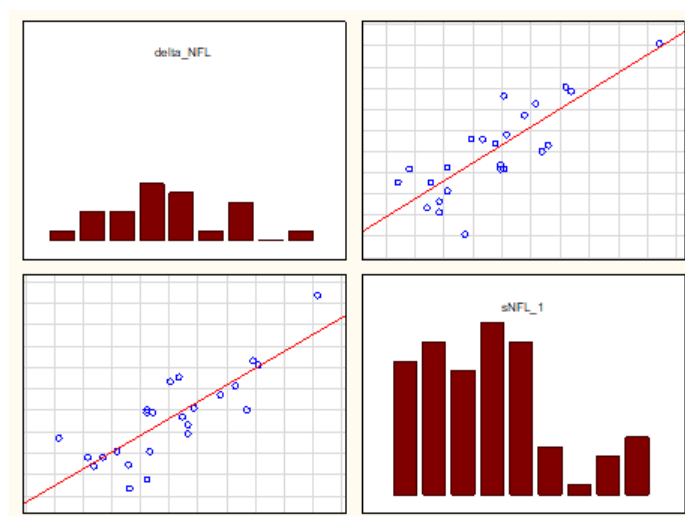


Рисунок 26 – Корреляция уровня сНФЛ в период обострения изменением уровня сНФЛ к моменту ремиссии

Разница показателя сНФЛ между моментом обострения и ремиссии имела статистически значимую прямую среднюю корреляцию с баллом по шкале МоСа ($k = 0,52$; $p < 0,05$) в соответствии с рисунком 27.

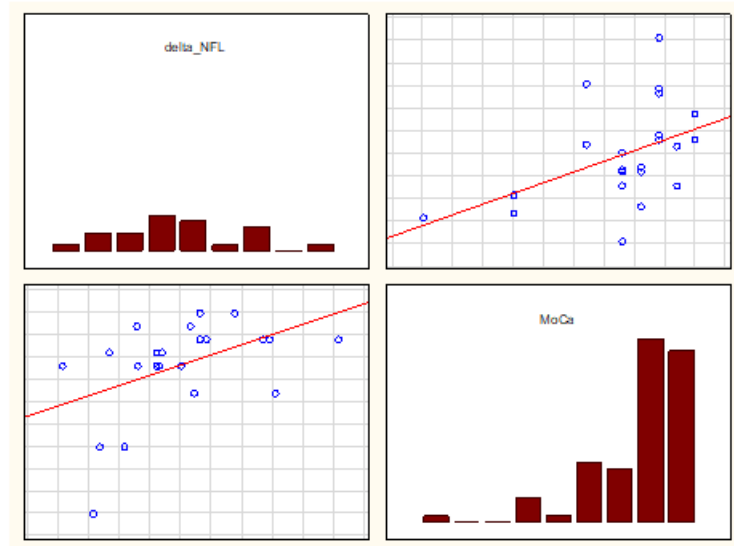


Рисунок 27 – Корреляция изменения уровня сНФЛ между обострением и ремиссией с когнитивной оценкой по шкале МоСа

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обследованной выборке пациентов с РС большую часть составляют пациенты с ремиттирующей формой течения (79,3 %), по сравнению с вторично-прогрессирующей формой течения (20,7 %). Данная структура сопоставима с мировыми показателями заболеваемости в разных странах [244]. Ниже приведены показатели исследований, в которых производилась одномоментная оценка распространенности РС: была выявлена более высокая распространенность РРС по сравнению с ВПРС в 5-8 раз (таблица 14).

Таблица 14 – Распространенность форм РС в странах

Страна	РРС	ВПРС
Германия [162]	183 на 100 тыс	34 на 100 тыс
Италия [244]	141,6 на 100 тыс	17,2 на 100 тыс

Согласно крупному систематическому обзору V. Vasanthaprasad и соавт (n = 97) мировая распространенность ВПРС составила 22,42 (99 % ДИ 18,30-26,95) на 100 тыс [240]. В связи с этим, описываемая выборка сопоставима с генеральной совокупностью в отношении включения количества случаев с РРС и ВПРС.

Несмотря на то, что вполне закономерным является переход РРС в ВПРС, время такого перехода в настоящее время не может быть достоверно спрогнозировано, и в реальной клинической практике диапазон может составлять от 3 до более, чем 30 лет. Открытым остается вопрос о возможности сохранения состояния пациента и предотвращения перехода в ВПРС на протяжении всей жизни. Открытые наблюдательные исследования позволяют накапливать сведения для получения подобных выводов, но, с учетом стремительного появления большого количества новых препаратов в клинической практике за последние 10 лет – достоверные выводы можно будет получить через 25-35 лет.

Также закономерным результатом данного исследования является старший возраст пациентов в группе ВПРС (40,4 (35; 58) лет) по сравнению с группой РРС (36,2 (30,7; 44,6) лет) ($p = 0,003$). Длительность течения РС была выше в группе

пациентов ВПРС, чем в группе РС (11 (8; 18) и 8,9 (5,9; 14,4) лет, соответственно, $p = 0,034$). Полученные данные соотносятся с наблюдением А. Fambiatos и соавт. в части более старшего возраста и большего стажа РС у пациентов с ВПРС [206]. У пациентов в группе ВПРС наблюдалось большее количество обострений, чем в группе РС (7 (5; 10) и 5 (3; 8), соответственно, $p = 0,005$). Несмотря на то, что это объективно связано с более длительным стажем РС, это отражает, что, вероятно, в какой-то промежуток времени у пациентов с ВПРС могут наступать период относительно высокой активности заболевания и выраженности патогенетических процессов, который вел к срыву компенсаторных возможностей ремиелинизации.

Не менее ожидаемым является то, что пациенты с ВПРС имеют более высокий балл по шкале EDSS (6 (4,5; 6,5) и 3 (2; 4), соответственно, $p < 0,001$). Скорость прогрессирования РС была выше в группе ВПРС, чем в группе РС (0,5 (0,3; 0,8) и 0,3 (0,2; 0,6), соответственно, $p = 0,033$). Однако, нормализация за счет исключения пациентов в стадию обострения выявила, что разница между скоростью прогрессирования статистически не значима и требует дальнейшего уточнения ($p = 0,055$).

К сожалению, собранная информация не позволяет проанализировать длительность от дебюта заболевания до конверсии в ВПРС, так как условия реальной клинической практики и комплаентность пациентов с длительным стажем РС, приводят к тому, что реальный момент конверсии упускается. Вследствие этого, на визите пациента к неврологу, ретроспективно, анамнестически за 1-2 г. от текущей даты, зачастую, можно предположить, что у пациента произошла конверсия в ВПРС. Возможно, расширение подходов к лечению прогрессирующих форм РС позволит изменить данную ситуацию. В том числе изменит субъективное отношение лечащего врача, что постановка диагноза ВПРС приравнивается к прекращению «борьбы» за пациента.

Подтверждено, что более поздний возраст дебюта РС, является неблагоприятным фактором в отношении прогноза течения РС. Согласно полученным данным, те пациенты, которые уже подверглись конверсии РС в

ВПРС имеют более поздний возраст дебюта на обследуемой выборке (26 (21; 32) и 29,5 (23; 36), соответственно, $p = 0,003$). Полученные данные соотносятся с результатами исследования R. Bergamaschi и соавт., которые выделили поздний возраст дебюта в качестве неблагоприятного фактора течения [199]. Это может быть связано с тем, что с возрастом нейропластичность становится меньше из-за сопутствующих коморбидных состояний и естественных процессов старения организма. Это приводит к тому, что последствия органических повреждений вследствие демиелинизации и аксональной дегенерации не могут быть скомпенсированы в той мере, чтобы не достигнуть стадии клинических проявлений.

В дебюте у тех пациентов, которые уже конверсировали в ВПРС отмечается более частое наличие координаторных нарушений (47,1 % и 17,1 %, соответственно, $p < 0,001$) и стволовых расстройств (14,7 % и 2,3 %; $p = 0,01$). Данные результаты соотносятся с результатами R. Bergamaschi в части неблагоприятного прогноза по причине координаторных нарушений и О. Mirmosayyeb и соавт. в отношении стволовых нарушений [81; 199]. Вероятно, это связано в целом с разными компенсаторными возможностями повреждений разных отделов мозга. Согласно литературным данным, инфратенториальные повреждения имеют более негативное прогностическое значение [9; 235].

В общей выборке пациентов с РС была выявлена обратная корреляционная связь ($k = -0,59$) между СЧО и длительностью течения РС, что подтверждает факт снижения активности нейровоспалительных процессов с увеличением продолжительности стажа РС. По данным J. S. Graves и соавт., СЧО снижается с увеличением продолжительности РС во всех возрастных группах, но у пациентов с началом заболевания в более старшем возрасте наблюдается более быстрое снижение частоты обострений, чем у пациентов с более ранним началом [39]. Неопровержимым фактом является то, что на показатель СЧО влияют ПИТРС, вероятность предыдущего получения которых становится выше с увеличением стажа РС. Однако, с другой стороны важно отметить, что пациенты, имеющие более длительный стаж заболевания, не всегда обращаются за медицинской

помощью для фиксации обострения. Например, период пандемии COVID-19 увеличил частоту случаев бесконтрольного приема таблетированных глюкокортикоидов, что было связано с сокращением объема оказания плановой медицинской помощи в этот период. Объективный подсчет СЧО возможен только в случае скоординированной маршрутизации пациентов с РС, где на базе одной медицинской организации хранится вся информация о пациентах, а также проводятся плановые визиты для оценки текущего состояния, а не только при наступлении ухудшения. Немаловажным в данном случае является факт того, что все-таки активность заболевания не всегда сопоставима с клинической картиной, так как, например, в клинической практике встречаются случаи сохранения активности по данным МРТ при отсутствии ухудшения клинического состояния пациента. В связи с этим, полученный показатель СЧО в данной работе не является полноценной характеристикой, которая позволяет комплексно оценить многолетнюю активность заболевания.

В подгруппе пациентов с ВПРС была выявлена обратная средняя корреляционная связь между скоростью прогрессирования и количеством обострений ($k = -0,55$). Это показало, что более высокая скорость прогрессирования не связана с большим количеством обострений в группе пациентов с ВПРС, и механизмы нейродегенерации в какой-то момент начинают течь независимо от выраженности нейроиммунного воспаления. Это соотносится с данными J. S. Graves и соавт., которые отмечают особенности течения РС у пациентов более старшего возраста, связанных с определенной иммунной реконституцией и особенностями старения нервной системы, например в части «старения» микроглии с последующим программированием окружения, препятствующего процессам ремиелинизации, как важного фактора прогрессирования болезни [39].

Для подгруппы ВПРС также была составлена прогностическая модель степени нарастания инвалидизации методом линейного регрессионного анализа (коэффициент детерминации (R^2) = 0,45) согласно формуле (3):

$$X = 1 - 0,03 \times a \quad (3)$$

где X – скорость прогрессирования;

a – длительность течения РС (г.).

Данная модель легла в основу способа прогнозирования прогрессирования инвалидизации у пациентов с ВПРС, из которого следует, что чем короче стаж РС к моменту конверсии, тем быстрее идет нарастание инвалидизации после нее. Прямых данных литературы подтверждающих или опровергающих полученный результат не обнаружено, однако, косвенно об их достоверности может свидетельствовать исследование S. Harding-Forrester и соавт., в котором сравнивались пациенты с ППРС ($n = 1872$) и ВПРС ($n = 2575$) [96]. Было показано, что подгруппа ВПРС характеризовалась более поздним возрастом начала прогрессирующей фазы (46,7 лет; 95 % ДИ 46,2–47,3 против 43,9 95 % ДИ 43,3–44,4; $p < 0,001$) и более медленным нарастанием инвалидности в дальнейшем ($p < 0,001$). В крупном исследовании J. W. Brown с участием пациентов с РС ($n = 1555$), косвенно также данную гипотезу может подтверждать факт того, что вероятность конверсии РС в ВПРС была ниже в случае начала приема ПИТРС в первые 5 лет от дебюта РС [43]. Эти данные соотносятся с фактом того, что прием ПИТРС напрямую связан с отсрочиванием момента конверсии в ВПРС.

Была установлена обратная корреляционная связь между СЧО и длительностью первой ремиссии ($k = -0,47$). Данный параметр подтверждает прогностическую ценность длительности первой ремиссии в отношении дальнейшей агрессивности течения РС, что соотносится с данными R. Bergamaschi в отношении благоприятного прогноза при длительной первой ремиссии [199]. Однако, в данном случае не учитываются такие факторы, как момент начала приема ПИТРС, так как именно этот фактор мог обеспечить длительную первую ремиссию и повлиять на течение РС в дальнейшем.

С другой стороны, доказана сильная корреляционная связь между длительностью течения РС и скоростью прогрессирования ($k = -0,76$). Чем больше был стаж РС, тем меньше шло нарастание балла по шкале EDSS. Однако, в данном случае нет нормирования данных в зависимости от получаемых ПИТРС, а также

стоит отметить неоднородность оценки тяжести нарушений при более низких баллах по шкале EDSS, и более высоких баллах, где для увеличения текущего значения требуется значительное нарастание инвалидизации. Вероятно, использование дополнительных шкал (9HPT, 25FWT, MoCa) позволили бы более точно стратифицировать пациентов после достижения 6,0 баллов по шкале EDSS. При этом также было показано, что существует сильная корреляционная связь между баллом по шкале EDSS и результатом по шкале SDMT ($k = -0,57$). Это отражает, что более инвалидизированные пациенты по шкале EDSS имели также и когнитивные нарушения, к которым EDSS обладает достаточно низкой чувствительностью.

Несмотря на выделение ожирения как модифицируемого фактора более тяжелого течения РС, в подгруппе пациентов с ВПРС в стадии ремиссии была выявлена обратная корреляционная связь между EDSS и ИМТ ($k = -0,65$). Эти сведения не соотносятся с данными об ожирении как неблагоприятном факторе прогноза течения РС. Однако, это может быть связано с мышечными атрофиями, которые нарастают с увеличением уровня инвалидизации.

Оценка уровня сНФЛ между пациентами с РС и условно-здоровыми добровольцами выявила, что показатель сНФЛ выше в группе РС ($p = 0,006$). Это соотносится с данными, полученными в ряде исследований, суммированных в мета-анализе L. Cai и соавт., и свидетельствует о том, что аксональная дегенерация при РС протекает более выражено, чем в общей популяции [62]. Интересным фактом является то, что в исследуемой популяции не было выявлено статистически значимых отличий между пациентами со стажем РС менее 5 лет и условно-здоровыми добровольцами ($p = 0,72$). В проанализированных работах не было обнаружено сведений, в которых бы проводилось сравнение показателей между группой сравнения и пациентами с РС с ограничением по длительности заболевания. Это подтверждает тот факт, что аксональная дегенерация на первых этапах заболевания, чаще всего протекает медленнее, чем в дальнейшем, так как между группой РС со стажем более 5 лет и условно-здоровыми добровольцами была обнаружена статистически значимая разница ($p < 0,001$). Также было

показано, что сНФЛ не обладают достаточными чувствительностью и специфичностью, для того, чтобы стать вспомогательным инструментом для постановки диагноза РС. Особенно в случае, если заболевание имеет непродолжительную по времени длительность течения ($AUC_{\text{сНФЛ при РС до 5 лет}} = 0,527$; ДИ 0,369-0,685), что могло бы иметь наибольшую ценность для реальной клинической практики. По данным литературы, не было получено информации об определённом пограничном уровне сНФЛ, предполагающим использование маркера с диагностической целью. В ряде исследований наличие разницы между пациентами с РС и условно-здоровыми добровольцами было достигнуто только в случае проведения факторного анализа с учетом возраста субъектов, что позволяло сделать заключение о различии в содержании сНФЛ только при достижении значения, превышающего определенный процентиль в соответствующей возрастной группе.

Немаловажным является факт того, что полученные результаты в данном исследовании варьировали в диапазоне 1,71-2,94 пг/мл у пациентов с РС и 1,54-2,57 пг/мл у условно-здоровых добровольцев. Согласно данным нескольких исследований, уровни сНФЛ, определенные методом ИФА варьировали от 10 до 5787 нг/мл, что существенно превышает значения, полученные в данной работе [8; 62]. Однако, в наиболее современных исследованиях с применением технологии SiMoA были получены значения концентраций сНФЛ у пациентов с РС в диапазоне 32,9 (23,2–46,6) пг/мл [216]. Результаты данной работы соотносятся с данными сведениями и находятся в более низком диапазоне, так как метод ИФА обладает меньшими возможностями к определению сНФЛ, чем метод SiMoA.

Полученные результаты также свидетельствуют об отсутствии разницы между показателями сНФЛ у пациентов с РРС и ВПРС ($p = 0,89$). Это противоречит данным, полученным в исследовании G. Disanto и соавт., в котором была установлена статистически значимая разница, однако, между совокупными группами ППРС и ВПРС по отношению к РРС и КИС ($p < 0,001$) [220]. Полученные в данном исследовании данные отражают то, что аксональная нейродегенерация протекает уже на ранних стадиях РС. Выраженность аксональной дегенерации

зависит от множества факторов, в том числе статуса в отношении получения ПИТРС. В исследовании была выявлена статистически значимая разница в уровнях сНФЛ для пациентов, имеющих стаж заболевания менее и более 14 лет ($p = 0,02$). Это подтверждает, что сНФЛ может быть использован в качестве маркера, отражающего накопившуюся нейродегенерацию. Согласно клиническим данным, такой промежуток времени являлся средним показателем до момента конверсии РРС в ВПРС. Вероятно, новые стратегии лечения позволят существенно удлинить этот промежуток. Но немаловажным является тот факт, что ряд клинических случаев, которые были расценены как РРС, вероятно уже могли относиться к ВПРС, но для верификации – требовали длительного мониторинга за пациентами. Это удлиняло момент до постановки диагноза ВПРС.

Согласно полученным данным было выявлено, что между пациентами РС в стадии обострения и в стадии ремиссии не было выявлено статистически значимой разницы ($p = 0,1$). Это не соотносится с национальными данными Е. В. Киселевой и соавт. и К. N. Varhaug и соавт., по результатам которых было обнаружено более высокое содержание сНФЛ у пациентов с обострением в промежутке 1-4 мес. [8; 177]. Однако, это говорит о вероятно недостаточной клинической регистрации состояний активности заболевания, сопровождающихся структурным поражением ЦНС при РС. Доказанным является факт того, что аксональная дегенерация при РС может протекать как при наличии клинически зафиксированных обострений, так и при их отсутствии. В связи с этим важным кажется мониторинг объективных показателей – в данном случае наиболее доступным является МРТ головного мозга. Однако, оценка результатов данного метода является сложной задачей, особенно, когда производится количественная оценка размеров очагов, локальной и общей атрофии структур ЦНС, а также сравнения с результатами предыдущих исследований. Вероятно, сНФЛ сможет дополнить более детальную оценку выраженности текущего повреждения ЦНС при РС и оценить динамику, так как сравнение одного числового показателя биомаркера может являться значительно удобнее для практикующего врача. Также в 2024 г. была опубликована работа, в которой за счет ежеквартальной динамики сНФЛ оценивалось наличие

клинической и радиологической активности РС, однако, в настоящий момент у этого метода отмечена крайне низкая чувствительность на уровне 15-27 % даже в случае использования метода SiMoA [200].

По данным литературы уже имеются сведения об оценке прогноза или тяжести течения при ряде заболеваний, поражающих ЦНС например, НФЛ в СМЖ использовались как прогностический маркер когнитивной дисфункции при сепсис–ассоциированной энцефалопатии и маркер повреждения зрительного нерва при идиопатической внутричерепной гипертензии, а сНФЛ оценивались как маркер спинальной дегенерации при аденолейкодистрофии, тяжести течения анти–NMDAR–энцефалита и спиноцеребеллярной атаксии, прогностический маркер восстановления после ишемического инсульта, развития полинейропатии на фоне химиотерапии, прогрессирования лобно-височной дегенерации, повреждения нервной ткани при фибрилляции предсердий, риска преэклампсии [99; 168; 174; 176; 180; 185; 194; 195; 223; 226]. В этой связи, важным кажется проведение исследования прогностической ценности сНФЛ для РС в отношении разных клинических событий, для повышения качества получаемых результатов и внедрения полученных данных в реальную клиническую практику.

Немаловажным является то, что сНФЛ уменьшались через 60 ± 7 дней к моменту ремиссии ($p = 0,0049$). Эти данные сопоставимы с данными мировой литературы в той части, что имеется корреляция активности заболевания, что напрямую отражает более выраженную тяжесть поражения нервной системы в моменте обострения [220]. Несмотря на то, что в 2023 г. были опубликованы данные клинического исследования офатумумаба, в котором активность заболевания оценивалась в том числе с определением сНФЛ, где было установлено снижение сНФЛ после перенесенного обострения, важно отметить, что анализ проводился с использованием технологии SiMoA. Ранее по данным мировой и национальной литературы статистически значимое снижение сНФЛ от обострения к моменту ремиссии методом ИФА, широко доступным в клинической практике, не устанавливалось. Это является важным в связи с очевидной тенденцией внедрения оценки сНФЛ в рутинную работу неврологов: так например, в марте

2024 г. было опубликовано первое руководство по использованию НФЛ в качестве биомаркера спинномозговой жидкости и крови при лечении РС [115].

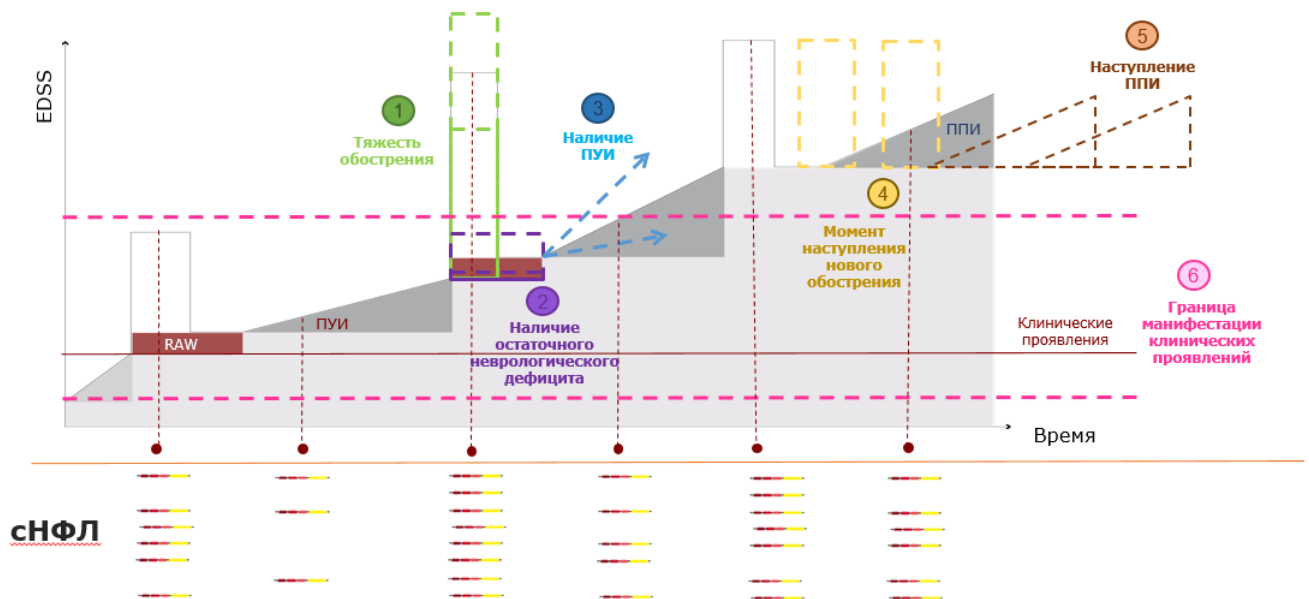
Интересным является результат, подчеркивающий определенную границу компенсаторных возможностей замедления аксональной дегенерации, так как было показано, что чем выше был показатель сНФЛ в первой точке, тем сильнее он снижался к моменту ремиссии ($k = 0,8$; $p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что уменьшение содержания сНФЛ происходит до некоторого сопоставимого значения, после чего их уровень находится в определённых границах в стабильном состоянии. Это и тот факт, что у условно-здоровых добровольцев наблюдаются сопоставимые с пациентами с РС, с небольшим стажем заболевания, уровни сНФЛ, отражают, что НФЛ могут и в норме находиться в периферических средах организма. Вероятно, это связано с определенными процессами нейропластичности и реорганизации, влекущих повышение проницаемости клеточной мембраны отростков нейронов. Однако, данная гипотеза требует дополнительных исследований, включающих в себя оценку параметров НФЛ при воздействиях с доказанной активацией механизмов нейропластичности, например, реабилитационных мероприятиях [16]. Также определенный процент потери вещества головного мозга наблюдается и в условно здоровой популяции. В том числе и для NEDA-4 установлен критерий для общей атрофии 0,4 % ежегодно.

Обращает на себя внимание то, что изменение уровня сНФЛ с момента обострения до момента ремиссии коррелировали с выраженностью когнитивных нарушений ($k = 0,52$; $p < 0,05$). Было показано, что чем более когнитивно сохраненным является пациент, тем более выражено у него происходит снижение содержания сНФЛ к моменту ремиссии. На основании этого можно предположить, что динамика сНФЛ способна отражать индивидуальные компенсаторные возможности ЦНС к повреждению. Определенные взаимосвязи повышения уровня сНФЛ и снижения когнитивных функций у пациентов с ВПРС были показаны в работе Т. Williams [221]. Таким образом, сНФЛ потенциально могут обладать ценностью для изучения мозгового и когнитивного резерва при РС [18]. К настоящему моменту не сформулировано окончательных определений для этих

терминов, что влечет за собой трудности в их количественной оценке. Однако, точно известно, что для оценки мозгового резерва уже используются методы нейровизуализации, в том числе и функциональное МРТ. Изучение компенсаторных возможностей ЦНС в отношении таких повреждений, как демиелинизация и нейродегенерация могут лечь в основу составления персонифицированного прогноза пациентов с различными неврологическими и сопутствующими заболеваниями, в том числе и для пациентов с РС.

К настоящему моменту вопросы оценки прогрессирования и построения прогноза при РС являются именно клинической задачей. Однако, формулирование понятия мозгового резерва, именно как комбинации эффективных репаративных механизмов, изменяет вектор поиска прогностических инструментов при РС. В данном случае, чрезвычайно важным становится определение границы манифестации клинических проявлений патологического процесса, для оценки тех потенциальных изменений, которые остаются за этой чертой, так как в текущий момент времени находятся в стадии клинической компенсации. К сожалению, оценка атрофии по данным МРТ позволяет установить факт уже случившейся нейродегенерации, которая не может быть восстановлена. В связи с этим, показатели, которые отражают не структурные, а функциональные изменения предполагаются наиболее ценными в отношении прогноза при РС, так как именно на этапе функциональных изменений можно оказать воздействие, которое повлияет на развитие заболевания в дальнейшем.

Прогноз при РС важен в отношении большого количества клинических событий в соответствии с рисунком 28.



Примечание — RAW — relapse-associated worsening; ПУИ — подтвержденное усиление инвалидизации; ППИ — подтвержденное прогрессирование инвалидизации.

Рисунок 28 – Вероятная роль сНФЛ в прогнозировании течения РС

Существует определенная вариабельность выраженности обострений в соответствии с рисунком 28, областью 1; остаточного неврологического дефицита после перенесенного обострения соответствии с рисунком 28, областью 2; наличия и скорости нарастания ПУИ в соответствии с рисунком 28, областью 3; момента наступления следующего обострения в соответствии с рисунком 28, областью 4 и ППИ в соответствии с рисунком 28, областью 5. Немаловажным является оценка границы клинических проявлений РС, а также возможность ее увеличения, так как именно она способна охарактеризовать определённый резерв устойчивости к повреждениям в соответствии с рисунком 28, областью 6. Является ли эта граница модифицируемой и возможно ли ее представить именно как линию, находящуюся на определённом уровне — открытый вопрос. Вероятно, компенсаторные возможности тоже теряют степень своей выраженности с нарастанием тяжести заболевания. В таком случае данная линия будет иметь отрицательный линейный коэффициент и с нарастанием времени принимать все более низкие значения. Динамическая оценка сНФЛ может позволить оценивать компенсаторные возможности ЦНС к повреждению. По результатам проведенной работы, можно

предположить, что чем меньше снижается сНФЛ к моменту ремиссии, тем более истощены компенсаторные механизмы ЦНС при РС, что может стать дополнительным фактором при принятии решения об изменении стратегии лечения пациента с целью получить наиболее благоприятный долгосрочный прогноз.

ВЫВОДЫ

1. Оценка неврологического статуса пациентов с ВПРС и РРС по шкалам расширенной шкалы оценки степени инвалидизации, монреальской когнитивной шкалы, госпитальной шкалы тревоги и депрессии, теста модальности символов и цифр выявила статистически значимые различия в степени инвалидизации (6 (4,5; 6,5) и 3 (2; 4) баллов, соответственно, $p < 0,001$).

2. Группа пациентов с ВПРС характеризовалась более старшим возрастом ($p = 0,003$), большими стажем ($p = 0,034$) и скоростью прогрессирования ($p = 0,033$) заболевания, количеством обострений ($p = 0,005$), более поздним возрастом дебюта ($p = 0,003$), наличием координаторных нарушений ($p < 0,001$) и стволовых расстройств ($p = 0,01$) в дебюте, по сравнению с РРС.

3. Показатель содержания сывороточных легких цепей нейрофиламентов у пациентов с РС со средним стажем заболевания 9,1 лет был выше, чем у условно-здоровых добровольцев ($p = 0,006$). Однако, между пациентами со стажем РС от 0 до 5 лет и условно-здоровыми добровольцами не было установлено разницы ($p = 0,720$) в данном показателе, что указывает на низкую специфичность сывороточных легких цепей нейрофиламентов в диагностике РС.

4. Значение уровня сывороточных легких цепей нейрофиламентов снижается к моменту ремиссии ($p = 0,005$). Динамика изменения показателя сывороточных легких цепей нейрофиламентов коррелирует с уровнем данного маркера в момент обострения ($k = 0,8$; $p < 0,05$) и оценкой когнитивных функций по монреальской когнитивной шкале ($k = 0,51$; $p < 0,05$).

5. Разработан способ прогнозирования прогрессирования у пациентов с ВПРС, основанный на длительности течения РС (коэффициент детерминации (R^2) = 0,45; $p < 0,005$). Установлено, что чем больше стаж заболевания к моменту конверсии РРС в ВПРС, тем медленнее в дальнейшем прогрессирует инвалидизация по шкале EDSS.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Неврологам амбулаторной практики и специализированных центров аутоиммунных и демиелинизирующих заболеваний рекомендуется обращать внимание на возраст и тип клинических проявлений при дебюте РС как маркеров потенциально неблагоприятных в отношении конверсии РРС в ВПРС.

2. Сбор биоматериала от пациентов с РС должен вестись с учетом специфики характеристик, позволяющих сопоставить разные выборки и оценить ретроспективные данные в отношении активности и прогрессирования заболевания, что должно отражаться в аннотировании собираемой биоресурсной коллекции.

3. Мониторинг сНФЛ может быть использован для оценки динамики тяжести поражения головного мозга при РС за счет увеличения аксональной дегенерации и проведения динамического наблюдения определённой активности заболевания для принятия решения о дальнейшей стратегии ведения пациента. Однако, сНФЛ не могут быть использованы для диагностики РС в клинической практике.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие исследования по данной теме могут быть направлены на оценку роли динамики сНФЛ, как маркера активности компенсаторных возможностей в замедлении аксональной дегенерации, в долгосрочном прогнозе течения РС. Также, для получения инструментов внедрения в клиническую практику уровней контроля активности заболевания NEDA-5 и NEDA-6, может быть более детально изучена взаимосвязь между когнитивными нарушениями и показателями сНФЛ. Для широкого внедрения разработанного способа прогнозирования нарастания инвалидизации в зависимости от стажа заболевания у пациентов с ВПРС в амбулаторное звено оказания неврологической помощи и в специализированные центры, перспективным является проведение проспективного исследования, позволяющего оценить ежегодную точность прогноза на протяжении 5–10 лет.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АТФ – аденозинтрифосфат.
- АФК – активные формы кислорода.
- БАС – боковой амиотрофический склероз.
- БП – болезнь Паркинсона.
- ВАРС – высокоактивный рассеянный склероз.
- ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз.
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер.
- ДИ – доверительный интервал.
- ИФА – иммуноферментный анализ.
- ИРК – индивидуальная регистрационная карта.
- КИС – клинически-изолированный синдром.
- ЛП – люмбальная пункция.
- ММП-2 – матриксная металлопротеаза-2.
- МАГ – миелин-ассоциированный гликопротеин.
- МОГ – миелиновый гликопротеин олигодендроцитов.
- МР – магнитно-резонансная.
- МРТ – магнитно-резонансная томография.
- НФЛ – легкие цепи нейрофиламентов.
- НФМ – средние цепи нейрофиламентов.
- НФТ – тяжелые цепи нейрофиламентов.
- НФ – нейрофиламенты.
- ОКП – олигоклональные полосы.
- ОР – отношение рисков.
- ОШ – отношение шансов.
- ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза.
- ПЛБ – протеолипидный белок.
- ППИ – подтвержденное прогрессирование инвалидизации.
- ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз.

ПУИ – подтвержденное усиление инвалидизации.

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.

РИС – радиологический изолированный синдром.

РРС – ремиттирующий рассеянный склероз.

РС – рассеянный склероз.

СМ – спинной мозг.

СМЖ – спинномозговая жидкость.

сНФЛ – сывороточные легкие цепи нейрофиламентов.

СЧО – среднегодовая частота обострений.

УГТ – уровень готовности технологий.

ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания.

ЦНС – центральная нервная система.

ЧМТ – черепно-мозговая травма.

ЭХЛ – электрохемолуминесценция (electrochemiluminescence, ECL).

25FWT – 25 foot walk test, тест ходьбы на 25 шагов.

9HPT – 9 hole peg test, тест «девяти колышек».

APP – amyloid precursor protein, амилоидный протеин.

AUC – area under curve, площадь под кривой.

ASIG – acid sensing ion channels, кислоточувствительные ионные каналы.

CAL – chronic-active demyelinating lesion, хронические активные демиелинизирующие поражения.

CD – cluster of differentiation, кластер дифференцировки.

CHI3L1 – chitinase-3-like protein 1, хиназа-3-подобный-1 белок.

CCL3 – C-C Motif Chemokine Ligand 3, макрофагальный воспалительный белок 1-альфа.

CNP – 2',3'-cyclic nucleotide 3' phosphodiesterase, 2-,3-циклонуклеотид 3' фосфодиэстеразы.

COVID-19 – COronaVIrus Disease 2019, коронавирусная инфекция 2019 г.

DTI – diffusion tensor imaging, диффузионно-тензорная визуализация.

EDSS –Expanded Disability Status Scale, Расширенная шкала статуса инвалидизации пациента.

EHMT2 – Euchromatic Histone Lysine Methyltransferase 2, эухроматическая гистон-лизин-N-метилтрансфераза 2.

GFAP – glial fibrillary acidic protein, глиальный фибриллярный кислый белок.

FGF9 – Fibroblast Growth Factor 9, фактор роста фибробластов 9.

IFN- γ – интерферон- γ .

IL – interleukin, интерлейкин.

HADS –Hospital Anxiety and Depression Scale, Госпитальная шкала тревоги и депрессии.

LGLAS8 – белков ген галектина-8.

MAGNIMS – Magnetic Resonance Imaging in MS, сообщество магнитно-резонансной томографии при рассеянном склерозе.

MoCA – Montreal Cognitive Assessment, Монреальская когнитивная шкала.

MBP – myelin basic protein, основной белок миелина.

MTR – magnetization transfer ratio, перенос намагниченности.

MSFC – Multiple Sclerosis Functional Composite.

MSSS – Multiple Sclerosis Severity Score.

NAA – N-acetyl aspartate, N-ацетиласпартат.

NEDA – no evidence of disease activity, полное отсутствие признаков активности РС.

NEP – No Evidence of Progression, отсутствие признаков прогрессирования.

NK – Natural killer, натуральные киллеры.

OR – odds ratio, отношение шансов.

PASAT-3 – Paced Auditory Serial Addition Test.

PIRA – progression independent of relapse activity, прогрессирование, не зависящее от активности обострений.

PIRMA – progression independent of relapse and brain MRI activity, прогрессирование, не зависящее от активности обострений и активности по данным МРТ.

PRL – paramagnetic rim lesion, очаги с парамагнитным кольцом.

RGMA – Repulsive Guidance Molecule BMP Co-Receptor A, ко-рецептор A молекулы репульсивного наведения A.

ROC – receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника.

RTN4 – ретикулон-4.

SDMT – The Symbol Digit Modalities Test, Тест модальностей символов и цифр.

SEL – slowly expanding lesions, медленно увеличивающиеся очаги.

SOD1 – супероксиддисмутаза 1.

sPECAM-1 – soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1.

sVCAM-1 – soluble vascular cellular adhesion molecule-1.

TAG-1 – transient axonal glycoprotein-1.

TNF – tumor necrosis factor, фактор некроза опухоли.

TRAIL – Tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand, фактор некроза опухоли-опосредованный апоптоз индуцирующий лиганд.

TSPO – translocator protein, белок-транслокатора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алифирова, В. М. Эпидемиологические показатели рассеянного склероза в Томской области и их динамика за последние 30 лет / В. М. Алифирова, М. А. Титова // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 132-134.
2. Атрофия центральной нервной системы при рассеянном склерозе: данные МРТ-морфометрии / И. А. Кротенкова, В. В. Брюхов, А. В. Переседова, М. В. Кротенкова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 10/2. – С. 50-56.
3. Богдан, А. А. Изменение функционального состояния вещества головного мозга при рассеянном склерозе по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Богдан Андрей Александрович ; [Место защиты : Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации]. – Санкт-Петербург, 2020. – 26 с.
4. Бойко, А. Н. Прогностическая значимость нейропсихологических тестов у больных с типичным ремиттирующим рассеянным склерозом / А. Н. Бойко, Б. Т. Мугутдинова, Т. М. Мугутдинов // Медицинский Алфавит. – 2018. – Т. 17 (354), №2. – С. 13-18.
5. Волков, А. И. Новые инструменты для раннего выявления прогрессирования рассеянного склероза. Опросник MSProDiscuss / А. И. Волков, Е. В. Попова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2020. – Т. 120, № 7/2. – С. 43-47.
6. Вопросы современной терминологии при рассеянном склерозе / А. Н. Бойко, М. Р. Гусева, Н. В. Хачанова, Е. И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2018. – Т. 118, № 8. – С. 121-127.
7. Использование тяжелых цепей фосфорилированных нейрофиламентов в качестве маркера нейродегенерации при демиелизирующих заболеваниях ЦНС / А. А. Воробьева, В. В. Фоминых, М. В. Онуфриев [и др.] // Нейрохимия. – 2014. – Т. 31, № 3. – С. 254-259.

8. Киселева, Е. В. Нейрофиламенты легких цепей как возможный маркер активности демиелинизирующего процесса при рассеянном склерозе / Е. В. Киселева, Н. Н. Спирина, Н. Н. Спирин. – Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски, 2020. – Т. 120, № 7/2. – С. 128.
9. Кобысь, Т. А. Нейровизуализационные предикторы прогрессирования инвалидизации при рассеянном склерозе / Т. А. Кобысь // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 4. – С. 7-14.
10. Курение как фактор риска развития и прогрессирования рассеянного склероза (обзор и собственные данные) / Л. Р. Шарафутдинова, Р. В. Магжанов, А. Р. Рахматуллин, К. З. Бахтиярова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2013. – Т. 113, № 10/2. – С. 18-22.
11. Лаврентьева, К. А. Патология цитоскелета / К. А. Лаврентьева // Бюллетень Медицинских Интернет-Конференций. – 2020. – Т. 10, № 10. – С. 274.
12. Международные правила описания биообразцов — важный фактор повышения качества научных исследований / О. В. Сивакова, М. С. Покровская, В. А. Метельская [и др.] // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, № 6. – С. 95-99.
13. Метаболомный скрининг маркеров нейродегенерации при рассеянном склерозе / Е. В. Предтеченская, А. Д. Рогачев, М. Ф. Касакин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 7/2. – С. 146.
14. Методы математического моделирования в прогнозировании обострений рассеянного склероза / Д. С. Касаткин, Ю. В. Богомолов, Д. А. Сидоренко, А. Е. Ефремов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова Спецвыпуски. – 2018. – Т. 118, № 8/2. – С. 141.
15. Новые технологии предикции терапии рассеянного склероза / В. И. Головкин, А. В. Поздняков, Ю. Ф. Камынин, И. С. Мартенс // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 138-144.
16. Оценка уровня сывороточного BDNF при комплексной реабилитации пациентов с ишемическим инсультом с использованием традиционных подходов к восстановлению моторных функций / С. Д. Казаков, Е. С. Королева,

Н. Г. Бразовская [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 38-45.

17. Патогенетическая гетерогенность рассеянного склероза: ключ к пониманию клинического полиморфизма заболевания и разработке индивидуализированной терапии / Т. И. Хайбуллин, Ф. А. Хабилов, Ф. И. Девликамова, Н. Н. Бабичева // Неврологический Вестник. – 2010. – Т. 42, № 1. – С. 54-65.

18. Пашковская, Д. В. Когнитивный резерв при рассеянном склерозе / Д. В. Пашковская, В. М. Алифирова, Е. М. Каменских // Российский Неврологический Журнал. – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 14-21.

19. Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения: практическое руководство для врачей / М. Н. Захарова, А. А. Абрамова, Л. Ш. Аскарова [и др.]. – Москва : Медиа Менте, 2018. – 240 с. – ISBN 978-5-9907487-9-8.

20. Рассеянный склероз : клинические рекомендации / Всероссийское общество неврологов, Национальное общество нейрорадиологов, Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний, Российский комитет исследователей рассеянного склероза // Министерство здравоохранения Российской Федерации : [официальный сайт]. – Москва, 2022. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1 (дата обращения: 05.03.2023).

21. Регионарные особенности метаболизма структурно неизмененного вещества суправентрикулярных пространств головного мозга при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем типах течения рассеянного склероза. / А. А. Богдан, А. Г. Ильвес, Г. В. Катаева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 8/2. – С. 14-17.

22. Связь интратекальной продукции свободных легких цепей иммуноглобулинов с прогрессированием рассеянного склероза / Г. С. Макшаков, В. Д. Назаров, Н. А. Тотолян [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 10/2. – С. 4-10.

23. Смагина, И. В. Связь биохимических показателей цереброспинальной жидкости с особенностями течения рассеянного склероза / И. В. Смагина, С. А. Ельчанинова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2013. – Т. 113, № 10/2. – С. 43-46.
24. GFAP in early multiple sclerosis: A biomarker for inflammation / R. Kassubek, M. Gorges, M. Schocke [et al.] // Neuroscience Letters. – 2017. – Vol. 657. – P. 166-170.
25. 2017 McDonald diagnostic criteria: A review of the evidence / N. McNicholas, M. Hutchinson, C. McGuigan, J. Chataway // Multiple Sclerosis and Related Disorders. – 2018. – Vol. 24. – P. 48-54.
26. A comparative study of CSF neurofilament light and heavy chain protein in MS / J. Kuhle, K. Plattner, J. P. Bestwick [et al.] // Multiple Sclerosis Journal. – 2013. – Vol. 19, No 12. – P. 1597-1603.
27. A highly sensitive electrochemiluminescence immunoassay for the neurofilament heavy chain protein / J. Kuhle, A. Regeniter, D. Leppert [et al.] // Journal of Neuroimmunology. – 2010. – Vol. 220, No 1-2. – P. 114-119.
28. A lymphocyte-microglia-astrocyte axis in chronic active multiple sclerosis / M. Absinta, D. Maric, M. Gharagozloo [et al.] // Nature. – 2021. – Vol. 597, No 7878. – P. 709-714.
29. A motor neuron strategy to save time and energy in neurodegeneration: adaptive protein stoichiometry / E. Zucchi, C. Lu, Y. Cho [et al.] // Journal of Neurochemistry. – 2018. – Vol. 146, No 5. – P. 631-641.
30. A second case of Marburg's variant of multiple sclerosis with vasculitis and extensive demyelination / R. G. Elenein, L. R. Sharer, S. D. Cook [et al.] // Multiple Sclerosis Journal. – 2011. – Vol. 17, No 12. – P. 1531-1538.
31. A specific ELISA for measuring neurofilament heavy chain phosphoforms / A. Petzold, G. Keir, A. J. E. Green [et al.] // Journal of Immunological Methods. – 2003. – Vol. 278, No 1/2. – P. 179-190.

32. A Systematic Review and Meta-Analysis of CSF Neurofilament Protein Levels as Biomarkers in Dementia / A. Petzold, G. Keir, J. Warren [et al.] // *Neurodegenerative Diseases*. – 2007. – Vol. 4, No 2-3. – P. 185-194.
33. Absinta, M. Mechanisms underlying progression in multiple sclerosis / M. Absinta, H. Lassmann, B. D. Trapp // *Current Opinion in Neurology*. – 2020. – Vol. 33, No 3. – P. 277-285.
34. Absinta, M. Advanced MRI and staging of multiple sclerosis lesions / M. Absinta, P. Sati, D. S. Reich // *Nature Reviews. Neurology*. – 2016. – Vol. 12, No 6. – P. 358-368.
35. Acid-Sensing Ion Channels: Expression and Function in Resident and Infiltrating Immune Cells in the Central Nervous System / V. S. Foster, L. D. Rash, G. F. King, M. M. Rank. – DOI 10.3389/fncel.2021.738043 // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2021. – Vol. 15. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2021.738043/full>. – Published: 17 September 2021.
36. Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein / R. Diaz-Arrastia, K. K. W. Wang, L. Papa [et al.] // *Journal of Neurotrauma*. – 2014. – Vol. 31, No 1. – P. 19-25.
37. Advances in brain imaging in multiple sclerosis / R. Cortese, S. Collorone, O. Ciccarelli, A. T. Toosy. – DOI 10.1177/1756286419859722 // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. – 2019. – Vol. 12. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756286419859722>. – Published: 27 June 2019.
38. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis / S. K. Yadav, J. E. Mindur, K. Ito, S. Dhib-Jalbut // *Current Opinion in Neurology*. – 2015. – Vol. 28, No 3. – P. 206-219.
39. Ageing and multiple sclerosis / J. S. Graves, K. M. Krysko, L. H. Hua [et al.] // *The Lancet. Neurology*. – 2023. – Vol. 22, No 1. – P. 66-77.

40. Alonso, R. Optical coherence tomography as a biomarker of neurodegeneration in multiple sclerosis: A review / R. Alonso, D. Gonzalez-Moron, O. Garcea // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2018. – Vol. 22. – P. 77-82.
41. Association of Brain Atrophy With Disease Progression Independent of Relapse Activity in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis / A. Cagol, S. Schaedelin, M. Barakovic [et al.] // *JAMA neurology*. – 2022. – Vol. 79, No 7. – P. 682-692.
42. Association of Early Progression Independent of Relapse Activity With Long-term Disability After a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis / C. Tur, P. Carbonell-Mirabent, Á. Cobo-Calvo [et al.] // *JAMA Neurology*. – 2023. – Vol. 80, No 2. – P. 151-160.
43. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis / J. W. L. Brown, A. Coles, D. Horakova [et al.] // *JAMA*. – 2019. – Vol. 321, No 2. – P. 175-187.
44. Association of volumetric MRI measures and disability in MS patients of the same age: Descriptions from a birth year cohort / L. R. J. de Ruiter, F. C. Loonstra, J. R. Jelgerhuis [et al.]. – DOI 10.1016/j.msard.2023.104568 // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2023. – Vol. 71. – URL: [https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348\(23\)00072-X/fulltext](https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(23)00072-X/fulltext). – Published: 12 February 2023.
45. Atrophied Brain T2 Lesion Volume at MRI Is Associated with Disability Progression and Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis / A. V. Genovese, J. Hagemeier, N. Bergsland [et al.] // *Radiology*. – 2019. – Vol. 293, No 2. – P. 424-433.
46. Axo-glial antigens as targets in multiple sclerosis: implications for axonal and grey matter injury / T. Derfuss, C. Linington, R. Hohlfeld, E. Meinl // *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*. – 2010. – Vol. 88, No 8. – P. 753-761.
47. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab / M. Gunnarsson, C. Malmeström, M. Axelsson [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2011. – Vol. 69, No 1. – P. 83-89.
48. Axonal spheroids in neurodegeneration / Y. Yong, S. Hunter-Chang, E. Stepanova, C. Deppmann. – DOI 10.1016/j.mcn.2021.103679 // *Molecular and cellular*

neurosciences. – 2021. – Vol. 117. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1044743121000920?via%3Dihub>. – Published: 19 October 2021.

49. Barcelos, I. P. de. Mitochondrial Dysfunction and Multiple Sclerosis / I. P. de Barcelos, R. M. Troxell, J. S. Graves. – DOI 10.3390/biology8020037 // *Biology*. – 2019. – Vol. 8, No 2. – URL: <https://www.mdpi.com/2079-7737/8/2/37>. – Published: 11 May 2019.

50. Beck, R. Structures and interactions in ‘bottlebrush’ neurofilaments: the role of charged disordered proteins in forming hydrogel networks / R. Beck, J. Deek, C. R. Safinya // *Biochemical Society Transactions*. – 2012. – Vol. 40, No 5. – P. 1027-1031.

51. Benarroch, E. E. Na⁺, K⁺-ATPase: functions in the nervous system and involvement in neurologic disease / E. E. Benarroch // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76, No 3. – P. 287-293.

52. Biobanking of CSF: international standardization to optimize biomarker development / C. E. Teunissen, H. Tumani, S. Engelborghs, B. Mollenhauer // *Clinical Biochemistry*. – 2014. – Vol. 47, No 4-5. – P. 288-292.

53. Biomarker Report from the Phase II Lamotrigine Trial in Secondary Progressive MS – Neurofilament as a Surrogate of Disease Progression / S. Gnanapavan, D. Grant, S. Morant [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0070019 // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, No 8. – URL: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0070019>. – Published: 01 August 2013.

54. Birnbaum, G. Is there a need for NEDA? / G. Birnbaum // *MSResearchUpdate.com*. – 2020. – URL: <https://www.msresearchupdate.com/post/is-there-a-need-for-neda> (accessed: 04.04.2023).

55. Bittner, S. Progression in multiple sclerosis - a long-term problem / S. Bittner, F. Zipp // *Current Opinion in Neurology*. – 2022. – Vol. 35, No 3. – P. 293-298.

56. Blood sampling guidelines / Mass General Brigham. – Version 1.0. – URL: <https://www.partners.org/Assets/Documents/Medical-Research/Clinical-Research/Blood-Sampling-Guidelines.pdf> (accessed: 20 January 2021).
57. Bone marrow hematopoiesis drives multiple sclerosis progression / K. Shi, H. Li, T. Chang [et al.]. – DOI 10.1016/j.cell.2022.05.020 // Cell. – 2022. – Vol. 185, No 13. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867422006511?via%3Dihub>. – Published: 15 June 2022.
58. Boyko, A. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies / A. Boyko, M. Melnikov. – DOI 10.3390/brainsci10050305 // Brain Sciences. – 2020. – Vol. 10, No 5. – URL: <https://www.mdpi.com/2076-3425/10/5/305>. – Published: 18 May 2020.
59. Brain MRI atrophy quantification in MS: From methods to clinical application / M. A. Rocca, M. Battaglini, R. H. B. Benedict [et al.] // Neurology. – 2017. – Vol. 88, No 4. – P. 403-413.
60. Bross, M. Approved and Emerging Disease Modifying Therapies on Neurodegeneration in Multiple Sclerosis / M. Bross, M. Hackett, E. Bernitsas. – DOI 10.3390/ijms21124312 // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, No 12. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/12/4312>. – Published: 17 June 2020.
61. Brown, R. H. Amyotrophic lateral sclerosis: Recent insights from genetics and transgenic mice / R. H. Brown // Cell. – 1995. – Vol. 80, No 5. – P. 687-692.
62. Cai, L. Neurofilament light chain as a biological marker for multiple sclerosis: a meta-analysis study / L. Cai, J. Huang // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2018. – Vol. 14. – P. 2241-2254.
63. Cavanagh, J. B. The “dying back” process. A common denominator in many naturally occurring and toxic neuropathies / J. B. Cavanagh // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. – 1979. – Vol. 103, No 13. – P. 659-664.
64. CD8+ T Cell-Mediated Mechanisms Contribute to the Progression of Neurocognitive Impairment in Both Multiple Sclerosis and Alzheimer’s Disease? /

Z. Stojić-Vukanić, S. Hadžibegović, O. Nicole [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2020.566225 // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.566225/full>. – Published: 19 November 2020.

65. Cerebellar pathology and disability worsening in relapsing-remitting multiple sclerosis: A retrospective analysis from the CombiRx trial / M. Petracca, G. Cutter, S. Coccozza [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2022. – Vol. 29, No 2. – P. 515-521.

66. Cerebrospinal fluid biomarkers as a measure of disease activity and treatment efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis / L. Novakova, M. Axelsson, M. Khademi [et al.] // *Journal of Neurochemistry*. – 2017. – Vol. 141, No 2. – P. 296-304.

67. Cerebrospinal fluid biomarkers of inflammation and degeneration as measures of fingolimod efficacy in multiple sclerosis / L. Novakova, M. Axelsson, M. Khademi [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2017. – Vol. 23, No 1. – P. 62-71.

68. Cerebrospinal fluid chitinase 3-like 1 levels are associated with conversion to multiple sclerosis / M. Comabella, M. Fernández, R. Martin [et al.] // *Brain*. – 2010. – Vol. 133, No 4. – P. 1082-1093.

69. Cerebrospinal fluid chitinase-3-like protein 1 level is not an independent predictive factor for the risk of clinical conversion in radiologically isolated syndrome / E. Thouvenot, G. Hinsinger, C. Demattei [et al.] // *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. – 2019. – Vol. 25, No 5. – P. 669-677.

70. Cerebrospinal fluid immunological biomarkers associated with axonal damage in multiple sclerosis / L. M. Villar, C. Picón, L. Costa-Frossard [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2015. – Vol. 22, No 8. – P. 1169-1175.

71. Cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain predict multiple sclerosis development and disability after optic neuritis / S. Modvig, M. Degen, H. Roed [et al.] // *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. – 2015. – Vol. 21, No 14. – P. 1761-1770.

72. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain tracks cognitive impairment in multiple sclerosis / L. Gaetani, N. Salvadori, V. Lisetti [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2019. – Vol. 266, No 9. – P. 2157-2163.
73. Cerebrospinal fluid neurofilament light chains and CXCL13 as predictive factors for clinical course of multiple sclerosis / P. Hradilek, K. Z. Revendova, J. Horakova [et al.] // *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. – 2023. – Vol. 167, No 1. – P. 30-35.
74. Charan, J. How to Calculate Sample Size for Different Study Designs in Medical Research? / J. Charan, T. Biswas // *Indian Journal of Psychological Medicine*. – 2013. – Vol. 35, No 2. – P. 121.
75. Chitinase 3-like proteins as diagnostic and prognostic biomarkers of multiple sclerosis / G. Hinsinger, N. Galéotti, N. Nabholz [et al.] // *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. – 2015. – Vol. 21, No 10. – P. 1251-1261.
76. Chronic White Matter Inflammation and Serum Neurofilament Levels in Multiple Sclerosis / P. Maggi, J. Kuhle, S. Schädelin [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.00000000000012326 // *Neurology*. – 2021. – Vol. 97, No 6. – URL: https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.00000000000012326?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. – Published: 04 June 2021.
77. Chronic white matter lesion activity predicts clinical progression in primary progressive multiple sclerosis / C. Elliott, S. Belachew, J. S. Wolinsky [et al.] // *Brain: A Journal of Neurology*. – 2019. – Vol. 142, No 9. – P. 2787-2799.
78. Ciccarelli, O. Multiple sclerosis in 2018: new therapies and biomarkers / O. Ciccarelli // *The Lancet Neurology*. – 2019. – Vol. 18, No 1. – P. 10-12.
79. Circadian Activity Rhythm in Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis / L. Tonetti, F. Camilli, S. Giovagnoli [et al.]. – DOI 10.3390/jcm8122216 // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8, No 12. – URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/12/2216>. – Published: 15 December 2019.

80. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque / J. M. Frischer, S. D. Weigand, Y. Guo [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2015. – Vol. 78, No 5. – P. 710-721.
81. Clinical Characteristics and Disability Progression of Early- and Late-Onset Multiple Sclerosis Compared to Adult-Onset Multiple Sclerosis / O. Mirmosayyeb, S. Brand, M. Barzegar [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9, No 5. – P. 1326.
82. Clinical, MRI, and CSF markers of disability progression in multiple sclerosis / A. Gajofatto, M. Calabrese, M. D. Benedetti, S. Monaco // *Disease Markers*. – 2013. – Vol. 35, No 6. – P. 687-699.
83. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis / M. P. Amato, E. Portaccio, B. Goretti [et al.]. – DOI 10.1007/s10072-010-0376-4 // *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. – 2010. – Vol. 31, Suppl. 2. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-010-0376-4>. – Published: 17 July 2010.
84. Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients with Very Mild Clinical Disability / S. Migliore, A. Ghazaryan, I. Simonelli [et al.]. – DOI 10.1155/2017/7404289 // *Behavioural Neurology*. – 2017. – Vol. 2017. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/bn/2017/7404289/>. – Published: 15 August 2017.
85. Combination of CSF N-acetylaspartate and neurofilaments in multiple sclerosis / C. E. Teunissen, E. Iacobaeus, M. Khademi [et al.] // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72, No 15. – P. 1322-1329.
86. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa / J. Kuhle, C. Barro, U. Andreasson [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. – 2016. – Vol. 54, No 10. – P. 1655-1661.
87. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study / J. Kuhle, G. Disanto, R. Dobson [et al.] // *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. – 2015. – Vol. 21, No 8. – P. 1013-1024.

88. Correale, J. Mechanisms of Neurodegeneration and Axonal Dysfunction in Progressive Multiple Sclerosis / J. Correale, M. Marrodan, M. C. Ysraelit. – DOI 10.3390/biomedicines7010014 // *Biomedicines*. – 2019. – Vol. 7, No 1. – URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/7/1/14>. – Published: 20 February 2019.

89. Cortical and phase rim lesions on 7 T MRI as markers of multiple sclerosis disease progression / C. A. Treaba, A. Conti, E. C. Klawiter [et al.]. – DOI 10.1093/braincomms/fcab134 // *Brain Communications*. – 2021. – Vol. 3, No 3. – URL: <https://academic.oup.com/braincomms/article/3/3/fcab134/6308940>. – Published: 24 June 2021.

90. Daams, M. Cortical imaging in multiple sclerosis: recent findings and “grand challenges” / M. Daams, J. J. G. Geurts, F. Barkhof // *Current Opinion in Neurology*. – 2013. – Vol. 26, No 4. – P. 345-352.

91. Decreased Cerebrospinal Fluid Antioxidative Capacity Is Related to Disease Severity and Progression in Early Multiple Sclerosis / M. M. Voortman, A. Damulina, L. Pirpamer [et al.]. – DOI 10.3390/biom11091264 // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, No 9. – URL: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/9/1264>. – Published: 25 August 2021.

92. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis / A. Eshaghi, F. Prados, W. J. Brownlee [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2018. – Vol. 83, No 2. – P. 210-222.

93. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis / M. Tintore, À. Rovira, J. Río [et al.] // *Brain: A Journal of Neurology*. – 2015. – Vol. 138, No 7. – P. 1863-1874.

94. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions / F. D. Lublin, S. C. Reingold, J. A. Cohen [et al.] // *Neurology*. – 2014. – Vol. 83, No 3. – P. 278-286.

95. Determination of chitinase 3-like 1 in cerebrospinal fluid in multiple sclerosis and other neurological diseases / P. Kušnierová, D. Zeman, P. Hradílek [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0233519 // *PloS One*. – 2020. – Vol. 15, No 5. – URL:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0233519>. – Published: 21 May 2020.

96. Disability accrual in primary and secondary progressive multiple sclerosis / S. Harding-Forrester, I. Roos, A.-L. Nguyen [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 2023. – Vol. 94, No 9. – P. 707-717.

97. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis / L. K. Fisniku, P. A. Brex, D. R. Altmann [et al.] // *Brain: A Journal of Neurology*. – 2008. – Vol. 131, No 3. – P. 808-817.

98. Disease Activity and Progression in Multiple Sclerosis: New Evidences and Future Perspectives / I. Del Negro, S. Pez, G. L. Gigli, M. Valente. – DOI 10.3390/jcm11226643 // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, No 22. – URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/22/6643>. – Published: 9 November 2022.

99. Elevated sTREM2 and NFL levels in patients with sepsis associated encephalopathy / G. Orhun, F. Esen, V. Yilmaz [et al.] // *The International Journal of Neuroscience*. – 2023. – Vol. 133, No 3. – P. 327-333.

100. Encephalitogenic and Regulatory CD8 T Cells in Multiple Sclerosis and Its Animal Models / T. E. Mockus, A. Munie, J. R. Atkinson, B. M. Segal // *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. – 2021. – Vol. 206, No 1. – P. 3-10.

101. Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T / R. Srinivasan, N. Sailasuta, R. Hurd [et al.] // *Brain: A Journal of Neurology*. – 2005. – Vol. 128, No 5. – P. 1016-1025.

102. Expansion of Neurofilament Medium C Terminus Increases Axonal Diameter Independent of Increases in Conduction Velocity or Myelin Thickness / D. M. Barry, W. Stevenson, B. G. Bober [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 2012. – Vol. 32, No 18. – P. 6209-6219.

103. Extreme Stability of Chitotriosidase in Cerebrospinal Fluid makes it a Suitable Marker for Microglial Activation in Clinical Trials / B. Olsson, C. Malmeström, H. Basun [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2012. – Vol. 32, No 2. – P. 273-276.

104. Fingolimod and CSF neurofilament light chain levels in relapsing-remitting multiple sclerosis / J. Kuhle, G. Disanto, J. Lorscheider [et al.] // *Neurology*. – 2015. – Vol. 84, No 16. – P. 1639-1643.
105. Free serum haemoglobin is associated with brain atrophy in secondary progressive multiple sclerosis / A. Lewin, S. Hamilton, A. Witkover [et al.]. – DOI 10.12688/wellcomeopenres.9967.2 // *Wellcome Open Research*. – 2016. – Vol. 1. – URL: <https://wellcomeopenresearch.org/articles/1-10>. – Published: 23 December 2016.
106. Friese, M. A. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis / M. A. Friese, B. Schattling, L. Fugger // *Nature Reviews. Neurology*. – 2014. – Vol. 10, No 4. – P. 225-238.
107. Geladaris, A. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors in Multiple Sclerosis: Pioneering the Path Towards Treatment of Progression? / A. Geladaris, S. Torke, M. S. Weber // *CNS drugs*. – 2022. – Vol. 36, No 10. – P. 1019-1030.
108. Ghasemi, N. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy / N. Ghasemi, S. Razavi, E. Nikzad // *Cell Journal*. – 2017. – Vol. 19, No 1. – P. 1-10.
109. Giovannoni, G. Peripheral blood neurofilament light chain levels: the neurologist's C-reactive protein? / G. Giovannoni // *Brain*. – 2018. – Vol. 141, No 8. – P. 2235-2237.
110. Glial Activation Markers in CSF and Serum From Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis: Potential of Serum GFAP as Disease Severity Marker? / A. Abdelhak, T. Hottenrott, E. Morenas-Rodríguez [et al.]. – DOI 10.3389/fneur.2019.00280 // *Frontiers in Neurology*. – 2019. – Vol. 10. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2019.00280/full>. – Published: 26 March 2019.
111. Glial fibrillary acidic protein: a potential biomarker for progression in multiple sclerosis / M. Axelsson, C. Malmeström, S. Nilsson [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2011. – Vol. 258, No 5. – P. 882-888.
112. Glycosylation of mammalian neurofilaments. Localization of multiple O-linked N-acetylglucosamine moieties on neurofilament polypeptides L and M /

D. L. Dong, Z. S. Xu, M. R. Chevrier [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. – 1993. – Vol. 268, No 22. – P. 16679-16687.

113. Grant, P. Neurofilament protein synthesis and phosphorylation / P. Grant, H. C. Pant // Journal of Neurocytology. – 2000. – Vol. 29, No 11-12. – P. 843-872.

114. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study / E. Fisher, J. -C. Lee, K. Nakamura, R. A. Rudick // Annals of Neurology. – 2008. – Vol. 64, No 3. – P. 255-265.

115. Guidance for use of neurofilament light chain as a cerebrospinal fluid and blood biomarker in multiple sclerosis management / M. S. Freedman, S. Gnanapavan, R. A. Booth [et al.]. – DOI 10.1016/j.ebiom.2024.104970// eBioMedicine. – 2024. – Vol. 101. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10875256/>. – Published: 30 March 2024.

116. Hartung, H. P. Pathogenesis of immune-mediated demyelination in the CNS / H. P. Hartung, P. Rieckmann // Advances in Research on Neurodegeneration. Vol. 5 / eds P. Riederer, D. B. Calne, R. Horowski [et al.]. – Vienna : Springer, 1997. – ISBN 978-3-211-82898-4. – P. 173-181. – (Journal of Neural Transmission. Supplementa ; Vol. 50).

117. High or increasing serum NfL is predictive of impending multiple sclerosis relapses / S. Thebault, M. Reaume, R. A. Marrie [et al.]. – DOI 10.1016/j.msard.2022.103535 // Multiple Sclerosis and Related Disorders. – 2022. – Vol. 59. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034822000505?via%3Dihub>. – Published: 19 January 2022.

118. High serum neurofilament light chain levels correlate with brain atrophy and physical disability in multiple sclerosis / A. Buchmann, L. Pirpamer, D. Pinter [et al.] // European Journal of Neurology. – 2023. – Vol. 30, No 5. – P. 1389-1399.

119. Hirahara, K. CD4⁺ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm / K. Hirahara, T. Nakayama // International Immunology. – 2016. – Vol. 28, No 4. – P. 163-171.

120. Hoffmann, O. Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in central nervous system inflammation / O. Hoffmann, F. Zipp, J. R. Weber // *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*. – 2009. – Vol. 87, No 8. – P. 753-763.
121. Hohlfeld, R. B- and T-cell responses in multiple sclerosis: novel approaches offer new insights / R. Hohlfeld, E. Meinl, K. Dornmair // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2008. – Vol. 274, No 1-2. – P. 5-8.
122. Holmgren, A. Neurofilament phosphorylation and their proline-directed kinases in health and disease / A. Holmgren, D. Bouhy, V. Timmerman // *Journal of the peripheral nervous system: JPNS*. – 2012. – Vol. 17, No 4. – P. 365-376.
123. Host and Microbial Tryptophan Metabolic Profiling in Multiple Sclerosis / L. Gaetani, F. Boscaro, G. Pieraccini [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2020.00157 // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.00157/full>. – Published: 18 February 2020.
124. Humoral autoimmunity in multiple sclerosis / E. Meinl, T. Derfuss, M. Krumbholz [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2011. – Vol. 306, No 1-2. – P. 180-182.
125. Immunosuppressive therapy reduces axonal damage in progressive multiple sclerosis / M. Axelsson, C. Malmeström, M. Gunnarsson [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2014. – Vol. 20, No 1. – P. 43-50.
126. In vivo monitoring of neuronal loss in traumatic brain injury: a microdialysis study / A. Petzold, M. M. Tisdall, A. R. Girbes [et al.] // *Brain*. – 2011. – Vol. 134, No 2. – P. 464-483.
127. Increased cerebrospinal fluid chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain in pediatric acquired demyelinating syndromes / M. S. Boesen, P. E. H. Jensen, M. Magyari [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2018. – Vol. 24. – P. 175-183.
128. Increased diffusivity in acute multiple sclerosis lesions predicts risk of black hole / R. T. Naismith, J. Xu, N. T. Tutlam [et al.] // *Neurology*. – 2010. – Vol. 74, No 21. – P. 1694-1701.

129. Increased Neurofilament Light Chain Blood Levels in Neurodegenerative Neurological Diseases / J. Gaiottino, N. Norgren, R. Dobson [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0075091 // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, No 9. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0075091>. – Published: 20 September 2013.

130. Inflammatory Cortical Demyelination in Early Multiple Sclerosis / C. F. Lucchinetti, B. F. G. Popescu, R. F. Bunyan [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 365, No 23. – P. 2188-2197.

131. Innate Immune Cell-Related Pathology in the Thalamus Signals a Risk for Disability Progression in Multiple Sclerosis / O. Misin, M. Matilainen, M. Nylund [et al.]. – DOI 10.1212/NXI.0000000000001182 // Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation. – 2022. – Vol. 9, No 4. – URL: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/NXI.0000000000001182>. – Published: 17 May 2022.

132. Integrated Lipidomics and Metabolomics Analysis of Tears in Multiple Sclerosis: An Insight into Diagnostic Potential of Lacrimal Fluid / I. Cicalini, C. Rossi, D. Pieragostino [et al.]. – DOI 10.3390/ijms20061265 // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20, No 6. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/6/1265>. – Published: 13 March 2019.

133. Intrinsic damage to the major white matter tracts in patients with different clinical phenotypes of multiple sclerosis: a voxelwise diffusion-tensor MR study / P. Preziosa, M. A. Rocca, S. Mesaros [et al.] // Radiology. – 2011. – Vol. 260, No 2. – P. 541-550.

134. Kaskow, B. J. Effector T Cells in Multiple Sclerosis / B. J. Kaskow, C. Baecher-Allan. – DOI 10.1101/cshperspect.a029025 // Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. – 2018. – Vol. 8, No 4. – URL: <https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/8/4/a029025>. – Published: 22 January 2018.

135. Khalil, M. CSF neurofilament light: A universal risk biomarker in multiple sclerosis? / M. Khalil, J. Salzer // Neurology. – 2016. – Vol. 87, No 11. – P. 1068-1069.

136. Kira, J.-I. Anti-neurofascin autoantibody and demyelination / J.-I. Kira, R. Yamasaki, H. Ogata. – DOI 10.1016/j.neuint.2018.12.011 // *Neurochemistry International*. – 2019. – Vol. 130. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197018618304339?via%3Dihub>. – Published: 22 December 2018.

137. Koike, H. Macrophages and Autoantibodies in Demyelinating Diseases / H. Koike, M. Katsuno. – DOI 10.3390/cells10040844 // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, No 4. – URL: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/4/844>. – Published: 08 April 2021.

138. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time / T. Kuhlmann, G. Lingfeld, A. Bitsch [et al.] // *Brain*. – 2002. – Vol. 125, No 10. – P. 2202-2212.

139. Kurnellas, M. P. Mechanisms of neuronal damage in multiple sclerosis and its animal models: role of calcium pumps and exchangers / M. P. Kurnellas, K. C. Donahue, S. Elkabes // *Biochemical Society Transactions*. – 2007. – Vol. 35, No 5. – P. 923-926.

140. Kynurenine pathway metabolomics predicts and provides mechanistic insight into multiple sclerosis progression / C. K. Lim, A. Bilgin, D. B. Lovejoy [et al.]. – DOI 10.1038/srep41473 // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – URL: <https://www.nature.com/articles/srep41473>. – Published: 03 February 2017.

141. Landrith, T. A. Characteristics and critical function of CD8⁺ T cells in the *Toxoplasma*-infected brain / T. A. Landrith, T. H. Harris, E. H. Wilson // *Seminars in Immunopathology*. – 2015. – Vol. 37, No 3. – P. 261-270.

142. Lassmann, H. Multiple sclerosis: experimental models and reality / H. Lassmann, M. Bradl // *Acta Neuropathologica*. – 2017. – Vol. 133, No 2. – P. 223-244.

143. Lassmann, H. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis / H. Lassmann, J. van Horssen, D. Mahad // *Nature Reviews. Neurology*. – 2012. – Vol. 8, No 11. – P. 647-656.

144. Lassmann, H. Multiple Sclerosis Pathology / H. Lassmann. – DOI 10.1101/cshperspect.a028936 // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. – 2018. –

Vol. 8, No 3. – URL: <https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/8/3/a028936.full>.
– Published: 22 January 2018.

145. Lee, J. Y. Axonal degeneration in multiple sclerosis: defining therapeutic targets by identifying the causes of pathology / J. Y. Lee, M. Biemond, S. Petratos // *Neurodegenerative Disease Management*. – 2015. – Vol. 5, No 6. – P. 527-548.

146. Localization of grey matter atrophy in early RRMS / B. Audoin, G. R. Davies, L. Finisku [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2006. – Vol. 253. – No 11. – P. 1495-1501.

147. Loeb, J. A. Neuroprotection and repair by neurotrophic and gliotrophic factors in multiple sclerosis / J. A. Loeb // *Neurology*. – 2007. – Vol. 68, No 22, Suppl. 3. – P. 38-54.

148. Longitudinal MR spectroscopy of neurodegeneration in multiple sclerosis with diffusion of the intra-axonal constituent N-acetylaspartate / E. T. Wood, E. Ercan, P. Sati [et al.] // *NeuroImage: Clinical*. – 2017. – Vol. 15. – P. 780-788.

149. Long-term evolution of multiple sclerosis iron rim lesions in 7 T MRI / A. Dal-Bianco, G. Grabner, C. Kronnerwetter [et al.] // *Brain: A Journal of Neurology*. – 2021. – Vol. 144, No 3. – P. 833-847.

150. Long-term prognostic value of longitudinal measurements of blood neurofilament levels / D. A. Häring, H. Kropshofer, L. Kappos [et al.]. – DOI 10.1212/NXI.0000000000000856 // *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2020. – Vol. 7, No 5. – URL: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/NXI.0000000000000856>. – Published: 03 September 2020.

151. Lublin, F. D. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis / F. D. Lublin, S. C. Reingold // *Neurology*. – 1996. – Vol. 46, No 4. – P. 907-911.

152. Matrix metalloproteinase-2 and -9 as promising benefactors in development, plasticity and repair of the nervous system / M. Verslegers, K. Lemmens, I. Van Hove, L. Moons // *Progress in Neurobiology*. – 2013. – Vol. 105. – P. 60-78.

153. Measuring myelin repair and axonal loss with diffusion tensor imaging / R. J. Fox, T. Cronin, J. Lin [et al.] // *AJNR. American journal of neuroradiology*. – 2011. – Vol. 32, No 1. – P. 85-91.

154. Metabolic alterations in multiple sclerosis and the impact of vitamin D supplementation / P. Bhargava, K. C. Fitzgerald, P. A. Calabresi, E. M. Mowry. – DOI 10.1172/jci.insight.95302 // *JCI insight*. – 2017. – Vol. 2, No 19. – URL: <https://insight.jci.org/articles/view/95302>. – Published: 05 October 2017.

155. Mirowska-Guzel, D. The role of neurotrophic factors in the pathology and treatment of multiple sclerosis / D. Mirowska-Guzel // *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. – 2009. – Vol. 31, No 1. – P. 32-38.

156. Mirshafiey, A. Autoantigens and autoantibodies in multiple sclerosis / A. Mirshafiey, M. Kianiaslani // *Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology*. – 2013. – Vol. 12, No 4. – P. 292-303.

157. Modelling disease progression in relapsing-remitting onset multiple sclerosis using multilevel models applied to longitudinal data from two natural history cohorts and one treated cohort : report / K. Tilling, M. Lawton, N. Robertson [et al.] // *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. – 2016. – Vol. 20, No 81. – P. 1-48.

158. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein / L. Novakova, H. Zetterberg, P. Sundström [et al.] // *Neurology*. – 2017. – Vol. 89, No 22. – P. 2230-2237.

159. Monoclonal Antibodies Selective for Low Molecular Weight Neurofilaments / N. Norgren, J.-E. Karlsson, L. Rosengren, T. Stigbrand // *Hybridoma and Hybridomics*. – 2002. – Vol. 21, No 1. – P. 53-59.

160. Multicenter evaluation of neurofilaments in early symptom onset amyotrophic lateral sclerosis / E. Feneberg, P. Oeckl, P. Steinacker [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.00000000000004761 // *Neurology*. – 2018. – Vol. 90, No 1. – URL: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.00000000000004761>. – Published: 06 December 2017.

161. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated

lesions / B. Kornek, M. K. Storch, R. Weissert [et al.] // The American Journal of Pathology. – 2000. – Vol. 157, No 1. – P. 267-276.

162. Multiple sclerosis by phenotype in Germany / J. Engelhard, D. M. Oleske, S. Schmitting [et al.]. – DOI 10.1016/j.msard.2021.103326 // Multiple Sclerosis and Related Disorders. – 2022. – Vol. 57. – URL: [https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348\(21\)00593-9/fulltext](https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(21)00593-9/fulltext). – Published: 10 October 2021.

163. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework / T. Kuhlmann, M. Moccia, T. Coetzee [et al.] // The Lancet. Neurology. – 2023. – Vol. 22, No 1. – P. 78-88.

164. Multiple sclerosis risk factors contribute to onset heterogeneity / F. B. S. Briggs, J. C. Yu, M. F. Davis [et al.] // Multiple Sclerosis and Related Disorders. – 2019. – Vol. 28. – P. 11-16.

165. N-Acetylaspartate and neurofilaments as biomarkers of axonal damage in patients with progressive forms of multiple sclerosis / A. Trentini, M. Comabella, M. Tintoré [et al.] // Journal of Neurology. – 2014. – Vol. 261, No 12. – P. 2338-2343.

166. Natalizumab in progressive MS: Results of an open-label, phase 2A, proof-of-concept trial / J. Romme Christensen, R. Ratzer, L. Bornsen [et al.] // Neurology. – 2014. – Vol. 82, No 17. – P. 1499-1507.

167. Nave, K.-A. Axon-glial signaling and the glial support of axon function / K. -A. Nave, B. D. Trapp // Annual Review of Neuroscience. – 2008. – Vol. 31. – P. 535-561.

168. Neurofilament as Neuronal Injury Blood Marker in Preeclampsia / K. S. Evers, A. Atkinson, C. Barro [et al.] // Hypertension (Dallas, Tex.: 1979). – 2018. – Vol. 71, No 6. – P. 1178-1184.

169. Neurofilament ELISA validation / A. Petzold, A. Altintas, L. Andreoni [et al.] // Journal of Immunological Methods. – 2010. – Vol. 352, No 1-2. – P. 23-31.

170. Neurofilament heavy chain in CSF correlates with relapses and disability in multiple sclerosis / J. Kuhle, D. Leppert, A. Petzold [et al.] // Neurology. – 2011. – Vol. 76, No 14. – P. 1206-1213.

171. Neurofilament light chain: a biomarker for genetic frontotemporal dementia / L. H. Meeter, E. G. Dopfer, L. C. Jiskoot [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2016. – Vol. 3, No 8. – P. 623-636.

172. Neurofilament light chain: A prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis / C.-H. Lu, C. Macdonald-Wallis, E. Gray [et al.] // *Neurology*. – 2015. – Vol. 84, No 22. – P. 2247-2257.

173. Neurofilament Light Chain as a Biomarker in Multiple Sclerosis / K. N. Varhaug, Ø. Torkildsen, K.-M. Myhr, C. A. Vedeler. – DOI 10.3389/fneur.2019.00338 // *Frontiers in Neurology*. – 2019. – Vol. 10. – URL: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2019.00338/full>. – Published: 05 April 2019.

174. Neurofilament light chain as biomarker in idiopathic intracranial hypertension / D. Beier, J. J. Korsbæk, J. S. Madsen [et al.] // *Cephalalgia: An International Journal of Headache*. – 2020. – Vol. 40, No 12. – P. 1346-1354.

175. Neurofilament light chain in cerebrospinal fluid and prediction of disease activity in clinically isolated syndrome and relapsing-remitting multiple sclerosis / I. Håkansson, A. Tisell, P. Cassel [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2017. – Vol. 24, No 5. – P. 703-712.

176. Neurofilament Light Chain Levels in Anti-NMDAR Encephalitis and Primary Psychiatric Psychosis / M. Guasp, L. Martín-Aguilar, L. Sabater [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000200021 // *Neurology*. – 2022. – Vol. 98, No 14. – URL: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000200021>. – Published: 10 February 2022.

177. Neurofilament light chain predicts disease activity in relapsing-remitting MS / K. N. Varhaug, C. Barro, K. Bjørnevik [et al.]. – DOI 10.1212/NXI.0000000000000422 // *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. – 2018. – Vol. 5, No 1. – URL: <http://nn.neurology.org/lookup/doi/10.1212/NXI.0000000000000422>. – Published: 29 November 2017.

178. Neurofilament light protein and glial fibrillary acidic protein as biological markers in MS / C. Malmestrom, S. Haghighi, L. Rosengren [et al.] // *Neurology*. – 2003. – Vol. 61, No 12. – P. 1720-1725.

179. Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: a potential marker of activity in multiple sclerosis / J. N. Lycke, J.-E. Karlsson, O. Andersen, L. E. Rosengren // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1998. – Vol. 64, No 3. – P. 402-404.

180. Neurofilament proteins as a potential biomarker in chemotherapy-induced polyneuropathy / P. Huehnchen, C. Schinke, N. Bangemann [et al.]. – DOI 10.1172/jci.insight.154395 // *JCI insight*. – 2022. – Vol. 7, No 6. – URL: <https://insight.jci.org/articles/view/154395>. – Published: 08 February 2022.

181. Neurofilaments and Neurofilament Proteins in Health and Disease / A. Yuan, M. V. Rao, Veeranna, R. A. Nixon. – DOI 10.1101/cshperspect.a018309 // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2017. – Vol. 9, No 4. – URL: <https://cshperspectives.cshlp.org/content/9/4/a018309>. – Published: 03 April 2017.

182. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders / M. Khalil, C. E. Teunissen, M. Otto [et al.] // *Nature Reviews Neurology*. – 2018. – Vol. 14, No 10. – P. 577-589.

183. Neurofilaments Consist of Distinct Populations That Can Be Distinguished by C-Terminal Phosphorylation, Bundling, and Axonal Transport Rate in Growing Axonal Neurites / J. T. Yabe, T. Chylinski, F.-S. Wang [et al.] // *The Journal of Neuroscience*. – 2001. – Vol. 21, No 7. – P. 2195-2205.

184. Neurotrophic factors and their effects in the treatment of multiple sclerosis / S. Razavi, G. Nazem, M. Mardani [et al.]. – DOI 10.4103/2277-9175.151570 // *Advanced Biomedical Research*. – 2015. – Vol. 4, No 1 – URL: https://journals.lww.com/adbm/fulltext/2015/04000/neurotrophic_factors_and_their_effects_in_the.53.aspx. – Published: 17 February 2015.

185. NfL (Neurofilament Light Chain) Levels as a Predictive Marker for Long-Term Outcome After Ischemic Stroke / T. Uphaus, S. Bittner, S. Gröschel [et al.] // *Stroke*. – 2019. – Vol. 50, No 11. – P. 3077-3084.

186. Norgren, N. Elevated neurofilament levels in neurological diseases / N. Norgren, L. Rosengren, T. Stigbrand // *Brain Research*. – 2003. – Vol. 987, No 1. – P. 25-31.
187. Olfactory alterations in patients with multiple sclerosis / S. S. Jordy, A. Starzewski, F. A. B. Macedo [et al.] // *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*. – 2016. – Vol. 74, No 9. – P. 697-700.
188. Ontaneda, D. Imaging as an Outcome Measure in Multiple Sclerosis / D. Ontaneda, R. J. Fox // *Neurotherapeutics*. – 2017. – Vol. 14, No 1. – P. 24-34.
189. Paraneoplastic neuronal intermediate filament autoimmunity / E. Basal, N. Zalewski, T. J. Kryzer [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000006435 // *Neurology*. – 2018. – Vol. 91, No 18. – URL: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000006435>. – Published: 03 October 2018.
190. Patogeneza przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Część I. podłoże komórkowe = Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Cellular mechanisms (part I) / R. M. Mróz, P. Szulakowski, W. Pierzchała [et al.] // *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. – 2006. – Vol. 59, No 1-2. – P. 92-96.
191. Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Neurodegenerative Diseases Have Increased Levels of Neurofilament Protein in CSF / L. E. Rosengren, J. -E. Karlsson, J.-O. Karlsson [et al.] // *Journal of Neurochemistry*. – 1996. – Vol. 67, No 5. – P. 2013-2018.
192. Petzold, A. Neurofilament phosphoforms: Surrogate markers for axonal injury, degeneration and loss / A. Petzold // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2005. – Vol. 233, No 1-2. – P. 183-198.
193. Plasma Concentration of the Neurofilament Light Protein (NFL) is a Biomarker of CNS Injury in HIV Infection: A Cross-Sectional Study / M. Gisslén, R. W. Price, U. Andreasson [et al.] // *EBioMedicine*. – 2016. – Vol. 3. – P. 135-140.
194. Plasma Neurofilament Light for Prediction of Disease Progression in Familial Frontotemporal Lobar Degeneration / J. C. Rojas, P. Wang, A. M. Staffaroni [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000011848 // *Neurology*. – 2021. – Vol. 96, No 18. –

URL: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000011848>. – Published: 07 April 2021.

195. Plasma NfL and GFAP as biomarkers of spinal cord degeneration in adrenoleukodystrophy / W. J. C. van Ballegoij, S. I. W. van de Stadt, I. C. Huffnagel [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2020. – Vol. 7, No 11. – P. 2127-2136.

196. Plasma proteome in multiple sclerosis disease progression / A. Malekzadeh, C. Leurs, W. van Wieringen [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2019. – Vol. 6, No 9. – P. 1582-1594.

197. Popescu, B. F. G. Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis / B. F. G. Popescu, C. F. Lucchinetti. – DOI 10.1186/1471-2377-12-11 // *BMC neurology*. – 2012. – Vol. 12. – URL: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-12-11>. – Published: 07 March 2012.

198. Predicting disability progression and cognitive worsening in multiple sclerosis using patterns of grey matter volumes / E. Colato, J. Stutters, C. Tur [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 2021. – Vol. 92, No 9. – P. 995-1006.

199. Predicting secondary progression in relapsing–remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis / R. Bergamaschi, C. Berzuini, A. Romani, V. Cosi // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2001. – Vol. 189, No 1-2. – P. 13-21.

200. Predictive value of individual serum neurofilament light chain levels in short-term disease activity in relapsing multiple sclerosis / L. Solís-Tarazona, J. Cabello-Murgui, S. Reddam [et al.]. – DOI 10.3389/fneur.2024.1354431 // *Frontiers in neurology*. – 2024. – Vol. 15. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2024.1354431/full>. – Published: 14 February 2024.

201. Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis / A. Eshaghi, R. V. Marinescu, A. L. Young [et al.] // *Brain: A Journal of Neurology*. – 2018. – Vol. 141, No 6. – P. 1665-1677.

202. Quantitation of neurofilament light chain protein in serum and cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis using the MSD R-PLEX NfL assay / A. Ulnndreaj, D. Sohaei, S. Thebault [et al.] // *Diagnosis* (Berlin, Germany). – 2023. – Vol. 10, No 3. – P. 275-280.

203. Ransohoff, R. M. Multiple sclerosis: role of meningeal lymphoid aggregates in progression independent of relapse activity / R. M. Ransohoff // *Trends in Immunology*. – 2023. – Vol. 44, No 4. – P. 266-275.

204. Reduced inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis after therapy switch to rituximab / P. de Flon, M. Gunnarsson, K. Laurell [et al.] // *Neurology*. – 2016. – Vol. 87, No 2. – P. 141-147.

205. RIPK1 activation mediates neuroinflammation and disease progression in multiple sclerosis / M. Zelic, F. Pontarelli, L. Woodworth [et al.]. – DOI 10.1016/j.celrep.2021.109112 // *Cell Reports*. – 2021. – Vol. 35, No 6. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124721004460?via%3Dihub>. – Published: 11 May 2021.

206. Risk of secondary progressive multiple sclerosis: A longitudinal study / A. Fambiatos, V. Jokubaitis, D. Horakova [et al.] // *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). – 2020. – Vol. 26, No 1. – P. 79-90.

207. Rocca, M. A. The Role of T1-Weighted Derived Measures of Neurodegeneration for Assessing Disability Progression in Multiple Sclerosis / M. A. Rocca, G. Comi, M. Filippi. – DOI 10.3389/fneur.2017.00433 // *Frontiers in Neurology*. – 2017. – Vol. 8. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2017.00433/full>. – Published: 04 September 2017.

208. Role of B Cells in Multiple Sclerosis and Related Disorders / G. Comi, A. Bar-Or, H. Lassmann [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2021. – Vol. 89, No 1. – P. 13-23.

209. Satchidanandam, V. Role of CD8⁺ T cells in immunity against flaviviruses / V. Satchidanandam // *Critical Reviews in Immunology*. – 2021. – Vol. 41, No 3. – P. 1-14.

210. Searching for neurodegeneration in multiple sclerosis at clinical onset: Diagnostic value of biomarkers / L. Novakova, M. Axelsson, C. Malmeström [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0194828 // PloS One. – 2018. – Vol. 13, No 4. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0194828>. – Published: 03 April 2018.

211. Serum and cerebrospinal neurofilament light chain levels in patients with acquired peripheral neuropathies / S. Mariotto, A. Farinazzo, R. Magliozzi [et al.] // Journal of the Peripheral Nervous System. – 2018. – Vol. 23, No 3. – P. 174-177.

212. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study / J. J. Bazarian, P. Biberthaler, R. D. Welch [et al.] // The Lancet. Neurology. – 2018. – Vol. 17, No 9. – P. 782-789.

213. Serum GFAP as a biomarker for disease severity in multiple sclerosis / A. Abdelhak, A. Huss, J. Kassubek [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-018-33158-8 // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8, No 1. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-33158-8>. – Published: 04 October 2018.

214. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein Compared With Neurofilament Light Chain as a Biomarker for Disease Progression in Multiple Sclerosis / S. Meier, E. A. J. Willemse, S. Schaedelin [et al.] // JAMA neurology. – 2023. – Vol. 80, No 3. – P. 287-297.

215. Serum glial fibrillary acidic protein correlates with multiple sclerosis disease severity / H. Högel, E. Rissanen, C. Barro [et al.] // Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). – 2020. – Vol. 26, No 2. – P. 210-219.

216. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis / C. Barro, P. Benkert, G. Disanto [et al.] // Brain. – 2018. – Vol. 141, No 8. – P. 2382-2391.

217. Serum Neurofilament Identifies Patients With Multiple Sclerosis With Severe Focal Axonal Damage in a 6-Year Longitudinal Cohort / F. Steffen, T. Uphaus, N. Ripfel [et al.]. – DOI 10.1212/NXI.0000000000200055 // Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation. – 2023. – Vol. 10, No 1. – URL:

<https://www.neurology.org/doi/10.1212/NXI.0000000000200055>. – Published: 21 November 2022.

218. Serum neurofilament is associated with progression of brain atrophy and disability in early MS / J. Kuhle, B. Nourbakhsh, D. Grant [et al.] // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88, No 9. – P. 826-831.

219. Serum neurofilament light: A biomarker of neuroaxonal injury after ischemic stroke / S. Tiedt, M. Duering, C. Barro [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000006282 // *Neurology*. – 2018. – Vol. 91, No 14. – URL: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000006282>. – Published: 14 September 2018.

220. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis: Serum NfL as a Biomarker in MS / G. Disanto, C. Barro, P. Benkert [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2017. – Vol. 81, No 6. – P. 857-870.

221. Serum neurofilament light and MRI predictors of cognitive decline in patients with secondary progressive multiple sclerosis: Analysis from the MS-STAT randomised controlled trial / T. Williams, C. Tur, A. Eshaghi [et al.] // *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). – 2022. – Vol. 28, No 12. – P. 1913-1926.

222. Serum Neurofilament Light and Multiple Sclerosis Progression Independent of Acute Inflammation / A. R. Gafson, X. Jiang, C. Shen [et al.]. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2021.47588 // *JAMA network open*. – 2022. – Vol. 5, No 2. – URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2788845>. – Published: 08 February 2022.

223. Serum neurofilament light chain as a severity marker for spinocerebellar ataxia / H.-R. Shin, J. Moon, W.-J. Lee [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-021-92855-z // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, No 1. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-92855-z>. – Published: 29 June 2021.

224. Serum Neurofilament Light Chain as Biomarker for Cladribine-Treated Multiple Sclerosis Patients in a Real-World Setting / M. Seiberl, J. Feige, P. Hilpold [et al.]. – DOI 10.3390/ijms24044067 // *International Journal of Molecular Sciences*. – Vol.

24, No 4. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9961994/>. – Published: 17 February 2023.

225. Serum neurofilament light chain in early relapsing remitting MS is increased and correlates with CSF levels and with MRI measures of disease severity / J. Kuhle, C. Barro, G. Disanto [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2016. – Vol. 22, No 12. – P. 1550-1559.

226. Serum Neurofilament Light Chain in Patients With Atrial Fibrillation / K. Sjölin, J. Aulin, L. Wallentin [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.122.025910 // *Journal of the American Heart Association*. – 2022. – Vol. 11, No 14. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.122.025910>. – Published: 15 July 2022.

227. Serum neurofilament light chain levels are increased in patients with a clinically isolated syndrome / G. Disanto, R. Adiutori, R. Dobson [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2016. – Vol. 87, No 2. – P. 126-129.

228. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis / University of California, San Francisco MS-EPIC Team ; B. A. C. Cree, J. A. Hollenbach, R. Bove [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2019. – Vol. 85, No 5. – P. 653-666.

229. Singh, V. Proteomic Approaches to Decipher Mechanisms Underlying Pathogenesis in Multiple Sclerosis Patients / V. Singh, A. Tripathi, R. Dutta. – DOI 10.1002/pmic.201800335 // *Proteomics*. – 2019. – Vol. 19, No 16. – URL: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pmic.201800335>. – Published: 23 May 2019.

230. Single-molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations / D. M. Rissin, C. W. Kan, T. G. Campbell [et al.] // *Nature Biotechnology*. – 2010. – Vol. 28, No 6. – P. 595-599.

231. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging / A. Dal-Bianco, G. Grabner, C. Kronnerwetter [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2017. – Vol. 133, No 1. – P. 25-42.

232. Slowly Expanding Lesions Predict 9-Year Multiple Sclerosis Disease Progression / P. Preziosa, E. Pagani, A. Meani [et al.]. – DOI 10.1212/NXI.0000000000001139 // *Neurology(R) Neuroimmunology &*

Neuroinflammation. – 2022. – Vol. 9, No 2. – URL: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/NXI.0000000000001139>. – Published: 01 February 2022.

233. Slowly expanding/evolving lesions as a magnetic resonance imaging marker of chronic active multiple sclerosis lesions / C. Elliott, J. S. Wolinsky, S. L. Hauser [et al.] // Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). – 2019. – Vol. 25, No 14. – P. 1915-1925.

234. Specific myeloid signatures in peripheral blood differentiate active and rare clinical phenotypes of multiple sclerosis / A. G. Vakraou, N. Paschalidis, E. Pavlos [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2023.1071623 // Frontiers in Immunology. – 2023. – Vol. 14. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1071623/full>. – Published: 25 January 2023.

235. Spinal Cord Atrophy Predicts Progressive Disease in Relapsing Multiple Sclerosis / A. Bischof, N. Papinutto, A. Keshavan [et al.] // Annals of Neurology. – 2022. – Vol. 91, No 2. – P. 268-281.

236. Spinal Fluid Myeloid Microvesicles Predict Disease Course in Multiple Sclerosis / S. Gelibter, M. Pisa, T. Croese [et al.] // Annals of Neurology. – 2021. – Vol. 90, No 2. – P. 253-265.

237. Stojanovic, I. R. The role of glutamate and its receptors in multiple sclerosis / I. R. Stojanovic, M. Kostic, S. Ljubisavljevic // Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996). – 2014. – Vol. 121, No 8. – P. 945-955.

238. Structural cortical network reorganization associated with early conversion to multiple sclerosis / C. Tur, A. Eshaghi, D. R. Altmann [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-018-29017-1 // Scientific reports. – 2018. – Vol. 8, No 1. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-29017-1>. – Published: 16 July 2018.

239. Structural network disruption markers explain disability in multiple sclerosis / T. Charalambous, C. Tur, F. Prados [et al.] // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. – 2019. – Vol. 90, No 2. – P. 219-226.

240. Systematic literature review and meta-analysis of the prevalence of secondary progressive multiple sclerosis in the USA, Europe, Canada, Australia, and Brazil / V. Vasanthaprasad, V. Khurana, S. Vadapalle [et al.]. – DOI 10.1186/s12883-022-02820-0 // BMC Neurology. – 2022. – Vol. 22, No 1. – URL: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-022-02820-0>. – Published: 17 August 2022.

241. Teunissen, C. E. Neurofilaments as biomarkers in multiple sclerosis / C. E. Teunissen, M. Khalil // Multiple Sclerosis Journal. – 2012. – Vol. 18, No 5. – P. 552-556.

242. Thalamic damage and long-term progression of disability in multiple sclerosis / M. A. Rocca, S. Mesaros, E. Pagani [et al.] // Radiology. – 2010. – Vol. 257, No 2. – P. 463-469.

243. The Canadian prospective cohort study to understand progression in multiple sclerosis (CanProCo): rationale, aims, and study design / J. Oh, N. Arbour, F. Giuliani [et al.]. – DOI 10.1186/s12883-021-02447-7 // BMC neurology. – 2021. – Vol. 21, No 1. – URL: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-021-02447-7>. – Published: 27 October 2021.

244. The Epidemiology, Treatment Patterns and Economic Burden of Different Phenotypes of Multiple Sclerosis in Italy: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Secondary Progressive Multiple Sclerosis / V. Perrone, C. Veronesi, E. Giacomini [et al.] // Clinical Epidemiology. – 2022. – Vol. 14. – P. 1327-1337.

245. The neurofilament middle molecular mass subunit carboxyl-terminal tail domains is essential for the radial growth and cytoskeletal architecture of axons but not for regulating neurofilament transport rate / M. V. Rao, J. Campbell, A. Yuan [et al.] // Journal of Cell Biology. – 2003. – Vol. 163, No 5. – P. 1021-1031.

246. The neuroinflammatory biomarker YKL-40 for neurodegenerative diseases: advances in development / F. Baldacci, S. Lista, G. Palermo [et al.] // Expert Review of Proteomics. – 2019. – Vol. 16, No 7. – P. 593-600.

247. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains / J. M. Frischer, S. Bramow, A. Dal-Bianco [et al.] // *Brain: A Journal of Neurology*. – 2009. – Vol. 132, No 5. – P. 1175-1189.

248. The role of glial cells in multiple sclerosis disease progression / L. M. Healy, J. A. Stratton, T. Kuhlmann, J. Antel // *Nature Reviews. Neurology*. – 2022. – Vol. 18, No 4. – P. 237-248.

249. The role of monocyte chemoattractant protein MCP1/CCL2 in neuroinflammatory diseases / G. Conductier, N. Blondeau, A. Guyon [et al.] // *Journal of Neuroimmunology*. – 2010. – Vol. 224, No 1-2. – P. 93-100.

250. The significance of matrix metalloproteinases in the immunopathogenesis and treatment of multiple sclerosis / A. Mirshafiey, B. Asghari, G. Ghalamfarsa [et al.]. – DOI 10.12816/0003332 // *Sultan Qaboos University Medical Journal*. – 2014. – Vol. 14, No 1. – URL: <https://journals.squ.edu.om/index.php/squmj/article/view/1880>. – Published: 27 January 2014.

251. Thouvenot, E. Multiple sclerosis biomarkers: Helping the diagnosis? / E. Thouvenot // *Revue Neurologique*. – 2018. – Vol. 174, No 6. – P. 364-371.

252. Tiftikçioğlu, B. İ. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): Scoring Instructions / B. İ. Tiftikçioğlu. – DOI 10.29399/npa.23330 // *Noro Psikiyatri Arsivi*. – 2018. – Vol. 55, Suppl. 1. – URL: https://www.noropsikiyatriarsivi.com/en_makaleOzet?id=1043. – Published: 14 September 2018.

253. Tüzün, E. Immunopathological Factors Associated with Disability in Multiple Sclerosis / E. Tüzün. – DOI 10.29399/npa.23303 // *Noro Psikiyatri Arsivi*. – 2018. – Vol. 55, Suppl. 1. – URL: https://www.noropsikiyatriarsivi.com/en_makaleOzet?id=1039. – Published: 14 September 2018.

254. Van Schependom, J. Targeting Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis-The Road toward an Imaging-based Biomarker / J. Van Schependom, G. Nagels. – DOI 10.3389/fnins.2017.00380 // *Frontiers in Neuroscience*. – 2017. – Vol. 11. – URL:

<https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2017.00380/full>. – Published: 30 June 2017.

255. Vassall, K. A. MyelStones: the executive roles of myelin basic protein in myelin assembly and destabilization in multiple sclerosis / K. A. Vassall, V. V. Bamm, G. Harauz // *The Biochemical Journal*. – 2015. – Vol. 472, No 1. – P. 17-32.

256. Voet, S. Microglia in Central Nervous System Inflammation and Multiple Sclerosis Pathology / S. Voet, M. Prinz, G. van Loo // *Trends in Molecular Medicine*. – 2019. – Vol. 25, No 2. – P. 112-123.

257. Wang, C. T. Imaging the multiple sclerosis lesion: insights into pathogenesis, progression and repair / C. T. Wang, M. Barnett, Y. Barnett // *Current Opinion in Neurology*. – 2019. – Vol. 32, No 3. – P. 338-345.

258. Wikipedia contributors. Youden's J statistic / Wikipedia contributors. // *Wikipedia, The Free Encyclopedia* – 2024. – URL: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Youden%27s_J_statistic&oldid=1214507825 (accessed: 21.03.2023).

259. Ziaee, S. M. Emerging role of neuregulin-1beta1 in pathogenesis and progression of multiple sclerosis / S. M. Ziaee, S. Karimi-Abdolrezaee // *Neural Regeneration Research*. – 2023. – Vol. 18, No 1. – P. 133-134.

260. Ziemssen, T. Molecular biomarkers in multiple sclerosis / T. Ziemssen, K. Akgün, W. Brück. – DOI 10.1186/s12974-019-1674-2 // *Journal of Neuroinflammation*. – 2019. – Vol. 16, No 1. – URL: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-019-1674-2>. – Published: 23 December 2019.

261. Ziemssen, T. T-Cell Directed Therapy in MS / T. Ziemssen // *SlidePlayer.com* – 2019. – URL: <https://slideplayer.com/slide/14775242> (accessed: 04.04.2023).

262. Клинические факторы и ответ на терапию препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза: опыт Томской области / В. М. Алифирова, М. А. Титова, Е. М. Каменских [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2023. – Т. 123 № 7.2. – С. 53–59.

263. Полиморфизм RS6265 гена BDNF в популяции больных рассеянным склерозом Томской области / М. А. Титова, В. М. Алифирова, Е. М. Каменских [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 5. – С. 160-164.

264. Применение оценки уровня сывороточных легких цепей нейрофиламентов в диагностике, мониторинге лечения и прогнозе при рассеянном склерозе / В. М. Алифирова, Е. М. Каменских, Е. С. Королева // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 10/2. – С. 7-13.

265. Прогностические маркеры рассеянного склероза / В. М. Алифирова, Е. М. Каменских, Е. С. Королева, Е. В. Колоколова, А. М. Петракович // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 2. – С. 22-27.

266. Связь полиморфизма гена KIF1B (rs10492972) с клиническим фенотипом и ответом на лечение при рассеянном склерозе на примере популяции Томской области / Е. М. Каменских, М. А. Титова, В. М. Алифирова [и др.] // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21, № 1. – С. 55-58.

267. Сывороточные легкие цепи нейрофиламентов в оценке течения рассеянного склероза / Е. М. Каменских, В. М. Алифирова, Д. В. Пашковская [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 1. – С. 89-93.

268. Сывороточные легкие цепи нейрофиламентов как диагностический маркер рассеянного склероза / Е. М. Каменских, В. М. Алифирова, Д. В. Пашковская [и др.] // Российский неврологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 35-39.