

Рассеянный склероз: современные диагностические маркеры и прогностические факторы прогрессирования

А.И. Прокаева^{1,2,3}, И.Е. Архипов^{1,2}, Е.Е. Дорчинец¹, Д.С. Коробко^{1,2,3}, Н.А. Малкова^{1,2,3}

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

² Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

³ Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090, Новосибирск, ул. Институтская, 3а

Резюме

Рассеянный склероз (РС) является одной из наиболее частых причин инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста. Распространенность данного заболевания значительно увеличилась в течение последних лет и на сегодняшний день составляет более 2 900 000 человек во всем мире. Переход ремиттирующего РС во вторично прогрессирующий наблюдается в 25 % случаев в течение 10 лет болезни, и с дальнейшим течением времени доля пациентов с вторично прогрессирующим РС увеличивается. Несмотря на важность предотвращения инвалидизации пациентов, на сегодняшний день диагноз «вторично прогрессирующий РС» устанавливается ретроспективно, что делает вопрос выявления ранних маркеров прогрессирования заболевания чрезвычайно актуальным. Наиболее перспективные диагностические маркеры позволяют дифференцировать прогрессирующий РС с чувствительностью до 87 % и специфичностью до 90 %. В данном обзоре рассмотрены многообещающие клинические, инструментальные и биологические признаки раннего прогрессирования РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, маркеры прогрессирования, нейродегенерация, оптическая когерентная томография, атрофия головного и спинного мозга, нейрофиламенты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-15-00377).

Автор для переписки: Прокаева А.И., e-mail: anna.teplyakova.95@mail.ru

Для цитирования: Прокаева А.И., Архипов И.Е., Дорчинец Е.Е., Коробко Д.С., Малкова Н.А. Рассеянный склероз: современные диагностические маркеры и прогностические факторы прогрессирования. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):39–51. doi: 10.18699/SSMJ20240105

Multiple sclerosis: modern diagnostic markers and prognostic factors of disease progression

A.I. Prokaeva^{1,2,3}, I.E. Arkhipov^{1,2}, E.E. Dorchinets¹, D.S. Korobko^{1,2,3}, N.A. Malkova^{1,2,3}

¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

² State Novosibirsk Regional Clinical Hospital
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko st., 130

³ International Tomography Center of SB RAS
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is one of the most common causes of disability in young people of working age. The prevalence of this disease has increased significantly in recent years and today amounts to more than 2 900 000 people worldwide. The transition from relapsing-remitting MS to secondary progressive MS is observed in 25 % of cases within 10

years the disease duration, and with further time the proportion of patients with secondary progressive MS increases. Despite the importance of preventing patient disability, today the diagnosis of secondary progressive MS is established retrospectively, which makes the issue of identifying early markers of disease progression extremely relevant. The most promising diagnostic markers allow the differentiation of progressive MS with a sensitivity of up to 87 % and a specificity of up to 90 %. This review will consider the most promising clinical, instrumental and biological signs of early progression of MS.

Key words: multiple sclerosis, progression markers, neurodegeneration, optical coherence tomography, brain and spinal cord atrophy, neurofilaments.

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

Financing. The study was conducted with financial support from the Russian Science Foundation (project No. 23-15-00377).

Correspondence author: Prokaeva A.I., e-mail: anna.teplyakova.95@mail.ru

Citation: Prokaeva A.I., Arkhipov I.E., Dorchinets E.E., Korobko D.S., Malkova N.A. Multiple sclerosis: modern diagnostic markers and prognostic factors of disease progression. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(1):39–51. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240105

Введение

Рассеянный склероз (РС) является хроническим воспалительным демиелинизирующим нейродегенеративным заболеванием центральной нервной системы (ЦНС) и наиболее частой причиной инвалидизации лиц молодого возраста после травматических повреждений [1]. Во всем мире имеется нарастание числа случаев РС, что связано как с улучшением диагностики и повышением возможностей патогенетической и симптоматической терапии, так и с истинным увеличением заболеваемости. По данным Атласа международной ассоциации РС число пациентов с РС во всем мире увеличилось с 2 300 000 человек в 2013 г. до 2 900 000 человек в 2023 г. [2]. От 85 до 90 % пациентов имеют ремиттирующее течение РС, характеризующееся стадиями обострения и ремиссии. При этом у каждого второго пациента с ремиттирующим РС (РРС) тип течения меняется на вторично прогрессирующий через 15 лет от начала заболевания, а через 30 лет неуклонное прогрессирование наблюдается у 2/3 пациентов, что проявляется нарастанием неврологического дефицита [3]. Таким образом, при отсутствии адекватного современного лечения в среднем через 10 лет до 50 % пациентов имеют трудности в выполнении профессиональных обязанностей, через 15 лет более 50 % ограничены в самостоятельном передвижении, а при длительности РС более 20 лет – имеют проблемы в самообслуживании [4].

На сегодняшний день диагноз «вторично прогрессирующий РС» (ВПРС) устанавливается ретроспективно на основании подтвержденного прогрессирования инвалидизации в течение периода не менее 6 месяцев. Учитывая гетерогенность симптомов заболевания, диагностика ВПРС может затягиваться на 3 года и более, что ведет к несвоевременной коррекции терапии пре-

паратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), и накоплению инвалидизирующих симптомов. С появлением препаратов, способных воздействовать на прогрессирование, вопрос ранней диагностики ВПРС и выявления пациентов с высоким риском конверсии РС в прогрессирующий тип течения становится все более актуальным [5–7].

В данном обзоре мы рассмотрим наиболее перспективные клинические, инструментальные и биологические маркеры раннего перехода РРС в ВПРС.

Стратегия поиска и критерии отбора данных

Поиск публикаций проводился на двух языках (русском и английском) с использованием ресурсов Научной электронной библиотеки РФ (www.elibrary.ru), Национальной медицинской библиотеки США (www.pubmed.org). Поисковые запросы на английском языке включали термины: «biomarkers», «Expanded Disability Status Scale», «Multiple Sclerosis Functional Composite», «Symbol Digit Modalities Test», «brain atrophy», «slowly expanding lesion», «spinal cord atrophy», «optical coherence tomography», «peripapillary retinal nerve fiber layer», «macular ganglion cell-inner plexiform layer», «neurofilaments», «disease progression» и «multiple sclerosis». Поисковые запросы на русском языке включали термины: «рассеянный склероз», «прогрессирование», «оптическая когерентная томография», «атрофия мозга», «нейрофиламенты». Глубина поиска — 20 лет. Дата последнего поиска — 10.08.2023. Получено 4502 результата. Применялись следующие критерии исключения: дублирующие публикации; исследования без подходящих для использования данных; клинические случаи; обзоры исследований низкого качества. После их применения отобра-

ны 218 подходящих публикаций, из которых 77 включены в обзор и проанализированы.

Прогрессирование РС: клинические проявления и методы оценки

Расширенная шкала оценки инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS)

Объективизировать выраженность симптомов и оценить динамику состояния пациента с РС позволяет шкала Kurtzke – EDSS. В соответствии с набором и выраженностью симптомов, имеющихся у пациента, а также учитывая его способность к передвижению и самообслуживанию, проводится оценка степени инвалидизации по данной шкале в баллах от 0 до 10 [8]. По EDSS подтвержденное прогрессирование инвалидизации – стойкое нарастание неврологических нарушений по сравнению с исходным уровнем, вне периода обострений и не связанное с перенесенным ранее обострением. 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 $\geq 6,0$ [9]. Самый ранний период, когда подтвержденное прогрессирование может быть зафиксировано, составляет 3 месяца. Более достоверным и важным для рутинной практики можно считать подтвержденное прогрессирование инвалидизации через 6 месяцев [10].

Однако показатель EDSS не обладает большой чувствительностью к таким немаловажным симптомам, как ухудшение функции верхней конечности и когнитивной функции [11]. Также EDSS не позволяет оценить выраженность утомляемости, снижения работоспособности и толерантности к физическим нагрузкам, хотя такие жалобы нередко являются признаками, позволяющими заподозрить ВППС у длительно болеющих пациентов, и это затягивает диагностику ВППС. Следовательно, становится упущенным «окно терапевтических возможностей», позволяющее осуществить своевременную коррекцию терапии. Учитывая, что лишь немногие препараты, эффективные при РС, показали эффективность и при прогрессирующих формах РС, выявление как можно более ранних маркеров прогрессирования заболевания является актуальным вопросом в ведении пациентов с РС.

Комплексный тест оценки состояния больных РС (Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC)

MSFC состоит из трех последовательных тестов: теста на определение скорости прохож-

дения 25-футовой дистанции (7,62 м) (Timed 25-Foot Walk, T25FW), теста на оценку моторной координации (9-Hole Peg Test, 9-HPT – определяет время, за которое пациент устанавливает, а затем убирает 9 кольшкочков в 9 отверстий) и слухового теста на сложение в заданном темпе (Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT-3). Финальный результат теста MSFC включает в себя значение трех составляющих: 1) усредненное значение четырех испытаний теста 9-HPT; 2) усредненное значение двух испытаний теста T25FW; 3) количество правильных ответов, полученных при проведении теста PASAT-3 [12].

Использование MSFC делает оценку симптомов РС более полной и позволяет обнаруживать прогрессирование РС чаще, чем при изолированной оценке EDSS [13]. Клинически значимым для выявления прогрессирования инвалидизации считается увеличение времени выполнения T25FW или 9-HPT на 20 % и более [11, 14, 15]. PASAT-3, в свою очередь, не показал значимой чувствительности в выявлении ухудшения когнитивных функций при ВППС [16, 17]. Кроме того, результаты 9-HPT и PASAT-3 могут быть улучшены путем повторений на практике, поэтому T25FW является более надежным клиническим тестом для выявления прогрессирования заболевания [18, 19]. Также показано, что оценка EDSS в совокупности с T25FW и 9-HPT (EDSS-Plus) примерно в 2 раза чувствительнее в отношении выявления прогрессирования инвалидизации у пациентов с ВППС, чем изолированная оценка EDSS [11]. Таким образом, комплексная оценка состояния пациента, включающая EDSS, T25FW и 9-HPT, может быть полезной для оценки прогрессирования инвалидизации как у пациентов с ВППС, так и у длительно болеющих больных РС.

Символьно-цифровой тест (Symbol Digit Modalities Test, SDMT)

Когнитивные нарушения у больных РС регистрируются уже на ранних стадиях заболевания и усугубляются по мере прогрессирования болезни, они встречаются в 54–70 % случаев [20]. Несмотря на достаточно высокую распространенность ухудшения когнитивной функции и значительное влияние на качество жизни при РС, в настоящее время ему уделяется недостаточно внимания в клинической практике. Показано, что когнитивные нарушения коррелируют с атрофией корковых и подкорковых областей головного мозга, мозолистого тела и верхнего продольного пучка [21, 22]. Символьно-цифровой тест SDMT, оценивающий главным образом скорость обработки информации, со специфичностью 60 % и

чувствительностью 91 % позволяет выявить когнитивные нарушения у пациентов с РС. При этом клинически значимым считается снижение количества правильных ответов на 10 %, или 4 балла [23]. SDMT более прост в выполнении, чем PAS-AT-3, а также имеет большую чувствительность к снижению когнитивной функции у пациентов с РС [24]. Среди других нейропсихологических и языковых тестов SDMT показал наибольшую корреляцию с длительностью и тяжестью РС [25]. Использование SDMT рекомендуется для скрининга когнитивных нарушений или оценки изменения когнитивных функций в динамике у пациентов с РС.

МРТ

Использование МРТ резко изменило не только процесс диагностики РС, но и объем фундаментальных исследований, позволив изучать патофизиологические механизмы *in vivo*, начиная с самых ранних стадий заболевания. Тем не менее «классические» изменения головного мозга, такие как очаговое поражение белого вещества или количество очагов, накапливающих контрастный препарат, лишь отчасти отражают клиническую картину необратимой инвалидизации [26]. Гораздо больший вклад в постепенное накопление стойкого неврологического дефицита или ухудшение когнитивной функции вносят процессы нейродегенерации, которые также могут быть оценены благодаря МРТ.

Атрофия головного мозга

В течение многих лет появление новых T2-гиперинтенсивных очагов и T1-очагов, накапливающих контрастный препарат, были основными параметрами, используемыми с целью оценки активности заболевания и эффективности лечения. Однако прогрессирование РС и накопление необратимого неврологического дефицита в большей степени обусловлено нейродегенеративным, а не воспалительным процессом. Так, атрофия головного мозга начинается на самых ранних стадиях заболевания и развивается как при ремиттирующем, так и при прогрессирующем типе течения РС [27].

Исследование, в котором участвовали 206 пациентов (180 с РРС, 14 с ВПРС, 12 с ППРС) и 35 здоровых добровольцев, показало, что скорость уменьшения объема головного мозга превышала физиологические пределы при всех фенотипах заболевания, составляя $0,52 \pm 0,29$ % в год у пациентов с РРС и $0,45 \pm 0,18$ % в год у пациентов с прогрессирующими формами РС. При этом уменьшение объема даже на 0,4 % в год имело клиническое значение – у лиц со скоростью атро-

фии более 0,4 % более выражено увеличивались баллы EDSS [28]. Кроме того, уровень атрофии головного мозга может быть предиктором накопления неврологического дефицита в долгосрочной перспективе [29]. В исследованиях J. von Gumberz et al. и E. Ciampi et al. показано, что пациенты с более выраженным уменьшением объема головного мозга (за счет уменьшения объема серого вещества) в течение первого года наблюдения демонстрировали прогрессирование инвалидизации к третьему году периода наблюдения [30, 31]. В 10-летнем проспективном когортном исследовании с участием 81 больного РС установлено, что уменьшение объема коры головного мозга на 1 % связано с повышением риска прогрессирования инвалидизации через 5 лет в 1,4 раза [32]. Тесная связь прогрессирования неврологического дефицита со степенью атрофии коры головного мозга показана и по результатам ряда исследований других авторов [33–36], и на сегодняшний день кортикальная атрофия является одним из наиболее изученных маркеров нейродегенерации.

Благодаря развитию и совершенствованию методик МРТ стала возможной оценка не только глобальной, но и региональной атрофии головного мозга, начиная с самых ранних этапов болезни [37]. В трехлетнем динамическом исследовании пациентов с РРС И.А. Коротенковой и соавт. при выполнении повторной МРТ через 3 года от начала наблюдения выявлена атрофия серого вещества (СВ) в целом, левой поясной извилины и СВ передних долей мозжечка, также отмечалось уменьшение белого вещества как в целом, так и отдельно полушарий большого мозга и мозолистого тела, при этом атрофия СВ имела более значимый характер по сравнению с атрофией белого вещества. Также авторами показано, что темп прогрессирования неврологической симптоматики зависит от степени атрофии лентикулярных ядер ($r = 0,98$, $p = 0,005$) и правых центральных извилин ($r = 0,97$, $p = 0,005$), т. е. связан как с подкорковым СВ, так и с корой [38]. При сравнении пациентов с РРС и с ВПРС у последних отмечалась более выраженная атрофия подкоркового СВ, а именно лентикулярных ядер в обоих полушариях большого мозга и тела левого хвостатого ядра, без различий в объеме СВ в целом [39].

По данным А. Eshaghi et al., пациенты с ВПРС имели меньший объем кортикального и глубокого СВ по сравнению с пациентами с РРС. Уменьшение объема СВ в височном полюсе и задней части островка происходит быстрее у больных ВПРС (1,21 %), чем у больных РРС (0,77 %). Объем глубокого СВ имел прогностическое значение в отношении накопления неврологического дефи-

цита до выявления подтвержденного прогрессирующего инвалидизации. При этом наибольшей прогностической ценностью в отношении нарастания балла EDSS у пациентов с РРС обладает оценка объема таламуса (исходная атрофия таламуса увеличивала риск инвалидизации на 37 %), а также объема гиппокампа и угловой извилины [40]. В исследовании L. Hofstetter et al. наиболее выраженная разница между группами стабильных пациентов РС и больных с прогрессирующим инвалидизации установлена по результатам оценки атрофии области cuneus правой теменной доли и глазничной извилины правой лобной доли [41]. В исследовании K. Hänninen et al. с участием 24 пациентов с впервые диагностированным РРС и 36 пациентов с ВПРС показано, что изолированная атрофия таламуса появлялась раньше, чем глобальная атрофия головного мозга: 1 из 60 пациентов имел глобальную атрофию мозга в отсутствие атрофии таламусов, у 16 из 60 больных была атрофия таламусов без глобальной атрофии мозга. Пациенты с ВПРС имели значительно меньший объем таламуса в начале и в конце исследования, чем пациенты с РРС. При этом изолированная атрофия таламуса в начале исследования являлась фактором риска прогрессирования инвалидизации и недостижения NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity, отсутствие данных об активности заболевания) через 2 года наблюдения [42]. Исходя из этих данных, оценка общей регионарной атрофии головного мозга может быть использована для выявления пациентов с риском прогрессирования РС и перехода от РРС к ВПРС [43].

В клинических исследованиях показана роль церебральной атрофии как биомаркера типа течения РС, отражающего тяжесть инвалидизации, наличие и выраженность снижения когнитивной функции, и ее оценка была добавлена к критериям NEDA-4 для мониторинга эффективности ПИТРС наряду с основными нейровизуализационными и клиническими параметрами [40, 43, 44].

Очаги «тлеющего» воспаления

Известно, что одним из компонентов прогрессирующего нейродегенеративного процесса является хроническое очаговое воспаление в ЦНС. При интактном гематоэнцефалическом барьере участки хронического воспаления обнаруживаются в менингеальном и периваскулярном пространствах [45, 46]. При этом некоторые очаги демиелинизации сохраняют кольцевидный участок медленно протекающего воспалительного процесса вокруг неактивного «ядра». Подобные хронические активные очаги называют «тлеющими» (smoldering), или «медленно расширяющимися»,

поражениями (slowly expanding lesions, SELs) [47]. В результате фагоцитоза на периферии данных очагов в макрофагах и активированных клетках микроглии накапливается железо, формируя парамагнитный ободок, который может быть визуализирован на SWI-последовательностях (susceptibility weighted imaging – изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости). Конечным результатом процессов, протекающих в этих хронических активных очагах, является необратимая деградация миелина и дегенерация аксонов [47, 48]. «Тлеющие» очаги практически всегда наблюдаются только при прогрессирующих формах РС (ВПРС, ППРС), вне зависимости от наличия или отсутствия сохраняющейся активности [49].

Оценивая вклад SELs в прогрессирование РС, P. Preziosa et al. провели исследование с участием 52 пациентов с РРС. Участникам была выполнена МРТ в начале исследования, а затем через 6, 12 и 24 месяца; период наблюдения составил 9,1 года. Была выявлена связь между увеличением EDSS через 9 лет болезни и средней долей SELs ($p = 0,045$), наличием не менее 4 SELs ($p = 0,018$) на исходной томографии, а также исходно сниженным средним коэффициентом передачи намагниченности SELs ($p = 0,026$). Ассоциация с переходом в ВПРС при длительности заболевания более 9 лет отмечена для снижения коэффициента передачи намагниченности SELs в начале исследования ($p = 0,037$) и интенсивности сигнала SELs на T1-изображениях по результатам 2-летней МРТ по сравнению с исходными данными ($p = 0,041$). Результаты проведенного исследования позволили предположить, что количество SELs и их микроструктурные изменения являются независимыми факторами риска увеличения EDSS и перехода заболевания в ВПРС [45]. M. Absinta et al. продемонстрировали, что у пациентов, исходно имеющих четыре и более хронических активных очага с парамагнитным ободком, риск прогрессирования заболевания был в 1,6 раза больше, чем у больных без подобных очаговых изменений. При исключении из статистического анализа пациентов старше 50 лет риск прогрессирования увеличился в 3,2 раза. Более того, у данных лиц с хроническими активными очагами отмечена более высокая степень глобальной и регионарной атрофии головного мозга (включая таламус, скорлупу, хвостатое ядро) [48].

Атрофия спинного мозга

На сегодняшний день становится все более очевидным, что вовлечение спинного мозга в патологический процесс также имеет немаловажное значение. Особенно актуальным явля-

ется вопрос оценки поражения спинного мозга для прогрессирующих форм РС, поскольку его очаговое поражение и атрофия тесно связаны с нарастанием инвалидизации [50–52]. По данным метаанализа, проведенного в 2018 г. С. Casserly et al., установлено, что у пациентов с РС среднегодовая степень атрофии шейного отдела спинного мозга составляет 1,78 %, которая увеличивается до 2,08 %, если рассматривать только больных с прогрессирующими формами РС [53]. Учитывая, что она значительно превышает скорость атрофии головного мозга, данный показатель является многообещающим прогностическим МРТ-маркером течения РС.

В многоцентровом исследовании М.А. Росса et al. изучены показатели атрофии спинного мозга у большой группы пациентов (326 с РРС, 41 с ВПРС) и 179 здоровых добровольцев. В течение пятилетнего наблюдения у 120 из 367 (33 %) больных РС наблюдалось увеличение балла EDSS, а у 14 % пациентов произошла конверсия РРС в ВПРС. При этом исходно большее количество очагов поражения спинного мозга и меньшая площадь его поперечного сечения являлись независимыми прогностическими факторами увеличения уровня инвалидизации в ближайшие 5 лет [54].

В исследовании А. Bischof et al. проводилось наблюдение за когортой пациентов с РС (360 с РРС и 47 с ВПРС), а также здоровыми добровольцами ($n = 80$) в течение 12 лет. За период наблюдения у 54 пациентов с РРС зарегистрирована его конверсия в ВПРС, а у 159 больных отмечено прогрессирование инвалидизации. У пациентов, перешедших в ВПРС, средняя скорость атрофии спинного мозга составляла 2,19 % в год (в течение 4 лет до конверсии в ВПРС), в то время как у стабильных больных РРС – 0,88 % в год. Также показано, что атрофия спинного мозга на 1 % в год была связана с сокращением времени до перехода в ВПРС на 53 % [55].

По результатам исследований С. Tsagkas et al. также продемонстрирована связь атрофии спинного мозга с прогрессированием инвалидизации. За 12 месяцев исследования у пациентов с признаками прогрессирования РС (по результатам оценки EDSS, T25FWT, или 9-NPT) по сравнению со стабильными больными выявлено более выраженное уменьшение площади спинного мозга, данное различие отчетливее отмечалось в каудальной части шейного отдела спинного мозга, чем в ростральной [56]. Кроме того, у пациентов с прогрессирующими формами РС отмечалось уменьшение площади передних рогов спинного мозга по сравнению с больными РРС, также более выраженное в каудальной части спинного мозга [57].

Несмотря на то что использование методов оценки глобальной и регионарной атрофии головного мозга, спинного мозга и оценки хронических активных очагов в реальной клинической практике ограничено из-за их трудоемкости, данные параметры являются многообещающими маркерами для прогнозирования накопления неврологического дефицита и перехода в ВПРС.

Оптическая когерентная томография (ОКТ)

Как известно, нейродегенеративный процесс при РС диффузно распространяется на всю нервную ткань ЦНС. Учитывая отсутствие анатомических барьеров между веществом головного мозга и зрительным нервом, все нейрональные структуры сетчатки глаза оказываются также вовлечены в этот патологический процесс [58]. Таким образом, лишенные миелиновой оболочки нервные волокна сетчатки могут служить в качестве модели нейродегенеративного процесса, обусловленного течением РС [59]. Наиболее современным и информативным методом, позволяющим визуализировать нейрональные слои сетчатки и зрительного нерва, является ОКТ. Этот простой неинвазивный метод получения изображений сетчатки с помощью инфракрасного излучения позволяет быстро и точно оценить ее структуру [60, 61]. При РС основное внимание уделяется слою перипапиллярных нервных волокон сетчатки (pRNFL), который составляют аксоны ганглиозных клеток, а также комплексу ганглиозного и внутреннего плексиформного слоев (mGCIPL), состоящему из тел и дендритов ганглиозных клеток. Учитывая истончение данных структур вследствие нейродегенеративного процесса при РС, pRNFL и mGCIPL представляют собой многообещающие маркеры прогрессирования заболевания [62].

Е.Н. Martinez-Lapiscina et al. на большой когорте пациентов (879 человек) продемонстрировали ассоциацию толщины pRNFL и прогрессирования РС. Так, снижение толщины pRNFL ≤ 88 было связано с двукратным увеличением риска прогрессирования инвалидизации в последующие годы [63]. G. Bsteh et al. получили схожие данные на группе пациентов с РРС. Исходная толщина mGCIPL <77 мкм (Spectralis) коррелировала с трехкратным увеличением риска подтвержденного прогрессирования инвалидизации или ухудшения когнитивной функции (показателей SDMT) [64]. Кроме того, истончение pRNFL $> 1,5$ мкм в год или mGCIPL $\geq 1,0$ мкм/год (Spectralis) приводило к 15- и 18-кратному увеличению риска прогрессирования или ухудшения когнитивной функции [65]. N. Schurz et al. получили подобные

результаты на более широкой группе пациентов (в исследование были включены лица с РРС, ВПРС и ППРС). Риск нарастания балла EDSS увеличился в 6 раз при истончении pRNFL $> 1,5$ мкм в год и в 7 раз при истончении mGCIPL $\geq 1,0$ мкм год [66].

По результатам ряда других исследований поперечные значения несколько различались в зависимости от исследуемого параметра. Так, в еще одной работе G. Bsteh et al. установлено, что истончение pRNFL $\geq 2,0$ мкм или mGCIPL $> 0,5$ мкм в год соответствовало трех- и пятикратному увеличению риска прогрессирования инвалидизации после начала лечения [65]. V. Cilingir et al. на группе молодых пациентов с РС (в возрасте от 16 до 45 лет) с небольшой продолжительностью заболевания (не более 5 лет) показали двукратное увеличение риска нарастания балла EDSS в течение следующих нескольких лет, в случае если исходная толщина pRNFL была ≤ 97 мкм (Spectralis) [67]. J. Lambe et al. при длительном (более 10 лет) наблюдении за пациентами с РС обнаружили, что исходная толщина mGCIPL < 70 мкм (Cirrus) приводит к четырехкратному увеличению риска нарастания балла EDSS [68]. По данным О.М. Андрюхиной и соавт., при исследовании пациентов с РРС согласно данным мониторинга показателей ОКТ 1 раз в 3 месяца в течение двух лет выявлены статистически достоверные корреляционные связи между изменением EDSS и средней толщиной pRNFL в верхне- и нижневисочном отделах, а также общей толщиной pRNFL. При этом чем тяжелее были нарушения неврологического статуса (EDSS), тем меньше толщина pRNFL, причем снижение показателя наблюдалось на обоих глазах [69].

Отдельного внимания заслуживает неврит зрительного нерва (оптический неврит, ОН) при РС. По данным нескольких исследовательских групп, глаза лиц с перенесенным ОН в анамнезе демонстрировали уменьшение толщины pRNFL и mGCIPL по сравнению с глазами без ОН, при этом основной объем повреждения нервных структур развивался в течение первых нескольких месяцев после возникновения неврита. Спустя 6 месяцев истончение нейрональных слоев сетчатки на глазах с перенесенным ОН и без ОН протекало с одинаковой скоростью [70–72]. Подобные результаты продемонстрированы в статье М.А. Жостковой и соавт., которые выявили снижение толщины pRNFL и mGCIPL как у пациентов с ОН в анамнезе, так и без него, при этом наличие перенесенного ОН не влияло на скорость изменения толщины pRNFL и mGCIPL [73].

Кроме того, показано, что истончение pRNFL и mGCIPL коррелирует с другими маркерами

нейродегенерации (глобальной и регионарной атрофией головного мозга, объемом кортикальных поражений) и лабораторными биомаркерами (нейрофиламентами и др.) [74–76].

Таким образом, структурные изменения pRNFL и mGCIPL по данным ОКТ у пациентов с РС отражают степень выраженности диффузного нейродегенеративного процесса и коррелируют с тяжестью неврологического дефицита и уровнем инвалидизации.

Лабораторные маркеры в крови и цереброспинальной жидкости

Нейрофиламенты, гетерополимерные белки цитоскелета аксонов, которые имеют решающее значение для внутриклеточного транспорта, состоят из трех пептидов, называемых легкой, средней и тяжелой цепями (NF-L, NF-M, NF-H) [77, 78]. В норме нейрофиламенты находятся внутри нейронов, однако из-за повреждения аксонов ЦНС или периферической нервной системы они могут появляться в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и крови [79]. Уровень NF-L в ЦСЖ связан с тяжестью симптомов РС, очаговым поражением по результатам МРТ и эффективностью лечения [80, 81]. Содержание NF-L в ЦСЖ на момент постановки диагноза является ранним прогностическим биомаркером долгосрочного клинического результата и перехода от РРС к ВПРС [82, 83].

До недавнего времени, учитывая низкую чувствительность тест-систем, исследования нейрофиламентов были доступны для анализа только в ЦСЖ, что являлось ограничением в использовании данного метода, поскольку он включал в себя инвазивную процедуру забора ЦСЖ. Появление технологии Single MOlecule Array (Simoa R) позволило проводить высокочувствительный количественный анализ концентрации NF-L и в сыворотке крови. С учетом того что уровни NF-L в ЦСЖ и сыворотке крови тесно взаимосвязаны, интерес к изучению уровня NF-L в крови значительно возрос [84]. Показано, что содержание NF-L в крови коррелирует с атрофией мозга на МРТ и определяет активность заболевания при прогрессирующих формах РС [85]. Сывороточный уровень NF-L может прогнозировать увеличение балла EDSS с прямой корреляцией между снижением объема головного и спинного мозга [79]. Также установлено, что риск перехода РРС в ВПРС связан с увеличением концентрации NF-L в ЦСЖ и плазме крови [86].

Таким образом, NF-L сыворотки является многообещающим биомаркером-кандидатом для оценки активности РС, выявления и прогнозирования конверсии в ВПРС. Тем не менее этот показатель требует дальнейшего изучения перед

непосредственным внедрением в клиническую практику.

Заключение

В данном обзоре литературы рассмотрены потенциальные клинические, инструментальные и лабораторные маркеры конверсии РС в ВПРС. Учитывая расширение возможностей терапии ПИТРС, выявление как можно более ранних маркеров прогрессирования заболевания является актуальным вопросом в ведении пациентов с РС. Оценка чувствительности и специфичности в отношении диагностики ВПРС проведена далеко не во всех анализируемых публикациях. Так, атрофия головного мозга на 0,4 % в год была связана с прогрессированием инвалидизации (чувствительность 65 %, специфичность 80 %) [28]. Скорость истончения pRNFL более 1,5 мкм в год позволяла выявить пациентов с прогрессированием РС (специфичность 90 %, чувствительность 76 %) [64], снижение толщины GCIPL \geq 1 мкм в год – больных с прогрессированием РС (чувствительность 87 %, специфичность 90 %) [65]. Эти показатели могут рассматриваться как наиболее надежные предикторы клинического прогрессирования, хотя немногочисленность подобных результатов отражает необходимость проведения дальнейших исследований в данной области. Более ранняя диагностика ВПРС благодаря использованию дополнительных методов оценки прогрессирования позволит уменьшить степень инвалидизации и предотвратить ее последующее усиление. Дальнейшее изучение данных показателей будет иметь практическую значимость для выявления прогрессирования заболевания и своевременной коррекции терапии.

Список литературы / References

1. Koch-Henriksen N., Sørensen P.S. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):520–532. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8
2. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS. Available at: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>.
3. Inojosa H., Proschmann U., Akgün K., Ziemssen T. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J. Neurol.* 2021;268(4):1210–1221. doi: 10.1007/s00415-019-09489-5
4. Thompson A.J., Baneke P. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) design and editorial support by summers editorial & design graphics by nutmeg productions printed by modern colour solutions.; 2013. Available at: www.msif.org.
5. Krajnc N., Bsteh G., Berger T. Clinical and paraclinical biomarkers and the hitches to assess conversion to secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *Front. Neurol.* 2021;12:666868. doi: 10.3389/fneur.2021.666868
6. Ziemssen T., Bhan V., Chataway J., Chitnis T., Campbell Cree B.A., Havrdova E.K., Kappos L., Labauge P., Miller A., Nakahara J., ... Hach T. Secondary progressive multiple sclerosis: A review of clinical characteristics, definition, prognostic tools, and disease-modifying therapies. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2022;10(1):e200064. doi: 10.1212/NXI.000000000200064
7. Maier S., Barcutean L., Andone S., Manu D., Sarmasan E., Bajko Z., Balasa R. Recent progress in the identification of early transition biomarkers from relapsing-remitting to progressive multiple sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(5):4375. doi: 10.3390/ijms24054375
8. Степанова А.Д., Евдошенко Е.П., Шумилина М.В., Коробко Д.С., Барабанова М.А., Аброськина М.В., Василенко А.Ф., Юрченко Ю.Н., Давыдовская М.В. Валидация расширенной шкалы статуса инвалидизации (РСШИ) на русском языке для пациентов с рассеянным склерозом в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2023;(1):41–49. doi: 10.17116/medtech20234501141
9. Stepanova A.D., Evdoshenko E.P., Shumilina M.V., Korobko D.S., Barabanova M.A., Abroskina M.V., Vasilenko A.F., Yurchenko Yu.N., Davydovskaya M.V. Validation of Russian-language version of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) for patients with multiple sclerosis in the Russian Federation. *Meditsinskiye tekhnologii. Otsenka i vybor = Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2023;(1):41–49. [In Russian]. doi: 10.17116/medtech20234501141
10. Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A., Cutler G.R., Sørensen P.S., Thompson A.J., Wolinsky J.S., Balcer L.J., Banwell B., Barkhof F., ... Polman C.H. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278–286. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560
11. Клинические рекомендации. Рассеянный склероз. Всероссийское общество неврологов. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1.
12. Clinical recommendations. Multiple sclerosis. All-Russian Society of Neurologists. 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1. [In Russian].
13. Cadavid D., Cohen J.A., Freedman M.S., Goldman M.D., Hartung H.P., Havrdova E., Jeffery D., Kapoor R., Miller A., Sellebjerg F., ... Mikol D. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2017;23(1):94–105. doi: 10.1177/1352458516638941

12. Demir S. Multiple Sclerosis Functional Composite. *Noro Psikiyat. Ars.* 2018;55(Suppl 1):S66–S68. doi: 10.29399/npa.23349
13. Bin Sawad A., Seoane-Vazquez E., Rodriguez-Monguio R., Turkistani F. Evaluation of the Expanded Disability Status Scale and the Multiple Sclerosis Functional Composite as clinical endpoints in multiple sclerosis clinical trials: quantitative meta-analyses. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016;32(12):1969–1974. doi: 10.1080/03007995.2016.1222516
14. Kragt J.J., van der Linden F.A., Nielsen J.M., Uitdehaag B.M., Polman C.H. Clinical impact of 20 % worsening on timed 25-foot walk and 9-hole peg test in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2006;12(5):594–598. doi: 10.1177/1352458506070768
15. Bosma L.V., Kragt J.J., Brieva L., Khaleeli Z., Montalban X., Polman C.H., Thompson A.J., Tintoré M., Uitdehaag B.M. Progression on the multiple sclerosis functional composite in multiple sclerosis: what is the optimal cut-off for the three components? *Mult. Scler.* 2010;16(7):862–867. doi: 10.1177/1352458510370464
16. Rudick R.A., Cutter G., Reingold S. The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Mult. Scler.* 2002;8(5):359–365. doi: 10.1191/1352458502ms845oa
17. Orbach R., Zhao Z., Wang Y.C., O'Neill G., Cadavid D. Comparison of disease activity in SPMS and PPMS in the context of multicenter clinical trials. *PLoS One.* 2012;7(10):e45409. doi: 10.1371/journal.pone.0045409
18. Rosti-Otajärvi E., Hämäläinen P., Koivisto K., Hokkanen L. The reliability of the MSFC and its components. *Acta Neurol. Scand.* 2008;117(6):421–427. doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00972.x
19. Solari A., Radice D., Manneschi L., Motti L., Montanari E. The multiple sclerosis functional composite: different practice effects in the three test components. *J. Neurol. Sci.* 2005;228(1):71–74. doi: 10.1016/j.jns.2004.09.033
20. Langdon D.W., Amato M.P., Boringa J., Brochet B., Foley F., Fredrikson S., Hämäläinen P., Hartung H.P., Krupp L., Penner I.K., Reder A.T., Benedict R.H. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult. Scler.* 2012;18(6):891–898. doi: 10.1177/1352458511431076
21. Manca R., Stabile M.R., Bevilacqua F., Cadarin C., Piccione F., Sharrack B., Venneri A. Cognitive speed and white matter integrity in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019;30:198–207. doi: 10.1016/j.msard.2019.02.021
22. Eijlers A.J.C., van Geest Q., Dekker I., Steenwijk M.D., Meijer K.A., Hulst H.E., Barkhof F., Uitdehaag B.M.J., Schoonheim M.M., Geurts J.J.G. Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Brain.* 2018;141(9):2605–2618. doi: 10.1093/brain/awy202
23. van Schependom J., D'hooghe M.B., Cleynhens K., D'hooghe M., Haelewyck M.C., de Keyser J., Nagels G. The Symbol Digit Modalities Test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2014;21(9):1219–1225. doi: 10.1111/ene.12463
24. López-Góngora M., Querol L., Escartín A. A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in relapsing-remitting multiple sclerosis: an appraisal of comparative longitudinal sensitivity. *BMC Neurol.* 2015;15:40. doi: 10.1186/s12883-015-0296-2
25. Ntoskou K., Messinis L., Nasios G., Martzoukou M., Makris G., Panagiotopoulos E., Papanathanasopoulos P. Cognitive and language deficits in multiple sclerosis: comparison of relapsing remitting and secondary progressive subtypes. *Open Neurol. J.* 2018;12:19–30. doi: 10.2174/1874205X01812010019
26. Chard D., Trip S.A. Resolving the clinico-radiological paradox in multiple sclerosis. *F1000Res.* 2017;6:1828. doi: 10.12688/f1000research.11932.1
27. Barkhof F., Calabresi P.A., Miller D.H., Reingold S.C. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat. Rev. Neurol.* 2009;5(5):256–266. doi: 10.1038/nrneurol.2009.41
28. de Stefano N., Stromillo M.L., Giorgio A., Bartolozzi M.L., Battaglini M., Baldini M., Portaccio E., Amato M.P., Sormani M.P. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2016;87(1):93–99. doi: 10.1136/jnnp-2014-309903
29. University of California, San Francisco MS-EPIC Team; Cree B.A.C., Hollenbach J.A., Bove R., Kirkish G., Sacco S., Caverzasi E., Bischof A., Gündel T., Zhu A.H., ... Hauser S.L. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2019;85(5):653–666. doi: 10.1002/ana.25463
30. von Gumberg J., Mahmoudi M., Young K., Schippling S., Martin R., Heesen C., Siemonsen S., Stellmann J.P. Short-term MRI measurements as predictors of EDSS progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: grey matter atrophy but not lesions are predictive in a real-life setting. *PeerJ.* 2016;4:e2442. doi: 10.7717/peerj.2442
31. Ciampi E., Pareto D., Sastre-Garriga J., Vidal-Jordana A., Tur C., Río J., Tintoré M., Auger C., Rovira A., Montalban X. Grey matter atrophy is associated with disability increase in natalizumab-treated patients. *Mult. Scler.* 2017;23(4):556–566. doi: 10.1177/1352458516656808
32. Jacobsen C., Hagemeyer J., Myhr K.M., Nyland H., Lode K., Bergsland N., Ramasamy D.P., Dalaker T.O., Larsen J.P., Farbu E., Zivadinov R. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2014;85(10):1109–1115. doi: 10.1136/jnnp-2013-306906

33. Bermel R.A., Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2006;5(2):158–170. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70349-0
34. Treabă C.A., Bălașa R., Podeanu D.M., Simu I.P., Buruian M.M. Cerebral lesions of multiple sclerosis: is gadolinium always irreplaceable in assessing lesion activity? *Diagn. Interv. Radiol.* 2014;20(2):178–184. doi: 10.5152/dir.2013.13313
35. Zivadinov R., Jakimovski D., Gandhi S., Ahmed R., Dwyer M.G., Horakova D., Weinstock-Guttman B., Benedict R.R., Vaneckova M., Barnett M., Bergsland N. Clinical relevance of brain atrophy assessment in multiple sclerosis. Implications for its use in a clinical routine. *Exper. Rev. Neurother.* 2016;16(7):777–793. doi: 10.1080/14737175.2016.1181543
36. Zivadinov R., Horakova D., Bergsland N., Hagemeyer J., Ramasamy D.P., Uher T., Vaneckova M., Havrdova E., Dwyer M.G. A Serial 10-year follow-up study of atrophied brain lesion volume and disability progression in patients with relapsing-remitting MS. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2019;40(3):446–452. doi: 10.3174/ajnr.A5987
37. Tavazzi E., Zivadinov R., Dwyer M.G., Jakimovski D., Singhal T., Weinstock-Guttman B., Bergsland N. MRI biomarkers of disease progression and conversion to secondary-progressive multiple sclerosis. *Expert. Rev. Neurother.* 2020;20(8):821–834. doi: 10.1080/14737175.2020.1757435
38. Кротенкова И.А., Брюхов В.В., Захарова М.Н., Морозова С.Н., Кротенкова М.В., Аскарова Л.Ш. Атрофия головного и спинного мозга у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: 3-летнее динамическое исследование. *Луч. диагност. и терапия.* 2017;(1):35–39. doi: 22328/2079-5343-2017-1-35-39
- Krotenkova I.A., Bryuhov V.V., Zaharova M.N., Morozova S.N., Krotenkova M.V., Askarova L.Sh. Brain and spine atrophy in relapsing remitting multiple sclerosis: a 3-year follow-up study. *Luchevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2017;(1):35–39. [In Russian]. doi: 10.22328/2079-5343-2017-1-35-39
39. Кротенкова И.А., Брюхов В.В., Кротенкова М.В., Захарова М.Н., Аскарова Л.Ш. Атрофия головного мозга и перфузионные изменения у пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2018;8(2):47–54. doi: 10.17116/jnevro201811808247
- Krotenkova I.A., Bryukhov V.V., Krotenkova M.V., Zakharova M.N., Askarova L.Sh. Brain atrophy and perfusion changes in patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;8(2):47–54. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro201811808247
40. Eshaghi A., Prados F., Brownlee W.J., Altmann D.R., Tur C., Cardoso M.J., de Angelis F., van de Pavert S.H., Cawley N., de Stefano N., ... MAGNIMS study group. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2018;83(2):210–222. doi: 10.1002/ana.25145
41. Hofstetter L., Naegelin Y., Filli L., Kuster P., Traud S., Smieskova R., Mueller-Lenke N., Kappos L., Gass A., Sprenger T., ... Bendfeldt K. Progression in disability and regional grey matter atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2014;20(2):202–213. doi: 10.1177/1352458513493034
42. Hänninen K., Viitala M., Paavilainen T., Karhu J.O., Rinne J., Koikkalainen J., Lötjönen J., Soilu-Hänninen M. Thalamic atrophy predicts 5-year disability progression in multiple sclerosis. *Front. Neurol.* 2020;11:606. doi: 10.3389/fneur.2020.00606
43. Hänninen K., Viitala M., Paavilainen T., Karhu J.O., Rinne J., Koikkalainen J., Lötjönen J., Soilu-Hänninen M. Thalamic atrophy without whole brain atrophy is associated with absence of 2-year NEDA in multiple sclerosis. *Front. Neurol.* 2019;10:459. doi: 10.3389/fneur.2019.00459
44. Guevara C., Garrido C., Martinez M., Fariñas G.A., Orellana P., Soruco W., Alarcón P., Diaz V., Silva C., Kempton M.J., Barker G., de Grazia J. Prospective assessment of no evidence of disease activity-4 status in early disease stages of multiple sclerosis in routine clinical practice. *Front. Neurol.* 2019;10:788. doi: 10.3389/fneur.2019.00788
45. Preziosa P., Pagani E., Meani A., Moiola L., Rodegher M., Filippi M., Rocca M.A. Slowly expanding lesions predict 9-year multiple sclerosis disease progression. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2022;9(2):e1139. doi: 10.1212/NXI.0000000000001139
46. Luchetti S., Fransen N.L., van Eden C.G., Ramaglia V., Mason M., Huitinga I. Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis. *Acta Neuropathol.* 2018;135(4):511–528. doi: 10.1007/s00401-018-1818-y
47. Kolb H., Al-Louzi O., Beck E.S., Sati P., Absinta M., Reich D.S. From pathology to MRI and back: Clinically relevant biomarkers of multiple sclerosis lesions. *Neuroimage Clin.* 2022;36:103194. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103194
48. Absinta M., Sati P., Masuzzo F., Nair G., Sethi V., Kolb H., Ohayon J., Wu T., Cortese I.C.M., Reich D.S. Association of chronic active multiple sclerosis lesions with disability *in vivo*. *JAMA Neurol.* 2019;76(12):1474–1483. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2399
49. Попова Е.В., Брюхов В.В., Бойко А.Н., Кротенкова М.В. Радиологически изолированный синдром – возможная доклиническая стадия первично-прогрессирующего рассеянного склероза.

Ж. неврол. и психиатрии. 2018;118(8-2):35–39. doi: 10.17116/jnevro201811808235

Popova E.V., Bryuhov V.V., Boyko A.N., Krotchenkova M.V. Radiologically isolated syndrome as a possible preclinical stage of primary-progressive multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(8-2):35–39. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro201811808235

50. Bernitsas E., Bao F., Seraji-Bozorgzad N., Chorostecki J., Santiago C., Tselis A., Caon C., Zak I., Millis S., Khan O. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis and relationship with disability across clinical phenotypes. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2015;4(1):47–51. doi: 10.1016/j.msard.2014.11.002

51. Tsagkas C., Magon S., Gaetano L., Pezold S., Naegelin Y., Amann M., Stippich C., Cattin P., Wuerfel J., Bieri O., Sprenger T., Kappos L., Parmar K. Spinal cord volume loss: A marker of disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;91(4):e349–e358. doi: 10.1212/WNL.0000000000005853

52. Casserly C., Seyman E.E., Alcaide-Leon P., Guenette M., Lyons C., Sankar S., Svendrovski A., Baral S., Oh J. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Neuroimaging*. 2018;28(6):556–586. doi: 10.1111/jon.12553

53. Casserly C., Seyman E.E., Alcaide-Leon P., Guenette M., Lyons C., Sankar S., Svendrovski A., Baral S., Oh J. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Neuroimaging*. 2018;28(6):556–586. doi: 10.1111/jon.12553

54. Rocca M.A., Valsasina P., Meani A., Gobbi C., Zecca C., Barkhof F., Schoonheim M.M., Strijbis E.M., Vrenken H., Gallo A., ... MAGNIMS Study Group. Spinal cord lesions and brain grey matter atrophy independently predict clinical worsening in definite multiple sclerosis: a 5-year, multicentre study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2023;94(1):10–18. doi: 10.1136/jnnp-2022-329854

55. Bischof A., Papinutto N., Keshavan A., Rajesh A., Kirkish G., Zhang X., Mallott J.M., Asteggiano C., Sacco S., Gundel T.J., ... Henry R.G. Spinal cord atrophy predicts progressive disease in relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2022;91(2):268–281. doi: 10.1002/ana.26281

56. Tsagkas C., Huck-Horvath A., Cagol A., Haas T., Amann M., Barakovic M., Ruberte E., Melie-Garcia L., Weigel M., Pezold S., ... Parmar K. Longitudinal assessment of cervical spinal cord compartments in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2023;71:104545. doi: 10.1016/j.msard.2023.104545

57. Tsagkas C., Huck-Horvath A., Cagol A., Haas T., Barakovic M., Amann M., Ruberte E., Melie-Garcia L., Weigel M., Pezold S., ... Parmar K. Anterior horn atrophy in the cervical spinal cord: A new biomarker in progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2023;29(6):702–718. doi: 10.1177/13524585221139152

58. Давыдовская М.В., Цысарь М.А., Бойко А.Н., Акопян В.С., Семенова Н.С., Филоненко И.В., Фомин А.В., Гусев Е.И. Повреждение комплекса ганглиозных клеток и слоя нервных волокон сетчатки при рассеянном склерозе. *Ж. неврол. и психиатрии*. 2012;2(2):47–51.

Davydovskaya M.V., Tsysar' M.A., Boyko A.N., Akopyan V.S., Semenova N.S., Filonenko I.V., Fomin A.V., Gusev E.I. Damage of macular ganglion cell complex and peripapillary retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;2(2):47–51. [In Russian].

59. Green A.J., McQuaid S., Hauser S.L., Allen I.V., Lyness R. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain*. 2010;133(Pt 6):1591–1601. doi: 10.1093/brain/awq080

60. Britze J., Frederiksen J.L. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye (Lond)*. 2018;32(5):884–888. doi: 10.1038/s41433-017-0010-2

61. Alonso R., Gonzalez-Moron D., Garcea O. Optical coherence tomography as a biomarker of neurodegeneration in multiple sclerosis: A review. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018;22:77–82. doi: 10.1016/j.msard.2018.03.007

62. Swinnen S., de Wit D., van Cleemput L., Cassiman C., Dubois B. Optical coherence tomography as a prognostic tool for disability progression in MS: a systematic review. *J. Neurol.* 2023;270(2):1178–1186. doi: 10.1007/s00415-022-11474-4

63. Martinez-Lapiscina E.H., Arnow S., Wilson J.A., Saidha S., Preiningerova J.L., Oberwahrenbrock T., Brandt A.U., Pablo L.E., Guerrieri S., Gonzalez I., ... IMSVISUAL consortium. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2016;15(6):574–584. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00068-5

64. Bsteh G., Hegen H., Teuchner B., Berek K., Wurth S., Auer M., di Pauli F., Deisenhammer F., Berger T. Peripapillary retinal nerve fibre layer thinning rate as a biomarker discriminating stable and progressing relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2019;26(6):865–871. doi: 10.1111/ene.13897

65. Bsteh G., Berek K., Hegen H., Altmann P., Wurth S., Auer M., Zinganell A., di Pauli F., Rommer P., Leutmezer F., Deisenhammer F., Berger T. Macular ganglion cell-inner plexiform layer thinning as a biomarker of disability progression in relapsing multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2021;27(5):684–694. doi: 10.1177/1352458520935724

66. Schurz N., Sariaslani L., Altmann P., Leutmezer F., Mitsch C., Pemp B., Rommer P., Zrzavy T., Berger T., Bsteh G. Evaluation of retinal layer thickness parameters as biomarkers in a real-world multiple scler-

rosis cohort. *Eye Brain*. 2021;13:59–69. doi: 10.2147/EB.S295610

67. Cilingir V., Batur M. First measured retinal nerve fiber layer thickness in RRMS can be used as a biomarker for the course of the disease: threshold value discussions. *J. Neurol.* 2021;268(8):2858–2865. doi: 10.1007/s00415-021-10469-x

68. Lambe J., Fitzgerald K.C., Murphy O.C., Filippatou A.G., Sotirchos E.S., Kalaitzidis G., Vasileiou E., Pellegrini N., Ogbuokiri E., Toliver B., ... Calabresi P.A. Association of spectral-domain OCT with long-term disability worsening in multiple sclerosis. *Neurology*. 2021;96(16):e2058–e2069. doi: 10.1212/WNL.0000000000011788

69. Андрюхина О.М., Рябцева А.А., Котов С.В., Якушина Т.И., Кучина Н.В. Мониторинг офтальмологических индикаторов у больных рассеянным склерозом. *Альм. клин. мед.* 2015; (36):53–58.

Andryuhina O.M., Ryabtseva A.A., Kotov S.V., Jakushina T.I., Kuchina N.V. Monitoring of ophthalmological indicators in patients with multiple sclerosis. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(36):53–58. [In Russian].

70. Gabilondo I., Martínez-Lapiscina E.H., Martínez-Heras E., Fraga-Pumar E., Llufrui S., Ortiz S., Bullich S., Sepulveda M., Falcon C., Berenguer J., Saiz A., Sanchez-Dalmau B., Villoslada P. Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2014;75(1):98–107. doi: 10.1002/ana.24030

71. Kupersmith M.J., Garvin M.K., Wang J.K., Durbin M., Kardon R. Retinal ganglion cell layer thinning within one month of presentation for optic neuritis. *Mult. Scler.* 2016;22(5):641–648. doi: 10.1177/1352458515598020

72. Britze J., Frederiksen J.L. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye (Lond)*. 2018;32(5):884–888. doi: 10.1038/s41433-017-0010-2

73. Жосткова М.А., Давыдовская М.В., Бойко А.Н., Акопян В.С. Изменение сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом в течение 3-летнего периода. *Ж. неврол. и психиатрии*. 2016; 116(10-2):35–41.

Zhostkova M.A., Davydovskaya M.V., Boyko A.N., Akopyan V.S. The three-year follow-up study of retinal changes in patients with multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(10-2):35–41.

74. Skirková M., Mikula P., Mareta M., Fedíčová M., Vitková M., Frigová L., Szilasi J., Moravská M., Hornák M., Szilasióvá J. Associations of optical coherence tomography with disability and brain MRI volumetry in patients with multiple sclerosis. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2022;56(4):326–332. doi: 10.5603/PJNNS.a2022.0022

75. Glasner P., Sabisz A., Chylińska M., Komendziński J., Wyszomirski A., Karaszewski B. Retinal nerve fiber and ganglion cell complex layer thicknesses mirror brain atrophy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Restor. Neuro. Neurosci.* 2022;40(1):35–42. doi: 10.3233/RNN-211176

76. Mizell R., Chen H., Lambe J., Saidha S., Harrison D.M. Association of retinal atrophy with cortical lesions and leptomeningeal enhancement in multiple sclerosis on 7T MRI. *Mult. Scler.* 2022;28(3):393–405. doi: 10.1177/13524585211023343

77. Khalil M., Teunissen C.E., Otto M., Piehl F., Sormani M.P., Gatringer T., Barro C., Kappos L., Comabella M., Fazekas F., ... Kuhle J. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat. Rev. Neurol.* 2018;14(10):577–589. doi: 10.1038/s41582-018-0058-z

78. Yuan A., Nixon R.A. Neurofilament proteins as biomarkers to monitor neurological diseases and the efficacy of therapies. *Front. Neurosci.* 2021;15:689938. doi: 10.3389/fnins.2021.689938

79. Barro C., Benkert P., Disanto G., Tsagkas C., Amann M., Naegelin Y., Leppert D., Gobbi C., Granziere C., Yaldizli Ö., ... Kuhle J. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain*. 2018;141(8):2382–2391. doi: 10.1093/brain/awy154

80. Disanto G., Barro C., Benkert P., Naegelin Y., Schädelin S., Giardiello A., Zecca C., Blennow K., Zetterberg H., Leppert D., ... Swiss Multiple Sclerosis Cohort Study Group. Serum neurofilament light: a biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2017;81(6):857–870. doi: 10.1002/ana.24954

81. Novakova L., Zetterberg H., Sundström P., Axelsson M., Khademi M., Gunnarsson M., Malmström C., Svenningsson A., Olsson T., Piehl F., Blennow K., Lycke J. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology*. 2017;89(22):2230–2237. doi: 10.1212/WNL.0000000000004683

82. Bhan A., Jacobsen C., Myhr K.M., Dalen I., Lode K., Farbu E. Neurofilaments and 10-year follow-up in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2018;24(10):1301–1307. doi: 10.1177/1352458518782005

83. Ferrazzano G., Crisafulli S.G., Baione V., Tartaglia M., Cortese A., Frontoni M., Altieri M., Pauri F., Millefiorini E., Conte A. Early diagnosis of secondary progressive multiple sclerosis: focus on fluid and neurophysiological biomarkers. *J. Neurol.* 2021;268(10):3626–3645. doi: 10.1007/s00415-020-09964-4

84. Khalil M., Teunissen C.E., Otto M., Piehl F., Sormani M.P., Gatringer T., Barro C., Kappos L., Comabella M., Fazekas F., ... Kuhle J. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat. Rev. Neurol.* 2018;14(10):577–589. doi: 10.1038/s41582-018-0058-z

85. Ferreira-Atuesta C., Reyes S., Giovanonni G., Gnanapavan S. The evolution of neurofilament light chain in multiple sclerosis. *Front. Neurosci.* 2021;15:642384. doi: 10.3389/fnins.2021.642384

86. Manouchehrinia A., Stridh P., Khademi M., Leppert D., Barro C., Michalak Z., Benkert P., Lycke J., Alfredsson L., Kappos L., ... Kockum I. Plasma neuro-filament light levels are associated with risk of disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 2020;94(23):e2457–e2467. doi: 10.1212/WNL.0000000000009571

Сведения об авторах:

Прокаева Анна Ивановна, ORCID: 0000-0003-2541-9302, e-mail: anna.teplyakova.95@mail.ru
Архипов Иван Евгеньевич, ORCID: 0000-0003-2740-6388, e-mail: sicvel1739@list.ru
Дорчинец Екатерина Евгеньевна, e-mail: dr.dorchinets@gmail.com
Коробко Денис Сергеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7938-3782, e-mail: denis.s.korobko@gmail.com
Малкова Надежда Алексеевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-1255-8525, e-mail: yadan1@mail.ru

Information about the authors:

Anna I. Prokaeva, ORCID: 0000-0003-2541-9302, e-mail: anna.teplyakova.95@mail.ru
Ivan E. Arkhipov, ORCID: 0000-0003-2740-6388, e-mail: sicvel1739@list.ru
Ekaterina E. Dorchinets, e-mail: dr.dorchinets@gmail.com
Denis S. Korobko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7938-3782, e-mail: denis.s.korobko@gmail.com
Nadezhda A. Malkova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1255-8525, e-mail: yadan1@mail.ru

Поступила в редакцию 15.09.2023

После доработки 04.12.2023

Принята к публикации 14.12.2023

Received 15.09.2023

Revision received 04.12.2023

Accepted 14.12.2023