

На правах рукописи

ЩУКИНА
ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА

ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МАРКЕРОВ
НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Бисага Геннадий Николаевич

Официальные оппоненты: Тотолян Наталья Агафоновна
доктор медицинских наук, профессор, профессор
кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт
Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России

Труфанов Артем Геннадьевич,
доктор медицинских наук, профессор, старший
преподаватель кафедры нервных болезней ФГБОУ
ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова»
Минобороны России

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» Минздрава
России

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 г. в ___ час на заседании
диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-
Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского научно-
исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова и на
сайте: <http://www.almazovcentre.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталья Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рассеянный склероз (РС) – это аутоиммунное воспалительно-демиелинизирующее, нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) (Бисага Г.Н. и соавт., 2000). По данным Международной Федерации РС, в настоящее время РС в мире страдают около 2,9 млн. человек (Шарафутдинова Г.М. и соавт., 2024). Средняя распространенность РС во всем мире составляет 33 случая на 100 тыс. населения и имеет тенденцию к ежегодному нарастанию, а в Российской Федерации (РФ) этот показатель варьирует от 30 до 70 на 100 тыс. в зависимости от регионов (Гусев Е.И. и соавт., 2022; Becker J. et al., 2026). С 2013 года распространённость РС в мире выросла на 30%. Отчасти это можно объяснить улучшением отчётности и диагностики, но многие факторы, лежащие в основе этого роста, остаются неизвестными (Charabati M. et al., 2025). Заболевание чаще встречается в возрасте от 20 до 50 лет, но имеются случаи дебюта РС в детском возрасте и после 60 лет (Naki M. et al., 2024). В связи с этим, РС представляет большую социальную и экономическую значимость для государства. Актуальность изучения прогрессирования РС обусловлена высоким социальным и клиническим значением, так как РС является одной из ведущих причин инвалидности у молодых взрослых, что существенно влияет на их качество жизни и экономическую активность (Лихачев С.А. и соавт., 2022). В условиях роста числа пациентов возрастает необходимость в своевременной диагностике и прогнозировании прогрессирования РС, чтобы повысить эффективность лечебных стратегий.

На сегодняшний день клиническое течение РС рассматривается как непрерывный процесс, в котором участвуют одновременно протекающие патофизиологические процессы – демиелинизация и нейродегенерация, степень выраженности которых варьируется у разных людей и с течением времени, но именно прогрессирующая нейродегенерация лежит в основе неуклонного нарастания инвалидизации при РС (Huang Y., 2025). Новое понимание ключевых механизмов, лежащих в основе прогрессирования заболевания, а также методов количественной оценки нейродегенерации делает необходимым создание ранних высокоэффективных маркеров прогрессирования с целью своевременной

модификации терапии РС, прогнозирования быстроты прогрессирования и индивидуальных особенностей течения заболевания задолго до клинического ухудшения (Zárate M. A. et al., 2025).

Отсутствие надежных методов оценки прогнозируемых характеристик препятствует своевременному старту адекватных терапевтических мероприятий, что способствует увеличению социальной и экономической нагрузки (Prosperini L. et al., 2025). Поэтому проблематика изучения факторов прогрессирования РС находится в числе приоритетных исследований современной неврологии.

Степень разработанности темы

На сегодняшний день есть большое количество публикаций на предмет изучения различных неврологических и нейропсихологических шкал, данных магнитно-резонансной (МР) - морфометрии головного мозга и оптической когерентной томографии (ОКТ) сетчатки для оценки нейродегенерации при РС (Труфанов А.Г. и соавт., 2021; Hechenberger S. et al., 2022; Solaro C. et al., 2023; Toscano S. et al., 2024; Mrabet S. et al., 2025; Zhu C. et al., 2025; Laaksonen S. et al., 2025; Bos L. et al., 2026). Однако, практически отсутствуют данные о комплексном применении этих методов. Создание прогностических шкал при РС также является объектом научных исследований. Уже имеются прогностические модели с применением показателей функциональных и когнитивных тестов и объема очагов поражения в T2-режиме МРТ головного мозга, лабораторных маркеров, в частности, фосфорилированных легких цепей нейрофиламентов, глиального фибриллярного кислого белка и свободных легких цепей иммуноглобулинов (Макшаков Г.С. и соавт., 2017; Алифирова В.М. и соавт., 2022; Малько В.А. и соавт., 2024; Srprova B. et al., 2022; Abdelhak A. et al., 2025;). Однако, отсутствуют данные о комбинированном изучении клинических, морфометрических предикторов и данных ОКТ сетчатки с целью создания прогностической модели для стратификации риска прогрессирования РС. Паттерны атрофии головного мозга и сетчатки при РС были описаны и ранее, но крайне мало литературных данных по изучению церебро-ретиальных взаимосвязей для прогнозирования прогрессирования РС (Ganapathy Subramanian R. et al., 2023; Lin T.Y. et al., 2024).

Таким образом, для оценки риска прогрессирования РС необходим комплексный подход, однако, создание предиктивных шкал и алгоритмов до сих

пор является предметом научных исследований. ОКТ сетчатки и МР-морфометрия головного мозга в комбинации с клиническими маркерами зарекомендовали себя в качестве информативного инструмента прогрессирования РС, но еще не определены и не валидированы пороговые значения толщины сетчатки и объема головного мозга как достоверные предикторы прогрессирующего течения РС. Создание точных моделей прогнозирования прогрессирования может значительно улучшить подбор терапии, снизить риск инвалидности и повысить качество жизни пациентов с РС.

Цель исследования

Повысить точность диагностики прогрессирования рассеянного склероза путем комплексной оценки клинических и инструментальных маркеров нейродегенерации.

Задачи исследования

1. Изучить и выявить наиболее значимые клинические предикторы прогрессирования РС.
2. Определить информативность МР-морфометрии головного мозга в оценке нейродегенерации и особенности церебральной атрофии при РС
3. Оценить диагностическую значимость ОКТ сетчатки, отражающей повреждение головного мозга в целом, и особенности ретинальной атрофии при РС.
4. Разработать модель прогрессирования РС на основе комплексного изучения клинических и визуализационных показателей нейродегенерации.

Научная новизна

На основе сравнительного межгруппового анализа клинических и визуализационных признаков нейродегенерации (по данным ОКТ сетчатки и МР-морфометрии головного мозга) установлены пороговые значения клинических и инструментальных маркеров, указывающие на прогрессирование РС, а также выявлены наиболее значимые клинические, морфометрические и ретинальные паттерны нейродегенерации ($p < 0,05$).

Обнаружено преобладание когнитивных (по тесту символично-цифрового кодирования (Symbol Digit Modalities Test, SDMT) и Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)), двигательных

нарушений и усталости (при оценке по расширенной шкале оценки степени инвалидизации в модификации Дж. Куртцке (Expanded Disability Status Scale, EDSS) и шкале оценки тяжести усталости (Fatigue Severity Scale, FSS) в группе пациентов с прогрессирующим РС (ППС) ($p < 0,05$).

Определены наиболее значимые и чувствительные клинические предикторы прогрессирования РС – снижение скорости ходьбы (по 25-футовому тесту на определение скорости ходьбы (Timed 25-Foot Walk, T25-FW)) и повышение показателя усталости (по данным FSS) ($p < 0,01$).

Установлено, что при РС самым ранним проявлением нейродегенерации является снижение объема подкорковых структур, в частности, таламуса (объем таламуса в контрольной группе – 1,2 %; группе ПРС – 1,1 %) и гиппокампа (0,58 и 0,52 % соответственно) ($p < 0,05$); при этом кортикальная атрофия и глобальная потеря серого и белого вещества ГМ развиваются преимущественно при ПРС и коррелируют с тяжестью инвалидизации (по шкале EDSS) и когнитивными нарушениями (по тестам SDMT и MoCA) ($p < 0,01$).

Выявлено, что степень вовлечения различных слоев сетчатки отражает эволюцию нейродегенеративного процесса и клинической симптоматики при РС: атрофия сетчатки начинается с истончения комплекса слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя (ganglion cell layer + inner plexiform layer, GCIPL) и перипапиллярного слоя нервных волокон (peripapillar retinal nerve fiber layer, pRNFL), а затем, по мере прогрессирования заболевания, уменьшается толщина макулярного слоя нервных волокон (macular retinal nerve fiber layer, mRNFL) ($p < 0,05$); истончение височных квадрантов pRNFL сопровождается нарастанием выраженности моторных нарушений, а уменьшение толщины GCIPL и mRNFL коррелирует с тяжестью когнитивного дефицита у пациентов с ПРС ($p < 0,05$).

Разработана прогностическая модель прогрессирования РС ($AUC = 0,978 \pm 0,018$; $p < 0,001$), основанная на клинических данных и показателях толщины сетчатки.

Теоретическая и практическая значимость

По результатам исследования создана и зарегистрирована база данных «Регистр клинических и волюметрических данных головного мозга пациентов с

верифицированным диагнозом рассеянный склероз» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2026621152 от 18 марта 2026г.).

Предложенная новая прогностическая модель прогрессирования РС, основанная на комплексной оценке клинических и нейровизуализационных маркеров, позволяет оптимизировать диагностику для раннего выявления прогрессирующих форм РС с помощью измерения толщины mRNFL и височных квадрантов pRNFL сетчатки, а также оценки по объективным и субъективным клиническим тестам (T25-FW и FSS) ($p < 0,05$).

Изученные особенности атрофии сетчатки (GCIPL, mRNFL и pRNFL), диффузной и региональной церебральной атрофии (уменьшение общего объема белого вещества, больших полушарий головного мозга, таламуса и увеличение объема СМЖ и субкаллезной зоны) при прогрессировании РС ($p < 0,05$) дают полноценное представление об анатомо-морфологических характеристиках нейродегенерации при РС.

Выявленные паттерны атрофии GCIPL и pRNFL сетчатки и головного мозга (уменьшение объема белого вещества, бледного шара, гиппокампа, вентрального промежуточного мозга) при клинически изолированном синдроме (КИС) и радиологически изолированном синдроме (РИС) свидетельствуют в пользу ранней нейродегенерации, которая начинается еще до появления критериальных клинических и/или нейровизуализационных данных, характерных для РС ($p < 0,05$).

Найденные структурные изменения ганглионарного комплекса сетчатки полноценно отражают диффузную и региональную атрофию головного мозга ($p < 0,05$), поэтому ОКТ сетчатки может служить чувствительным методом для оценки нейродегенерации в целом, а выявленные церебро-ретиальные корреляции, кроме диагностического, имеют также и фундаментальное значение в уточнении патофизиологии заболевания.

Методология и методы исследования

Нами проведено проспективное обсервационное когортное исследование на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» в период с 2023 по 2025 гг., в котором приняли участие 138 человек. Основной предметом работы являлось выявление клинических и инструментальных признаков, характери-

зующих прогрессирование РС. Для достижения поставленных целей применялся комплексный подход, включающий клинико-неврологическое обследование, нейропсихологическое тестирование, ОКТ сетчатки и МР-морфометрию головного мозга. Все полученные данные были обработаны с помощью методов математической статистики и сопоставлены с результатами, опубликованными в российских и зарубежных научных источниках.

В структуру проспективного анализа вошли 99 пациентов с подтвержденным РС, 11 человек с РИС, 8 пациентов с КИС, а также контрольная группа из 20 здоровых добровольцев. Всем участникам выполнялись ОКТ сетчатки и МР-морфометрия головного мозга. Пациенты с РС, а также больные с КИС и РИС, дополнительно были обследованы с использованием специализированных шкал для оценки неврологического и нейропсихологического статуса.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее информативными клиническими маркерами прогрессирующего течения РС является динамическое нарастание показателей инвалидизации по шкале EDSS и усталости по шкале FSS; когнитивные нарушения по данным тестов SDMT и MoCA, а также нарушения функций рук и ног по данным 9-колышкового теста (9-Hole Peg Test, 9-HPT) и T25-FW, выраженные у пациентов с ПРС и нарастающие со временем, не отражают клиническую динамику заболевания за год наблюдения ($p < 0,05$).

2. При РС развивается диффузная нейродегенерация (глобальная потеря объемов серого и белого вещества, атрофия больших полушарий головного мозга и мозжечка) и ранняя региональная атрофия глубинных структур (таламуса и гиппокампа). Кортикальная и субтенториальная атрофия развивается преимущественно при прогрессирующих формах и коррелирует с тяжестью инвалидизации и когнитивными нарушениями ($p < 0,05$).

3. Для РС характерно истончение всех слоев «внутренней» сетчатки (GCIPL, mRNFL и pRNFL). Структурные изменения GCIPL и височных квадрантов pRNFL являются маркерами ускоренной нейродегенерации, а истончение макулы отражает степень церебральной атрофии в целом. Эти изменения коррелируют с тяжестью моторных и когнитивных нарушений ($p < 0,05$).

4. Разработана прогностическая модель высокой точности ($AUC=0,978 \pm 0,018$; чувствительность 98 % и специфичность 97 %), основанная на комплексной оценке клинических данных (FSS, T25-FW, длительность заболевания) и ОКТ-предикторов (толщина mRNFL и височных квадрантов pRNFL). Данная модель позволяет диагностировать прогрессирование РС с вероятностью до 98,9 % ($p<0,01$).

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена методологической строгостью исследования, включающей репрезентативный объем выборки и логически выверенный дизайн. Выводы подкреплены статистически значимыми данными, полученными с применением адекватных методов анализа. Сравнение результатов исследования с актуальными сведениями из современной медицинской литературы подтверждает их валидность и актуальность в контексте рассматриваемой проблемы.

Основные результаты исследования представлены на научно-практической конференции с международным участием «Неврология XXI века: актуальные вопросы, достижения и инновации» (Санкт-Петербург, 11-12 апреля 2024 г.), Всероссийской конференции с международным участием «Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы» (Москва, 27 сентября 2024 г.), заседании Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области (Санкт-Петербург, 11 января 2025), научно-практической конференции с международным участием «Неврология XXI века: актуальные вопросы, достижения и инновации» (Санкт-Петербург, 23-24 апреля 2025 г.), Нейрофоруме – 2025 (Москва, 18-19 июня 2025 г.), VI конгрессе РОКИРС с международным участием «Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы» (Тюмень, 2-4 октября 2025 г.), научно-практической конференции с международным участием «Неврология XXI века: актуальные вопросы, достижения и инновации» (Санкт-Петербург, 26-27 марта 2026 г.).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно разработаны тема, план, содержание и дизайн диссертационного исследования, определена актуальность темы, сформулированы цели и задачи исследования, а также проведен поиск и анализ литературных

источников по проблеме прогрессирования РС и динамики клинических и визуализационных маркеров нейродегенерации, лежащей в основе прогрессирования заболевания, в течение 1 года наблюдения. Лично автором проведено клинико-нейропсихологическое обследование 138 пациентов с применением стандартизированных клинико-неврологических и психофизиологических тестов, а также выполнены МР-морфометрия головного мозга и ОКТ сетчатки с расшифровкой и интерпретацией в соответствии с установленными стандартами. Автором сформирована электронная база первичных данных, осуществлён их систематизированный анализ и статистическая обработка с использованием современных методов математической статистики. На основании полученных результатов автором выполнена интерпретация данных, сформулированы научные положения, выводы и практические рекомендации, а также разработана высокоточная модель для стратификации риска прогрессирования РС на основе клинических данных и показателей толщины сетчатки. Также автором самостоятельно подготовлен полный текст диссертационной работы, автореферат, оформлены иллюстративные и табличные материалы, библиография. Личное участие автора подтверждено актом проверки первичного материала и актами внедрения.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в работу отделения неврологии СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», неврологического отделения № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, отделения неврологии ФГУЗ «Клиническая больница №122 имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации», отделения неврологии ФГУЗ Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук. Результаты исследования внедрены в работу НИЛ неврологии и нейрореабилитации РНХИ им. А.Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, в учебный процесс кафедры неврологии с клиникой института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертационной работы было опубликовано 11 научных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной

комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Структура диссертационной работы включает введение, аналитический обзор литературы, раздел с описанием материалов и методологии исследования, главы, посвящённые результатам собственных исследований, их обсуждение, а также заключение, практические рекомендации и выводы. Завершает работу список использованных литературных источников. Общий объём рукописи составляет 177 страниц, иллюстративный материал представлен 25 таблицами и 33 рисунками. Список литературы насчитывает 199 наименований, среди которых 28 отечественных и 171 зарубежных публикаций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

В основную группу были включены 58 (49,15 %) больных с РРС, 26 (22,03 %) пациентов с ВПРС, 15 (12,71 %) – с ППРС и 19 (16,1 %) пациентов с РИС и КИС. Из них 66 (55,93 %) женщин и 52 (44,07 %) мужчин со средним возрастом $35,5 \pm 12,5$ лет и значением EDSS 2 [0,5;5,5]. Продолжительность заболевания варьировала с 0,4 до 42 лет, а медиана длительности болезни составила 5 [1,5;7,5] лет. В контрольную группу были включены 20 здоровых добровольцев, 12 (60 %) женщин и 8 (40 %) мужчин, средний возраст которых составил $33,8 \pm 13,4$ лет.

Критериям включения в основную группу РС являлись возраст от 18 до 65 лет, показатель EDSS от 1 до 6,5 баллов, верифицированный диагноз на основании критериев McDonald (2017). Критерии невключения: обострение РС менее 1 месяца назад; пациенты, отвечающие критериям высокоактивного РС (ВАРС); декомпенсированная сопутствующая патология - сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания; органические, инфекционные, сосудистые заболевания ЦНС в анамнезе, подтвержденные данными медицинской документации; активные инфекции (ВИЧ-инфекция и гепатиты В и С); беременность и период лактации. Критерии исключения: заболевания глаз, такие как ретинопатия любого типа, дегенерация желтого пятна, глаукома, аномалии рефракции более 4 диоптрий, а также помутнения сред глаза, в том числе катаракта или патологии стекловидного

тела; двусторонний оптический неврит (ОН); выраженные когнитивные нарушения, затрудняющие оценивание по шкалам; 2 и более обострений за период наблюдения.

Всем пациентам основной группы проводилась оценка неврологического статуса, по шкалам EDSS и MSFC (9-HPT, 25-FW, SDMT), а также нейропсихологическое тестирование (MoCA, FSS и др.) в момент первичного обращения и повторно через 1 год.

Всем участникам исследования дважды выполнялись ОКТ сетчатки и МР-морфометрия головного мозга с разницей в 1 год. ОКТ сетчатки выполнялась в офтальмологическом отделении ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» во время планового визита к врачу после медикаментозного расширения зрачка (циклоплегии). Исследование проводилось на аппарате TOPCON 3D-OCT 2000 (Япония). Анализ диска зрительного нерва проводился в режиме 3D Disk (6,0×6,0 мм) с ручной центровкой. Оценивалась общая толщина рRNFL и по четырём квадрантам с построением круговой диаграммы. Томография макулы осуществлялась по двум стандартным протоколам: 3D Macula (6,0×6,0 мм) и 3D Macula (V) (7,0×7,0 мм). В первом режиме анализировались общая и центральная толщина сетчатки, а также объём макулы, во втором — толщина GC IPL с сегментарной оценкой верхней и нижней зон.

Для проведения МР-морфометрии использовался высокопольный МР-томограф Magnetom Trio A Tim (Siemens) (Германия) с мощностью поля 3,0 Тл на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Исследование проводилось по специальному протоколу, который включал три типа импульсных последовательностей: T2-blade, MPRAGE и T2 TIRM. Для каждой из них были заданы специфические параметры (время повторения TR и время эхо TE), а толщина среза составляла 4 мм (для последовательности MPRAGE — 0,8 мм). Постобработка полученных снимков выполнялась на онлайн-платформе volBrain. Результаты выводились в виде отчёта с указанием абсолютных объёмов (в мл) и относительных значений (в % от объёма мозга), что обеспечивало объективную оценку атрофических процессов.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программных пакетов SPSS 26 и GraphPad Prism с использованием методов описательной

статистики, межгруппового сравнения (t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни, ANOVA, критерий Крускала-Уоллиса), корреляционного анализа (Пирсона, Спирмена), ROC-анализа и логистической регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Сравнительный анализ клинических данных выявил более выраженные показатели инвалидизации и усталости по шкалам EDSS и FSS у пациентов с ПРС, которые значительно нарастали в течение 1 года наблюдения ($p < 0,05$) (Рисунки 1, 2). В группе ПРС показатели данных шкал в динамике существенно не менялись ($p > 0,05$). В когорте больных с ПРС наблюдались более выраженные нарушения функций рук и ног по данным 9-HPT и 25-FW, а также когнитивных функций по результатам тестов MoCA и SDMT, по сравнению с группой ПРС ($p < 0,05$) (Рисунки 3, 4). Однако, в течение 1 года показатели данных шкал не претерпевали значимых изменений.

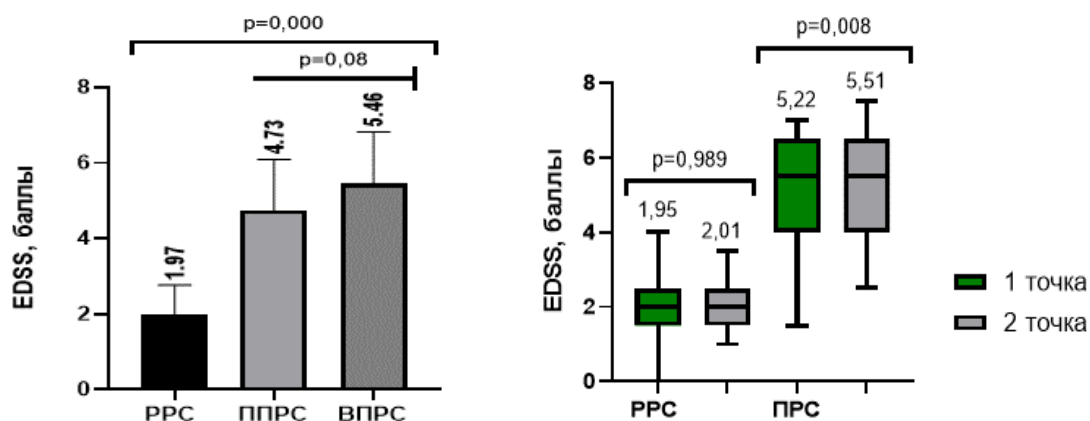


Рисунок 1 - Показатели динамики EDSS в течение 1 года у пациентов с РРС и ПРС

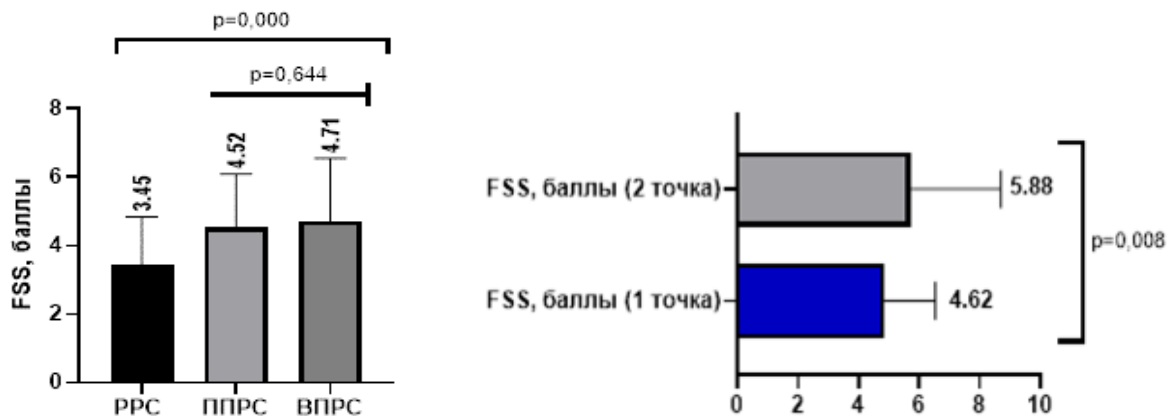


Рисунок 2 - Показатели усталости по шкале FSS при РРС, ВПРС и ППРС

Пациенты с ВПРС (15[10;17] лет) имели большую длительность болезни по сравнению с РРС (1 [0,5;6,5] лет) и ППРС (5 [1,5;9] лет) ($p<0,01$). С нарастанием продолжительности РС прогрессировали двигательные (9-НРТ ($r=0,407$) и T25-FW ($r=0,414$)) и когнитивные (SDMT ($r=0,478$) и MoCA ($r=0,422$)) нарушения и увеличивались показатели усталости по тесту FSS ($r=0,316$) и инвалидизации по шкале EDSS ($r=0,559$) ($p<0,01$).

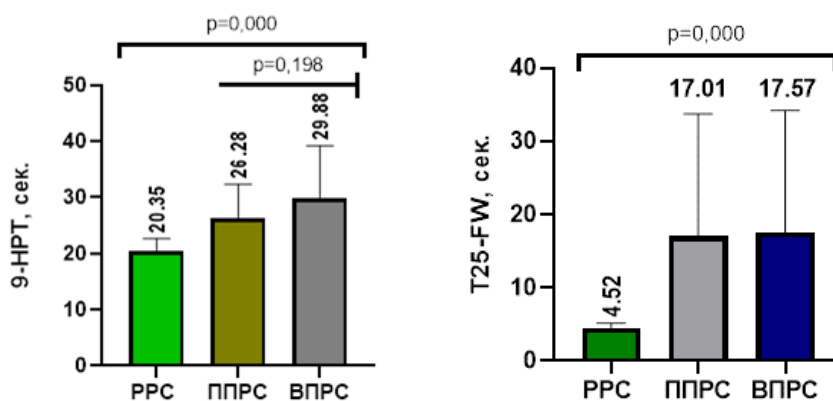


Рисунок 3 - Сравнительный анализ показателей тестов 9-НРТ и T25-FW

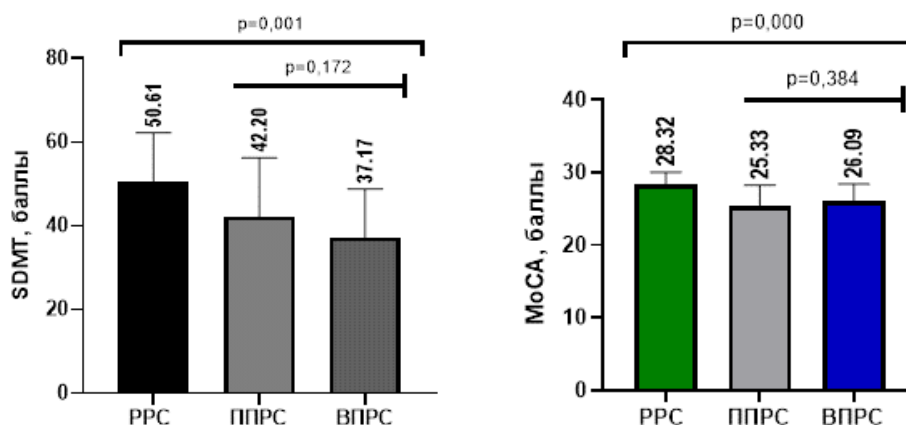


Рисунок 4 - Сравнительный анализ показателей когнитивных функций по тестам SDMT и MoCA

Изучение толщины сетчатки под данным ОКТ

При РС наблюдалось истончение ганглионарного комплекса сетчатки, более выраженное у пациентов с ВПРС ($p<0,01$) (Рисунок 5).

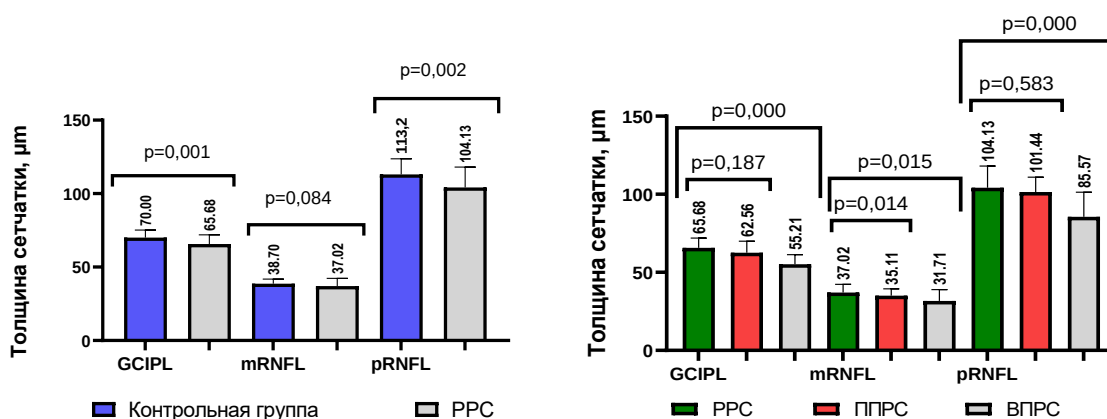


Рисунок 5 – Показатели толщины сетчатки у пациентов с РС и контрольной группы

Как видно на рисунке 5 у пациентов с PPC, по сравнению с контрольной группой, наблюдалась относительная атрофия GCIPL и pRNFL ($p < 0,01$), а толщина mRNFL между двумя группами не отличалась ($p > 0,05$); у больных с ВППС атрофии подвергался весь ганглионарный комплекс сетчатки (GCIPL и RNFL), а в группе ППРС преимущественно страдал mRNFL ($p < 0,05$), что отражает тяжесть первично-аксонального повреждения при данном типе течения РС.

У пациентов с PPC в контрольной точке сегментации сетчатки выявлена атрофия GCIPL ($57,25 \pm 7,07$ мкм (1 точка) и $56,5 \pm 8,02$ мкм (2 точка)) и височных квадрантов pRNFL ($52,3 \pm 16,57$ мкм (1 точка) и $48,7 \pm 12,96$ мкм (2 точка)) по сравнению с предыдущим годом, а при PPC также наблюдалось истончение GCIPL ($65,75 \pm 8,68$ мкм (1 точка) и $64,13 \pm 7,85$ мкм (2 точка)) в течение 1 года наблюдения, но исключительно при продолжительности заболевания более 11 лет ($p < 0,05$).

Показатели когнитивных функций по тесту SDMT коррелировали со значениями толщины GCIPL ($r = 0,412$), а результаты теста MoCA показали выраженную прямую корреляцию со значениями толщины GCIPL ($r = 0,711$) и mRNFL ($r = 0,567$) ($p < 0,01$). Показатели толщины височных квадрантов pRNFL коррелировали со значениями тестов 9-HPT ($r = 0,431$) и MoCA ($r = 0,427$) ($p < 0,05$).

Изучение морфометрических показателей головного мозга

При сравнительном анализе объема макроструктур головного мозга у пациентов с PPC, по сравнению с контрольной группой, наблюдалась глобальная потеря общего белого вещества ($32,23 \pm 1,92$ против $36,7 \pm 1,98$ %; $p < 0,01$) и атрофия белого вещества ($34,38 \pm 1,93$ против $29,92 \pm 2,06$ %; $p < 0,01$) и серого вещества

больших полушарий (45,39 [44,22; 46,1] против 48 [45,95; 50,55] %; $p < 0,01$). А у больных с ПРС диффузная нейродегенерация была более выраженной и это проявлялось уменьшением волюметрических показателей не только белого вещества (30,86 $\pm$ 1,98 против 32,23 $\pm$ 1,92 %), но и общего объема серого вещества (51,98 [51,66; 53,31] против 53,54 [52,76; 54,66] %) и мозжечка (8,87 $\pm$ 0,49 против 9,36 $\pm$ 0,76 %), что оказалось значимо меньше, чем у пациентов с РРС ($p < 0,05$). Также у пациентов с ПРС был больше объем СМЖ (16,49 $\pm$ 3,06 против 13,19 $\pm$ 2,06 %) ($p < 0,01$).

Межгрупповой анализ волюметрических значений подкорковых структур и толщины коры выявил более выраженную атрофию у пациентов с ПРС по сравнению с РРС и контрольной группой ($p < 0,05$) (Рисунок 6). У больных с ПРС объемные показатели таламуса, гиппокампа, прилежащего ядра и бледного шара, а также толщины лимбической коры, верхней теменной доли, прямой, передней поясной и средней височной извилин были значительно меньше, чем в группе РРС ($p < 0,05$), а у пациентов с РРС, по сравнению с контрольной группой, наблюдалась лишь относительная атрофия таламуса и гиппокампа ($p < 0,05$).

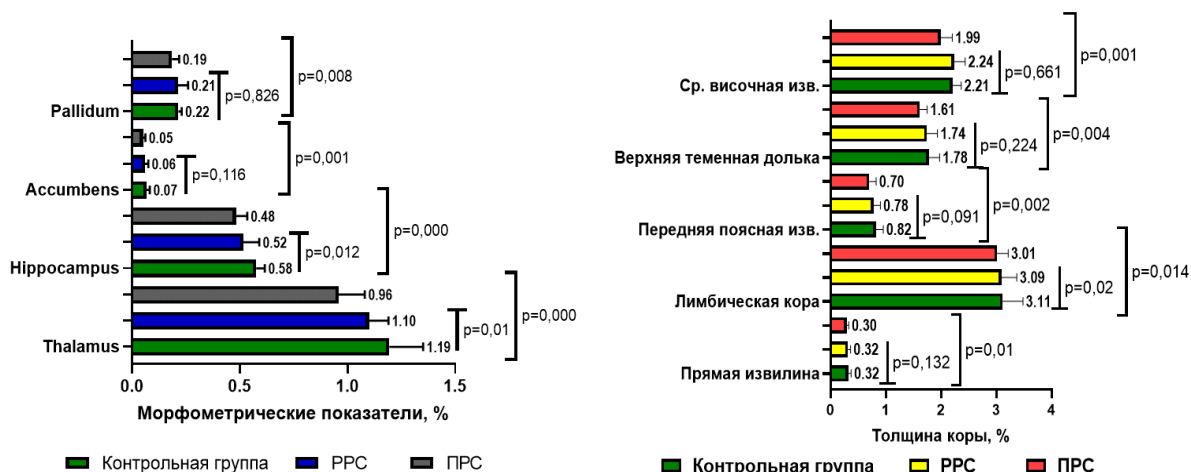


Рисунок 6 – Показатели объема подкорковых структур и толщины коры у пациентов с ПРС, РРС и контрольной группы

Примечание: Thalamus – таламус; Pallidum – бледный шар; Hippocampus – гиппокамп; Accumbens – прилежащее ядро

По результатам ROC-анализа, наиболее чувствительными и специфичными морфометрическими маркерами прогрессирования РС являлись атрофия общего белого вещества (Se 65 %, Sp 66 %), больших полушарий (Se 74 %, Sp 72 %),

таламуса (Se 70 %, Sp 70 %) и увеличение объемов СМЖ (Se 74 %, Sp 74 %) и субкаллезной зоны (Se 65 %, Sp 66 %) ($p < 0,01$).

Данные МР-морфометрии головного мозга коррелировали с клиническими и ретинальными изменениями и данная взаимосвязь более отчетливой была в группе больных с ПРС: уменьшение объемных показателей таламуса ($r = 0,523$), гиппокампа ($r = 0,479$) и увеличение объема СМЖ ($r = -0,731$) сопровождалось закономерным истончением GCIPL и mRNFL ($p < 0,05$); а также глобальная потеря объема серого вещества головного мозга, атрофия таламуса, прилежащего ядра и передней поясной извилины коррелировали с когнитивным ухудшением по данным тестов MoCA и SDMT ($p < 0,05$) (Рисунок 7).

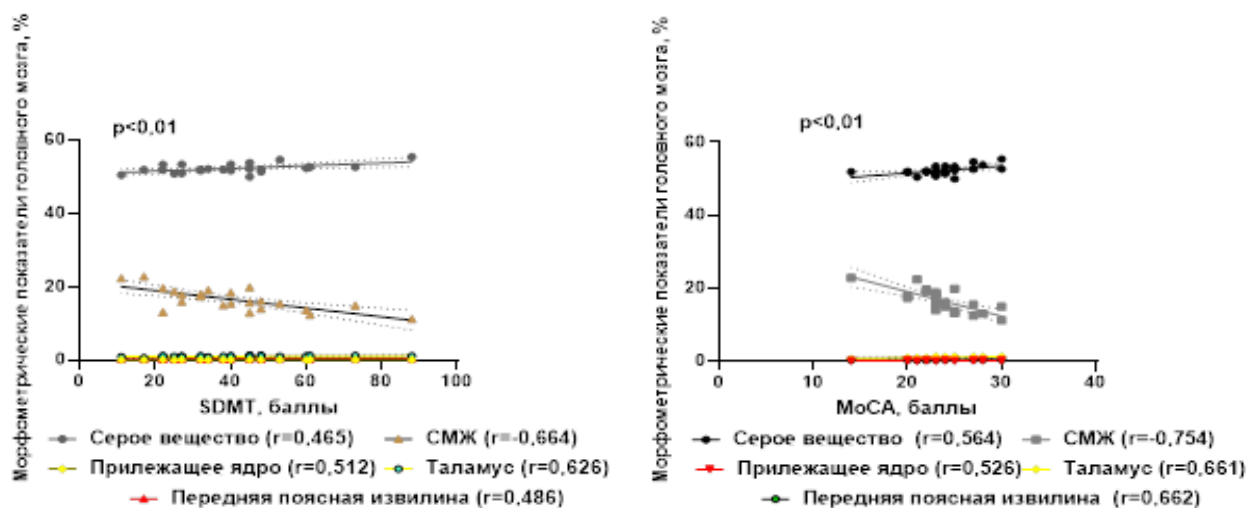


Рисунок 7 – Взаимосвязь объема головного мозга и когнитивных функций по данным тестов SDMT и MoCA у пациентов с ПРС

Инвалидизация по шкале EDSS при ПРС нарастала по мере выраженности полушарной атрофии (большие полушария ($r = -0,516$), кортикальное серое вещество ($r = -0,506$), теменные доли ($r = -0,654$), височные доли ($r = -0,512$)), атрофии ствола головного мозга ($r = -0,512$) и червя мозжечка ($r = -0,556$) ($p < 0,05$).

Разработка прогностической модели прогрессирования РС

Нами разработана высокоточная прогностическая шкала для ранней диагностики прогрессирования РС на основе комплексного анализа клинических и инструментальных маркеров нейродегенерации (Таблица 1).

Таблица 1 - Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа по поиску маркеров прогнозирования прогрессирующего течения РС

Предиктор	B±SE	P-value	OR [CI]	Балл
Толщина mRNFL, μm	2,26±1,37	0,058	9,6 [0,66; 189,81]	2
Толщина височных квадрантов pRNFL, μm	3,07±1,64	0,042	21,57 [0,86; 541,06]	3
Продолжительность болезни, годы	2,8±1,29	0,03	16,46 [1,32; 205,76]	3
FSS, баллы	4,49±1,55	0,004	88,67 [4,29; 1831,36]	4
T25-FW, сек.	4,53±1,66	0,006	92,98 [3,58; 2416,05]	5
Константа	-9,53±2,93	0,001	–	
Примечание: B – коэффициент регрессии; SE – standard error (стандартная ошибка); OR – odds ratio (отношение шансов); CI – confidence interval (доверительный интервал)				

В числе предикторов прогрессирующего течения РС оказались только показатели продолжительности заболевания более 10,75 лет (Se 76%, Sp 78%), скорости ходьбы по данным теста T25-FW более сек. (Se 76%, Sp 78%), усталости по результатам теста FSS более 4,26 баллов (Se 76%, Sp 78%), а также значения толщины mRNFL менее 34,25 μm (Se 78%, Sp 72%) и височных квадрантов pRNFL менее 67,25 μm (Se 70%, Sp 68%) ($p<0,05$). Суммарный балл позволяет рассчитать индивидуальную вероятность прогрессирующего течения РС: при значении шкалы ≥ 12 баллов расчётная вероятность превышает 90%, что соответствует фактической частоте встречаемости прогрессирующего типа в 100% случаев. Значения прогностической шкалы у пациентов с ПРС и РРС, а также показатели чувствительности и специфичности полученной модели представлены на рисунке 8. Общая диагностическая точность модели составила 97,8%, ($\text{AUC}=0,978\pm 0,018$; $p<0,001$).

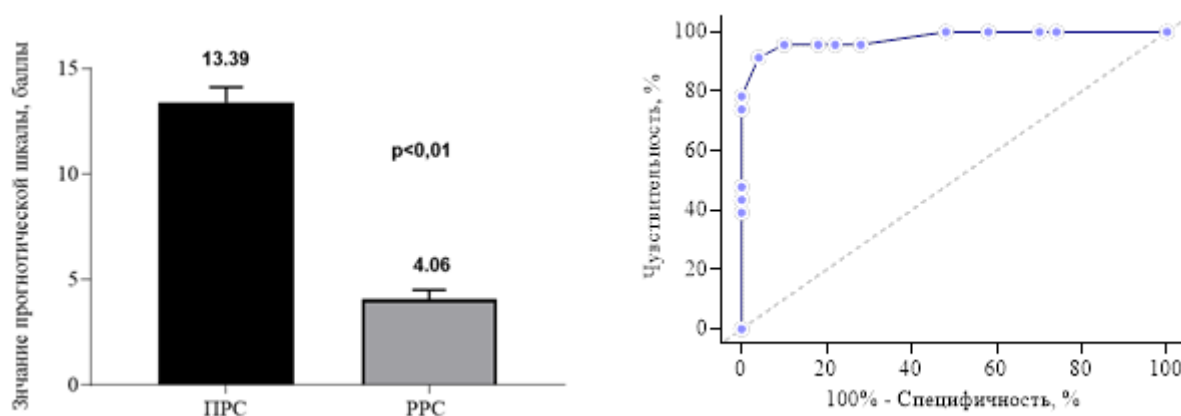


Рисунок 8 – Показатели прогностические шкалы у пациентов с ПРС и PPC с определением чувствительности и специфичности

Волюметрические показатели головного мозга не вошли в конечную модель прогрессирования РС, уступив клиническим маркерам и данным ОКТ сетчатки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование посвящено весьма актуальной теме современной неврологии - комплексному изучению маркеров нейродегенерации с целью выявления ранних клинических и инструментальных маркеров прогрессирования РС. По результатам данной работы у пациентов с ПРС наблюдались более высокие баллы по шкале инвалидизации EDSS, выраженные когнитивные нарушения (MoCA, SDMT), повышенный уровень утомляемости (FSS) и замедление скорости выполнения моторных тестов (T25-FW, 9-HPT), а ключевыми клиническими маркерами прогрессирующего течения РС выступили показатели выраженности усталости по шкале FSS (более 4,26 балла) и скорости ходьбы по тесту T25-FW (более 4,83 сек.), а также продолжительность заболевания более 10,75 лет. По данным МР-морфометрии головного мозга у пациентов с РС мы выявили диффузную церебральную атрофию, а также раннюю региональную нейродегенерацию подкоркового серого вещества — таламуса, бледного шара и гиппокампа. Результаты ОКТ сетчатки также подтверждают системный характер нейродегенерации: у пациентов с РС фиксируется раннее истончение GCIPL и височных квадрантов pRNFL, а mRNFL вовлекается в процесс только при прогрессирующей аксональной дегенерации. Истончение сетчатки напрямую связано с атрофией подкорковых структур головного мозга и ухудшением

когнитивных и моторных функций, подчеркивая механизм транссинаптической нейродегенерации при РС. Разработанная нами балльная прогностическая шкала, объединяющая клинические данные и ОКТ-маркеры, демонстрирует точность прогноза 97,8%, позволяя с вероятностью более 90% предсказывать риск перехода РС в прогрессирующий фенотип при сумме баллов более 12.

ВЫВОДЫ

1. Клиническими маркерами нейродегенерации при РС являются нарастание инвалидизации по шкале EDSS, моторного дефицита по данным тестов T25-FW и 9-HPT, когнитивных нарушений по шкалам SDMT и MoCA и выраженности усталости по FSS ($p<0,01$). Достоверными клиническими предикторами прогрессирования РС служат: длительность заболевания более 10,75 лет (Se 76%, Sp 78%), уровень усталости по FSS более 4,26 баллов (Se 76%, Sp 78%) и время выполнения теста T25-FW более 4,83 сек. (Se 76%, Sp 78%) ($p<0,001$).

2. При РС развивается диффузная и региональная атрофия головного мозга, выраженная в структурах лимбической нервной системы, таламусе и базальных ядрах, что определяет особенности клинической картины прогрессирования. Наиболее чувствительными морфометрическими маркерами прогрессирования течения РС являются уменьшение объема таламуса менее 1,08 % (Se-70%, Sp-70 %; $p=0,002$), белого вещества – 31,62 % (Se-65 %, Sp-66 %; $p<0,001$), больших полушарий – 74,57 % (Se-74 %, Sp-72 %; $p<0,001$) и увеличение объема ЦСЖ более 14,05 % (Se-74 %, Sp-74 %; $p<0,001$).

3. Ранними ОКТ-маркерами нейродегенерации при РС служат истончение GCIPL и pRNFL, в то время как атрофия mRNFL развивается на поздних стадиях и отражает тяжесть аксональной дегенерации ($p<0,01$). Уменьшение толщины GCIPL и mRNFL сопряжено с когнитивными нарушениями, а истончение височных квадрантов pRNFL - с моторным дефицитом по данным теста 9-HPT ($p<0,05$). Также структура макулы полноценно отражает степень церебральной дегенерации в целом ($p<0,05$).

4. Разработана высокоточная прогностическая модель прогрессирования РС ($AUC\pm SE=0,978\pm 0,018$), включающая клинические данные (длительность заболевания, FSS и T25 – FW) и ретинальные маркеры (толщина mRNFL и

височных квадрантов pRNFL). Модель демонстрирует чувствительность 98 % и специфичность 96 %, что позволяет с высокой вероятностью прогнозировать прогрессирующее течение заболевания ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано всем пациентам с РС проводить комплексную оценку неврологического статуса, показателей усталости по тесту FSS, скорости ходьбы по T25-FW и толщины mRNFL и pRNFL сетчатки с обязательным измерением височных квадрантов с целью своевременного выявления начавшегося прогрессирования.

2. Не рекомендуется изолированное использование ОКТ сетчатки для оценки вероятности прогрессирования РС.

3. Целесообразно применение МР-морфометрии головного мозга для фундаментального изучения анатомо-патофизиологических особенностей нейродегенерации при РС и дальнейший поиск морфометрических предикторов прогрессирования РС с использованием более чувствительных методов постпроцессинговой обработки данных МРТ головного мозга.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Созданная нами прогностическая модель прогрессирования РС может позволить перейти от усредненного подхода к персонализированному ведению пациентов, а также разработать алгоритмы индивидуального прогнозирования течения заболевания, повышающие приверженность пациентов лечению и снижающие потенциальные риски ошибок врачей при назначении ПИТРС.

Дальнейшие исследования могут быть направлены на валидацию прогностической модели и интеграцию новых биомаркеров в созданную модель, что может повысить ее точность и оптимизировать диагностику прогрессирующего типа РС на еще более ранних стадиях.

Выявленные корреляции между атрофией сетчатки (GCIPL, RNFL), объемом подкорковых структур (таламус, базальные ядра) и когнитивными нарушениями подтверждают концепцию транссинаптической нейродегенерации и

перспективным направлением является детальное изучение этой взаимосвязи с использованием мультимодальной нейровизуализации (совмещение МР-морфометрии, диффузионно-тензорной трактографии) и электрофизиологических методов. Это позволит глубже понять патофизиологию нейродегенерации при разных фенотипах РС.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оптическая когерентная томография сетчатки как прогностический биомаркер прогрессирования рассеянного склероза (обзор литературы) / **Т.В. Щукина**, Г.Н. Бисага, В.А. Малько, М.П. Топузова, А.Ю. Дадацкий, Т.М. Алексеева// **Российский неврологический журнал.** – 2024. – Т. 29, № 3. – С. 16-23.
2. Возможности оптической когерентной томографии сетчатки в клинико-визуализационной оценке нейродегенерации при рассеянном склерозе / **Т.В. Щукина**, Г.Н. Бисага, В.А. Малько, М.П. Топузова, К.М. Толочко, Т.Ю. Ардашева, А.Ю. Дадацкий, Т.М. Алексеева// **Сибирское медицинское обозрение.** – 2024. – № 5(149). – С. 39-45.
3. Возможности магнитно-резонансной морфометрии и лабораторных биомаркеров в изучении прогрессирования рассеянного склероза / В.А. Малько, Е.А. Садовничук, А.С. Лепехина, Г.Н. Бисага, М.П. Топузова, **Т.В. Щукина**, Н.В. Дрягина, А.Ю. Ефимцев, Т.М. Алексеева // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2024. – Т. 124, № 7-2. – С. 66-71.
4. Возможности оптической когерентной томографии сетчатки в клинико-визуализационной оценке нейродегенерации при рассеянном склерозе / **Т.В. Щукина**, Г.Н. Бисага, В.А. Малько, М.П. Топузова, А. Ю. Дадацкий, Т.М. Алексеева // **Материалы Алмазовского молодёжного медицинского форума.** - 2024. - С. 297-299.
5. Применение магнитно-резонансной морфометрии у пациентов с рассеянным склерозом в изучении прогрессирования заболевания / И.А. Турчинская, И.И. Илюшкина, А.Ю. Ефимцев, Г.Е. Труфанов, М.В. Лукин, А.С. Лепехина, В.А. Малько, **Т.В. Щукина**, Г.Н. Бисага // **Вестник медицинского**

института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2025. – Т. 15, № 4. – С. 243-254.

6. Изучение нейродегенерации при рассеянном склерозе с помощью оптической когерентной томографии сетчатки и магнитно-резонансной морфометрии головного мозга / **Т.В. Щукина**, Г.Н. Бисага, В.А. Малько, М.П. Топузова, И.А. Турчинская, А.С. Лепехина, А.Ю. Ефимцев, А.Ю. Дадацкий, Т.М. Алексеева // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.** – 2025. – Т. 125, № 7-2. – С. 66-72.

7. Potential of Magnetic Resonance Morphometry and Laboratory Biomarkers in Investigations of the Progression of Multiple Sclerosis / V. A. Malko, E. A. Sadovnichuk, A. S. Lepekhina, G. N. Bisaga, M. P. Topuzova, **T.V. Shchukina**, N. V. Dryagina, A. Yu. Efimcev, T. M. Alexeeva // **Neuroscience and Behavioral Physiology.** – 2025. – Vol. 55, No 1. – P1. 27-132.

8. Изучение изменений структуры сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом с использованием оптической когерентной томографии: связь с клиническими симптомами и динамикой заболевания / К.Г. Червень, **Т.В. Щукина** // Материалы Алмазовского молодёжного медицинского форума. - 2025. - С. 290-292.

9. Диагностическая значимость атрофии сетчатки и подкорковых ядер головного мозга в качестве маркеров нейродегенерации при рассеянном склерозе / **Т.В. Щукина**, Г.Н. Бисага, А.Ю. Дадацкий, М.В. Лукин // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы». – 2025. – Т. 125, № 7-2. – С. 129-130.

10. Показатели инструментальных и лабораторных маркеров у пациентов с радиологически и клинически изолированным синдромом / В.А. Малько, Е.А. Садовничук, Г.Н. Бисага, **Т.В. Щукина**, А.Ю. Ефимцев // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы». – 2025. – Т. 125, № 7-2. – С. 107.

11. Прогностическая модель прогрессирования и нейродегенерации при рассеянном склерозе / В.А. Малько, Е.А. Садовничук, А.М. Малкова, Г.Н. Бисага, **Т.В. Щукина**, А.Ю. Ефимцев, А.Ю. Дадацкий, Н.В. Дрягина, А.С. Лепехина, М.В. Лукин // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы». – 2025. – Т. 125, № 7-2. – С. 118-119.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз
 КИС – клинически изолированный синдром
 МР-морфометрия – магнитно-резонансная морфометрия
 ОКТ – оптическая когерентная томография
 ОН – оптический неврит
 ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
 ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз
 ПРС – прогрессирующий рассеянный склероз
 РИС – радиологически изолированный синдром
 РРС – ремиттирующий рассеянный склероз
 РС – рассеянный склероз
 СМЖ – спинномозговая жидкость
 ЦНС – центральная нервная система
 9-HPT (9-Hole Peg Test) - 9-колышковый тест
 EDSS (Expanded Disability Status Scale) - расширенная шкала оценки степени инвалидизации в модификации Дж. Куртцке
 FSS (Fatigue Severity Scale) - шкала оценки тяжести усталости
 GCIPL (Ganglion Cell + Inner Plexiform Layer) - слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой
 MoCA (Montreal Cognitive Assessment) - Монреальская шкала оценки когнитивных функций
 mPNFL (Macular Retinal Nerve Fiber Layer) - макулярный слой нервных волокон
 pRNFL (Peripapillar Retinal Nerve Fiber Layer) - перипапиллярный слой нервных волокон
 SDMT (Symbol Digit Modalities Test) - тест символьно-цифрового кодирования
 T25-FW (Timed 25-Foot Walk) - 25-футовый тест на определение скорости ходьбы