

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В.А АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЩУКИНА
ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА

ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МАРКЕРОВ
НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

3.1.24. Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Бисага Геннадий Николаевич

Санкт-Петербург

2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Эпидемиология, этиология и классификация рассеянного склероза	14
1.2 Патогенез и механизмы прогрессирования рассеянного склероза	16
1.3 МР-морфометрия головного мозга.....	25
1.3.1 Значение МР-морфометрии головного мозга при клинически изолированном синдроме и радиологически изолированный синдроме	27
1.3.2 Особенности атрофии головного мозга при рассеянном склерозе	28
1.3.3 Влияние препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза на скорость нейродегенерации	33
1.4 Оптическая когерентная томография сетчатки.....	34
1.4.1 Значение оптической когерентной томографии сетчатки при клинически изолированном синдроме и радиологически изолированном синдроме	35
1.4.2 Прогностическое значение и динамика изменений толщины сетчатки при рассеянном склерозе	36
1.4.3 Влияние препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на толщину сетчатки	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1 Характеристика клинической группы.....	45
2.2 Методы исследования	48
2.2.1 Клинический метод	48
2.2.2 Нейропсихологический метод	50
2.2.3 Инструментальный метод	50
2.2.4 Статистический метод	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	56
3.1 Клинические маркеры.....	56
3.1.1 Фенотипы и характеристика основной группы исследования	56

3.1.2 Показатели специализированных клинико-неврологических и нейропсихологических шкал в основной группе исследования	60
3.1.3 Сравнение результатов клинических шкал и опросников в группе ремиттирующего рассеянного склероза в зависимости от длительности заболевания	62
3.1.4 Динамика клинических маркеров и подтвержденное усиление инвалидизации при РС.....	63
3.2 Оптическая когерентная томография сетчатки.....	66
3.2.1 Изучение структуры оптическая когерентная томография структуры сетчатки у пациентов с перенесенным оптическим невритом в сравнении с больными без клинического оптического неврита в анамнезе	66
3.2.2 Анализ данных оптической когерентной томографии сетчатки и клинико- инструментальных взаимосвязей в когорте больных с рассеянным склерозом, клинически изолированным синдромом, радиологически изолированным синдромом и контрольной группы	68
3.2.3 Оценка динамики дегенерации сетчатки в течение 1 года у пациентов с клинически изолированным синдромом, радиологически изолированным синдромом, ремиттирующем рассеянном склерозе и прогрессирующем рассеянным склерозе.....	74
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА	80
4.1 Оценка объема макроструктур головного мозга в основной и контрольной группах	80
4.2 Сравнительный анализ объема подкорковых структур головного мозга	84
4.3 Сравнительный анализ толщины коры, объема желудочковой системы и очагов поражения головного мозга	87
4.5 Изучение динамической атрофии головного мозга при рассеянном склерозе	102
ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ДЛЯ ПРОГНОЗА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА	104

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	128
ВЫВОДЫ	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	133
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	138
Приложение А	160
Приложение Б	161
Приложение В.....	162
Приложение Г	163
Приложение Д.....	164
Приложение Е	165
Приложение Ж.....	166
Приложение З	167
Приложение И	168

ВВЕДЕНИЕ

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 (Haki 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; Srpova 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 ретиальной 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 (ПРС) ($p < 0,05$).

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) ($p < 0,05$); по мере истончения височных квадрантов pRNFL нарастает выраженность 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 волуметрических 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-ретинальные 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. Основным предметом работы являлось выявление клинических и инструментальных признаков, характеризующих 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.).

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология, этиология и классификация рассеянного склероза

РС – это аутоиммунное воспалительно-демиелинизирующее, нейродегенеративное заболевание ЦНС (Бисага Г.Н. и соавт., 2000). Заболевание неуклонно прогрессирует и приводит к формированию и нарастанию инвалидизации, даже при своевременном назначении ПИТРС (Щукина Т.В. и соавт., 2024). 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, а в РФ этот показатель варьирует от 30 до 70 на 100 тыс. в зависимости от регионов (Гусев Е.И. и соавт., 2022). Примечательно, что с 2013 года распространённость РС во всём 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. Соотношение женщин и мужчин составляет 3:1. Женская предрасположенность к РС, в основном, обусловлена специфическими для женского пола эпигенетическими изменениями, значительными гормональными изменениями в период полового созревания и факторами окружающей среды, такими как меньшее пребывание на солнце по сравнению с мужчинами (Wang Y. et al., 2023).

Причины развития РС остаются неизвестными, но изучается роль генетических и экологических факторов. На сегодняшний день известно около 200 генов, связанных с предрасположенностью к РС. Самая сильная связь обнаружена с аллелями главного комплекса гистосовместимости (Human Leukocyte Antigens, HLA), при этом ген HLA II класса, кодирующий полиморфную β -субъединицу

гетеродимера (HLA-DRB1), является аллелем наибольшего риска при РС (Rodríguez Murúa S. et al., 2022). Исследования на основе близнецового метода выявили, что уровень риска развития РС у монозиготных близнецов составляет около 25 %, а у дизиготных близнецов и родственников первой линии этот риск не превышает 2-5 %. Тем не менее, генетика определяет только 30% объяснимого риска РС (Gasperi C. et al., 2023). Такие факторы, как низкий уровень витамина D и персистирование вируса Эпштейна — Барр, эндогенных ретровирусов, курение и ожирение, особенно в детском возрасте, нарушение кишечной микробиоты с выработкой провоспалительных ферментов и снижением образования толерогенных факторов, воздействие ультрафиолетового излучения группы В (Ultraviolet B radiation, UVB) также влияют на риск развития РС (Veroni C. et al., 2021; Xu Q. et al., 2022; Adingupu D. et al., 2023; Ward M. et al., 2024; Jank L. et al., 2024).

Начальным этапом в патогенезе РС является воспалительная реакция, вызванная инфильтрацией иммунных клеток и действием провоспалительных цитокинов в ЦНС. В дальнейшем этот процесс неизбежно сопровождается нейродегенерацией, которая служит субстратом для формирования стойких неврологических нарушений и инвалидизации больных (Healy L. M. et al., 2022; Kuhlmann T. et al., 2023). Прогрессирующая нейродегенерация обусловлена аутоимунным воспалением ЦНС, которое инициирует развитие нейротоксичности, вызывая ионный дисбаланс, эксайтотоксичность и окислительный стресс, а также прямыми нейроимунными взаимодействиями, которые в совокупности приводят к митохондриальной дисфункции и энергетической дисрегуляции (Woo M.S. et al., 2024).

Клиническая картина РС отличается стадийностью. Заболевание может начинаться с бессимптомной формы (РИС) или единичного клинического эпизода (КИС), после чего чаще всего развивается ремиттирующий РС (РРС). В дальнейшем течение может смениться на вторично-прогрессирующий РС (ВПРС), либо изначально принимать форму первично-прогрессирующего РС (ППРС). РРС является наиболее распространенным (встречается в 85–90% случаев) и

характеризуется чередованием обострений и периодов улучшения (Тотолян Н.А. и соавт., 2020). Однако со временем течение болезни меняется: по данным исследований, через 10 лет от дебюта ВПРС формируется у четверти больных, а спустя 20 лет — более чем у 65% пациентов с РРС (Vališ M. et al., 2023; Absinta M. et al., 2020; Kuhlmann T. et al., 2023). Однако появляющиеся данные свидетельствуют о биологическом континууме, в котором механизмы, лежащие в основе рецидивов и прогрессирования, сосуществуют на самых ранних стадиях заболевания, что противоречит двухэтапной догматической модели РС (Marastoni D. et al., 2025).

1.2 Патогенез и механизмы прогрессирования рассеянного склероза

Ключевым звеном патогенеза является активация антигенпрезентирующих клеток (АПК). При контакте с чужеродным или собственным антигеном (аутоантигеном) происходит сдвиг цитокинового баланса. Нарушается равновесие между регуляторными Т-клетками (regulatory T-cells, Treg) и Т-хелперами 2-го типа (T-helpers 2, Th2), что создаёт условия для развития воспаления. В этой провоспалительной среде наивные Т-лимфоциты, распознав антиген, дифференцируются по разным путям. Под влиянием интерлейкина-12 (ИЛ-12) они превращаются преимущественно в Т-хелперы 1-го типа (Th1). В то же время комбинация интерлейкина-6 (ИЛ-6) и трансформирующего фактора роста бета-1 (Transforming Growth Factor beta 1, TGFb-1) направляет их развитие в сторону Т-хелперов 17-го типа (Th17). Образовавшиеся субпопуляции клеток начинают продуцировать характерные для них медиаторы. Клетки Th1 синтезируют интерферон-гамма (ИФН-γ) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), в то время как клетки Th17 являются основным источником интерлейкина-17 (ИЛ-17). Эти цитокины обладают мощным провоспалительным действием, запуская и поддерживая деструктивные процессы в нервной ткани (Afzali A.M. et al., 2025; Li K. et al., 2025). Параллельно с этим, под действием ИЛ-12 происходит активация

цитотоксических CD8⁺ Т-клеток (Т-киллеров), которые также вносят вклад в повреждение миелиновой оболочки (Slavov G. et al., 2023). Не менее важную роль играют и В-лимфоциты. При взаимодействии с антигеном они активируются, начинают продуцировать цитокины, поддерживающие патогенную активность Th1 и Th17, а также дифференцируются в плазматические клетки. Эти клетки, в свою очередь, секретируют аутоантитела, направленные против компонентов миелина. Таким образом, формируется самоподдерживающийся порочный круг: активированные аутореактивные Т- и В-клетки продуцируют медиаторы воспаления, которые усиливают их собственную активацию и привлекают новые иммунные клетки в очаг поражения (Shi Y. et al., 2022).

Критическим моментом также является миграция аутореактивных лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) (Adamson P. et al., 2023). Молекулы клеточной адгезии (Cell Adhesion Molecule, CAM), экспрессируемые на поверхности воспалённых эндотелиальных клеток, в том числе молекула клеточной адгезии сосудов 1 (Vascular Cell Adhesion Molecule, VCAM-1), молекулы внутриклеточной адгезии (Intercellular Adhesion Molecule, ICAM-1), молекулы клеточной адгезии меланомы (Melanoma Cell Adhesion Molecule, MCAM) и молекулы клеточной адгезии активированных лейкоцитов (Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule, ALCAM), играют роль в трансэндотелиальной инфильтрации иммунных клеток (Shimizu F. et al., 2024).

Попав в ЦНС, аутореактивные Т- и В-лимфоциты, нацеленные на компоненты миелина, вступают в контакт со своими антигенными мишенями. На фоне системного воспаления наблюдается повышение экспрессии молекул HLA, что значительно усиливает презентацию аутоантигенов миелина CD4⁺ Т-хелперам. Этот процесс инициирует вторичный, уже локальный аутоиммунный каскад непосредственно в тканях ЦНС (Raveney B. et al., 2021). Активированные субпопуляции Th1 и Th17 начинают активно секретировать провоспалительные цитокины. Эти сигнальные молекулы, в свою очередь, стимулируют клетки микроглии и макрофаги. Активированные макрофаги не только фагоцитируют и повторно презентуют антигены миелина, поддерживая тем самым иммунный

ответ (Akhter S. et al., 2023), но и продуцируют широкий спектр нейротоксичных агентов. К ним относятся активные формы кислорода, монооксид азота (nitrogen monoxide, NO), глутамат и ФНО- α , которые оказывают прямое повреждающее действие на миелиновую оболочку аксонов (Giovannoni G. et al., 2022). Параллельно В-лимфоциты начинают синтезировать аутоантитела, направленные против белков и липидов миелина. Эти антитела запускают активацию системы комплемента, что приводит к формированию мембраноатакующего комплекса и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Образовавшиеся структуры оказывают цитотоксическое действие и дополнительно повреждают миелиновую оболочку (Cao R. et al., 2025).

Вклад в разрушение миелина вносят и цитотоксические CD8⁺ Т-клетки. Распознав свои специфические антигены в ЦНС, они способны оказывать прямое цитотоксическое действие на клетки, усугубляя очаговые повреждения нервной ткани (Лебедев В. М. и соавт., 2025; Mittl K. et al., 2026). В то же время в иммунной системе действуют и регуляторные механизмы, направленные на сдерживание воспаления. Субпопуляции Th2 и Treg вырабатывают противовоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-10 (ИЛ-10) и трансформирующий фактор роста бета-1 (Transforming Growth Factor beta-1, TGF- β 1). Кроме того, они секретируют нейротрофические факторы (например, фактор роста нервов), которые способствуют процессам ремиелинизации и восстановления. Эта активность позволяет частично контролировать аутоиммунный процесс в ЦНС и лежит в основе формирования клинической ремиссии при РС (De Rosa G. et al., 2025).

Патогенез РС не заканчивается только аутоиммунным механизмом, ключевое значение в нарастании инвалидизации имеет распространенная и региональная атрофия головного мозга. Большую роль в развитии нейродегенерации уделяют активации микроглии и формированию лептоменингеальных (субпиальных) очагов демиелинизации, которые представляют из себя эктопические лимфоидные фолликулы с преимущественным содержанием В-лимфоцитов, что связано с тяжелой патологией коры ГМ,

нейродегенерацией и прогрессирующим течением заболевания (Charabati M. et al., 2025). Микроглия выполняет как защитную функцию, поглощая остатки миелина, так и отрицательную роль из-за чрезмерного поглощения белково-иммунных агрегатов, что приводит к нарушению фагоцитарной способности микроглии, нейровоспалению и, в конечном итоге, нейродегенерации. Кроме того, инфильтрация периферических иммунных клеток превращает микроглию в провоспалительный фенотип и ускоряет прогрессирование заболевания (Gao C. et al., 2023). Микроглия высвобождает провоспалительные медиаторы, в том числе ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, NO и ИФН- γ , тем не менее, микроглиальные/макрофагальные клетки отвечают за разрешение воспаления и восстановление повреждённых тканей посредством фагоцитоза и секреции противовоспалительных медиаторов (например, ИЛ-10 и ИЛ-13), тем самым восстанавливая гомеостаз (Sen M.K. et al., 2023). Таким образом, дисбаланс между повреждающим и защитным механизмами микроглии является одним из критических факторов прогрессирования РС.

Все больше доказательств о том, что интратекальное менингеальное и периваскулярное воспаление, связанное с повреждением серого вещества головного мозга и продолжающимся повреждением тканей вследствие устойчивой активности В-клеток и лимфоидного неогенеза, играет ключевую роль в определении постепенного накопления инвалидности с самых ранних стадий заболевания (Marastoni D. et al., 2025). Субпиальные эктопические лимфоидные фолликулы, представленные, в основном, макрофагами и В-лимфоцитами, секретируя множество растворимых медиаторов, ФНО- α , оказывают как прямое цитопатическое действие, так и опосредованное - через активацию микроглии. В свою очередь, блок ремиелинизирующей способности олигодендроглиоцитов, сопровождается диффузной и региональной нейродегенерацией (Елисеева Д.Д. и соавт., 2022; Bhargava P. et al., 2022).

Вялотекущая воспалительная активность наличие «тлеющих» очагов демиелинизации. Даже среди молодых пациентов с РРС без продолжающихся воспалительных клинических атак было показано, что «тлеющая» биологическая

активность с устойчивым и непрерывным прогрессированием инвалидности является основным фактором, определяющим постоянное подтвержденное накопление инвалидности с течением времени и это противоречит двухэтапной догматической модели РС (Müller J. et al., 2023). “Тлеющие” очаги характеризуются низкой степенью воспаления и наличием Т- и В-клеток в очаге поражения, плотной сетью активированных, нагруженных железом микроглиальных клеток и макрофагов, экспрессирующих провоспалительные маркеры в глиальной стенке, а также пролиферирующими олигодендроцитами на границе очага поражения (Giovannoni G. et al., 2022). В этих очагах можно визуализировать так называемые парамагнитные ободки с помощью МРТ в режиме импульсной последовательности SWI (Dal-Bianco A. et al., 2021). Парамагнитные железистые ободки встречаются у 60% пациентов с РС, достигая наибольшей распространенности на поздних стадиях РРС. Хотя точный патофизиологический механизм, способствующий их развитию, остается неясным, парамагнитные ободки связаны с грубой аксональной транссекцией, что отражается в длительном времени релаксации T1 внутри и вокруг очага поражения, а также с прогрессированием заболевания, независимым от активности, что является критическим фактором накопления инвалидности, обуславливающим долгосрочный прогноз при РС (Krajnc N. et al., 2025). Накопление ионов железа в очагах поражения индуцирует процесс свободного перекисного окисления липидов (СПОЛ), что приводит к развитию окислительного стресса и вторичного повреждения клеточных мембран и апоптоза (Bjørklund G. et al., 2025).

Таким образом, патофизиологические особенности прогрессирования РС, в основном, обусловлены формированием эктопических лимфоидных фолликулоподобных структур, активацией микроглии, развитием хронического цитотоксического воспаления и окислительного стресса, что, в конечном итоге, приводит к нарастающей региональной и диффузной нейродегенерации.

Обсуждается генетическая предрасположенность к прогрессирующему течению РС. Результаты исследования генетических вариаций гена CD40 продемонстрировали значимую связь определённых аллелей с особенностями

течения РС. В частности, было установлено, что наличие аллеля С в локусе rs6074022 гена CD40 коррелирует с ускоренным темпом прогрессирования заболевания. В то же время генотип ТТ по полиморфному маркеру rs1535045 того же гена, напротив, был связан с более медленным развитием патологического процесса и более ранним дебютом клинических симптомов. Таким образом, различные полиморфные варианты гена CD40 могут выступать в роли генетических предикторов, определяющих индивидуальную скорость течения и возраст начала РС. Изучение ассоциации митохондриального генома с риском развития первично-прогрессирующей формы РС выявило, что митохондриальная гаплогруппа U и её маркерный вариант (минорный аллель G SNP m.12308 A>G) значимо ассоциированы с риском развития ПРС у этнических групп русского населения (Хамидулла А. и соавт., 2018; Бойко А.Н. и соавт., 2019; Омарова М. и соавт., 2021).

1.3 Клинические маркеры прогрессирования рассеянного склероза

Клиническая картина прогрессирования РС представлена неуклонным нарастанием инвалидизации, когнитивной дисфункцией, хронической усталостью и быстрой утомляемостью, депрессией и эмоционально-волевыми нарушениями. По данным ряда исследований, более молодой возраст начала заболевания, женский пол, наличие неврита зрительного нерва, отсутствие двигательных и мозжечковых симптомов в дебюте заболевания, моносимптомное начало являются факторами низкого риска быстрого прогрессирования РС (Mathey G. et al., 2021; Selmaj K. et al., 2023). По мнению Австралийских ученых, которые ведут крупнейший международный реестр (MSBase) для отслеживания прогнозов при РС, к этому перечню также относятся изолированные сенсорные симптомы в качестве первичного проявления, полное восстановление после первого неврологического приступа, длительный интервал до второго рецидива, отсутствие инвалидности по прошествии пяти лет, нормальная начальная МРТ и более

пожилой возраст в начале заболевания (Kalincik T. et al., 2019). Исходя из этих факторов риска, пациентам с, казалось бы, благоприятным прогнозом часто рекомендуют начинать лечение с препаратов с меньшей эффективностью, но, тем не менее, связь между прогностическими факторами и течением заболевания остается малоизученной, а РС по-прежнему остаётся крайне непредсказуемым заболеванием (Travers B. et al., 2022; Selmaj K. et al., 2023). Поэтому поиск клинических, лабораторных и инструментальных маркеров прогрессирующего РС является острой проблемой в практической рутине ведения пациентов с РС.

Для количественной оценки выраженности неврологических нарушений и мониторинга динамики состояния пациентов с РС применяется расширенная шкала инвалидизации EDSS. Оценка по этой шкале, варьирующаяся от 0 до 10 баллов, основывается на анализе клинической симптоматики, а также на определении степени самостоятельности пациента при передвижении и в быту (Прокаева А.И. и соавт., 2024). В качестве критерия объективного ухудшения состояния используется понятие «подтверждённое прогрессирование инвалидизации» (Confirmed Disability Progression, CDP). Этот статус присваивается в случае, если зафиксированное увеличение балла по шкале EDSS сохраняется на протяжении установленного временного интервала (12 или 24 недели), что свидетельствует о стойком нарастании инвалидизации. Критерии значимого прогрессирования неврологического дефицита дифференцированы в зависимости от исходного уровня по шкале EDSS: при исходном балле 0 — увеличение на 1,5 балла и более, при исходном значении от 1,0 до 5,5 баллов — на 1,0 балл и более, а при показателях EDSS 6,0 и выше — на 0,5 балла и более (Лихачев С. А. и соавт., 2021). Нарастание инвалидизации при РС может быть вызвано двумя основными механизмами: ухудшением, связанным с рецидивом (Relapse-Associated Worsening, RAW) - подтвержденное ухудшение, происходящее в период ≤ 90 дней от начала рецидива, с одной стороны, и прогрессированием, независимым от активности рецидива (Progression Independent of Relapse Activity, PIRA), с другой (Portaccio E. et al., 2024). RAW считается парадигмой накопления инвалидности при рецидивирующей воспалительной фазе РС, в то время как PIRA определяется

накоплением инвалидности во время прогрессирующей фазы заболевания, первичной или вторичной, поддерживаемой нейродегенеративными механизмами (Jakimovski D. et al., 2023). Недавние наблюдения поставили под сомнение фенотипический дуализм между рецидивирующей и прогрессирующей формами РС, показав, что "тихое" прогрессирование выявляется с самых ранних фаз заболевания (Fred D Lublin et al., 2022). Это в очередной раз подчеркивает важность поиска ранних маркеров прогрессирования РС.

Другим важным клиническим инструментом является функциональный комплекс MSFC, который был разработан в качестве дополнительного клинического показателя прогрессирования инвалидности при РС. MSFC состоит из трех последовательных тестов: теста на определение скорости ходьбы (T25-FW) и функции рук (9-HPT) и слухового теста на сложение в заданном темпе (Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT-3). Тест PASAT-3 иногда заменяют SDMT (Fuchs T. et al., 2022). Интегрированный показатель MSFC рассчитывается с использованием z-значений. Основной целью создания MSFC было усовершенствование стандартного показателя инвалидности при рассеянном склерозе для клинических исследований и разработка многомерной метрики для общей клинической оценки РС (Cutter G. et al., 1999). В рамках 18-месячного проспективного исследования, в котором приняли участие 215 пациентов с PPC, была выявлена прямая корреляция между ухудшением состояния по шкале EDSS и снижением функциональных возможностей пациентов. В частности, прогрессирование заболевания, оцениваемое по нарастанию балла EDSS, сопровождалось статистически значимым увеличением времени, необходимого для выполнения тестов на мелкую моторику рук — 9-HPT и TW-25. Эти данные свидетельствуют о том, что нейродегенеративные процессы, лежащие в основе клинической инвалидизации, напрямую отражаются на ухудшении скорости и координации движений верхних и нижних конечностей (Alonso R. et al., 2025).

При РС могут быть затронуты все когнитивные функции, но чаще всего страдают обучаемость и память, скорость обработки информации, внимание и исполнительные функции, речь и социальное познание (Левин О.С. и соавт, 2025).

Клинические исследования при РС часто используют атрофию мозга и изменения в когнитивных шкалах для оценки прогрессирования заболевания и терапевтической эффективности ПИТРС. Когнитивные шкалы, такие как SDMT, PASAT, краткая повторяющаяся нейропсихологическая батарея, минимальная оценка когнитивных функций при РС, краткая международная когнитивная оценка при РС (Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis, BICAMS) и инструментарий NIH Toolbox, обычно используются для изучения когнитивной дисфункции при РС (Srrova B. et al., 2022). Проблемы с когнитивными функциями являются одним из наиболее распространённых проявлений РС. По данным исследований, частота их встречаемости у пациентов варьируется в широких пределах от 30% до 70% (Курушина О. В. и соавт., 2024). Для объективной оценки этих нарушений в клинической практике и научных работах широко применяется тест SDMT. На сегодняшний день именно этот метод считается «золотым стандартом» благодаря своей высокой чувствительности и надёжности в выявлении когнитивного дефицита у людей с данным диагнозом. Его значимость подтверждается тем, что он всё чаще включается в протоколы клинических исследований и используется специалистами при оказании медицинской помощи (Fuchs T. et al., 2022). Он быстр, удобен для пациента, чувствителен и валиден, требует минимального оборудования и носит характер консенсусного соглашения. На результаты SDMT влияют 3 основных фактора: орально-моторные способности, случайная зрительная память и скорость движения глаз (Pavisian B. et al., 2019). Этот тест позволяет оценивать не только исходный уровень когнитивного дефицита, но и проводить мониторинг когнитивных функций у больных с РС на фоне проводимой патогенетической терапии и реабилитационных мероприятий. По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования CogEx, проведённого в 11 больницах, университетах и реабилитационных центрах в Бельгии, Канаде, Дании, Италии, Великобритании и США с включением 331 пациента с ПРС, через 12 недель у больных с РС, получавшей когнитивную реабилитацию в сочетании с моторными упражнениями ($n = 70$), по сравнению с группой, получавшей фиктивную когнитивную реабилитацию и фиктивные

упражнения ($n = 67$), различия составили $-1,30$ (95 % ДИ от $-3,75$ до $1,16$) (Feinstein A. et al., 2023). Таким образом, нарастание функционального дефицита и когнитивных нарушений являются ведущими клиническими маркерами прогрессирования РС.

Нейропсихологическое тестирование при РС также включает в себя краткий тест зрительно-пространственной памяти (Brief Visuospatial Memory Test-Revised, BVMTR), тест выборочного напоминания (Selective Reminding Test, SRT) и систему исполнительных функций Делиса-Каплана (Delis-Kaplan Executive Function System, DKEFS). Эти тесты, хоть и применяются реже, но дают информацию о различии модальностей нарушений памяти и когнитивных функций (Conway D.S. et al., 2021).

1.3 МР-морфометрия головного мозга

Описание метода и применение при РС.

МР-морфометрия представляет собой современный диагностический инструмент, применяемый для оценки объемных показателей головного мозга. Метод начал активно применяться в клинической практике начиная примерно с конца XX века, однако первые исследования и публикации, посвящённые применению МРТ для измерения объёма мозга и анализа его структурных особенностей, появились ещё раньше. Одним из пионерских исследований, где была продемонстрирована эффективность данного подхода, является работа Paul M. Thompson соавторов, опубликованная в журнале «NeuroImage» в 2000 году. В своей публикации исследователи детально проанализировали потенциал автоматизированной оценки объёмов мозговых структур с применением передовых на тот момент технологий МРТ. Проведённый ими анализ стал фундаментальной базой для последующего внедрения методов морфометрии в клиническую диагностику, в том числе для выявления и мониторинга неврологических патологий, таких как РС (Paul M. et al., 2000).

МР-морфометрия позволяет количественно оценить степень атрофии тканей мозга, изменения объема серого и белого вещества, нарушения целостности миелиновых оболочек нервных волокон и другие патологические процессы, протекающие при РС. Основой МР-морфометрии является использование высокоточных методов визуализации, позволяющих детально изучить анатомическое строение мозга пациента. Специальные математические алгоритмы постпроцессинговой обработки МР-изображений позволяют автоматически измерять объем мозговых структур, толщину коры больших полушарий, состояние гиппокампа, таламуса, базальных ядер и других ключевых областей головного мозга, которые играют важную роль в прогнозировании прогрессирования РС (Турчинская И.А. и соавт., 2025). Помимо РС, данный метод активно применяется для оценки волуметрических показателей головного мозга при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, эпилепсии, шизофрении (Исхакова Э. В. и соавт., 2020; Николаева А.Э., и соавт., 2024). Среди таких программ на сегодняшний день широкое практическое применение получили FreeSurfer и Volbrain (Ефимцев А. Ю. и соавт., 2020; Труфанов А.Г. и соавт., 2020; Малько В.А. и соавт., 2023; Щукина Т.В. и соавт., 2025).

МР-морфометрия позволяет неинвазивно оценить объем головного мозга с течением времени, а динамическая атрофия структур ЦНС, в основе которой лежит хроническое иммунное воспаление, является одним из ключевых маркеров нейродегенерации при РС (Турчинская И.А. и соавт., 2025). Таким образом, данный метод позволяет определить пороговые показатели размера отдельных структур головного мозга, которые могли бы свидетельствовать о субклиническом прогрессировании, путем сравнения результатов последовательных исследований и выявления даже незначительных изменений структуры головного мозга.

1.3.1 Значение МР-морфометрии головного мозга при клинически изолированном синдроме и радиологически изолированный синдроме

Региональная нейродегенерация развивается на самых ранних стадиях РС, даже у больных с РИС и КИС уже имеется атрофия головного мозга, в частности таламуса и мозжечка (Amin M. et al., 2021), а увеличение объема хориодальных сплетений желудочковой системы является одним из потенциальных прогностических критериев трансформации РИС в РС (Капканец Д.В. и соавт., 2025). Также, в одном исследовании была продемонстрирована сильная обратная корреляция между объемами таламуса и хориодальных сплетений у пациентов с РИС (Suthiphosuwat S. et al., 2025). На сегодняшний день РИС рассматривается как биологическая форма РС, а поиск и изучение потенциальных и высоко информативных ранних маркеров трансформации РИС в РС представляет большой научный интерес. Примерно у 34% людей с РИС клинические симптомы РС развиваются в течение 5 лет (Jakimovski D. et al., 2024; Fissolo N. et al., 2025). Атрофия таламуса является одним из ключевых предикторов клинической манифестации РИС и перехода в достоверный РС, что определяет необходимость расширения протоколов нейровизуализации в данной популяции пациентов (Collorone S. et al., 2023). Верификация очагов демиелинизации в инфратенториальном пространстве и спинном мозге также являются неблагоприятными прогностическими маркерами при РИС (Коробко Д.С. и соавт., 2026). У пациентов с КИС наблюдается истончение коры головного мозга и атрофия глубоких слоев серого вещества в таких структурах, как хвостатое ядро, скорлупа, таламус и гиппокамп (Eshaghi et al., 2018; Ontaneda R. et al., 2021). Продольные исследования выявляют динамические закономерности изменений серого вещества при КИС: в течение первого года после начала клинических проявлений у пациентов развивается атрофия таламуса, хвостатых ядер, мозжечка и корковых областей, с прогрессирующим ухудшением состояния в течение 24 месяцев (Derpe M. et al., 2019).

1.3.2 Особенности атрофии головного мозга при рассеянном склерозе

Нейродегенеративный процесс при РС имеет двунаправленный характер. Полагают, что дегенеративные изменения начинаются в таламусе и стриатуме в связи с наличием в них скрытых очагов демиелинизации, а также вследствие деафферентации проводящих систем очаговой демиелинизацией (Haider L. et al., 2016). Стереотип двунаправленной нейродегенерации ЦНС носит название транссинаптической атрофии, когда страдают не анатомически, а функционально связанные между собой структуры (Panneman E.L. et al., 2019). При РС наблюдается сочетание генерализованной и локальной атрофии структур ЦНС. Диффузный процесс характеризуется уменьшением общего объема головного мозга, что на поздних стадиях сопровождается атрофией мозжечка. Морфологически это проявляется расширением желудочковой системы, субарахноидальных и конвекситальных пространств, а также увеличением объема ликвора. В то же время региональная (очаговая) нейродегенерация преимущественно затрагивает подкорковые структуры, включая зрительные бугры и прилежащие к ним ядра, а также кору височной, теменной и затылочной долей и поясную извилину. (Щукина Т.В. и соавт, 2025). По результатам мета-анализа с включением 1666 пациентов с РС и 1269 здоровых людей из контрольной группы, был обнаружен паттерн локализованной атрофии кортикального и субкортикального серого вещества, преимущественно с вовлечением таламуса, базальных ганглиев, сенсомоторной коры, островка, верхней височной и поясной извилин. Эта конвергентная модель атрофии демонстрирует значительную межрегиональную функциональную коактивацию (Chiang F.L. et al., 2019). По данным проспективного многоцентрового исследования в пяти неврологических центрах Шотландии - Абердине, Данди, Эдинбурге, Инвернесе и Глазго в рамках исследования FutureMS - с включением более 300 пациентов с недавно диагностированным РРС наблюдались следующие анатомические кластеры ранней атрофии головного мозга: височные и подкорковые области, мозжечок, передняя поясная кора и дополнительная моторная кора, а также затылочная доля (Meijboom

R. et al., 2023). В исследовании, проведенном Barc E.D. и коллегами, были выявлены характерные морфометрические изменения головного мозга у пациентов с РС. Анализ показал, что у данной группы пациентов, независимо от пола, наблюдается значительное расширение таких структур, как боковые и третий желудочки мозга, а также увеличение объема борозд по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. В то же время было установлено, что общий объем головного мозга, а также размеры мозолистого тела, мозжечка и ствола мозга у пациентов с РС были существенно уменьшены. Важно отметить, что степень этих атрофических изменений напрямую коррелировала с уровнем инвалидизации по шкале EDSS, что указывает на их связь с прогрессированием заболевания (Barc E.D. et al., 2023). Также, в ряде исследований было продемонстрировано уменьшение объема мозжечка при ВППС и ПППС по сравнению с РРС (Parmar K. et al., 2022). Отдельную роль в качестве потенциального морфометрического маркера прогрессирования РС следует отдать динамической атрофии таламуса и базальных ядер (Кротенкова И.А. и соавт., 2017; Матросова М.С. и соавт., 2023;). По данным S. Magon и соавт., динамическая атрофия таламуса была связана с нарастанием показателя EDSS при последующих наблюдениях. Что касается субъядер таламуса, то более заметные изменения претерпевали передние ядра, подушка и вентральное переднее ядро таламуса. Более того, при РРС ежегодные темпы потери объема таламуса и вентрального латерального ядра рассматриваются в качестве предикторов нарастания инвалидности (Magon S. et al., 2020). По результатам другого подобного исследования, размеры зрительного бугра достоверно меньше у пациентов с ВППС по сравнению с РРС, а более выраженные изменения происходят в дорсальном медиальном ядре таламуса (Труфанов А.Г. и соавт., 2020). В ретроспективном когортном исследовании, которое включало 66 пациентов с подтвержденным диагнозом РС, в течение 5-летнего периода наблюдения, выявили динамическую атрофию гиппокампа (3887 и 3816 мм³; $p=0,001$), срединно-передней части мозолистого тела (794 и 687 мм³; $p=0,04$), уменьшение объема кортикального серого вещества (487,65 и 452,25 мм³; $p<0,001$), общего объема серого (652,33 и 610,72 мм³; $p<0,001$) и белого (454,93 и 441,68 мм³;

$p < 0,001$) вещества, при этом динамической атрофии таламуса за 5 лет наблюдения не было обнаружено (Strautmane S. et al., 2023). В недавнем отечественном исследовании с включением 81 больных с РС, у пациентов с ПРС были меньшие объемы серого вещества головного мозга, белого вещества мозжечка, затылочных долей, хвостатого ядра, гиппокампа, бледного шара, таламуса и прилежащего ядра (Малько В. А. и соавт., 2024). Выраженную атрофию мозолистого тела и подкорковых структур - таламуса, хвостатого и лентикулярного ядер - при ВПРС продемонстрировал в своем исследовании Мирзоев А.Х. По сравнению с контрольной группой, уменьшение объема, но в меньшей степени, зрительного бугра и базальных ядер, а также каллезная атрофия были обнаружены также и при РРС (Мирзоев А. Х., 2020). Показатели атрофии, относящиеся к конкретным областям мозга, могут служить более точными маркерами нейродегенерации, а также потенциальными стратификаторами и конечными точками для принятия клинических решений и проведения терапевтических испытаний (Щукина Т.В., и соавт., 2025).

Динамика атрофического процесса в ЦНС отражает эволюцию неврологической симптоматики при РС. Имеются многочисленные публикации по изучению взаимосвязей между объемными значениями головного мозга и показателями функциональных и когнитивных шкал. Так, в рамках исследования, включавшего 40 пациентов с РРС, 28 пациентов со вторично-прогрессирующим типом течения без признаков активности заболевания и 10 здоровых добровольцев, был проведен углублённый анализ данных МРТ головного мозга. Для постпроцессинговой обработки снимков, полученных на высокопольном томографе, использовалось программное обеспечение Freesurfer 6.0. Результаты анализа показали, что степень инвалидизации, оцениваемая по шкале EDSS, напрямую зависит от объёмов таких подкорковых структур, как хвостатое ядро, бледный шар, прилежащее ядро и ствол головного мозга. Кроме того, была установлена связь между когнитивным снижением и уменьшением объёмов таламуса, базальных ганглиев и ствола мозга. Также на ухудшение когнитивных функций влияли расширение боковых желудочков, а также атрофия белого

вещества и коры мозжечка (Труфанов А. Г. и соавт., 2023). Обратная корреляция объема хвостатого ядра со значением EDSS отражена и в ряде других публикаций (Ширалиева Р.К. и соавт., 2020). В недавнем ретроспективном исследовании данных МРТ головного мозга 38 больных с РС была выявлена умеренно выраженная обратная корреляция между показателями EDSS и объема белого вещества ($r = -0,561$) и серого вещества ($r = -0,543$), а также общего церебрального объема ($r = -0,529$) и объема теменной доли ($r = -0,571$), а значение T25-FW показало отрицательную корреляционную связь с объемными параметрами белого вещества головного мозга ($r = -0,518$) (Турчинская И.А. и соавт., 2025). Тем не менее, именно степень кортикальной атрофии, а именно кортикального серого вещества, отражает тяжесть очаговой симптоматики при РС и обратно коррелирует с показателем EDSS (Treaba C. A. et al., 2019). Кортиковые поражения и объем серого вещества являются двумя наиболее значимыми детерминантами прогрессирования РС (Haider L. et al., 2021). В исследовании корковые поражения более распространены у пациентов с ВПРС по сравнению с пациентами с РРС, и более высокие исходные корковые поражения предсказывали переход в ВПРС (Tavazzi E. et al., 2020). При нарастании инвалидизации также наблюдаются меньшие объемы кортикального серого вещества мозжечка (Petracca M. et al., 2020).

Нейровизуализационные исследования с использованием МРТ выявили связь между тяжестью когнитивной дисфункции при РС и структурными показателями повреждения нейронов, при этом атрофия серого вещества считается одним из лучших радиологических предикторов тяжести и развития когнитивных нарушений. Большой интерес в этом плане представляют базальные ядра и таламус. Благодаря своей ключевой функции ретранслятора и интеграционного центра, а также участию в нескольких таламокортикальных контурах, таламус играет важную роль в когнитивных процессах, выступая не только в качестве пассивного центра сортировки, но и способствуя когнитивным процессам, включая внимание, скорость обработки информации и память (Amin M. et al., 2021). К тому же, ряде исследований продемонстрирована выраженная корреляция объема таламуса с

показателями когнитивных шкал (Труфанов А.Г. и соавт., 2020; Conway D.S. et al., 2021). Объем таламуса и плотность миелина в таламусе были значимо связаны с показателями зрительно-пространственной и вербальной памяти (Conway D.S. et al., 2021). Труфанов А.Г. и соавт. выявили сильную корреляционную связь между объемом таламуса и показателями нейропсихологических и когнитивных шкал MoCA и SDMT (Труфанов А.Г. и соавт., 2020). Аналогичные результаты были получены и в другом отечественном исследовании, проведенном М. С. Матросовой и соавторами в 2023 году. В рамках этой работы была обнаружена прямая корреляция между относительным объемом подушки таламуса и результатами выполнения пациентами с РС ряда нейропсихологических и двигательных тестов. В частности, было показано, что сохранность объема подушки таламуса положительно связана с более высокими показателями по шкалам оценки когнитивных и моторных функций, включая SDMT, 9-HPT и T25-FW (Матросова М. С. и соавт., 2023). Несмотря на то, что атрофические изменения таламуса выражены у больных с ПРС, при ПРС, уже на самых ранних стадиях, имеется уменьшение объема таламуса, которое имеет непосредственную связь с когнитивными функциями пациентов (Cruz-Gomez Á.J. et al., 2021). Описана также атрофия чечевицеобразного ядра при РС, а также имеются данные о корреляции объемов скорлупы ($p=0,011$) и бледного шара ($p=0,017$) с z-показателем CogEval при ППРС (Akaishi T. et al., 2024). Связь региональной нейродегенерации и снижения когнитивных функций также была продемонстрирована в исследовании с включением 60 больных с ПРС и 50 здоровых добровольцев, проведенном в Чили. У пациентов с РС наблюдалась выраженная атрофия островковой доли, передней поясной извилины, медиальной лобной извилины, хвостатого ядра, которая коррелировала со скоростью обработки информации, показателями вербальной и визуальной памятью (Labbe T.P. et al., 2021). В другом исследовании нарушение памяти, оцениваемое с помощью теста пространственного воспроизведения (Spatial Recall Test 10/36, SPART), коррелировало с объемом кортикального и подкоркового серого вещества, включая таламус, гиппокампа и миндалевидного тела (Rekik A. et al., 2022). Известно, что лимбическая система участвует в

различных когнитивных, эмоциональных и вегетативных функциях, а поражения структур лимбической системы коррелируют с клиническими проявлениями РС. По данным исследования A.F. Abuaf и соавт. общий объем лимбической коры было ниже (0,22% [0,21-0,23]) при РС по сравнению со здоровыми контрольными группами (0,27%, [0,25-0,29], $p < 0,001$). Попарное сравнение отдельных лимбических областей между пациентами с РС и контрольной группой было значительным в прилежащем ядре (0,046%, [0,043-0,050] против 0,059%, [0,051-0,066], $p = 0,005$), гипоталамусе (0,062%, [0,059-0,065] против 0,074%, [0,068-0,081], $p = 0,001$), базальных отделах переднего мозга (0,038%, [0,036-0,040] против 0,047%, [0,042-0,051], $p = 0,001$), гиппокампе (0,47%, [0,45-0,49] против 0,53%, [0,49-0,57], $p = 0,004$) и переднем таламусе (0,077%, [0,072-0,082] против 0,093%, [0,084-0,10], $p = 0,001$) (Abuaf A.F. et al., 2022).

1.3.3 Влияние препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза на скорость нейродегенерации

Некоторые ПИТРС при РС значительно уменьшают скорость атрофии головного мозга.

Наиболее полные данные получены в результате систематического обзора и сетевого метаанализа 33 рандомизированных контролируемых исследований с участием 26 247 пациентов. При приеме ПИТРС наблюдалась менее выраженная нейродегенерация по сравнению с плацебо, при этом понезимод продемонстрировал наибольший эффект (снижение на 48%), за ним следуют офатумумаб (снижение на 42%), алемтузумаб (снижение на 37%) и др. Это подчеркивает целесообразность использования МР-морфометрии головного в качестве мониторинга эффективности лечения (Cagol A. et al., 2025). ПИТРС 2 линии демонстрируют более выраженный эффект в отношении атрофии головного мозга по сравнению с препаратами первой линии. Ряд метаанализов показал, что высокоэффективные ПИТРС (натализумаб, алемтузумаб) а также ритуксимаб

снижают ежегодное процентное изменение объема головного мозга более эффективно, чем ПИТРС 1 линии (ИФН, ГА) (Branger P. et al., 2016; Sotirchos E. et al., 2020). В ретроспективном анализе исследования AFFIRM натализумаб уменьшил потерю объема серого вещества на 64,3% и потерю объема таламуса на 57% по сравнению с плацебо (Nakamura K. et al., 2025). Данные исследования применения окрелизумаба при ППРС демонстрируют как уменьшение объема очагов поражения на T2-взвешенных изображениях, так и снижение скорости потери объема головного мозга, показывая относительную разницу в атрофии головного мозга на 17,5% по сравнению с плацебо (Montalban X. et al., 2017). Однако в ретроспективном когортном исследовании, которое включало 66 пациентов с подтвержденным диагнозом РС, в течение 5-летнего периода наблюдения не было обнаружено разницы между объемными показателями головного мозга у пациентов, получавших ПИТРС 1 и 2 линии (Strautmane S. et al., 2023).

1.4 Оптическая когерентная томография сетчатки

ОКТ - высокочувствительный неинвазивный метод поперечной сегментации сетчатки с разрешающей способностью до 3 мкм (Chalkias I. et al., 2022). Физический принцип работы спектральной ОКТ основан на сканировании сетчатки с применением оптического излучения ближнего инфракрасного диапазона (843 нм) (Britze J. et al., 2018). Анализ изображения ОКТ состоит из изучения морфологии, структуры сетчатки и рефлективности ткани. В сетчатке выделяют наружные и внутренние слои. Внутренняя сетчатка включает слой нервных волокон (retinal nerve fiber layer - RNFL), GCIPL, который служит границей между внутренней и наружной сетчаткой, а наружная сетчатка — внутренний ядерный слой (inner nuclear layer - INL), наружный плексиформный слой, наружный ядерный слой, наружную пограничную мембрану, линию сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов (Testa V. et al., 2020). RNFL и GCIPL

являются двумя наиболее часто изучаемыми слоями при РС (Petzold A. et al., 2017; Viladés E. et al., 2023)

1.4.1 Значение оптической когерентной томографии сетчатки при клинически изолированном синдроме и радиологически изолированном синдроме

Согласно данным исследований, у пациентов с КИС и РИС истончение RNFL в сочетании с увеличением объёма INL служит маркером активности патологического процесса (Suthiphosuwana S. et al., 2019). Эти морфологические изменения, выявляемые с помощью ОКТ, ассоциированы с высоким риском дальнейшей конверсии КИС и РИС в клинически достоверный РС. Вероятность трансформации РИС в РС существенно возрастает при сочетании дегенеративных изменений внутренней сетчатки с определёнными МР-признаками. К факторам высокого риска относят симптом «центральной вены», наличие очагов демиелинизации в спинном мозге, а также атрофические изменения зрительных бугров и мозжечка (El Ayoubi N. et al., 2021; Torbus M. et al., 2022;). В работе A. Filippatou и соавт. (2019) было показано, что толщина внутренних слоёв сетчатки у пациентов с РИС и в контрольной группе здоровых добровольцев статистически значимо не различалась. Однако наличие инфратенториальных очагов демиелинизации у больных с РИС коррелировало с истончением GCIPL и сопровождалось более частым переходом в РС (Filippatou A. et al., 2019). Также в проспективном исследовании с включением 36 пациентов с РИС Aly L. и соавт. показали, что у лиц с толщиной pRNFL ≤ 99 мкм GCIPL $\leq 1,99$ мм риск развития РС был в 7,5–8 раз выше по сравнению с теми, у кого эти показатели были выше (Aly L. et al., 2020). Субклиническое поражение зрительного нерва выявляется у 19,2% пациентов с КИС по данным вызванных зрительных потенциалов, в то время как ОКТ показывает асимметрию толщины GCIPL у 6,8% и RNFL у 17,8% пациентов (Pisa M. et al., 2021). Бессимптомные очаги демиелинизации зрительного нерва, выявляемые при МРТ, присутствуют у 22,2% пациентов с КИС без ОН и

коррелируют с уменьшением толщины GCIPL (London F. et al., 2019). Истончение GCIPL при КИС является одним из предикторов грядущей активности заболевания и перехода в стадию РС. По данным проспективного продольного когортного исследования с включением 179 больных с КИС в случае истончения GCIPL частота несоответствия критериям NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity – отсутствие активности РС) была в 3,3 раза выше по сравнению с пациентами с интактным GCIPL (ОР 3,33, 95% ДИ 1,70-6,55), а частота трансформации КИС в достоверный РС оказалась в 4 раза больше (ОР 4,05, 95% ДИ 1,93-8,50) (Zimmermann H. et al., 2018).

1.4.2 Прогностическое значение и динамика изменений толщины сетчатки при рассеянном склерозе

При РС ранними маркерами прогнозирования прогрессирования являются истончение pRNFL, GCIPL (Jankowska-Lech I. et al., 2019). В некоторых исследованиях в эту панель параметров включают mRNFL (Petzold A. et al., 2017; Albrecht P. et al., 2020). На данный момент имеются сообщения о взаимосвязи истончения этих слоёв сетчатки и нарастания клинической симптоматики заболевания. Так, в мультицентровом исследовании OCTiMS (Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis) пациентам с PPC была проведена ОКТ сетчатки при первом визите, а затем через каждые 6 месяцев в течение 3 лет. Было установлено динамическое снижение толщины pRNFL и GCIPL в указанные промежутки времени у лиц с PPC по сравнению со здоровыми лицами. У пациентов с РС, по сравнению с контрольной группой, на 36-й месяц наблюдения было выявлено значительное истончение макулы и височного квадранта pRNFL, коррелировавшее с нарастанием инвалидизации по шкале EDSS (Paul F. et al., 2021). Эти данные не противоречат результатам других исследований по изучению показателей ОКТ сетчатки в динамике у лиц с PPC (Piedrabuena R. et al., 2022; Viladés E. et al., 2023; Bsteh G. et al., 2023).

На сегодняшний день известно, что исходные значения толщины pRNFL и GCIPL позволяют сделать выводы о нарастании неврологического дефицита в будущем и тем самым являются важными предикторами прогрессии заболевания. В исследовании, проведенном G. Bsteh и соавторами, в ходе 8-летнего наблюдения за когортой пациентов с РС была выявлена прогностическая значимость ретинальных маркеров. Авторы установили, что исходная толщина GCIPL выступает важным предиктором инвалидизации. В частности, было показано, что показатель толщины GCIPL менее 77 мкм ассоциирован с увеличением риска нарастания балла по шкале EDSS до 3 в 2,7 раза. Кроме того, динамический анализ продемонстрировал, что каждое уменьшение толщины GCIPL на 5 мкм за период наблюдения приводило к повышению риска прогрессирования инвалидизации в 1,6 раза. Аналогичная зависимость была обнаружена и для pRNFL: значение толщины данного слоя менее 88 мкм было связано с двукратным увеличением риска достижения порога EDSS 3 балла. При этом снижение толщины pRNFL на каждые 5 мкм сопровождалось ростом вероятности прогрессирования заболевания в 1,5 раза за тот же временной интервал (Bsteh G. et al., 2023). Похожие результаты получили Lambe и соавт.: средняя исходная толщина GCIPL менее 70 мкм была связана с 4-кратным увеличением риска нарастания инвалидизации по шкале EDSS ($p = 0,02$) (Lambe J. et al., 2021).

Аналогичная зависимость была обнаружена и для pRNFL: значение толщины данного слоя менее 88 мкм было связано с двукратным увеличением риска достижения порога EDSS 3 балла. При этом снижение толщины pRNFL на каждые 5 мкм сопровождалось ростом вероятности прогрессирования заболевания в 1,5 раза за тот же временной интервал (Bsteh G. et al., 2023). Похожие результаты получили Lambe и соавт.: средняя исходная толщина GCIPL менее 70 мкм была связана с 4-кратным увеличением риска нарастания инвалидизации по шкале EDSS ($p = 0,02$) (Lambe J. et al., 2021).

В последнее время появляется всё больше долгосрочных исследований, посвященных применению ОКТ сетчатки в мониторинге течения, клинической симптоматики РС с участием пациентов с ППРС и ВПРС. Установлено, что у них

наблюдается более низкая исходная толщина pRNFL и GCIPL по сравнению с пациентами с PPC. Так, De Angelis и соавт. отмечают, что более низкая толщина pRNFL и GCIPL на исходном уровне была связана с большим нарастанием инвалидизации по шкале EDSS на 96-ой неделе исследования (De Angelis F. et al., 2024). Оценка выраженности функционального и когнитивного дефицита при РС проводилась не только с применением шкалы EDSS, но и 9-HPT, T25-FW, SDMT и таблицы остроты зрения с низким контрастом букв Слоана (Low-contrast letter acuity, LCLA). В результате худшее выполнение T25-FW и SDMT спустя 96 недель наблюдения также продемонстрировали те испытуемые, у которых была выявлена наиболее низкая толщина pRNFL и GCIPL при первом измерении. Сильная корреляция была найдена между pRNFL и GCIPL и снижением остроты зрения по LCLA. Однако связи между изменениями в задних отделах сетчатки и 9-HPT не было обнаружено (De Angelis F. et al., 2024). В другом исследовании, проведенном К. Varmpompiti и его коллегами, была выявлена корреляция между снижением скорости прохождения T25-FW и более тонким pRNFL у пациентов с PPC, однако связь с GCIPL не была установлена. Неизменно наблюдалась обратная зависимость между толщиной GCIPL и степенью инвалидизации по шкале EDSS. В данной работе в выборку были включены пациенты, длительность заболевания у которых составляла не более 3 месяцев с его клинического дебюта, поэтому полученные результаты могут говорить в пользу применения ОКТ в качестве метода визуализации прогрессирования заболевания ещё на ранних его стадиях (Varmpompiti K. et al., 2025).

В пятилетнем продольном исследовании с участием пациентов с PPC (n = 109), ВППС и ПППС (n = 35), целью которого было выявить влияние на толщину GCIPL и pRNFL наличие в анамнезе перенесенного оптического неврита (ОН) и применение ПИТРС средней (ИФН-β), глатирамера ацетат (ГА), терифлуномид, диметилфумарат) и высокой (натализумаб, финголимод, алемтузумаб, кладрибин и окрелизумаб) эффективности (Buron M. D. et al., 2020). Измерения проводились дважды: в начале исследования и спустя пять лет. Было установлено, что при последующем наблюдении пациенты с прогрессирующими фенотипами РС имели

значительно большее истончение pRNFL по сравнению с пациентами с PPC (69,53 мкм против 79,9 мкм, $p = 0,007$). На исходном уровне наблюдалась значительная разница в толщине pRNFL между пациентами с ВППС и PPC с предшествующим анамнезом ОН и без ранее перенесенного ОН (71,89 мкм против 86,73 мкм, $p = 0,002$). При последующем наблюдении атрофия сетчатки, обусловленная перенесенным ОН, наблюдалась как у пациентов с PPC (64,2 мкм против 75,44 мкм, $p = 0,029$ для пациентов с ОН и без перенесенного ОН соответственно), так и у пациентов с прогрессирующим течением РС (71,4 мкм против 84,85 мкм, $p = 0,003$ для пациентов с ОН и без него). Истончение pRNFL было больше у пациентов, принимавших ПИТРС средней эффективности, либо не принимавших ПИТРС ($p = 0,004$). Ни в одной из групп не было выявлено статистически значимых изменений макулярного объема сетчатки. Эти результаты сопоставимы с данными двухлетнего ретроспективного исследования, выборка которого составила 299 пациентов (260 больных с прогрессирующим течением РС, 39 – с PPC. Оно выявило связь между толщиной pRNFL и показателем EDSS (истончение pRNFL на каждый 1 мкм было ассоциировано с прогрессией инвалидизации по EDSS на 0,024 балла) (Cordano C. et al., 2020). С другой стороны, в похожем ретроспективном исследовании было сделано предположение о возможности рассмотрения макулярного объема (Macular Volume, MV) как предиктора клинического нарастания неврологического дефицита по EDSS по прошествии 10 лет (Rothman A. et al., 2020).

Существуют также данные о снижении скорости истончения pRNFL и GCIPL на поздних стадиях заболевания (так называемый «эффект плато»). В продольном исследовании с участием малочисленной когорты пожилых пациентов от 59 лет, страдающих ВППС со средней продолжительностью заболевания 30 лет, измерение толщины ретинальных слоёв и оценка атрофии вещества головного мозга при помощи МРТ головного мозга проводилась в начале исследования и по прошествии двух лет. Уменьшение толщины как pRNFL, так и GCIPL слабо коррелировали со степенью атрофии вещества головного мозга, а темпы атрофии оказались

медленными (Winges K. et al., 2019). «Эффект плато» атрофии pRNFL и GCIPL был также упомянут в других работах (Balk L. et al., 2019).

Некоторыми авторами были предприняты попытки оценить прогностическую роль изменения других ретинальных слоёв, помимо GCIPL и pRNFL, при разном течении РС и при разной продолжительности заболевания. В одной из работ было проведено 2651 измерение ОКТ пациентам с PPC (n = 195), ВППС (n = 87) и ПППС (n = 25), а также здоровым людям из группы контроля (n = 98) (Krämer J. et al., 2024). Было установлено, что толщина pRNFL была обратно пропорциональна длительности заболевания во всех подгруппах РС. Толщина mRNFL и GCIPL также была обратно пропорциональна длительности заболевания при РС, за исключением ПППС. Более низкая толщина pRNFL и mRNFL была связана с повышенной вероятностью рецидивов у всех пациентов с PPC. При учёте возраста, пола и применения пациентами ПИТРС, истончение mRNFL ассоциировалось с будущим прогрессированием инвалидизации у пациентов с ПППС. Показатели атрофии GCIPL были самыми высокими в начале и на более поздних фазах заболевания при PPC и ПППС. Интересно, что толщина INL уменьшалась только на ранних фазах ПППС (продолжительность заболевания 5,6–7,5 лет) и поздних фазах ВППС (продолжительность заболевания более 30,6 лет), но не при PPC. Это объясняется тем, что отек и набухание INL при обострениях PPC, видимо, в дальнейшем влечет за собой атрофию данного слоя сетчатки.

Учёными из Турции было проведено проспективное обсервационное исследование, в ходе которого у 31 пациента с ВППС, 35 пациентов с PPC и 36 здоровых добровольцев была проведена ОКТ сетчатки и оценка по шкале EDSS (Yurtogullari S. et al., 2022). Исследователи предположили, что помимо RNFL, GCIPL, изменения которых при рассеянном склерозе хорошо описаны в литературе, болезнь также сопровождают нарушения структуры и наружных гиперрефлективных слоёв сетчатки: наружной пограничной мембраны (external limiting membrane, ELM), эллипсоидной зоны сетчатки (ellipsoid zone, EZ), зоны интердигитации (interdigitation zone, IZ). Была также поставлена цель определить, связана ли прогрессия инвалидизации по шкале EDSS с истончением данных слоёв

по данным ОКТ. Результаты показали, что у пациентов с ВПРС наблюдается ускоренная атрофия макулы и pRNFL ($p < 0,005$). Кроме того, было продемонстрировано, что целостность EZ чаще нарушалась у пациентов с ВПРС, чем у пациентов с РРС, но в случае с IZ наблюдалась обратная картина. Однако, корреляции между нарушениями структуры внешних слоёв сетчатки со степенью инвалидизации не было обнаружено ($p < 0,005$).

Взаимосвязь нарастания инвалидизации по шкале EDSS с уменьшением MV продемонстрировали L. Rzepiński, и соавт. (Rzepiński Ł. et al., 2022). Однако они обнаружили, что статистически значимые различия в значениях MV были обнаружены между отдельными фенотипами РС только у пациентов, не перенесших ОН ($p < 0,01$). Среди всех пациентов с РС без ОН в анамнезе самые низкие значения MV были обнаружены в подгруппе ВПРС.

Длительность заболевания коррелировала с толщиной pRNFL только в группе ВПРС, тогда как в группе ППРС она была ассоциирована с показателем MV. Показатель EDSS достоверно коррелировал со значениями pRNFL только в подгруппах без перенесенного ОН в анамнезе, а в случае со значением MV корреляция наблюдалась в подгруппах и с ОН и без ОН.

За многолетнюю историю изучения ОКТ сетчатки в рамках поиска маркеров прогрессии РС было неоднократно обозначено, что клиническая симптоматика РС ассоциирована с определёнными изменениями в ретинальных слоях. Связь между нарушениями амбулаторности у больных с ППРС и изменениями сетчатки по данным ОКТ установила группа исследователей из Германии (Gernert J. et al., 2023). Они отметили, что уменьшение MV и толщины GCIPL значительно коррелировало со снижением двигательной функции по шкале амбулаторности (Ambulation Score, AS) ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов с ППРС, выявлена сильная корреляционная зависимость между прогрессированием инвалидизации по шкале EDSS и ежегодной атрофией GCIPL, pRNFL и уменьшением MV. Истончение pRNFL также ассоциировано с развитием когнитивной дисфункции у всех пациентов с РС. Было показано, что ухудшение когнитивного статуса, выраженное в снижении результатов SDMT на 1 балл, сопровождается снижением

толщины pRNFL на 0,1 мкм ($p = 0,003$), при этом наиболее ярко атрофия была выражена в височном и нижнем квадрантах pRNFL (Birkeldh U. et al., 2019). В других исследованиях также была продемонстрирована прямая корреляционная связь между показателем SDMT и толщиной pRNFL (Bsteh G. et al., 2019; Cerdá-Fuertes N. et al., 2023;). Также было выявлено, что у пациентов с исходной толщиной pRNFL менее 88 мкм риск нарастания когнитивных нарушений в течение 3 лет повышается в 2,7 раза (Bsteh G. et al., 2019).

1.4.3 Влияние препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на толщину сетчатки

Мониторинг эффективности ПИТРС - непростая задача, поскольку её критериями являются не только подавление и предупреждение активности РС, но и снижение темпов нейродегенерации и выраженности физической и когнитивной инвалидизации. Это обусловило необходимость активного изучения возможностей ОКТ в мониторинге терапевтических эффектов ПИТРС. У пациентов, получавших ПИТРС 1 линии, наблюдалось меньшее истончение GCIPL, чем у пациентов, получавших галотегравир, но большее истончение по сравнению с пациентами, получавшими натализумаб, и здоровыми людьми из контрольной группы. Влияние терифлуномида на слои сетчатки до сих пор не изучено в исследованиях на людях. У пациентов, получавших алемтузумаб, атрофия была значительно менее выраженной по сравнению с пациентами, получавшими ИФН- β и галотегравир. Ритуксимаб в первые месяцы лечения увеличивал скорость атрофии, но впоследствии продемонстрировал потенциальный нейропротекторный эффект. Окрелизумаб замедлял скорость истончения IPL при прогрессирующих формах заболевания. Также есть данные, что натализумаб считается наиболее эффективным ПИТРС для уменьшения атрофии сетчатки, особенно pRNFL. (Adibi A. et al., 2025). В ретроспективном исследовании J. Button, и соавт. ОКТ сетчатки проводилась 157 пациентам с РРС, принимавшим 3 вида ПИТРС: ГА, натализумаб,

ИФН- β (одной части пациентов ИФН- β вводили подкожно, второй - внутримышечно), а также группе здоровых людей, при этом средний срок наблюдения составил 3 года. В результате в когорте больных с РС, проходивших терапию ГА ($p = 0,035$) и ИФН- β подкожного введения ($p < 0,001$) наблюдался более быстрый ежегодный темп уменьшения толщины GCIPL по сравнению с теми, кто принимал натализумаб. Ещё выраженнее было ежегодное истончение GCIPL у пациентов, которым был назначен ИФН- β подкожного введения по сравнению с участниками, принимавшими ГА ($p = 0,001$) и ИФН- β , вводимый внутримышечно ($p = 0,750$). Значительных различий в изменении толщины pRNFL между пациентами, принимающими вышеуказанные ПИТРС, обнаружено не было (Button J. et al., 2017). Следует заметить, что несмотря на выявленные различия в степени дегенерации сетчатки между пациентами, получавшими ИФН- β подкожно и внутримышечно, существуют данные об отсутствии влияния способа введения ИФН- β на его терапевтическую эффективность (Bsteh G. et al., 2021). Bsteh и соавт. предположили, что истончение слоёв сетчатки может быть значимым предиктором неэффективности ПИТРС. В своём проспективном исследовании они также выполняли ОКТ сетчатки и проводили оценку выраженности клинической симптоматики по шкале EDSS и с учётом SDMT. Измерения проводились трижды: на этапе инициации терапии ПИТРС, спустя 12 и 24 месяцев. У пациентов, демонстрировавших клиническое ухудшение на фоне проводимого лечения, было более выраженное снижение толщины GCIPL за 1 год наблюдения по сравнению с пациентами, у которых прогрессия инвалидизации на фоне терапии не наблюдалась, по прошествии как 12 месяцев (1,6 мкм против 0,4 мкм, $p < 0,001$), так и 24 месяцев (1,6 мкм против 0,3 мкм, $p < 0,001$). Аналогичные результаты были получены относительно толщины pRNFL: при её измерении спустя 12 месяцев получения ПИТРС истончение pRNFL составило 2,3 мкм, в то время как на фоне отсутствия терапии оно было более выраженным – 1,2 мкм за год ($p < 0,001$). При продолжительности лечения на протяжении 24 месяцев, ежегодная атрофия pRNFL у принимавших ПИТРС пациентов достигла 2,6 мкм, у «наивных» пациентов – 1,3 мкм ($p < 0,001$).

Таким образом, данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют в пользу актуальности тематики прогрессирования РС, которая обусловлена высокой социальной значимостью заболевания. Поиск надежных предикторов перехода РС в прогрессирующее течение — это фундаментальная задача для сохранения качества жизни пациентов и снижения экономического бремени на систему здравоохранения. Критическим звеном в изучении патогенеза заболевания является переход от догматической модели к концепции раннего прогрессирования РС: современные данные показывают, что механизмы прогрессирования запускаются с самых ранних стадий («тлеющее» воспаление, субклиническая активность) (Lublin F.D. et al., 2022). Это требует поиска биомаркеров, способных выявить скрытое накопление инвалидности еще до появления явных клинических симптомов. Шкала EDSS, являясь «золотым стандартом», оценивает преимущественно двигательные функции и мобильность пациента. Она нечувствительна к когнитивным нарушениям, атрофии мозга и ранним структурным изменениям (Filippi M. et al., 2025). Поэтому возникает острая необходимость в объективных инструментах мониторинга, дополняющих клиническую картину. Таким образом, интеграция данных МРТ-морфометрии, ОКТ сетчатки, комплексной клинической оценки с применением более чувствительных тестов, чем EDSS, и современных лабораторных маркеров формирует мультимодальный подход, который является наиболее актуальным направлением исследований в области нейронаук.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика клинической группы

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. Основную группу составили 118 больных с РС, КИС и РИС, а контрольная группа сформирована из 20 здоровых добровольцев. Всем участникам исследования проводились МР-морфометрия и ОКТ сетчатки в день включения в исследование и через $13,11 \pm 2,25$ месяцев. Также основной группе выполнялась оценка по специализированным клинико-неврологическим и нейропсихологическим шкалам в день включения в исследование через $12,33 \pm 1,64$ месяцев.

Критерии включения в основную группу:

- Возраст 18-65 лет;
- Верифицированный диагноз РС на основании критериев Mc Donald (2017);
- EDSS 1- 6,5 баллов;
- Подписанное информированное согласие.

Критерии включения в контрольную группу:

- Возраст 18-65 лет;
- Подписанное информированное согласие
- Отсутствие декомпенсированных соматических заболеваний и активных инфекций (гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция)
- Отсутствие органических, инфекционных, сосудистых заболеваний ЦНС в анамнезе, подтвержденных данными медицинской документации

Критерии невключения в основную группу:

- 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 ОН;
- Выраженные когнитивные нарушения, затрудняющие оценивание по шкалам;
- 2 и более обострений за период наблюдения.

В основную группу были включены 66 женщин и 52 мужчин в возрасте от 18 до 68 лет. Средний возраст больных составил $35,5 \pm 12,5$ лет. Продолжительность заболевания варьировала с 0,4 до 42 лет, а медиана длительности болезни составила 5 [1,5;7,5] лет. Возраст дебюта заболевания варьировал от 15 до 55 лет, а среднее время с появления симптомов РС до постановки диагноза составило $12,14 \pm 5,44$ месяцев. Показатель EDSS в исследуемой выборке варьировал от 1 до 6,5 баллов, а значение EDSS в баллах составило 2 [0,5;5,5]. В группе РС 55 пациентов были со значением EDSS от 0 до 3 баллов, 22 больных - от 3,5 до 4,5 баллов, 22 человека - 5 и более баллов (Рисунок 1).

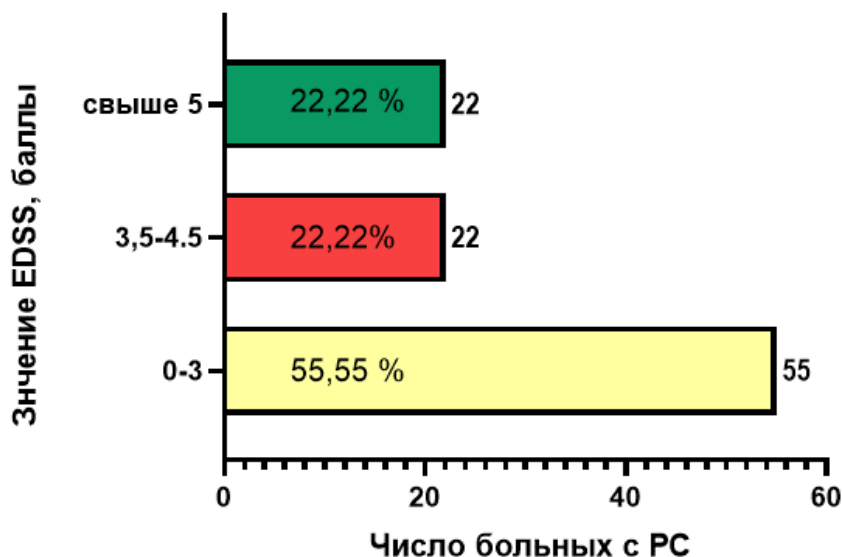


Рисунок 1 – Распределение больных с РС в зависимости от значения EDSS

В контрольную группу включены 12 женщин и 8 мужчин, средний возраст которых составил $33,8 \pm 13,4$ лет. При сравнении основной и контрольной групп по возрасту и гендерному распределению статистически значимой разницы не обнаружено (Рисунок 2).

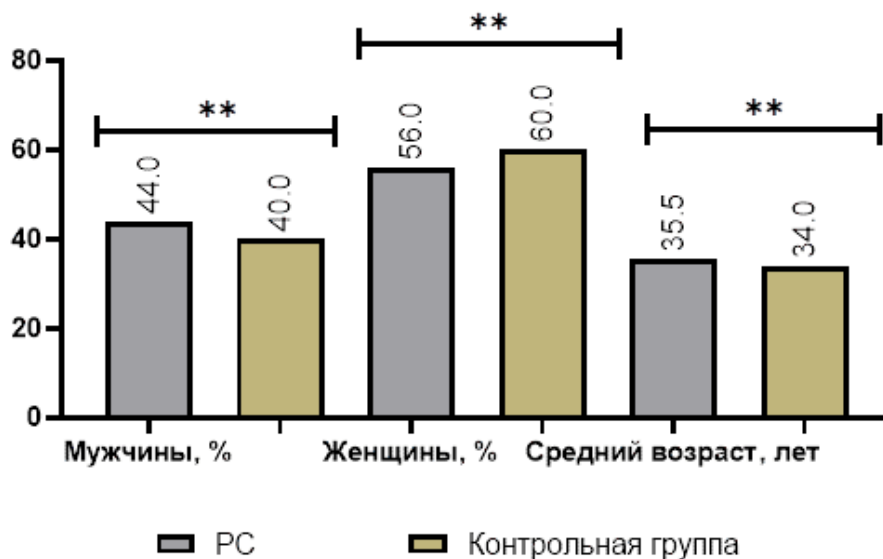


Рисунок 2 – Сравнение основной и контрольной групп по возрасту и полу
Примечание: ** - различия показателей статистически не значимы ($p > 0,05$)

Конечной точкой долгосрочного исхода РС было подтвержденное прогрессирование инвалидизации через 12 месяцев наблюдения, которое

заклучалось в нарастании показателя EDSS на 0,5 баллов или на 1,0 балл при исходном значении EDSS, а конечными точками долгосрочного исхода КИС и РИС считалась их трансформация в РС, достоверный по критериям Mc Donald от 2017 г., в течение 12 месяцев наблюдения.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинический метод

Клинический метод исследования состоял из следующих компонентов:

Сбор жалоб и анамнестических данных

Оценка неврологического статуса

Оценка по специализированным клинико-неврологическим шкалам

Нейропсихологическое тестирование.

Среди специализированных клинико-неврологических шкал использовались шкала EDSS и MSFC. В качестве основного инструмента для оценки функциональных нарушений у больных с РС и КИС использовалась шкала EDSS модификации Дж. Куртцке, в которой 0 баллов соответствует отсутствию клинических проявлений, а 10 баллов – крайней степени инвалидизации. Шкала EDSS представлена в приложении 1. В качестве более объективного и чувствительного способа оценки и мониторинга изменений функционального состояния пациентов с РС использовалась MSFC. MSFC состоит из трех субшкал, каждая из которых измеряет разные аспекты физической и когнитивной функций:

1. T25-FW – тест, предназначенный для оценки скорости ходьбы и баланса. Пациенту предлагается пройти дистанцию длиной 25 футов (примерно 7,6 метра) с нормальной скоростью и снова обратно, сохраняя ноги вместе ("тандем"). Время прохождения фиксируется секундомером. Чем быстрее пациент проходит расстояние, тем лучше результат теста.

2. 9-NPT – тест на оценку мелкой моторики кисти. Испытуемый получает специальную доску с девятью отверстиями и девять небольших деревянных колышков. Задачей пациента является поместить все колышки в отверстия как можно быстрее, используя одну руку. Тест проводится дважды для каждой руки, и берется среднее значение двух попыток.

3. Задание, направленное на оценку памяти и внимания, в качестве которого мы использовали SDMT, тест на внимание, скорость переработки информации и исполнительные функции. Он основан на сопоставлении символов и цифр. Для проведения теста используются кодировочный лист, содержащий символы и соответствующие цифры, и испытательная таблица, содержащая набор случайных символов, которые пациент должен быстро перевести в цифры согласно кодировочному листу в течение 2 минут. Тест SDMT представлен в приложении И.

Результат каждого компонента преобразуется в z-показатель путем нормировки относительно стандартных значений здоровых добровольцев. Затем три показателя суммируются, образуя общий индекс MSFC, который характеризует уровень функциональной способности пациента.

Для оценки эффективности лечения и контроля над течением заболевания всем пациентам с РС проводилась оценка по критериям отсутствия активности заболевания NEDA-3, который включает 3 компонента:

Отсутствие клинически значимых обострений;

Отсутствие подтвержденного прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS;

Отсутствие активности по данным МРТ головного и спинного мозга (нет новых/увеличенных очагов на T2-ВИ или очагов, накапливающих контрастное вещество на T1-ВИ).

Подтвержденным прогрессированием инвалидизации считалось увеличение EDSS на 1,5 балла при исходном балле EDSS=0, на 1,0 балл для пациентов с исходным EDSS от 1,0 до 5,5 баллов, или 0,5 балла – для пациентов с исходным уровнем EDSS 6,0 баллов. Подтвержденное прогрессирование выставляется тогда, когда у пациента сохраняется или увеличивается балл РШСИ по

сравнению с датой первого зафиксированного нарастания неврологических нарушений минимум через 6 месяцев, при условии отсутствия обострений в период измерения.

Нейропсихологический метод

Все пациенты проходили нейропсихологическое тестирование по следующим шкалам и опросникам:

1. Опросник качества жизни (EQ-5D) (Приложение А);
2. Госпитальная шкала оценки тревожности и депрессии - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Приложение Б);
3. FSS (Приложение В);
4. Опросник психического здоровья - Mental Health Inventory (MHI) (Приложение Г);
5. Шкала влияния нарушений зрения - Impact of Visual Impairment Scale (IVIS) (Приложение Д);
6. Шкала контроля мочевого пузыря - Bladder Control Scale (BLCS) (Приложение Е);
7. Шкала контроля кишечника - Bowel Control Scale (BWCS) (Приложение Ж);
8. SDMT (Приложение З);
9. MoCA (Приложение И);

2.2.3 Инструментальный метод

Оптическая когерентная томография сетчатки

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 (ДЗН) проводился в режиме 3D Disk (6,0×6,0 мм) с ручной центровкой. Оценивалась общая толщина pRNFL и по четырём квадрантам с построением круговой диаграммы: superior pRNFL – верхний квадрант pRNFL; inferior pRNFL – нижний квадрант pRNFL; temporalis pRNFL – височный квадрант pRNFL; nasalis pRNFL – носовой квадрант pRNFL. При обработке изображений выполнялась ручная коррекция границ и центровки ДЗН при необходимости. Томография макулы осуществлялась по двум стандартным протоколам: 3D Macula (6,0×6,0 мм) и 3D Macula (V) (7,0×7,0 мм) (Рисунок 3). В первом режиме анализировались общая и центральная толщина сетчатки, а также объём макулы, во втором — толщина GCIPL с сегментарной оценкой верхней и нижней зон.

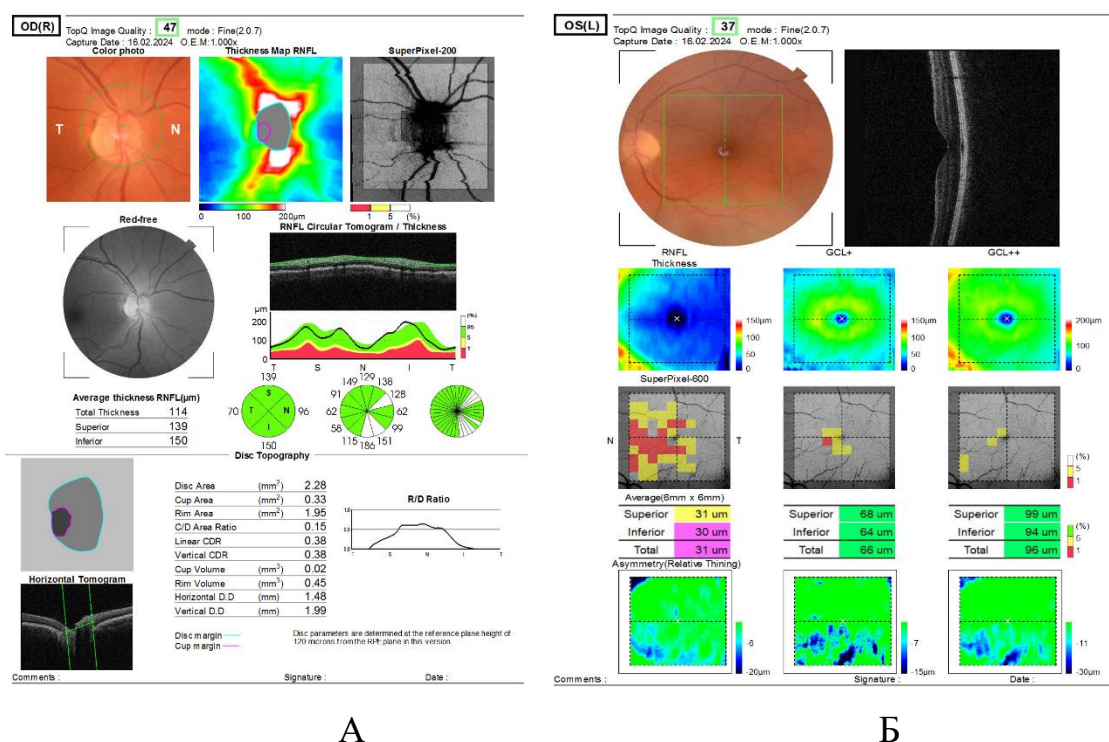


Рисунок 3 - Сегментация ДЗН правого глаза (А) и макулы левого глаза (Б) у пациента с ППРС. Наблюдается дегенерация mRNFL левого глаза при интактных GCIPL и mRNFL

Одновременно с выполнением томографии производилось стандартное фотографирование глазного дна. В дальнейшем, данные, включающие расчетные величины, а также данные о поле, возрасте, расе пациента сохранялись в виде стандартного отчета томографа, равно как и в виде исходного программного файла.

МР-морфометрия головного мозга

Для проведения МР-морфометрии использовался высокопольный МР-томограф Magnetom Trio A Tim (Siemens) (Германия) с мощностью поля 3,0 Тл на базе ФБГУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Исследование проводилось по специальному протоколу, который включал три типа импульсных последовательностей: T2-blade, MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquired) 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. Процесс обработки был полностью автоматизирован и состоял из нескольких этапов: сначала изображения проходили предобработку для улучшения качества и приведения к единому стандартному пространству. Затем, согласно алгоритму, производилась сегментация головного мозга с автоматическим выделением объёмов серого и белого вещества, желудочков, подкорковых и других структур (рисунки 4-7). Ключевой особенностью платформы является использование встроенных нормативных баз данных, позволяющих сопоставить индивидуальные показатели пациента со среднестатистическими значениями в здоровой популяции. Результаты выводились в виде отчёта с указанием абсолютных объёмов (в мл) и относительных значений (в % от объёма мозга), что обеспечивало объективную оценку атрофических процессов.

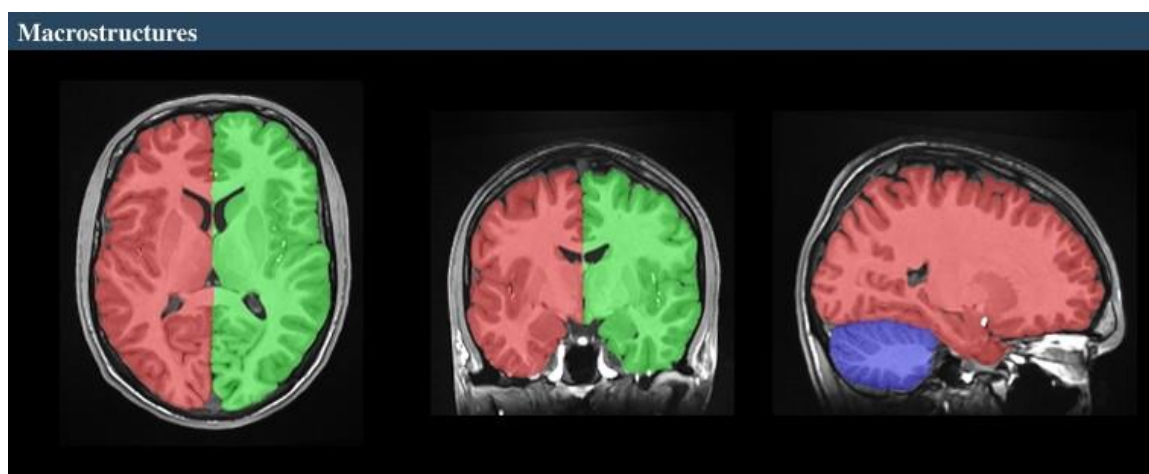


Рисунок 4 - Сегментация макроструктур головного мозга. Правая и левая гемисферы (красный и зеленый цвет, соответственно), мозжечок (фиолетовый цвет)

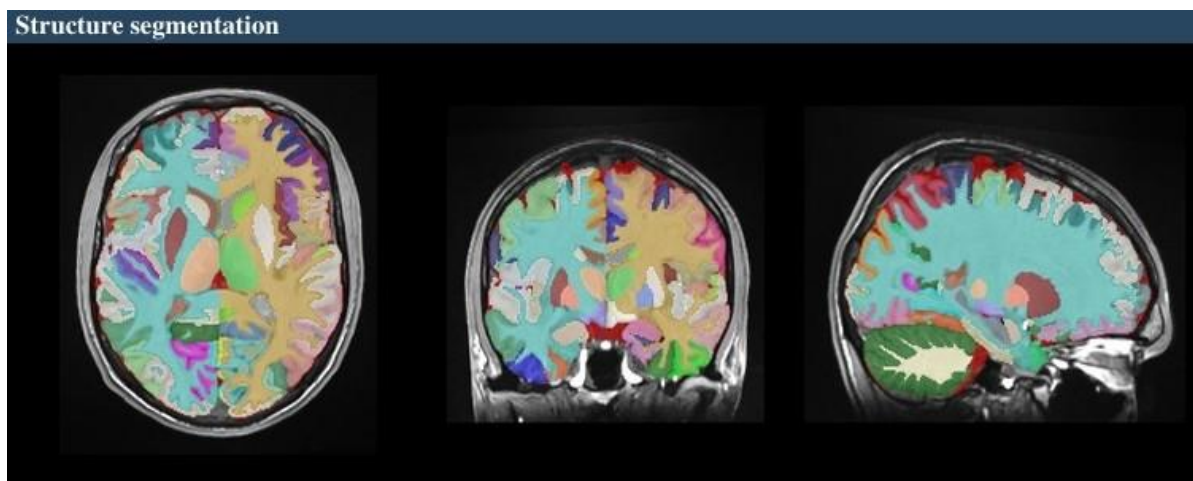


Рисунок 5 - Сегментация отдельных структур головного мозга. Аксиальная плоскость - базальные ядра справа и слева (например, правое хвостатое ядро подсвечено лиловым цветом); корональная плоскость – белое вещество правой гемисферы (голубой цвет); сагиттальная плоскость - определяются так же и извилины (например, постцентральная извилина на сагиттальной плоскости подсвечена фиолетовым). Данное картирование полезно для вычисления объемных показателей как белого, так и серого вещества различных структур головного мозга, и более избирательной диагностики отдельных зон

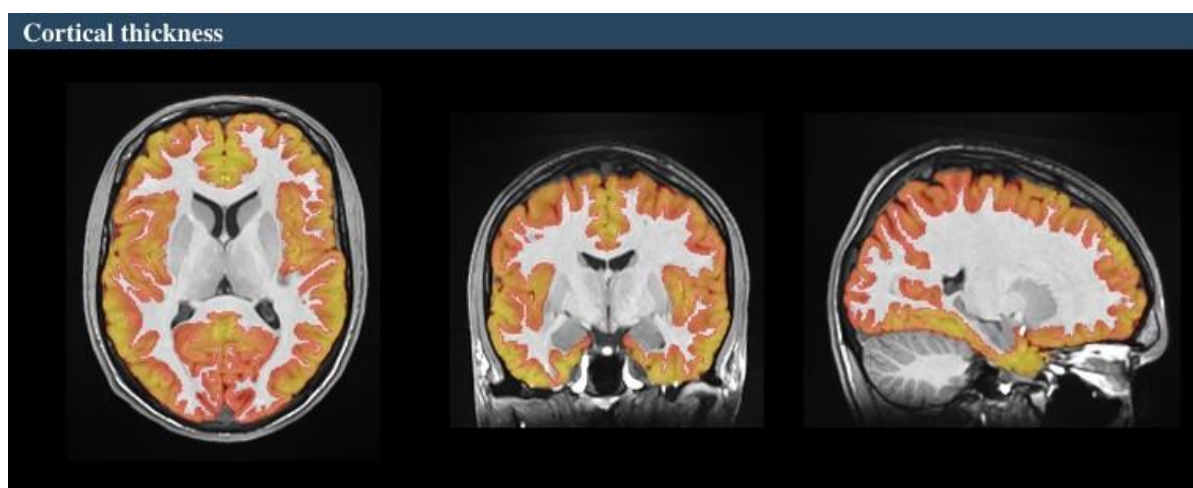


Рисунок 6 - Сегментация коры больших полушарий с оценкой ее толщины в мм.

2.2.4 Статистический метод

Размер выборки, необходимый для обеспечения заданной мощности t -критерия рассчитывался с помощью данной формулы:

$$n = (Za + Zb)^2 \frac{s_1^2 + s_2^2}{\Delta^2}$$

где s_1^2 и s_2^2 — дисперсии признака в обеих группах;

Δ — минимальная (клинически значимая) величина различий, которую необходимо обнаружить;

Za и Zb — критические значения нормального стандартного распределения для заданных α и β (односторонний или двусторонний тест, в зависимости от формулировки альтернативной гипотезы).

Разница считается статистически значимой при $p < 0,05$. Заданная мощность критерия 80%, поправка на возможность выбывания из исследования участников - 10 %. Общее число необходимых для исследования человек — 140.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программных пакетов SPSS 26 и GraphPad Prism. Для проверки соответствия распределения количественных признаков нормальному закону применялись W-критерий Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. В зависимости от характера распределения, количественные данные представлены либо как среднее арифметическое со стандартным отклонением ($M \pm SD$), либо как медиана с межквартильным размахом ($Me [Q1-Q3]$).

Сравнение двух независимых групп проводилось с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Уэлча при выявлении неравенства дисперсий (по тесту Левена), а при отклонении от нормального распределения — с помощью U-критерия Манна–Уитни. Эффект различий оценивался по стандартизированному коэффициенту g Хеджеса. Для анализа различий между тремя и более группами применялись однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) или непараметрический критерий Крускала–Уоллиса, в зависимости от типа распределения.

Корреляционный анализ проводился путем расчета коэффициентов корреляции r Спирмена (при нормальном распределении данных) и Пирсона. Для интерпретации тесноты корреляционной связи использовался критерий Чеддока.

Категориальные переменные описывались абсолютными и относительными частотами. Для сравнения таблиц сопряженности использовались критерий χ^2

Пирсона и точный тест Фишера (при ожидаемых частотах менее 10). Сила ассоциаций выражалась через отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом.

Для оценки прогностической ценности количественных переменных строились ROC-кривые, а оптимальное пороговое значение определялось по максимальному индексу Юдена и при равенстве чувствительности и специфичности. Многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым включением переменных (по критерию Вальда) применялся для построения прогностической модели. Качество модели оценивалось по критерию Вальда, адекватность — по тесту Хосмера–Лемешоу, а объясняющая способность — по коэффициенту детерминации Нэйджелкерка. Прогностическая точность модели дополнительно анализировалась с помощью ROC-анализа. За порог статистической значимости принималось значение $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинические маркеры

3.1.1 Фенотипы и характеристика основной группы исследования

В исследование включены 118 пациентов, среди которых 99 человек (83,89 %) были с подтвержденным РС по критериям МакДональда 2017 года, у 11 пациентов (9,32 %) диагностирован РИС, а у 8 больных (6,77 %) – КИС. Зарегистрированы 58 человек с РРС (49,15 %), 15 человек (12,71 %) – с ППРС и у 26 человек (22,03 %) зафиксирован ВПРС, при этом, ВПРС без обострений наблюдался у 13 чел. (11,01 %), а ВПРС с обострениями – также у 13 чел. (11,01 %). Среди больных с РС с началом заболевания после 50-летнего возраста (7 человек) 4 пациента были с ППРС, 2 – с ВПРС без обострений и 1 человек – с РРС. Распределение пациентов по возрасту, продолжительности и дебюта заболевания, показателям EDSS и гендерной принадлежности представлено в таблице 1. Аналогичные данные о больных с разными фенотипами РС показаны в таблице 2.

Таблица 1 - Распределение пациентов с РРС, КИС и РИС по возрасту, продолжительности и дебюта заболевания, показателям EDSS и половой принадлежности

Критерии сравнения	РРС	КИС	РИС	p
	M±SD / Me [Q1;Q3]			
Возраст, годы	34,37±8,27	32,75±9,78	37,6±14,93	0,22
Возраст дебюта, годы	30,03±7,63	31,88±8,81	34,9±13,57	0,61
Продолжительность заболевания, годы	1 [0,5;6,5]	0,41 [0,33;0,65]	1 [1,15;5,0]	0,04*
EDSS, баллы	2 [1,5;2,5]	2 [1,65;2]	-	0,37
Муж./жен., количество	37/63	0/8	2/9	0,04*
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

Из таблицы 1 видно, что пациенты с КИС имели меньшую продолжительность заболевания, чем больные с РРС и РИС, также, по сравнению с РРС, в группах КИС и РИС преобладали женщины (p<0,05).

Таблица 2 - Распределение пациентов с различными фенотипами РС по возрасту, продолжительности и дебюта заболевания, показателям EDSS и половой принадлежности

Критерии сравнения	РРС	ВРРС	ПРРС	p
	M±SD / Me [Q1;Q3]			
Возраст, годы	34,37±8,27	46±8,1	47,4±11,67	<0,001*
Возраст дебюта, годы	30,03±7,63	-	41,47±9,64	<0,001*
Продолжительность заболевания, годы	1 [0,5;6,5]	15[10;17]	5 [1,5;9]	<0,001*
EDSS, баллы	2 [1,5;2,5]	5,5[4,5;6,5]	4,5[4;6]	<0,001*
Муж./жен., количество	17/43	11/12	9/6	0,04*
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

По данным таблицы 2 средний возраст и возраст дебюта РС у пациентов с ППРС был больше, чем у больных с РРС. Продолжительность заболевания оказалась наибольшей в группе ВПРС, по сравнению с РРС и ППРС. Значения EDSS у пациентов с ВПРС и ППРС не отличались и были гораздо больше, чем при РРС ($p<0,01$). Соотношение мужчин и женщин в группе ВПРС оказалось эквивалентным, среди пациентов с РРС преобладали женщины, а в группе ППРС – мужчины ($p=0,04$).

На момент включения в исследование критериям отсутствия активности заболевания (NEDA-3) соответствовали 24 человек (40 %) с РРС, 13 человек (56,52 %) с ВПРС и 3 пациента (20 %) с ППРС. 9 пациентам с РС (9,18 %) была проведена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (АТСК). Большая часть пациентов с РС, а именно 51 чел. (52,02 %), получали ПИТРС, при этом ПИТРС умеренной эффективности принимали 24 человек, а ПИТРС высокой эффективности – 27 больных (Рисунок 7).

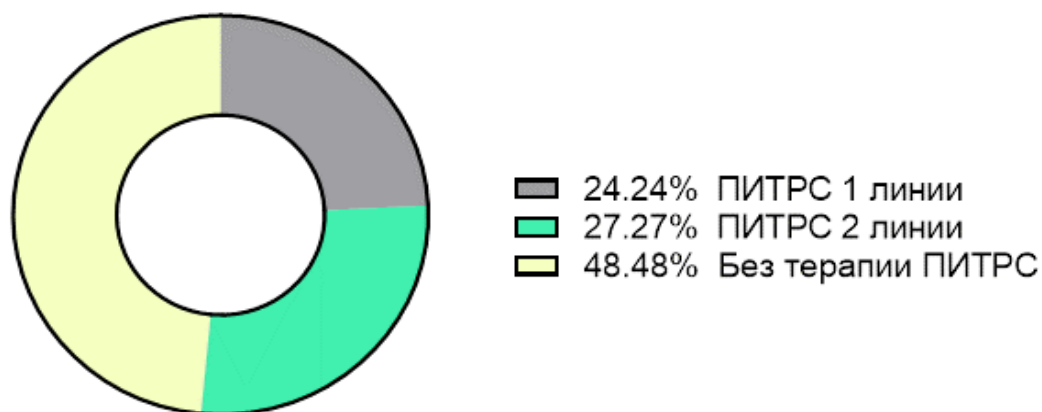


Рисунок 7 – Распределение пациентов с РС в зависимости от терапии ПИТРС

Всего зафиксировано 11 (11,22 %) наивных пациентов с подтвержденным РС. Информация по наименованиям ПИТРС, которые получали пациенты с РС, представлена на рисунке 8.

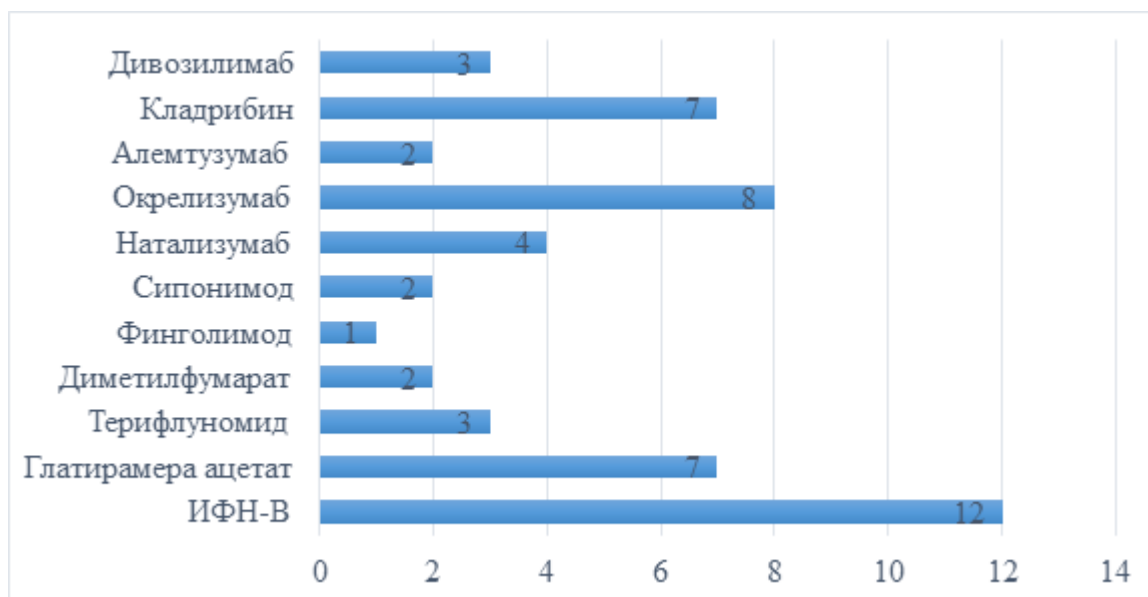


Рисунок 8 - Количественное распределение получаемых ПИТРС среди больных с РС

Из рисунка 8 видно, что большая часть пациентов принимали препараты ИФН-β, глатирамера ацетат, кладрибин и окрелизумаб. Медиана продолжительности приема ПИТРС с изучаемой выборке составила 5 [0,6; 10] баллов.

Неврологический дефицит, в основном, был представлен координаторными (83 чел., 70,94 %), пирамидными (82 чел., 70,09 %) и чувствительными (81 чел., 69,23 %) нарушениями. Симптомы поражения черепно-мозговых нервов, за исключением II пары, в виде нистагма и дизартрии, встречались у 63 чел. (53,85 %), дисфункция тазовых органов – у 46 чел. (39,32 %), когнитивные нарушения – у 42 пациентов (35,89 %). Поражение зрительного нерва (скотома, сужение полей зрения, снижение остроты зрения) наблюдалось у 57 больных (48,72 %),

Дебют РС с симптоматики ОН наблюдался у 13 пациентов, чувствительных нарушений – у 42, пирамидных нарушений – у 54, координаторных расстройств – у 43 пациентов. Головные боли и головокружение при манифестации РС были у 32 и 28 больных соответственно (Рисунок 9).

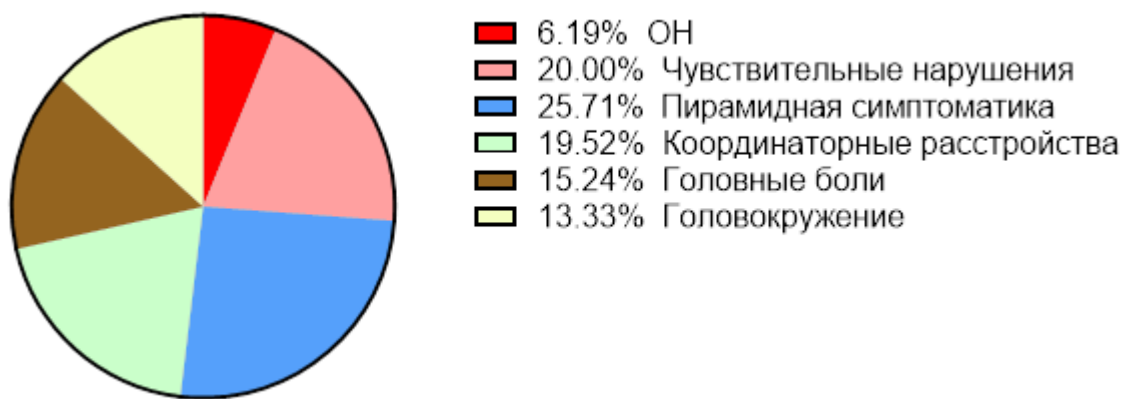


Рисунок 9 – Показатели клинической симптоматики в дебюте РС

Распределение сопутствующих нозологий в основной группе исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Распределение сопутствующих заболеваний по нозологическим формам в исследуемой группе

Нозологическая форма	Абсолютный показатель	%
Гипертоническая болезнь	16	13,68
Ишемическая болезнь сердца	3	2,56
Варикозная болезнь нижних конечностей	2	1,71
Сахарный диабет 2 типа	3	2,56
Аутоиммунный тиреоидит	1	0,85
Мочекаменная болезнь	3	2,56
Хронический пиелонефрит	1	0,85
Хронический гастрит	3	2,56
Язвенная болезнь желудка	1	0,85
Псориаз	1	0,85
Нейродермит	1	0,85
Мигрень	1	0,85

По данным таблицы 3 из сопутствующих заболеваний чаще всего встречались болезни сердечно-сосудистой системы, эндокринные заболевания, болезни желудочно-кишечного тракта и почек.

3.1.2 Показатели специализированных клинико-неврологических и нейропсихологических шкал в основной группе исследования

Кроме EDSS из специализированных клинико-неврологических шкал мы использовали MSFC, которая основывается на 3-х составляющих тестах. У пациентов с РРС функции рук (9-НРТ) и ходьбы (Т25-FW), а также когнитивные функции по тесту SDMT имели лучшие показатели по сравнению с ПРС ($p < 0,05$), а у больных с ВПРС и ППРС значения данных тестов не имели статистически значимые различия ($p > 0,05$) (Таблица 4).

Таблица 4 - Сравнительный анализ показателей компонентов MSFC у пациентов с РРС

Методы оценки	РРС	ВПРС	ППРС	p
	M±SD / Me [Q1;Q3]			
T25-FW, сек.	4,5 [4,1;4,9]	13,11 [9,11;27,45]	8 [6,38;20,67]	<0,001*
9-НРТ (правая рука), сек.	20,57 [19,09;22,43]	26,18 [23,39;35,68]	26,03 [20,8;31,54]	<0,001*
9-НРТ (левая рука), сек.	21,25 [19,59;23,37]	26,81[22,57;37,5]	28,92 [21,5;34,62]	<0,001*
SDMT, балл	50,17±12,51	37,17±11,65	42,2±14,08	<0,001*
MSFC, z-значение	-0,05± 0,45	1,04+ 0,99	0,75± 0,79	<0,001*
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,01)				

У пациентов с КИС показатели когнитивных функций по результатам тест SDMT оказались лучше, чем у больных с РРС и РИС ($p < 0,05$). Значения моторики рук (9-НРТ) и ног (Т25-FW) между 3-мя группами не отличались (Таблица 5). Однако, у пациентов с КИС результаты тестов 9-НРТ (правая рука) и Т25-FW были лучше и имели значимые различия по сравнению с группой РРС ($p = 0,018$ и $p = 0,021$ соответственно).

Таблица 5 - Показатели компонентов MSFC у пациентов с РРС, КИС и РИС

Методы оценки	РРС	КИС	РИС	Р
	M±SD / Me [Q1;Q3]			
1	2	3	4	5
Т25-FW, сек.	4,5 [4,1;4,9]	4,12 [4,0;4,75]	4,8 [4,19;4,98]	0,08
9-НРТ (правая рука), сек.	20,57 [19,09;22,43]	17,5 [16,72;20,34]	19,21 [17,94;20,26]	0,06

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5
9-НРТ (левая рука), сек.	21,25 [19,59;23,37]	19,73[17,25;21,69]	20,38 [17,71;23,41]	0,15
SDMT, балл	50,17 $\pm$ 12,51	61,25 $\pm$ 10,74	50,36 $\pm$ 8,47	0,05*
MSFC, z-значение	-0,05 $\pm$ 0,45	-0,28 $\pm$ 0,42	-0,05 $\pm$ 0,42	0,02*
Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,01$)				

Медиана показателя теста МоСА в группе РРС составила 28 [25,5;30] баллов, ПРС – 26 [24;28] ($p < 0,001$). Практически эквивалентные значения МоСА показали больные с РИС (28 [26;29], $p = 0,72$) и КИС (28 [26; 30]).

Показатель количественной оценки качества жизни по тесту EQ-5D в группе РРС составил 8 [7;9] баллов, у пациентов с ПРС - 10 [9;12] баллов, КИС – 8 [7;8] и РИС - 7 [7;8] баллов. У больных с ПРС качество жизни было существенно хуже, чем у пациентов с РРС, КИС и РИС ($p < 0,001$).

Краткий опросник психического статуса МНТ в группе РРС, ПРС, КИС и РИС распределился следующим образом: 71 [51,5;84,5], 86 [71;94], 81,5 [69,25;90] и 71 [62,5;90,25] баллов соответственно. При этом только больные с ПРС значимо отличались по сравнению с РРС ($p = 0,02$).

Показатель усталости по шкале FSS у больных с РРС составил 3,42 $\pm$ 1,38 балла, а в группе ПРС - 4,39 $\pm$ 1,68 баллов ($p = 0,002$). Значения шкалы усталости у пациентов с КИС (2,46 $\pm$ 1,28) и РИС (2,95 $\pm$ 1,75) были без значимой разницы по сравнению с РРС ($p = 0,06$ и 0,39).

Субклинически и клинически выраженная тревога по шкале HADS выявлена у 28 (23,93 %) пациентов, из них 17 (14,53 %) больных с РРС, 6 (5,13 %) – с ПРС, 2 (1,7 %) – с КИС и 3 человека (2,56 %) с РИС. Показатели депрессии по данной шкале распределились следующим образом: всего 18 человек (15,38 %) субклинически и клинически выраженную депрессию, из них 10 (8,55 %) больных были с РРС, с ПРС – 6 (5,13 %), с КИС – 1 (0,85 %), с РИС – 1 (0,85 %).

Нарушение функции мочевого пузыря была выражена у больных с РРС и показатель шкалы BLCS составил 0,5 [0;4,5] баллов, при РРС данное значение составило 0 [0;0] баллов ($p = 0,003$). Также при РРС наблюдалось нарушение

контроля кишечника по шкале BWCS больше, чем у пациентов с РРС: 0 [0;0] и 0,5 [0;3,25] баллов соответственно ($p=0,01$). При этом, нарушения контроля мочевого пузыря и кишечника наблюдалось преимущественно у пациентов с очагами демиелинизации в шейном отделе спинного мозга ($p=0,001$). У пациентов с КИС и РИС тазовых нарушений не верифицировано.

Значение шкалы IVIS составило у больных с РРС 2 [0;6,5], а у пациентов с РРС 0 [0;2] баллов ($p=0,003$). При КИС и РИС по данной шкале не выявлено нарушений.

3.1.3 Сравнение результатов клинических шкал и опросников в группе ремиттирующего рассеянного склероза в зависимости от длительности заболевания

Мы распределили пациентов с РРС по продолжительности заболевания следующим образом: 0-5 лет, 6-10 лет и 11 лет и выше. В исследуемой группе пациентов с РРС с длительностью заболевания от 1 до 5 лет включительно оказалось 34,19 % больных ($n=40$), от 6 до 10 лет - 10,26 % ($n=12$), от 11 и выше - 6,84 % ($n=8$). При этом, показатели инвалидизации по шкале EDSS, функций рук и ног по тестам 9-HPT и T25-FW, когнитивных функций по данным SDMT и MoCA, а также показатели усталости, психического статуса, тревоги и депрессии между 3-мя группами значимо не отличались, кроме показателя качества жизни по опроснику EQ-5D, который был хуже в первой группе пациентов с РРС ($p<0,05$). Значения клинических и нейропсихологических шкал при РРС представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Показатели шкал EDSS, MSFC, EQ-5D, MoCA, FSS, HADS и MHI у пациентов с PPC с разной длительностью заболевания

Методы оценки	1-5 лет		6-10 лет		11 лет и больше		P
	M $\pm$ SD	Me [Q1;Q3]	M $\pm$ SD	Me [Q1;Q3]	M $\pm$ SD	Me [Q1;Q3]	
EDSS, баллы	-	2 [1,5;2,5]	-	1,75 [1,5;3,5]	-	2,25 [2;2,5]	0,5
T25-FW, сек.	-	4,5 [4,12;4,9]	-	4,56 [4,94;5,0]	-	4,71 [4,33;4,84]	0,838
9-НРТ (правая рука), сек.	-	20,6 [18,03;22,46]	-	20,57 [18,44;22,78]	-	18,95 [18,22;21,81]	0,771
9-НРТ (левая рука), сек.	-	21,5 [19,98;24,02]	-	20,44 [19,08;24,02]	-	20,4 [19,49;22,15]	0,401
SDMT, балл	51,59 $\pm$ 13,97	-	49,56 $\pm$ 8,79	-	46,2 $\pm$ 8,81	-	0,748
MSFC, z-значение	-0,05 $\pm$ 0,51	-	-0,05 $\pm$ 0,36	-	-0,11 $\pm$ 0,26	-	0,06
EQ-5D, баллы	-	8 [7;9]	-	7 [7;8]	-	7[7;8]	0,03*
MoCA, баллы	-	29 [27;30]	-	28,5 [26;29,75]	-	28 [26;29]	0,4
FSS, баллы	3,25 $\pm$ 1,41	-	3,17 $\pm$ 1,61	-	3,29 $\pm$ 0,93	-	0,3
HADS (тревога), баллы	6,74 $\pm$ 3,75	-	6,5 $\pm$ 4,64	-	5,63 $\pm$ 3,74	-	0,2
HADS (депрессия), баллы	4,89 $\pm$ 3,27	-	3,75 $\pm$ 3,14	-	3,88 $\pm$ 2,64	-	0,7
MHI, баллы	79,75 $\pm$ 20,47	-	89,4 $\pm$ 13,43	-	80,14 $\pm$ 14,66	-	0,9
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)							

3.1.4 Динамика клинических маркеров и подтвержденное усиление инвалидизации при РС

При сравнении полученных результатов клинических и нейропсихологических тестов при первом и повторном визите обнаружено только улучшение качества жизни по данным опросника EQ-5D, и показателей тревоги и депрессии по данным шкалы HADS у пациентов с PPC (p<0,05). Значения EDSS, компонентов MSFC, усталости и остальных нейропсихологических тестов в группе PPC в динамике существенно не менялись (p>0,05). У пациентов с PPC верифицировано нарастание инвалидизации по шкале EDSS и усталости по тесту

FSS в течение 1 года наблюдения ($p < 0,05$). Изменение показателей, специализированных клинико-неврологических и нейропсихологических тестов в динамике представлено в таблице 7.

Таблица 7 - Сравнительная характеристика показателей, специализированных клинико-неврологических и нейропсихологических тестов у пациентов с РРС и ПРС при первичном и повторном осмотрах

Методы оценки	PPC		p	ПРС		p
	M±SD/ Me [Q1;Q3]			M±SD/ Me [Q1;Q3]		
	1 точка	2 точка		1 точка	2 точка	
EDSS, баллы	2 [1,5;2,5]	2 [1,5;2,5]	0,4	5,5 [4;6,5]	5,5 [4,5;6,5]	0,008*
T25-FW, сек.	4,5 [4,1;4,9]	4,6[4,2;5,0]	0,345	9,18 [5,75;24,17]	10,43 [6,25;22,63]	0,13
9-HPT (правая рука), сек.	20,57 [19,09;22,43]	21 [19,3;23,11]	0,422	26,06 [22,33;27,85]	26,71 [21,86;25,52]	0,61
9-HPT (левая рука), сек.	21,25 [19,59;23,37]	21,02 [19,34;22,95]	0,062	26,56 [22,14;35,42]	26,95 [22,19;39,62]	0,18
SDMT, балл	50,17±12,51	50,12±12,45	0,237	39,16±12,72	39,47±12,55	0,83
MSFC, z-значение	0 [-0,4;0,2]	-0,1 [-0,5;-0,3]	0,088	0,8 [0,3;1,75]	0,8 [0,4;1]	0,22
EQ-5D, баллы	8 [7;9]	6,75 [7;8]	0,01*	10 [9;12]	10 [9;11,25]	0,88
MoCA, баллы	29 [27;30]	28 [27;30]	0,1	25,88±2,88	25,79±2,57	0,83
FSS, баллы	3,42±1,38	3,35±1,44	0,8	4,7 [3,0;5,7]	5,6 [4,3;6,7]	0,008*
HADS (тревога), баллы	7 [3;9]	5 [2;6]	0,000*	6,26±3,59	6,26±3,59	0,22
HADS (депрессия), баллы	4 [2;7]	3 [1;4,5]	0,03*	5,03±2,83	6,65±3,71	0,08
MHI, баллы	86 [71;94]	82 [73,5;90,25]	0,7	71 [51,5;84,5]	71 [54;82]	0,47
BLCS	0 [0;0]	0 [0;0]	0,7	0,5 [0;4,5]	0,5 [0;4]	0,93
BWCS	0 [0;0]	0 [0;0]	0,8	0,5 [0;3,25]	1 [1;5]	0,18
IVIS	0 [0;2]	0 [0;1,25]	0,06	2 [0;6,5]	5 [2;5]	0,38
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)						

В исследуемой группе больных с РС подтвержденное прогрессирование инвалидизации, не связанное с активностью РС, в течение 1 года наблюдения зарегистрировано в 12 случаях: 2 пациента с ППРС, 7 человек с ВПРС и 3 пациента с РРС. Из 12 пациентов ПИТРС получали всего 5, при этом 4 из них принимали

окрелизумаб, 1 – сипонимод. Средняя продолжительность заболевания в случае подтвержденного прогрессирования инвалидизации при РС составила 10,6 [2,52;11,25] лет. Исходный показатель EDSS у данных пациентов составил $3,61 \pm 1,63$, а в динамике - $4,39 \pm 1,35$ баллов ($p=0,000$), также наблюдалось нарастание усталости по шкале FSS и уменьшение скорости ходьбы по тесту T25-FW ($p<0,05$). Эволюция клинических показателей у пациентов с РС с подтвержденным прогрессированием инвалидизации отражена в таблице 8.

Таблица 8 - Сравнение показателей функциональных и нейропсихологических тестов в динамике у пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидизации при РС

Клинические маркеры	M $\pm$ SD/ Me [Q1;Q3]		p
	1 точка	2 точка	
T25-FW, сек.	5,32 [4,73;20,02]	5,71 [4,9;26,96]	0,000*
9-HPT (правая рука), сек.	24,06 [20,42;27,99]	27,17 [20,8;30,57]	0,167
9-HPT (левая рука), сек.	25,1 [20,57;32,01]	26,01 [20,73;35,47]	0,288
SDMT, балл	38,05 $\pm$ 15,15	36,21 $\pm$ 15,25	0,081
MSFC, z-значение	0,45 [0,17;1,25]	0,65 [0,4;1,95]	0,018*
MoCA, баллы	25,36 $\pm$ 2,13	24,36 $\pm$ 2,44	0,151
FSS, баллы	3,85 $\pm$ 1,75	4,56 $\pm$ 1,26	0,044*
Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)			

По данным таблицы 8 видно, что у больных с РС с подтвержденным усилением инвалидизации по шкале EDSS в течение года меняются только показатели скорости ходьбы (T25-FW) и степени выраженности усталости (FSS) ($p<0,05$).

3.2 Оптическая когерентная томография сетчатки

3.2.1 Изучение структуры оптической когерентной томографии сетчатки у пациентов с перенесенным оптическим невритом в сравнении с больными без клинического оптического неврита в анамнезе

При сравнении больных с РС с перенесенным ОН и без ОН в анамнезе показатели возраста, гендерной принадлежности, продолжительности заболевания, среднегодовой частоты обострения, EDSS, компенсации с критериями NEDA-3 были практически эквивалентными. Распределение по типам течения РС, проводимой терапии ПИТРС также не имело существенных различий между двумя группами ($p>0,05$). Соотношение больных с РРС в группах ОН и без ОН не отличались, но пациентов с ВПРС оказалось больше в группе больных с ОН ($p<0,05$). Между двумя когортами также была выявлена статистически значимая разница толщины всех слоев сетчатки, за исключением фовеолярной зоны, более выраженная в височно-нижних квадрантах pRNFL, а также в макулярной области – mRNFL и GCIPL ($p<0,01$) (Таблица 9).

Таблица 9 - Сравнительная характеристика пациентов с РС с ОН и без ОН в анамнезе

Критерии оценки	Больные с РС и ОН			Больные с РС без ОН			P
	Кол., N	%	M±SD/ Me [Q1;Q3]	Кол., N	%	M±SD/ Me [Q1;Q3]	
1	2	3	4	5	6	7	8
Возраст, годы	-	-	35,9±9,23	-	-	37,72±11,45	0,52
Продолжительность заболевания, годы	-	-	6 [1;15]	-	-	2,5 [0,5;9]	0,14
Мужчины/женщины	6/9	-	-	30/54	-	-	0,68
Среднегодовая частота обострений	-	-	1 [0,4;1,425]	-	-	1 [0,41;1]	0,42
EDSS, баллы	-	-	2 [1,5;3,375]	-	-	2 [1,5;3]	0,62
Компенсация по критериям NEDA-3	8	53,33	-	44	52,38	-	0,94
РРС	9	60	-	49	58,33	-	0,92

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6	7	8
ВПРС	6	40	-	20	23,81	-	0,04*
ППРС	-	-	-	15	8,93	-	-
Пациенты, получающие ПИТРС	8	53,33	-	43	51,19	-	0,15
Толщина сетчатки, μm	-	-	262,56 $\pm$ 15,22	-	-	275,31 $\pm$ 16,21	0,002*
Толщина сетчатки в фовеолярной зоне, μm	-	-	194 [185,75;210,5]	-	-	191,5 [183,5;201]]	0,259
MV, mm ³	-	-	7,421 $\pm$ 0,43	-	-	7,783 $\pm$ 0,46	0,002*
Total mRNFL, μm	-	-	29,25 $\pm$ 7,08	-	-	36,521 $\pm$ 5,47	0,000*
Total GCIPL, μm	-	-	54,91 $\pm$ 8,317	-	-	63,09 $\pm$ 6,69	0,000*
Total pRNFL, μm	-	-	85,51 $\pm$ 19,38	-	-	101,408 $\pm$ 14,196	0,000*
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)							

У больных с РС без ОН структура сетчатки правого и левого глаза не имела значимых различий и при расчете показателей толщины сетчатки были взяты средние значения толщины парного глаза. В группе больных без ОН по результатам повторного ОКТ сетчатки в динамике наблюдалось уменьшение показателя MV (p=0,012). У пациентов с перенесенным ОН было зарегистрировано только снижение общей толщины pRNFL в динамике (p=0,04). Показатели толщины сетчатки в 1 и 2 точках исследования у пациентов без ОН и ранее перенесенным невритом зрительного нерва представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Сравнение динамики показателей толщины сетчатки у пациентов с ОН и без перенесенного ОН

Значения ОКТ	Пациенты РС без ОН			Пациенты с РС с ОН			
	M±SD/Me [Q1;Q3]						
	1 точка	2 точка	p	1 точка	2 точка	p	
сетчатки, μm	1	2	3	4	5	6	7
Толщина сетчатки, μm	275,31±16,213	275,12±17,07	0,95	262,56±15,225	261,51±12,52	0,88	
Толщина сетчатки в фовеолярной зоне, μm	191,5 [184;201]	191,5 [187;205]	0,35	194 [185,75;210,5]		0,3	
MV, mm3	7,964±0,46	7,891±0,48	0,012*	7,461±0,43	7,456±0,36	0,67	
Total mRNFL, μm	36,52 ±5,47	36,05±5,48	0,75	29,25 ±7,08	28,67±6,95	0,33	

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6	7
Total GCIPL, um	63,09±6,69	62,78±7,62	0,84	54,913±8,32	54,47±7,48	0,85
Total pRNFL, um	101,41±14,18	101±15,83	0,82	85,51±19,38	82,86±18,89	0,04*
Superior pRNFL, um	126,5 [108,3;136]	124 [108;132]	0,58	108 [97,5;132]	102 [85;118,5]	0,06
Inferior pRNFL, um	133±21,526	133,3±20,45	0,78	112,6±29,28	107,4±24,86	0,33
Temporalis pRNFL, um	66,46±15,26	66,07±15,52	0,87	58,26±23,76	51,48±22,95	0,13
Nasalis pRNFL, um	75 [62;84,5]	75 [61;85]	0,92	60 [47; 74,5]	59 [45; 73]	0,19
Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)						

3.2.2 Анализ данных оптической когерентной томографии сетчатки и клинко-инструментальных взаимосвязей в когорте больных с рассеянным склерозом, клинически изолированным синдромом, радиологически изолированным синдромом и контрольной группы

При сравнительном анализе толщины сетчатки у представителей контрольной группы, пациентов с РРС, КИС и РИС выявлены более высокие показатели у здоровых лиц, за исключением толщины mRNFL. Значение последнего различалось только у здоровых лиц и пациентов с КИС ($p=0,002$). Толщина сетчатки у больных с РРС, КИС и РИС не имела статистически значимых различий между собой ($p>0,05$). У здоровых лиц показатели толщины GCIPL и перипапиллярной зоны сетчатки были больше, чем у больных с РРС ($p<0,001$), КИС ($p=0,003$) и РИС ($p<0,001$) (Рисунок 10).

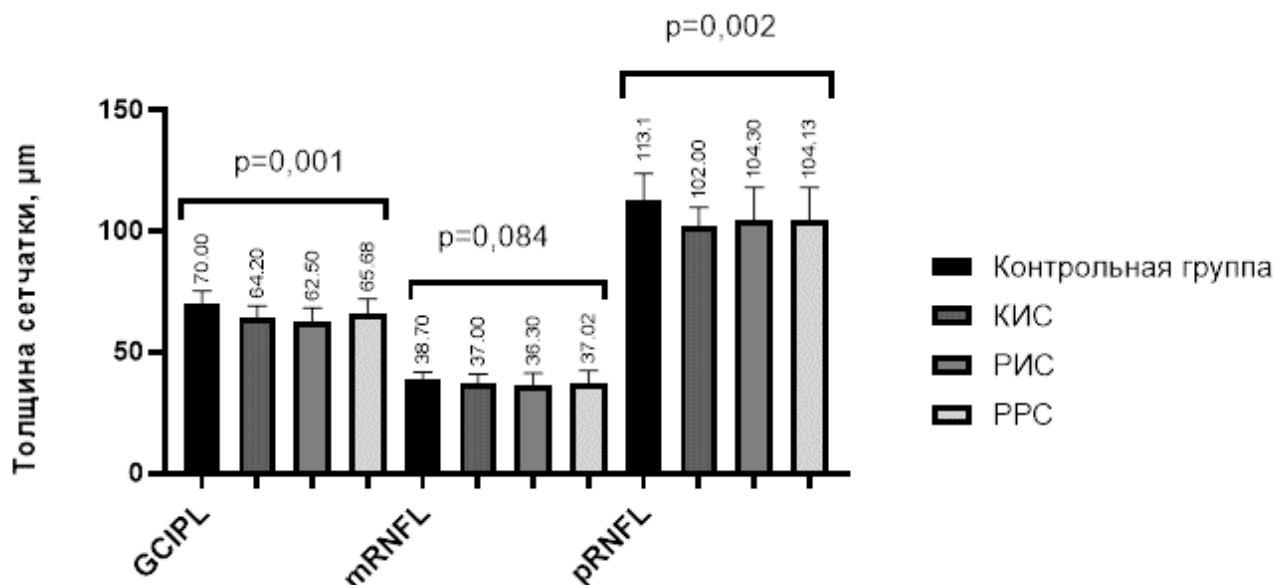


Рисунок 10 - Показатели толщины сетчатки у представителей контрольной группы и пациентов с РИС, КИС и РРС

При сравнении поперечных размеров ДЗН по квадрантам получены следующие результаты: толщина верхних квадрантов ДЗН в контрольной группе и группе РИС было эквивалентным ($p=0,09$), а у пациентов с КИС и РРС данное значение было меньше, чем у здоровых лиц ($p=0,02$ и $0,001$ соответственно); показатель толщины нижних квадрантов pRNFL в контрольной группе был значимо больше, чем в группе РРС ($p=0,004$) и КИС ($p=0,03$) и не отличался по сравнению с РИС ($p=0,06$); значение поперечного размера височных квадрантов pRNFL у здоровых людей также было больше чем у пациентов РРС ($p<0,001$) и РИС ($p=0,03$) и не отличалось от таковой по сравнению с больными с КИС ($p=0,55$); толщина назальных квадрантов имела статистически значимую разницу только у здоровых лиц и пациентов с КИС ($p=0,03$), у больных с РИС ($p=0,18$) и РРС ($p=0,22$) значения толщины сетчатки в назальных квадрантах ДЗН были практически эквивалентными с контрольной группой (Рисунок 11).

Были проанализированы показатели толщины сетчатки у пациентов с РРС, ВПРС и ППРС, при этом, у пациентов с ВПРС, по сравнению с ППРС, наблюдалось более выраженное истончение GCIPL и нижних квадрантов pRNFL ($p < 0,05$). При сравнении толщины сетчатки у больных с ППРС и РРС выявлена параметрическая разница только в mRNFL ($p < 0,05$) (Таблица 11).

Таблица 11 - Сравнительная характеристика толщины сетчатки у больных с РРС, ВПРС и ППРС

[illegible]

Из таблицы следует, что более выраженные дегенеративные изменения ганглионарного комплекса сетчатки (GCIPL, mRNFL и pRNFL) развиваются при ВПРС ($p<0,05$).

У больных с РРС с разной длительностью заболевания - до 5 лет, от 6 до 10 лет и свыше 11 лет - значения толщины сетчатки были практически эквивалентными (Рисунок 12).

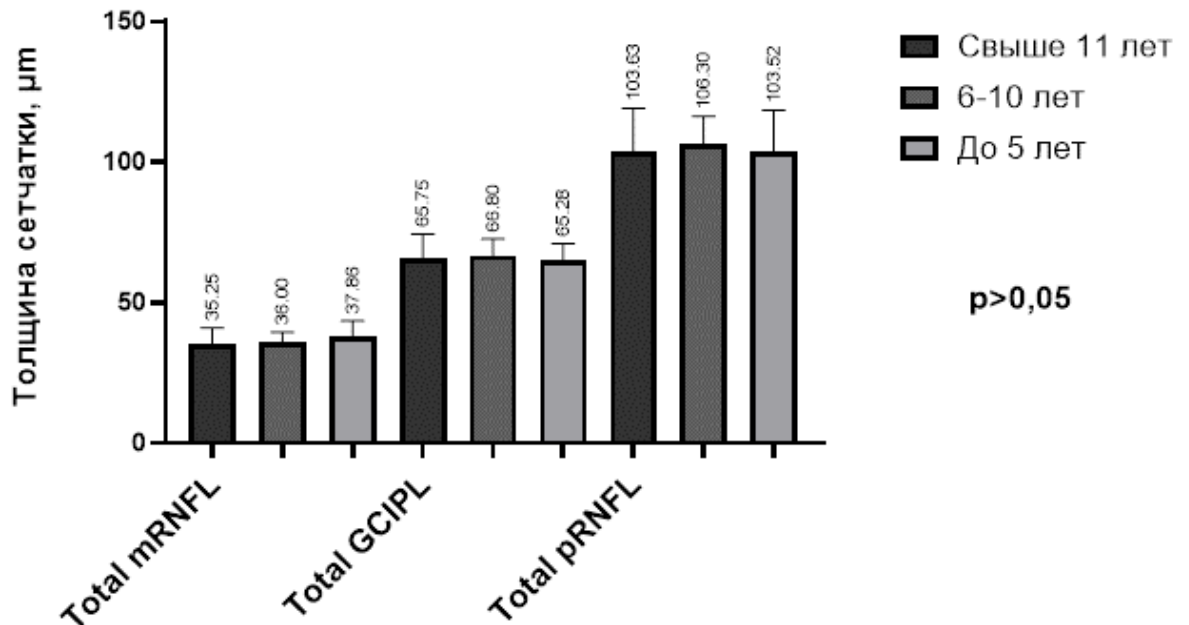


Рисунок 12 - Сравнение толщины сетчатки у пациентов с РРС с продолжительностью заболевания до 5 лет, от 6 до 10 лет и свыше 11 лет

По рисунку 12 видно, что толщина сетчатки у пациентов с РРС в первичной точке выполнения ОКТ не отличается в зависимости от длительности заболевания ($p>0,05$).

Мы провели сравнительный анализ показателей толщины сетчатки у пациентов с РС в зависимости от статуса по NEDA-3. У больных, компенсированных в соответствии с критериями NEDA-3, во всех сегментах mRNFL ($38,35\pm5,67$ против $33,64\pm6,11$; $p<0,01$) и GCIPL ($102,78\pm8,52$ против $94,14\pm12,76$; $p=0,01$), а также в височном квадранте pRNFL ($73,27\pm12,84$ против $64,15\pm15,79$; $p<0,01$) параметры сетчатки были больше, по сравнению с больными, которые не отвечали данным критериям. Толщина сетчатки в области фовеолы,

верхних, нижних и назальных квадрантов pRNFL не имели существенных различий в зависимости от соблюдения критериев NEDA-3 ($p>0,05$).

У пациентов с РС показатель толщины сетчатки не зависел от продолжительности заболевания и значения корреляционного анализа в группе PPC распределились следующим образом: mRNFL ($r=-0,2$, $p=0,18$), GCIPL ($r=-0,2$, $p=0,18$), pRNFL ($r=-0,2$, $p=0,18$). В группе ВППС аналогичный анализ выявил следующие значения: mRNFL ($r=-0,215$, $p=0,41$), GCIPL ($r=-0,216$, $p=0,42$), pRNFL ($r=-0,177$, $p=0,51$). У пациентов с ПППС результаты корреляционного анализа были таковы: mRNFL ($r=-0,031$, $p=0,92$), GCIPL ($r=-0,154$, $p=0,64$), pRNFL ($r=-0,216$, $p=0,52$). Значение толщины сетчатки у пациентов не зависело от возраста, как у больных с РС, так и в контрольной группе ($p>0,05$).

Проведен корреляционный анализ между показателями толщины сетчатки и данными специализированных клиничко-неврологических и психофизиологических тестов у больных с КИС, РИС, PPC и ППС. В группе РИС не было выявлено взаимосвязей между изменениями по ОКТ сетчатки и результатами проведенных клинических шкал и тестов. У пациентов с КИС мы не выявили взаимосвязи между показателями толщины сетчатки и шкал EDSS и MoCA, однако найдена обратная корреляционная зависимость между значением MSFC и общей толщиной GCIPL - $r = -0,758$ ($p=0,03$). У пациентов с PPC наблюдалась обратная корреляционная зависимость между показателями EDSS и общей толщиной всех слоев внутренней сетчатки, кроме mRNFL: общая толщина сетчатки ($r=-0,446$; $p=0,000$), MV ($r=-0,447$; $p=0,000$), GCIPL ($r=-0,352$; $p=0,03$), нижние квадранты pRNFL ($r=-0,318$; $p=0,02$). В группе ППС мы не нашли взаимосвязей показателей EDSS и толщины сетчатки. Однако, у больных с ВППС выявлена высокая обратная корреляция между показателями 9-HPT и размером аксиального среза GCIPL и височных квадрантов pRNFL ($p<0,05$) (Рисунок 13).

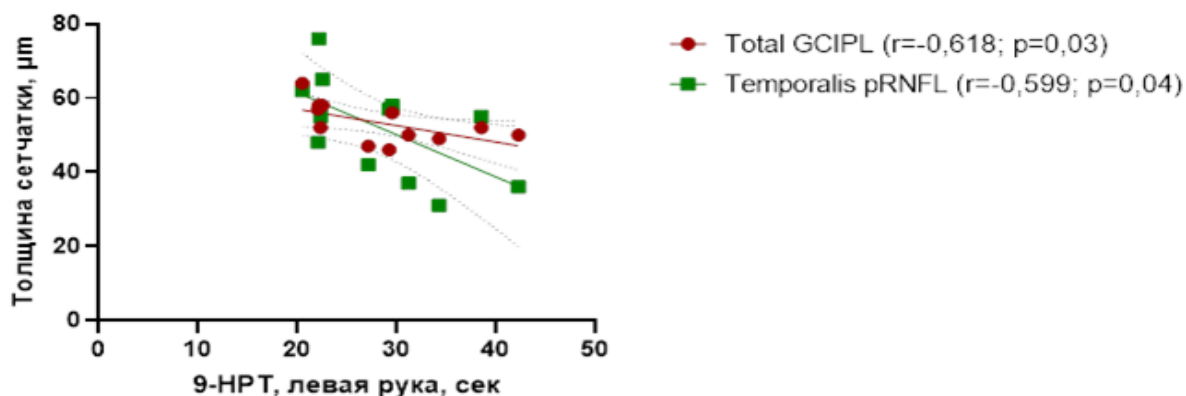


Рисунок 13 - Взаимосвязь между показателями 9-НРТ и толщины сетчатки у больных с ВПРС. Атрофия GCIPL и pRNFL сопровождается ухудшением функции рук по данным теста 9-НРТ ($p<0,05$)

При изучении корреляции между значениями размеров сетчатки и когнитивных функций по данным тестов MoCa и SDMT у больных с PPC отмечена прямая связь между значением MoCa и размеров общей толщины сетчатки ($r=0,361$; $p=0,02$), показателей MV ($r=0,372$; $p=0,02$) и толщины височных квадрантах pRNFL ($r=0,334$; $p=0,03$). Также в данной группе наблюдалась положительная корреляционная зависимость между значениями SDMT и общей толщины сетчатки ($r=0,354$; $p=0,02$) и MV ($r=0,355$; $p=0,02$). Корреляционной зависимости между показателями толщины макулы (GCIPL и mRNFL) и когнитивных тестов у больных с PPC не было выявлено ($p>0,05$).

В группе PPC связь между толщиной сетчатки и когнитивными нарушениями была более показательной (Таблица 12).

Таблица 12 – Корреляционная зависимость между толщиной сетчатки и когнитивными функциями у пациентов с PPC

Значения ОКТ сетчатки, μm	MoCA				SDMT			
	ППРС		ВППРС		ППРС		ВППРС	
	r	p	r	p	r	p	r	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Общая толщина, μm	0,215	0,52	0,227	0,44	0,259	0,43	0,569	0,04*
MV, mm^3	0,216	0,53	0,146	0,62	0,259	0,43	0,574	0,04*
mRNFL, μm	0,625	0,04	0,716	0,008*	0,784	0,003	0,701	0,009*
GCIPL, μm	0,209	0,53	0,648	0,01*	0,241	0,47	0,728	0,006*
Total pRNFL, μm	0,133	0,69	0,496	0,08	0,059	0,87	0,562	0,04*

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Superior pRNFL, um	-0,197	0,56	0,621	0,02*	-0,237	0,48	0,485	0,09
Inferior pRNFL, um	0,294	0,38	0,611	0,02*	0,253	0,45	0,277	0,35
Temporalis pRNFL, um	0,224	0,51	0,754	0,004*	-0,457	0,16	0,706	0,008*
Nasalis pRNFL, um	0,018	0,96	0,657	0,01*	0,173	0,61	0,493	0,08
Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)								

Как видно из таблицы 12, значения теста MoCA коррелировали с показателями толщины mRNFL, GCIPL и всех квадрантов pRNFL исключительно в группе больных с ВПРС ($p < 0,05$). Между показателями теста SDMT и толщины сетчатки также найдена прямая корреляционная зависимость, но только у пациентов с ВПРС. Данная зависимость обнаружена со всеми слоями сетчатки и MV, кроме нижних квадрантов pRNFL ($p < 0,05$).

3.2.3 Оценка динамики дегенерации сетчатки в течение 1 года у пациентов с клинически изолированным синдромом, радиологически изолированным синдромом, ремиттирующем рассеянном склерозе и прогрессирующим рассеянным склерозе

У пациентов с РРС показатели динамической атрофии сетчатки разнились в группах с продолжительностью болезни 1-5 лет, 6-10 лет и свыше 11 лет. Так, у пациентов с длительностью заболевания до 5 и от 6 до 10 лет толщина сетчатки за 1 год существенно не менялась, а у больных с продолжительностью заболевания более 11 лет наблюдалась динамическая дегенерация GCIPL ($p < 0,05$), а mRNFL и pRNFL не претерпевали значимых изменений ($p > 0,05$) (Рисунки 14-16).

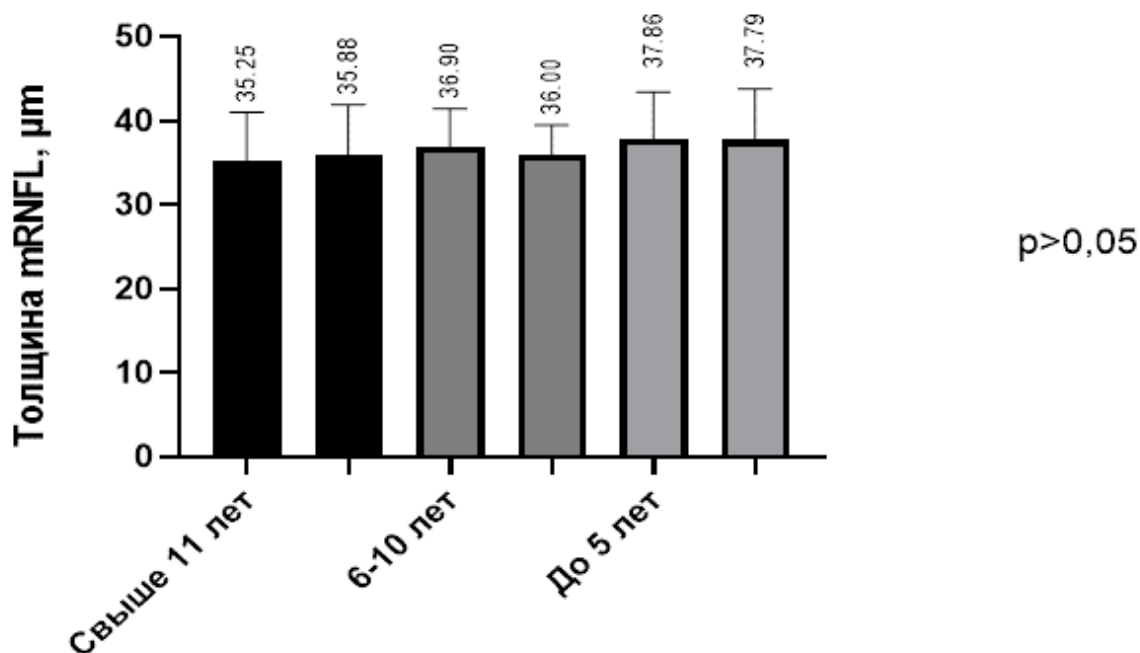


Рисунок 14 - Показатели годовой динамики толщины у пациентов с РРС с продолжительностью заболевания до 5 лет, от 6 до 10 лет и свыше 11 лет. Эквивалентные показатели толщины mRNFL в 1 и 2 точках исследования во всех группах РРС ($p > 0,05$)

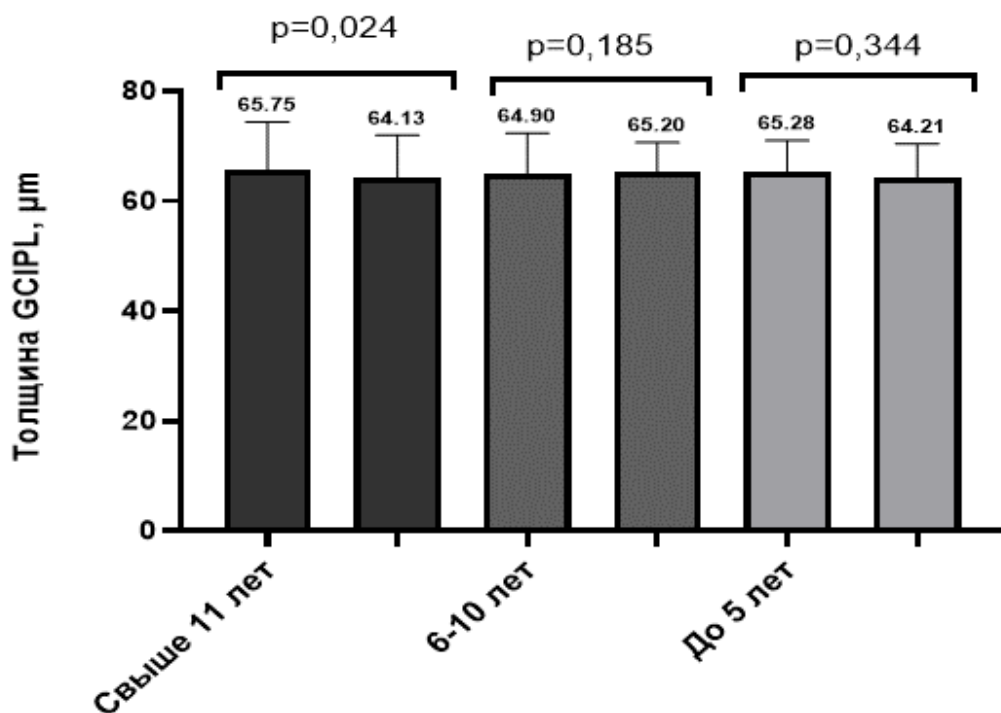


Рисунок 15 - Показатели годовой динамики толщины комплекса слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя сетчатки у пациентов с РРС с продолжительностью заболевания до 5 лет, от 6 до 10 лет и свыше 11 лет. У пациентов с РРС с длительностью болезни свыше 11 лет наблюдается динамическое истончение GCIPL ($p < 0,05$)

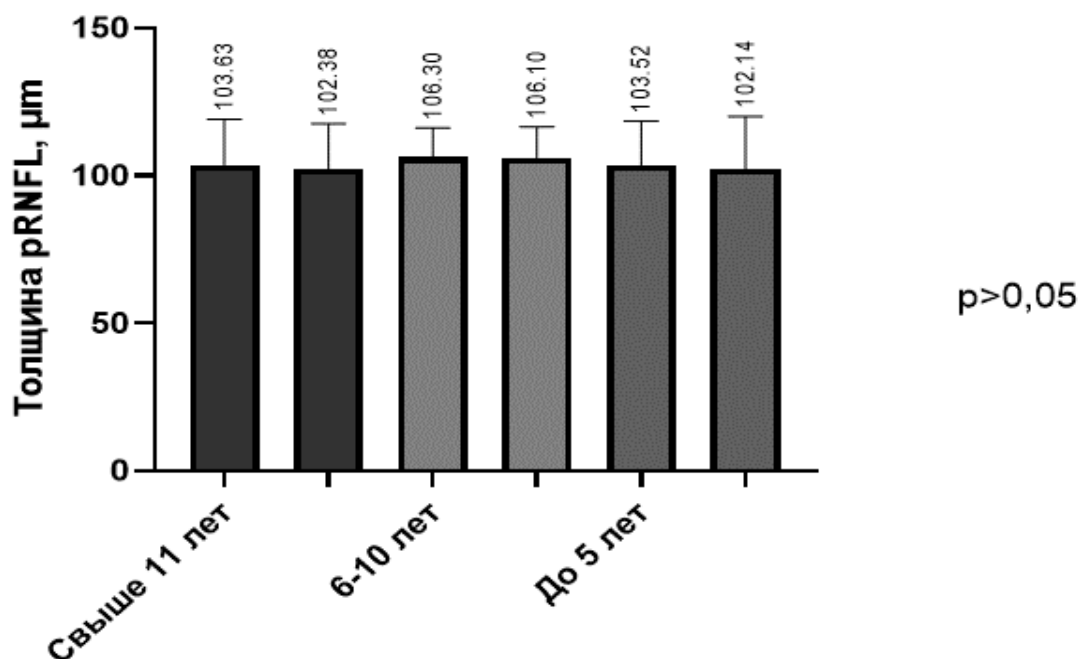


Рисунок 16 - Показатели годовой динамики толщины pRNFL у пациентов с РРС в зависимости от продолжительности заболевания (до 5 лет, от 6 до 10 лет и свыше 11 лет). Эквивалентные показатели толщины pRNFL в 1 и 2 точках исследования во всех группах РРС ($p>0,05$)

У пациентов с РРС выявлено динамическое истончение сетчатки исключительно в GCIPL и височных квадрантах pRNFL ($p<0,05$), а показатель толщины mRNFL оставался без существенных изменений ($p>0,05$) (Таблица 13).

Таблица 13 - Сравнение толщины слоев сетчатки при 2-хкратном измерении с разницей в 1 год у пациентов с РРС

Значения ОКТ сетчатки, μm	M±SD/Me [Q1;Q3]		p
	1 точка	2 точка	
MV, куб.мм.	7,55±0,46	7,52±0,56	0,012*
mRNFL	32,35±7,71	31,69±7,32	0,094
GCIPL	57,93±7,59	57,01±7,67	0,042*
Total pRNFL	90,78±15,84	87,89±16,06	0,082
Superior pRNFL	114,64±18,31	112,92±17,78	0,299
Inferior pRNFL	114,98±23,88	112,1±19,73	0,188
Temporalis pRNFL	59,06±14,57	55,47±13,09	0,008*
Nasalis pRNFL	72,48±18,65	69,47±17,61	0,881
Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)			

Динамическая дегенерация GCIPL не отличалась у пациентов с ПРС, получавших и не получавших ПИТРС ($p>0,05$) (Рисунок 17).

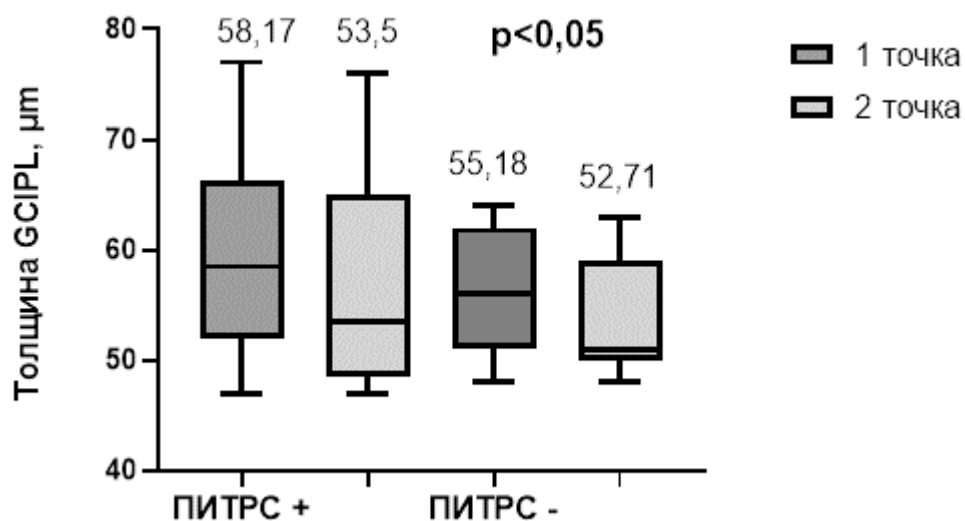


Рисунок 17 - Сравнение динамики истончения GCIPL у пациентов с ПРС, получавших и не получавших ПИТРС. Толщина GCIPL была сопоставима в 1 и 2 точках исследования независимо от приема ПИТРС ($p>0,05$)

У пациентов с ПРС с нарастанием EDSS на 0,5 и более баллов наблюдалось истончение только височных квадрантов pRNFL ($55,33 \pm 17,14$ и $52,78 \pm 15,74$, $p=0,002$). В группе ПРС с нарастанием показателя EDSS на 0,5 баллов и больше в течение 1 года наблюдалась динамическая атрофия сетчатки исключительно в височных квадрантах pRNFL ($71,83 \pm 13,28$ и $68,0 \pm 12,98$, $p=0,04$), а в остальных слоях не было выявлено существенных изменений: GCIPL - $65,5 \pm 6,17$ и $64,08 \pm 4,98$ μm , $p=0,11$; mRNFL - $36,1 \pm 3,54$ и $35,58 \pm 3,15$ μm , $p=0,21$; total pRNFL - $103,4 \pm 12,59$ и $101,8 \pm 11,26$, $p=0,18$. У пациентов с ПРС, получавших и не получавших ПИТРС, толщина сетчатки в динамике не претерпевала существенных изменений ($p>0,05$). В нашем исследовании показатели толщины GCIPL у больных, получавших ПИТРС составили $64,59 \pm 5,34$ и $66,2 \pm 3,76$ μm ($p=0,62$), а у пациентов, не получавших терапию, значения толщины GCIPL оказались $64,21 \pm 7,02$ и $63,17 \pm 5,71$ μm соответственно ($p=0,08$). Статистически значимой динамики толщины pRNFL у пациентов, получавших и не получавших ПИТРС, мы также не обнаружили: $101,1 \pm 13,32$ и $98,08 \pm 11,47$ μm ($p=0,47$); $100,9 \pm 13,22$ и $107,8 \pm 9,72$ μm ($p=0,32$).

При динамическом сравнении толщины сетчатки у пациентов с КИС и РИС не выявлено статистически значимых различий, кроме истончения нижних квадрантов pRNFL у больных с КИС ($p < 0,05$) (Таблица 14).

Таблица 14 - Динамика изменений толщины сетчатки в течение года у пациентов с РИС и КИС

Значения ОКТ сетчатки, um	РИС		p	КИС		p
	M±SD/Me [Q1;Q3]			M±SD/Me [Q1;Q3]		
	1 точка	2 точка		1 точка	2 точка	
mRNFL	36,3±4,99	36,0±3,16	0,452	34,86±5,05	37,0±1,63	0,26
GCIPL	62,5±5,64	63,8±4,92	0,487	64,14±4,14	62,5±2,11	0,07
Total pRNFL	104,5±13,82	110,8±8,23	0,511	104,0±7,02	98,5±5,37	0,34
Superior pRNFL	130,3±19,06	133,0±25,09	0,137	116,7±19,34	108,5±22,05	0,26
Inferior pRNFL	135,6±18,34	141,6±17,07	0,495	131,7±13,62	123,5±13,03	0,02*
Temporalis pRNFL	75,5±15,79	78,8±13,33	0,467	83,14±25,03	95,05±21,02	0,82
Nasalis pRNFL	76,5 [65;87]	91 [83; 93]	0,191	66,86±15,86	59,25±15,02	0,53
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)						

В контрольной группе исследования также не обнаружено существенных изменений толщины сетчатки в течение 1 года наблюдения (Рисунок 18).

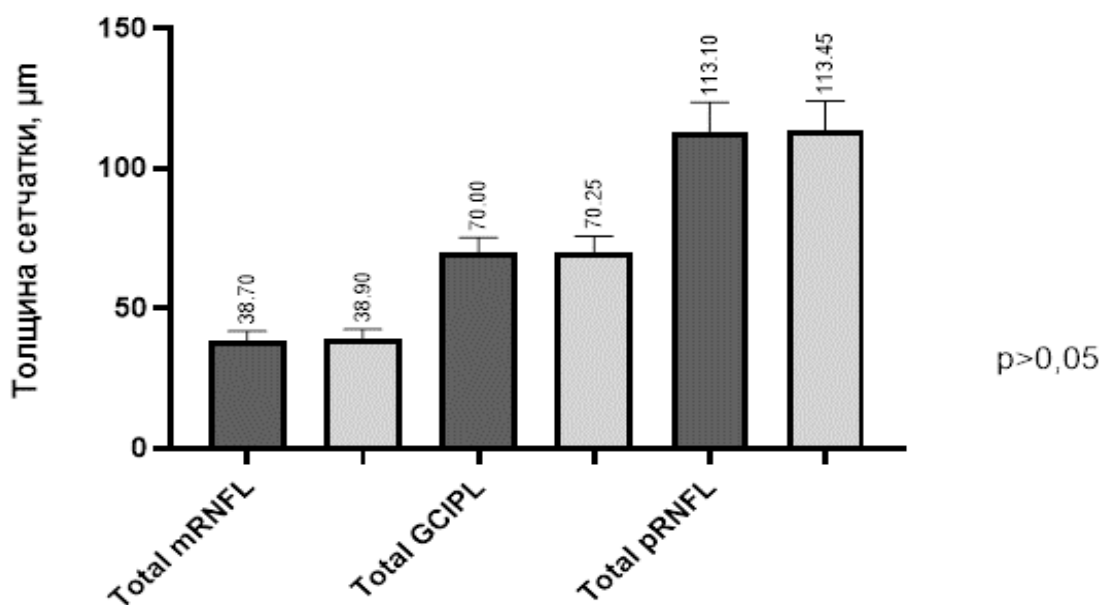


Рисунок 18 - Динамика изменений толщины сетчатки в течение года у здоровых лиц

Из рисунка 18 видно, что у здоровых людей в течение 1 года толщина RNFL и GCIPL значимо не меняется ($p > 0,05$).

Таким образом, при клиническом прогрессировании РС, которое количественно оценивается шкалой EDSS, нарастают когнитивные нарушения (по данным тестов SDMT и MoCA), усталость (по субъективной шкале FSS), снижается скорость ходьбы (T25-FW) и страдает мелкая моторика кисти (по данным 9-HPT) ($p < 0,05$). Дегенеративные изменения сетчатки развиваются на всех стадиях заболевания, включая КИС и РИС, и начинаются с GCIPL и pRNFL с последующим вовлечением mRNFL ($p < 0,05$). По результатам корреляционного анализа выявлено нарастание инвалидизации (EDSS), когнитивных нарушений (SDMT и MoCA) и нарушения функции рук (9-HPT) по мере истончения сетчатки ($p < 0,05$).

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

4.1 Оценка объема макроструктур головного мозга в основной и контрольной группах

При сравнении объема макроструктур головного мозга (общий объем серого и белого вещества головного мозга, объем серого и белого вещества больших полушарий головного мозга, объем серого вещества мозжечка) у представителей контрольной группы и пациентов с РРС наблюдалась преимущественная атрофия белого вещества в группе РРС: общий объем белого вещества в контрольной группе составил $36,7 \pm 1,98$, а в группе РРС - $32,23 \pm 1,92$ % ($p < 0,01$), общий объем серого вещества - 55 [52,81; 55,2] и 53,19 [52,62; 54,61] % ($p = 0,31$), объем белого вещества больших полушарий головного мозга - $34,38 \pm 1,93$ и $29,92 \pm 2,06$ % ($p < 0,01$), объем серого вещества больших полушарий головного мозга - 48 [45,95; 50,55] и 45,39 [44,22; 46,1] % ($p < 0,01$), общий объем мозжечка – $9,45 \pm 0,88$ и $9,21 \pm 0,72$ ($p = 0,21$). Объем спинномозговой жидкости (СМЖ) у представителей контрольной группы и РРС составил $10,83 \pm 2,35$ и $13,72 \pm 2,67$ соответственно ($p < 0,01$).

При сравнительном анализе морфометрических данных макроструктур головного мозга у представителей контрольной группы, пациентов с РИС и КИС объемные показатели были выше в контрольной группе ($p < 0,05$), за исключением объема субкортикального серого вещества, различия по которому были незначимы ($p > 0,05$). У пациентов с КИС волюметрические показатели серого вещества были больше, чем у больных с РИС ($p < 0,05$) (Таблица 15).

Таблица 15 - Морфометрические показатели головного мозга у контрольной группы, пациентов с КИС и РИС

Морфометрические показатели, %	Контр. гр.	РИС	КИС	Контр. гр. и КИС	Контр. гр. и РИС	КИС и РИС
	M±SD/Me [Q1;Q3]			p		
Общее белое вещество	36,7±1,98	32,44±1,37	32,19±1,02	<0,001*	<0,001*	0,221
Общее серое вещество	55,03±1,62	52,75±1,55	54,87±1,04	0,234	0,017*	0,013*
Белое вещество больших полушарий	34,38±1,93	30,39±1,57	29,99±1,09	<0,001*	<0,001*	0,527
Серое вещество больших полушарий	47,25±1,75	44,69±1,22	46,08±0,75	0,245	0,037*	0,031*
Серое вещество субкортикальное	3,35±0,15	3,16±0,18	3,25±0,12	0,135	0,173	0,292
Серое вещество кортикальное	42,81±1,12	41,53±1,17	42,72±0,84	0,231	0,086	0,062
Серое вещество мозжечка	7,99±0,78	7,21±0,64	7,91±0,43	0,032*	0,075	0,041*
Белое вещество мозжечка	2,32±0,22	1,86±0,18	2,03±0,18	0,007*	<0,001*	0,109
Ствол	1,43±0,07	1,28±0,08	1,33±0,08	0,012*	<0,001*	0,324
СМЖ	10,83±2,35	13,71±2,58	11,86±0,91	0,306	0,008*	0,123
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)						

По данным таблицы 15 группы пациентов с КИС и РИС отличались между собой только по волюметрическим показателям общего серого вещества и серого вещества больших полушарий и мозжечка ($p<0,01$). У больных с КИС и РИС, по сравнению с контрольной группой, наблюдалась глобальная атрофия белого вещества ($p<0,01$). При КИС объемные показатели ствола головного мозга и серого вещества мозжечка были меньше, чем у здоровых людей ($p<0,05$). Также у пациентов с РИС наблюдались относительная атрофия ствола, общего серого вещества и серого вещества больших полушарий головного мозга и увеличение объема СМЖ ($p<0,05$).

При сравнении объема макроструктур головного мозга у пациентов с РРС, РИС и КИС найдены меньшие морфометрические показатели у больных с РРС по сравнению с КИС, кроме общего объема белого вещества, объема серого вещества больших полушарий, кортикального и субкортикального серого вещества, ствола

ГМ и СМЖ ($p < 0,05$). У пациентов с РРС и РИС объем изучаемых структур головного мозга не имел статистически значимых различий ($p > 0,05$) (Таблица 16).

Таблица 16 - Морфометрические показатели головного мозга у пациентов с РРС, КИС и РИС

Морфометрические показатели, %	РРС	РИС	КИС	РРС и КИС	РРС и РИС
	M $\pm$ SD/Me [Q1;Q3]			p	
Общее белое вещество	32,23 $\pm$ 1,92	32,44 $\pm$ 1,37	32,19 $\pm$ 1,02	0,955	0,762
Общее серое вещество	53,19 [52,62;54,6]	53,39 [51,45;53,5]	55,16 [54,22;55,6]	0,013*	0,376
Белое вещество больших полушарий	29,92 $\pm$ 2,06	30,39 $\pm$ 1,57	29,99 $\pm$ 1,09	<0,001*	0,537
Серое вещество больших полушарий	45,39 [44,22;46,1]	44,42 [43,81;45,29]	46,13 [45,42;46,71]	0,083	0,154
Серое вещество субкортикальное	3,11 $\pm$ 0,38	3,16 $\pm$ 0,18	3,25 $\pm$ 0,12	0,345	0,688
Серое вещество кортикальное	42,03 [41,2;42,88]	41,39 [40,66;42,11]	42,84 [42,06;43,53]	0,139	0,148
Серое вещество мозжечка	7,35 $\pm$ 0,58	7,21 $\pm$ 0,64	7,91 $\pm$ 0,43	0,029*	0,531
Белое вещество мозжечка	1,85 $\pm$ 0,19	1,86 $\pm$ 0,18	2,03 $\pm$ 0,18	0,027*	0,865
Ствол	1,25 $\pm$ 0,12	1,28 $\pm$ 0,08	1,33 $\pm$ 0,08	0,451	0,132
СМЖ	13,72 $\pm$ 2,67	13,71 $\pm$ 2,58	11,86 $\pm$ 0,91	0,986	0,091
Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)					

Из таблицы 16 видно, что при РРС, по сравнению с КИС, наблюдалась более выраженная потеря общего серого вещества, белого вещества больших полушарий, серого и белого вещества мозжечка ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ макроструктур головного мозга у пациентов с ВПРС и ППРС не выявил значимых различий, кроме общего объема СМЖ (Рисунок 19).

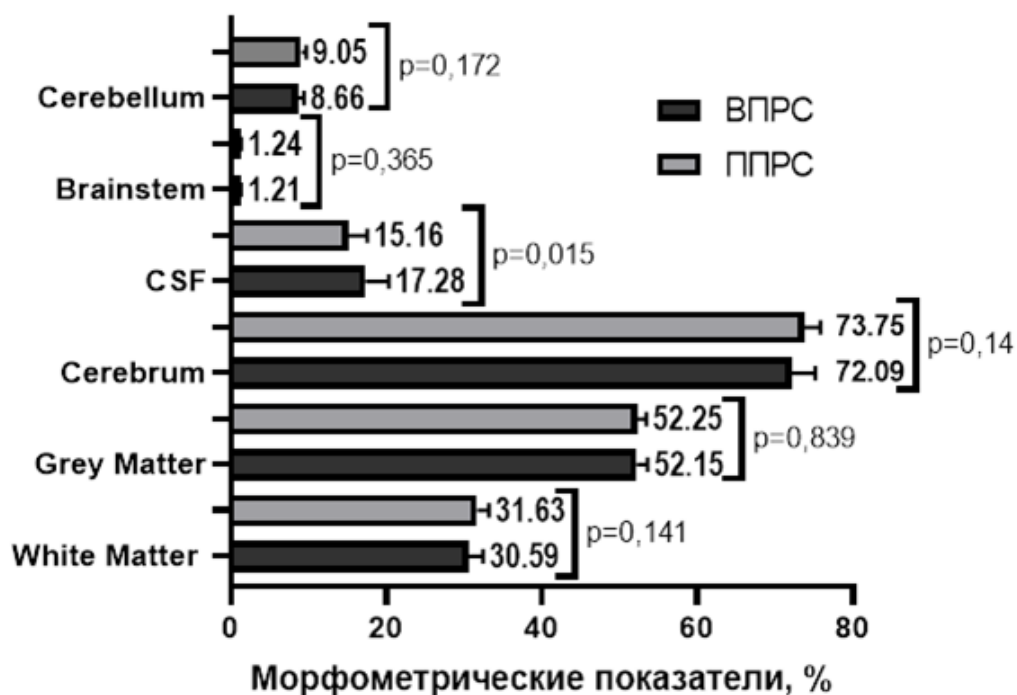


Рисунок 18 - Сравнение объема макроструктур головного мозга у пациентов с ПРС

Примечание: White Matter – объем белого вещества головного мозга; Grey Matter – объем серого вещества головного мозга; Cerebrum – общий объем больших полушарий; CSF Brainstem Cerebellum – общий объем мозжечка

Из рисунка 18 видно, что объемные показатели белого и серого вещества, больших полушарий, ствола и мозжечка у пациентов с ВПРС и ППРС не имеют статистически значимой разницы ($p > 0,05$), а объем СМЖ при ВПРС оказался больше, чем при ППРС ($p < 0,05$).

Волюметрические значения белого и серого вещества, общего объема больших полушарий и мозжечка у больных с РРС оказался значительно больше, по сравнению с ПРС ($p < 0,05$). Морфометрические показатели субкортикального серого вещества у пациентов с РРС (3,22 [2,99; 3,29] %) и ППРС (3,25 [3,14; 3,34] %) не отличался ($p = 0,41$), но у пациентов с ВПРС был существенно меньше – 2,84 [2,62; 2,99] % ($p < 0,01$). Морфометрические показатели кортикального серого вещества, напротив, были практически эквивалентными у пациентов с ППРС и ВПРС и составили 41,35 [40,4; 41,42] и 41,28 [40,55; 42,52] % соответственно, ($p = 0,44$), а у больных с РРС - 42,03 [41,2; 42,88], что оказалось значимо больше по сравнению с ВПРС ($p = 0,04$) и ППРС ($p = 0,02$). Общий объем ствола головного мозга

у пациентов с РРС составил 1,25 [1,21; 1,33] %, что было практически эквивалентным таковому у больных с ППРС 1,24 [1,18; 1,28] %, $p=0,27$, но больше, чем у пациентов с ВПРС 1,21 [1,13; 1,28] %, $p=0,04$. Объем СМЖ в группе РРС ($13,72 \pm 2,67$ %) был меньше, чем ВПРС ($17,28 \pm 3,18$ %), $p<0,000$, и ППРС ($15,16 \pm 2,73$ %), $p=0,04$.

4.2 Сравнительный анализ объема подкорковых структур головного мозга

В данном разделе представлены объемные показатели таламуса, прилежащего и хвостатого ядер, скорлупы, бледного шара, вентрального промежуточного мозга и миндалевидного тела. Вентральный промежуточный мозг является комплексом подкорковых анатомических структур и объединяет в себе гипоталамус, мамиллярные тела, субталамические ядра, черная субстанция, красные ядра, латеральное и медиальное коленчатые тела.

Объем прилежащего ядра у участников контрольной группы ($0,07$ [0,06; 0,07] %), пациентов с РИС ($0,06$ [0,05; 0,06] %), КИС ($0,06$ [0,05; 0,07] %) и РРС ($0,06$ [0,05; 0,06] %) были практически эквивалентным ($p>0,05$). У пациентов с ВПРС ($0,05$ [0,04; 0,05] %) морфометрические показатели прилежащего ядра оказались меньше, чем у больных с РРС ($p<0,01$) и ППРС ($0,06$ [0,05; 0,06] %, $p=0,05$).

Волюметрические показатели таламуса в контрольной группе, у пациентов с РИС и КИС также не имели существенных различий между собой ($p>0,05$): объем таламуса в контрольной группе составил 1,2 [1,11; 1,18], в группе РИС - 1,13 [1,07; 1,21], КИС - 1,13 [1,11; 1,16] %. Морфометрические параметры зрительного бугра у больных с РРС ($1,1$ [1,01; 1,14] %) были значительно меньше чем в контрольной группе ($p=0,01$) и не отличались от групп РИС ($p=0,34$) и КИС ($p=0,51$). В группе ВПРС объем таламуса составил 0,97 [0,9; 1,05] %, что оказалось меньше, чем у больных с ППРС ($p<0,01$), морфометрические показатели таламуса которых были 1,04 [1,0; 1,17] %, и у пациентов с РРС ($p<0,01$).

Объем вентрального промежуточного мозга в контрольной группе был больше, чем у пациентов с РИС (0,72 [0,68; 0,76] против 0,67 [0,64; 0,69] %, $p=0,017$) и РРС (0,67 [0,63; 0,72] %, $p<0,01$), но отличался от группы КИС - 0,7 [0,67; 0,73] %, $p=0,36$. В свою очередь, морфометрические показатели вентрального промежуточного мозга в группах РРС и ППРС (0,67 [0,65; 0,72] %) не имели существенных различий ($p=0,88$). У пациентов с ВПРС объем вентрального промежуточного мозга составил 0,62 [0,58; 0,65] %, что значительно меньше, чем у больных с РРС ($p<0,01$) и ППРС ($p<0,01$).

Морфометрические значения миндалевидного тела у представителей контрольной группы оказались больше, чем у больных с РИС и КИС ($p=0,01$ и $0,03$ соответственно), а между группами РИС и КИС различия не было обнаружено ($p=0,88$). Аналогичный результат был получен при сравнении объемных показателей хвостатого ядра, в ходе которого выявлены большие показатели в контрольной группе по сравнению с группами РИС ($p<0,01$) и КИС ($p<0,01$), а между последними статистически значимой разницы не получено ($p=0,47$). Объем скорлупы имел практически эквивалентные параметры во всех 3-х группах ($p>0,05$). Воллюметрические данные бледного шара отличались между собой только у пациентов с КИС и участников контрольной группы ($p=0,01$). Сравнение объемов базальных ядер контрольной группы, группы пациентов с РИС и КИС представлены на рисунке 20.

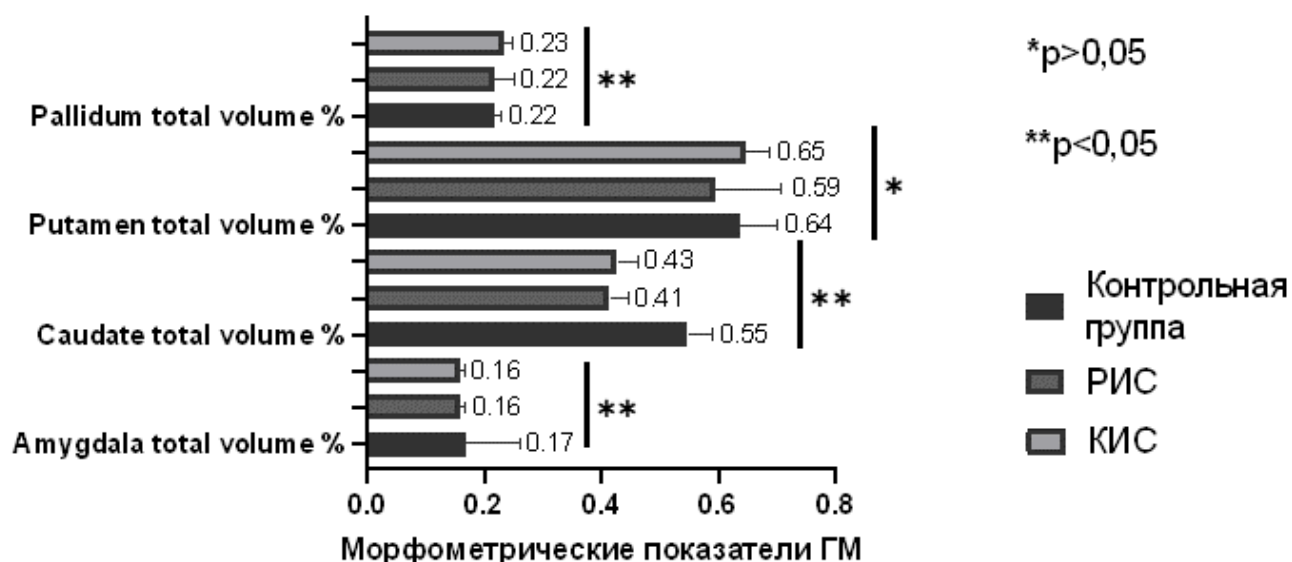


Рисунок 20 - Сравнительный анализ объема базальных ядер здоровых добровольцев, пациентов с РИС и КИС.

Примечание: Amygdala total volume – общий объем миндалевидного тела; Caudate total volume – общий объем хвостатого ядра; Putamen total volume – общий объем скорлупы; Pallidum total volume – общий объем бледного шара

Аналогичный групповой анализ представлен на примере сравнения волуметрических значений подкорковых структур пациентов с РС с разными типами течения (Рисунок 21). При этом, пациенты с РРС и ППРС не имели существенных различий по общим объемам чечевицеобразного и хвостатого ядер ($p > 0,05$), а у больных с ВПРС, эти показатели были значительно меньше ($p < 0,05$). Морфометрические показатели миндалевидного тела были идентичными у пациентов с РС вне зависимости от типа течения ($p > 0,05$).

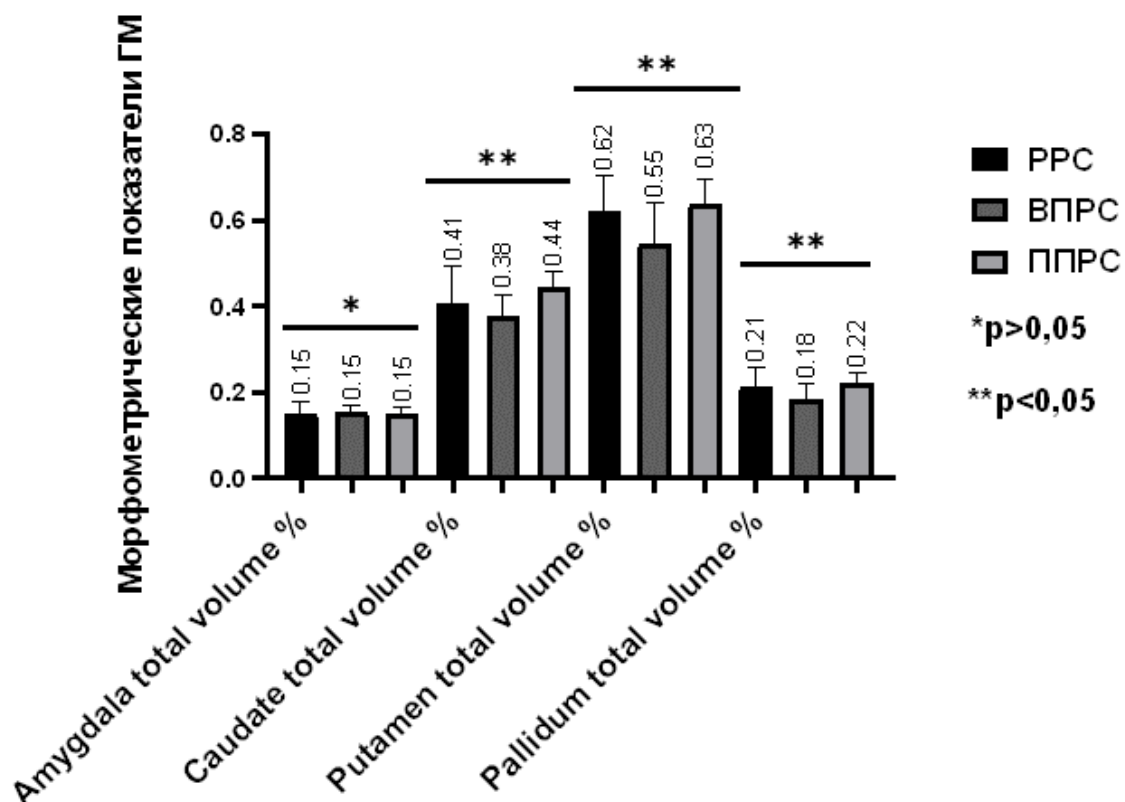


Рисунок 21 - Сравнение морфометрических показателей базальных ядер у пациентов с РРС, ВПРС и ППРС

Примечание: Amygdala total volume – общий объем миндалевидного тела; Caudate total volume – общий объем хвостатого ядра; Putamen total volume – общий объем скорлупы; Pallidum total volume – общий объем бледного шара

4.3 Сравнительный анализ толщины коры, объема желудочковой системы и очагов поражения головного мозга

У пациентов с КИС наблюдалась относительная атрофия полюсов лобных, височных и затылочных долей и прецентральной извилины по сравнению с группой контроля и меньший объем юстакортикальных очагов поражения – по сравнению с РИС ($p < 0,05$). В свою очередь, в группе РИС выявлены меньшие волнометрические показатели гиппокампа, прецентральной извилины и боковых желудочков, чем у представителей контрольной группы ($p < 0,05$) (Таблица 17).

Таблица 17 - Сравнение объемов корковых структур, желудочковой системы очагов поражения головного мозга в группах пациентов с РИС и КИС и контрольной группе

Морфометрические показатели, %	Контр.гр.	РИС	КИС	p		
	M $\pm$ SD/Me [Q1;Q3]			Контр. гр. и РИС	Контр. гр. и КИС	РИС и КИС
Гиппокамп	0,58 $\pm$ 0,04	0,52 $\pm$ 0,03	0,54 $\pm$ 0,06	0,001*	0,134	0,372
Субкаллезная зона	0,17 $\pm$ 0,02	0,16 $\pm$ 0,04	0,16 $\pm$ 0,02	0,725	0,187	0,637
Передняя поясная извилина	0,79 [0,71; 0,87]	0,72 [0,7; 0,84]	0,81 [0,76; 0,84]	0,438	0,879	0,282
Лобный полюс	0,51 [0,44; 0,57]	0,44 [0,43; 0,51]	0,43 [0,43; 0,48]	0,281	0,053*	0,291
Прецентральная извилина	2,08 $\pm$ 0,03	1,95 $\pm$ 0,11	1,95 $\pm$ 0,16	0,066	0,075	0,499
Постцентральная извилина	1,72 $\pm$ 0,13	1,67 $\pm$ 0,16	1,71 $\pm$ 0,04	0,645	0,984	0,563
Верхняя теменная доля	1,87 [1,71; 1,98]	1,76 [1,65; 1,87]	1,88 [1,76; 1,92]	0,432	0,567	0,282
Надкраевая извилина	1,33 $\pm$ 0,11	1,23 $\pm$ 0,08	1,35 $\pm$ 0,14	0,861	0,933	0,061
Угловая извилина	1,69 $\pm$ 0,16	1,61 $\pm$ 0,21	1,66 $\pm$ 0,24	0,611	0,789	0,644
Височный полюс	0,92 $\pm$ 0,12	0,19 $\pm$ 0,36	0,87 $\pm$ 0,24	0,691	0,035*	0,096
Предклинье	1,72 $\pm$ 0,14	1,71 $\pm$ 0,15	1,78 $\pm$ 0,08	0,798	0,237	0,356
Шпорная борозда	0,51 $\pm$ 0,05	0,61 $\pm$ 0,12	0,56 $\pm$ 0,06	0,001*	0,365	0,021*
Затылочный полюс	0,47 $\pm$ 0,06	0,46 $\pm$ 0,07	0,39 $\pm$ 0,03	0,364	0,054*	0,081
Боковые желудочки	1,27 $\pm$ 0,16	1,62 $\pm$ 0,65	1,31 $\pm$ 0,55	0,055*	0,673	0,264
III желудочек	0,06 $\pm$ 0,02	0,07 $\pm$ 0,03	0,06 $\pm$ 0,03	0,187	0,565	0,392
IV желудочек	0,1 $\pm$ 0,02	0,11 $\pm$ 0,05	1,12 $\pm$ 0,04	0,488	0,565	0,545
Общие очаги поражения	-	0,11 [0,07; 0,34]	0,11 [0,08; 0,5]	-	-	0,835
Перивентрикулярные очаги поражения	-	0,1 [0,04; 0,23]	0,1 [0,06; 0,44]	-	-	0,628
Юкстакортикальные очаги поражения	-	0,03 [0,01; 0,06]	0,01 [0,00; 0,03]	-	-	0,054*
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)						

Далее в данном разделе представлено сравнительное описание морфометрических показателей кортикальных структур головного мозга у пациентов с РС. В случае отсутствия статистически значимой разницы в объеме анатомических структур между пациентами с ВПРС и ППРС, они объединялись в единую группу ПРС для сравнения с группой РРС.

Изучены волюметрические показатели структур лимбической нервной системы, относящихся к старой, промежуточной и новой коре головного мозга. При сравнительном анализе объемов гиппокампа, передней поясной извилины и

субкаллезной зоны у пациентов с РРС и ПРС получены следующие данные: 0,52 [0,48; 0,56] против 0,49 [0,46; 0,53] % ($p=0,02$), 0,77 [0,71; 0,84] против 0,68 [0,59; 0,76] % ($p=0,002$) и $0,18 \pm 0,04$ против $0,21 \pm 0,04$ % ($p=0,003$) соответственно. При этом, между пациентами с ВПРС и ППРС обнаружена существенная разница в объеме гиппокампа, который при ВПРС составил – 0,47 [0,44; 0,51], а при ППРС – 0,52 [0,51; 0,55] % ($p=0,008$). Морфометрические показатели лимбической коры также отличались при РРС и ПРС – 3,1 [2,98; 3,26] и 3,02 [0,51; 0,55] % соответственно ($p=0,05$). Средняя и задняя поясная, парагиппокампальная извилины не имели существенных различий по объему между группами. Волюметрические показатели прямой извилины, относящейся к новой коре, были существенно больше у пациентов с РРС (0,32 [0,28; 0,34]%), чем у больных с ПРС (0,27 [0,25; 0,31] %) ($p=0,006$).

Общий объем лобных долей был эквивалентным при ремиттирующем и прогрессирующем типах РС и составил 13,8 [13,41; 14,11] и 13,57 [13,1; 14,09] % соответственно ($p=0,19$). Лобные полюсы у пациентов с РРС и ПРС имели следующие волюметрические значения: 0,46 [0,42; 0,49] и 0,46 [0,44; 0,48] % соответственно ($p=0,98$). Объемные показатели лобных извилин, верхних, средних и нижних, также не имели существенных различий при РРС и ПРС ($p>0,05$). Морфометрические величины дополнительной моторной коры также значимо не отличались у пациентов с РРС ($0,81 \pm 0,11$ %) и ПРС ($0,86 \pm 0,10$ %) ($p=0,07$). Объем прецентральной извилины в группе РРС составил $2,01 \pm 0,15$ % и $2,01 \pm 0,14$ % в группе ПРС ($p=0,97$).

В группе ПРС наблюдалась относительная атрофия теменных долей по сравнению с РРС: $8,03 \pm 0,4$ против $8,24 \pm 0,41$ % ($p=0,02$). Морфометрические показатели верхней теменной доли у больных с РРС также оказались больше, чем у пациентов с ПРС – $1,72 \pm 0,18$ и $1,64 \pm 0,15$ % ($p=0,041$). Значения объема постцентральной извилины были эквивалентными: 1,71 [1,59; 1,77] % при РРС и 1,7 [1,59; 1,79] % при ПРС ($p=0,92$). Объем надкраевой извилины также не отличался и составил 1,33 [1,24; 1,43] % у пациентов с РРС и 1,26 [1,2; 1,35] % при ППРС ($p=0,082$). Угловая извилина, аналогично, не имела существенных отличий

по волюметрическим показателям в группах РРС и ПРС и ее значения составили 1,55 [1,44; 1,71] и 1,59 [1,51; 1,71] % соответственно ($p=0,87$).

При сравнительном анализе объема височных долей, верхней и нижней височных извилин не получено статистически значимых различий: височные доли – 8,43 [8,24; 8,63] против 8,42 [8,06; 8,73] % ($p=0,92$); верхняя височная извилина – $1,03 \pm 0,11$ против $1,05 \pm 0,12$ % ($p=0,51$); нижняя височная извилина – $1,81 \pm 0,13$ против $1,82 \pm 0,15$ % ($p=0,43$). Однако, морфометрические показатели средней височной извилины были значительно больше у пациентов с РРС относительно больных с ПРС и составили по $2,23 \pm 0,19$ и $2,12 \pm 0,17$ % соответственно ($p=0,01$).

При оценке волюметрических значений затылочных долей головного мозга найдена относительная их атрофия у пациентов с ПРС по сравнению с РРС – 6,0 [5,81; 6,44] против 6,4 [6,1; 6,55] % ($p=0,01$). Объемы верхней и средней затылочной извилин также были больше в группе РРС: верхняя затылочная извилина – 0,65 [0,59; 0,73] против 0,61 [0,52; 0,68] % ($p=0,01$); средняя затылочная извилина – $0,83 \pm 0,09$ % в группе РРС и $0,78 \pm 0,08$ % в группе ПРС, $p=0,022$. Нижняя затылочная извилина существенно между группами по объему не отличалась: $1,08 \pm 0,11$ % в группе РРС и $1,06 \pm 0,13$ % в группе ПРС ($p=0,55$). Предклинье и шпорная борозда по объему также не отличались у пациентов с РРС и ПРС: предклинье – 0,76 [0,68; 0,82] против 0,71 [0,66; 0,67] % ($p=0,09$); шпорная борозда – 0,61 [0,55; 0,67] против 0,59 [0,51; 0,66] % ($p=0,59$).

Общий объем боковых и III желудочков оказался больше у пациентов с ВПРС ($p<0,05$), а волюметрическое значение IV желудочка было эквивалентным в 3 группах ($p>0,05$). Объемные показатели общих и перивентрикулярных очагов поражения также были больше в группе ВПРС по сравнению с РРС и ППРС ($p<0,05$). Юстакортикальных очагов поражения оказалось значительно меньше у пациентов РРС ($p<0,05$), а между ВПРС и ППРС не выявлено существенной разницы ($p>0,05$). Сравнение объемных показателей желудочковой системы и очагов поражения головного мозга представлено в таблице 18.

Таблица 18 - Сравнение объемных показателей желудочковой системы и очагов поражения головного мозга при РС

Морфометрические показатели, %	РРС	ВПРС	ППРС	p		
	M±SD/Me [Q1;Q3]			РРС и ВПРС	РРС и ППРС	ВПРС и ППРС
Боковые желудочки	1,56±0,81	2,45±1,06	1,61±0,77	<0,001*	0,965	0,061
III желудочек	0,08±0,03	0,13±0,04	0,09±0,05	<0,001*	0,931	0,035*
IV желудочек	0,11 [0,09; 0,13]	0,12 [0,1; 0,16]	0,11 [0,09; 0,14]	0,103	0,861	0,503
Общие очаги поражения	0,27 [0,11; 0,56]	1,28 [0,67; 2,12]	0,25 [0,02; 0,81]	<0,001*	0,751	0,012*
Перивентрикулярные очаги поражения	0,19 [0,06; 0,42]	1,19 [0,41; 1,87]	0,18 [0,02; 0,78]	<0,001*	0,828	0,015*
Юкстакортикальные очаги поражения	0,03 [0,01; 0,06]	0,08 [0,02; 0,13]	0,02 [0,00; 0,04]	0,045*	0,407	0,085
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)						

4.4 Изучение клинико-морфометрических и церебро-ретиальных взаимосвязей в основной группе исследования

У пациентов с РРС обнаружена обратная корреляционная связь между значением EDSS и морфометрическими показателями следующих структур головного мозга: общее белое вещество - $r=-0,519$ ($p=0,000$); белое вещество больших полушарий - $r=-0,392$ ($p=0,008$); прилежащее ядро - $r=-0,314$ ($p=0,03$); таламус - $r=-0,347$ ($p=0,02$); правая средняя лобная извилина - $r=-0,343$ ($p=0,02$); правый височный полюс - $r=-0,488$ ($p<0,001$). Обратная корреляция наблюдалась со значениями объема СМЖ ($r=0,427$, $p=0,003$) и субкаллезной зоны ($r=0,364$; $p=0,01$). В группе ППРС показатель EDSS коррелировал со значениями объема правого лобного полюса ($r=-0,463$; $p=0,02$), левой нижней височной извилины ($r=-0,747$; $p=0,02$), теменной доли ($r=-0,664$; $p<0,001$), верхней теменной дольки ($r=-0,442$; $p=0,03$), предклинья ($r=-0,559$; $p=0,005$) и правой надкраевой извилины ($r=-0,646$; $p<0,001$).

У пациентов с ППРС показатель T25-FW имел обратную корреляцию с волуметрическим значением левой нижней затылочной извилины ($p<0,05$) (Рисунок 22), а показатели 9-НРТ – с морфометрическими параметрами хвостатого ядра, теменной доли, верхней и средней височной извилин, клина, предклинья,

медиальных сегментов постцентральной извилины, шпорной борозды и затылочного полюса ($p < 0,05$) (Рисунки 23, 24).

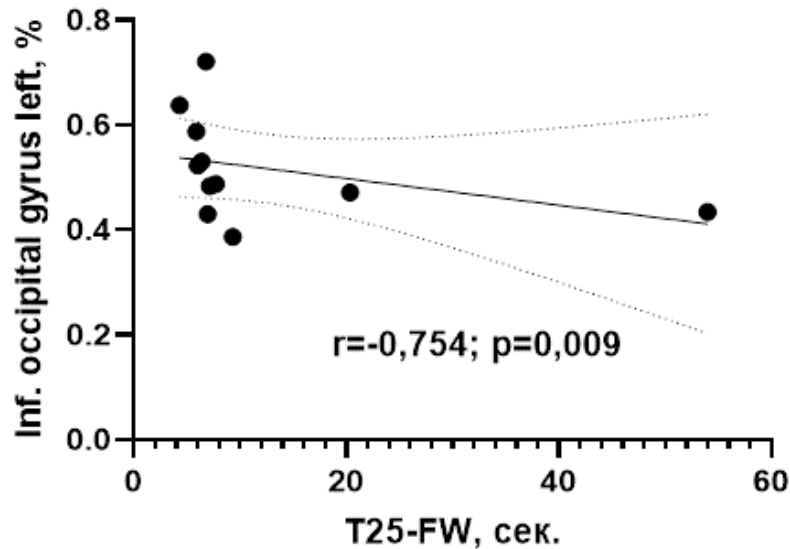


Рисунок 22 - Взаимосвязь между значениями T25-FW и объемными показателями подкорковых структур головного мозга у пациентов с ППРС

Примечание: Inf. Occipital gyrus left – объем левой нижней орбитальной извилины

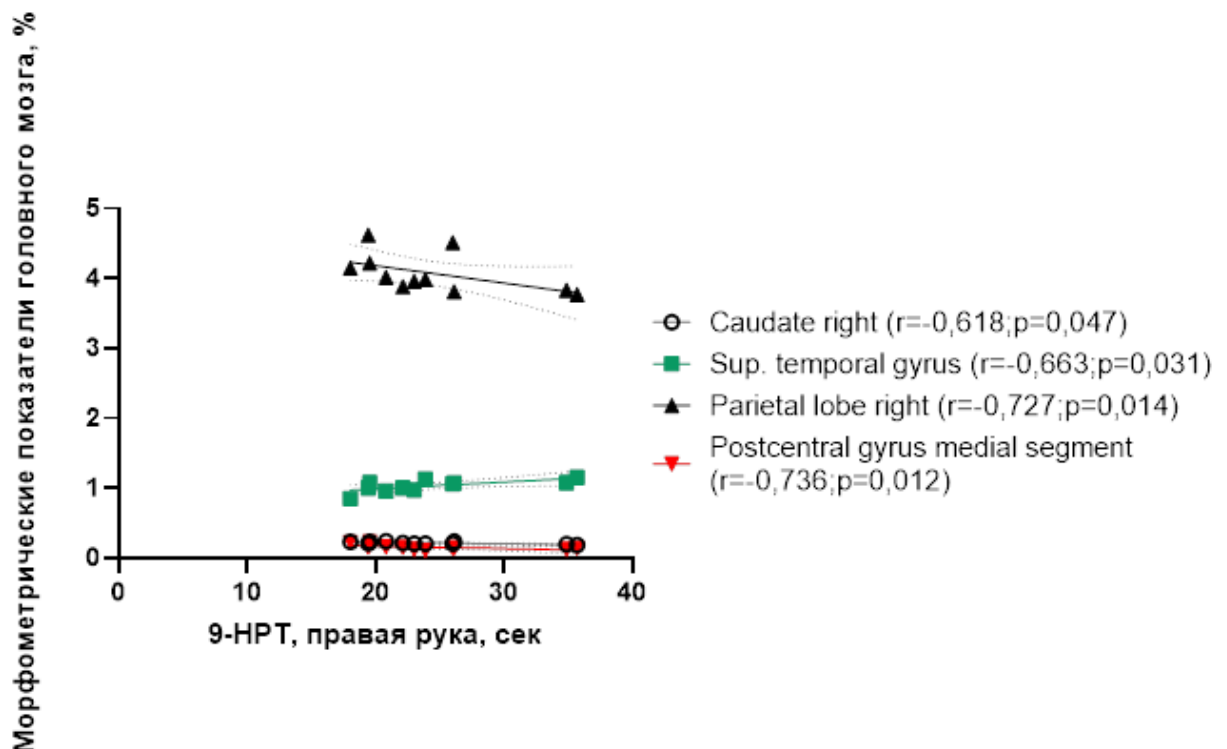


Рисунок 23 - Взаимосвязь между значениями 9-НРТ справа и объемными показателями подкорковых структур головного мозга у пациентов с ППРС

Примечание: Caudate right – объем правого хвостатого ядра; Sup. temporal gyrus – объем верхней височной извилины; Parietal lobe right – объем правой теменной доли; Postcentral gyrus medial segment – объем медиальных сегментов посцентральных извилин

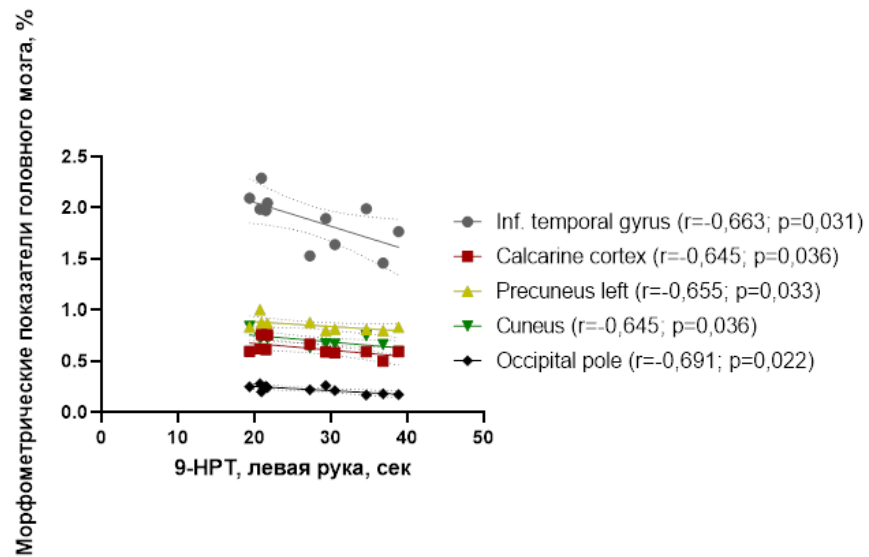


Рисунок 24 - Взаимосвязь между значениями 9-НРТ слева и объемными показателями подкорковых структур головного мозга у пациентов с ППРС

Примечание: Inf. temporal gyrus – объем нижней височной извилины; Calcarine cortex – объем шпорной борозды; Precuneus left – объем левого предклинья; Cuneus – объем клина; Occipital pole – объемных затылочных полюсов

У пациентов с ВПРС увеличение времени на выполнение теста T25-FW сопровождалось нарастанием атрофии угловой и левой прямой извилин ($p<0,05$) (Рисунок 25), а значения теста 9-НРТ коррелировали с показателями объемов бледного шара, вентрального промежуточного мозга, лимбической коры, передней поясной извилины, покрышечной части нижней лобной извилины и правой средней височной извилины ($p<0,05$) (Рисунки 26, 27).

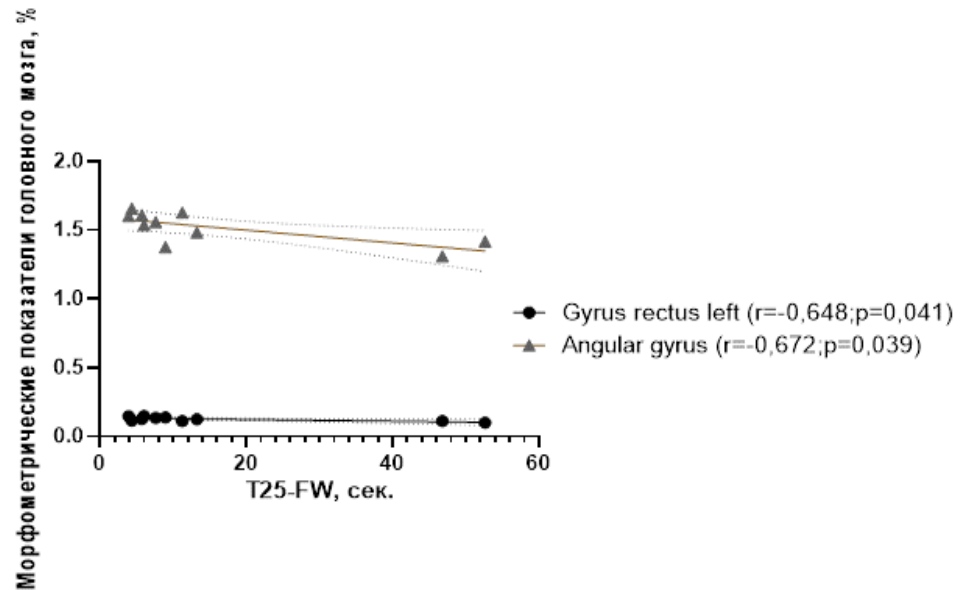


Рисунок 25 - Взаимосвязь между значением T25-FW и объемными показателями подкорковых структур головного мозга у пациентов с ВПРС

Примечание: Gyrus rectus left – объем левой прямой извилины; Angular gyrus - объем угловой извилины

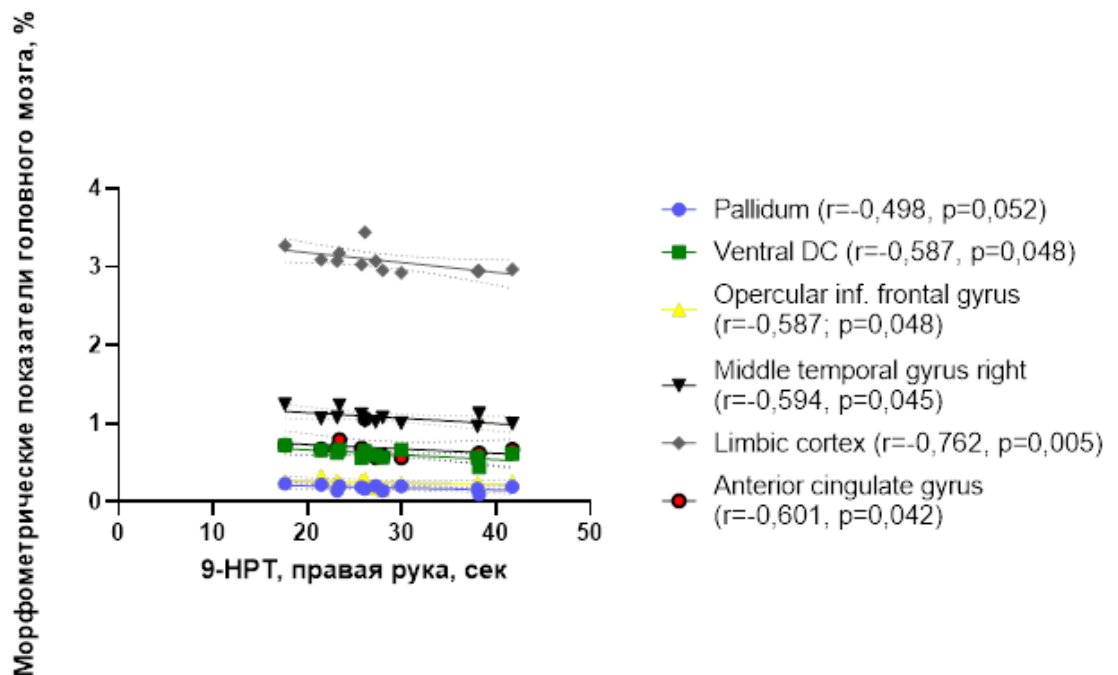


Рисунок 26 - Взаимосвязь между значениями 9-НРТ справа и объемными показателями подкорковых структур головного мозга у пациентов с ВПРС

Примечание: Pallidum – объем бледного шара; Ventral DC – объем вентрального промежуточного мозга; Opercular inf. frontal gyrus – объем покрышечной части нижней лобной извилины; Middle. temporal gyrus right – объем правой средней височной извилины; Limbic cortex – объем лимбической коры; Anterior cingulate gyrus – объем передней поясной извилины

Рисунок 26 демонстрирует наличие заметной обратной корреляции между показателем моторики правой кисти по данным 9-НРТ и значениями общего

объема вентрального промежуточного мозга, лимбической коры и покрышечной части нижней лобной извилины, а также правой средней височной и передней поясной извилин ($p < 0,05$).

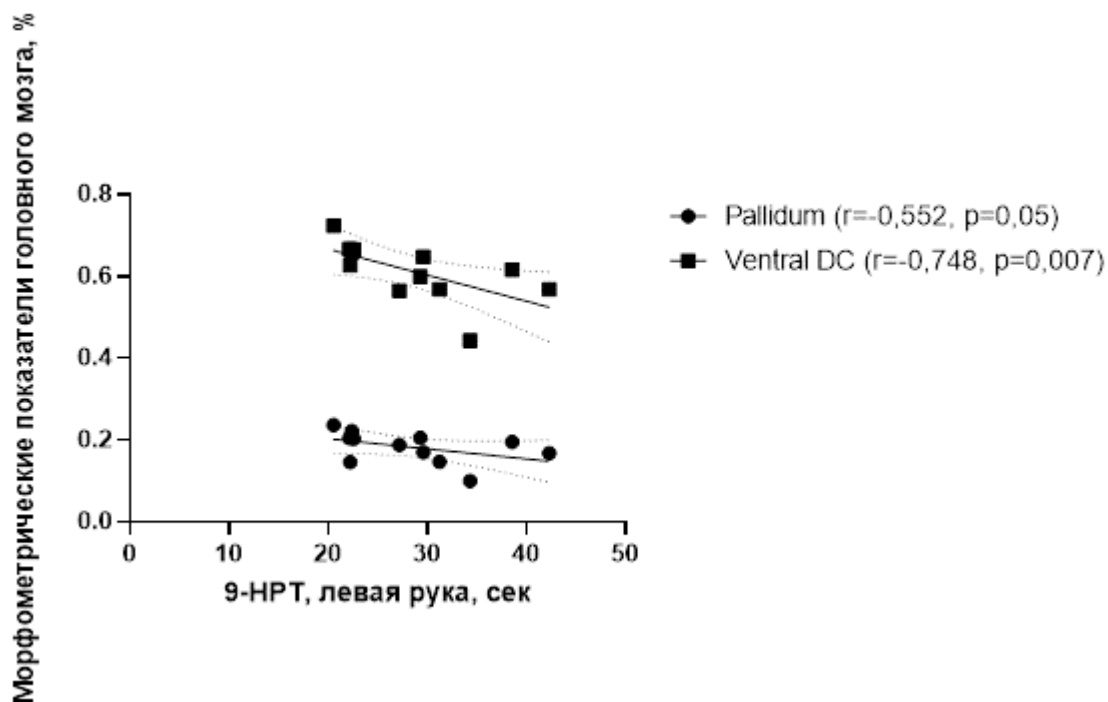


Рисунок 27 - Взаимосвязь между значениями 9-НРТ слева и объемными показателями подкорковых структур головного мозга у пациентов с ВПРС

Примечание: Pallidum – объем бледного шара; Ventral DC – объем вентрального промежуточного мозга

Показатель мелкой моторики левой кисти по данным 9-НРТ коррелировал с волнометрическими показателями бледного шара и вентрального промежуточного мозга ($p < 0,05$).

Общий показатель MSFC в группе РРС имел обратную корреляцию с волнометрическими значениями верхней теменной доли ($r = -0,502$; $p < 0,001$), задней поясной извилины слева ($r = -0,392$; $p = 0,008$) и оперкулярной поверхности левой теменной доли ($r = -0,337$; $p = 0,02$). В группе ППРС суммарные показатели функционального состояния по данной шкале обратно коррелировали с показателями объемов левого полушария мозжечка ($r = -0,753$; $p = 0,02$), ствола головного мозга ($r = -0,745$; $p = 0,02$), префронтальной коры ($r = -0,695$; $p = 0,04$), правой средней лобной извилины ($r = -0,753$; $p = 0,02$), нижней и левой средней затылочной извилин - $r = -0,778$ ($p = 0,01$) и $r = -0,821$ ($p = 0,009$) соответственно.

В группе ВПРС значение MSFC имело обратную корреляцию с волуметрическими показателями субкортикального серого вещества ($r=-0,818$; $p=0,005$), больших полушарий головного мозга ($r=-0,733$; $p=0,02$), орбитальной части левой нижней лобной извилины ($r=-0,661$; $p=0,04$), латеральной орбитальной извилины ($r=-0,709$; $p=0,02$), правой теменной доли ($r=-0,855$; $p=0,002$), угловой извилины ($r=-0,733$; $p=0,02$), и прямую корреляцию – с объемными показателями СМЖ ($r=0,649$; $p=0,04$), IV желудочка ($r=0,831$; $p=0,002$) и субкаллезной зоны ($r=0,795$; $p=0,008$). Также обратная корреляция найдена с волуметрическими данными левого прилежащего ядра, левого гиппокампа, чечевицеобразного ядра, таламуса и вентрального промежуточного мозга ($p<0,05$). Корреляционная связь между значениями MSFC объема подкорковых структур представлена на рисунке 28.

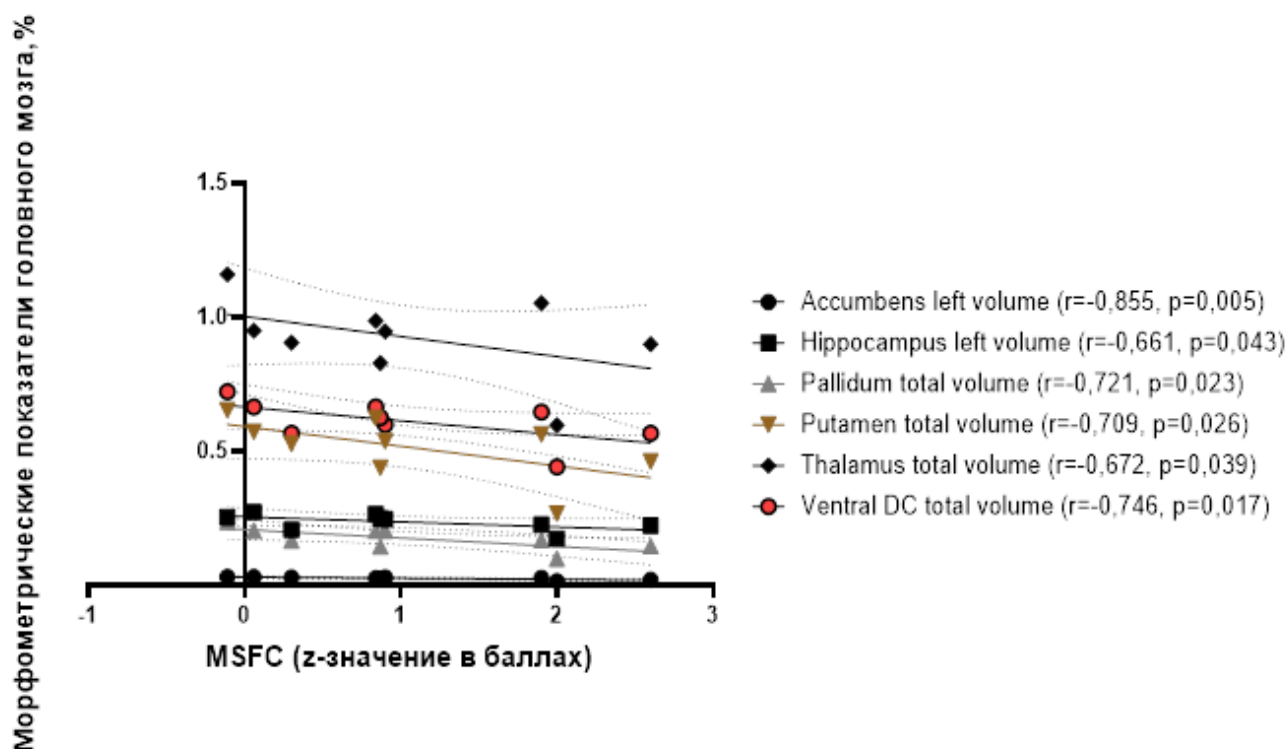


Рисунок 28 - Взаимосвязь между значениями MSFC и объемными показателями подкорковых структур головного мозга у пациентов с ВПРС

Примечание: MSFC – функциональная шкала рассеянного склероза; Accumbens left volume – объем левого прилежащего ядра; Hippocampus left volume – объем левого гиппокампа; Putamen total volume – общий объем скорлупы; Pallidum total volume – общий объем бледного шара; Thalamus total volume – общий объем таламуса; Ventral DC total volume – общий объем вентрального промежуточного мозга

В группе РРС найдена умеренная корреляция между объемными показателями головного мозга и значением когнитивных теста МоСА: общее серое вещество – $r=0,376$, $p=0,012$; субкортикальное серое вещество - $r=0,387$, $p=0,009$; серое вещество больших полушарий - $r=0,388$, $p=0,009$; правая латеральная орбитальная извилина - $r=0,374$, $p=0,01$; теменная доля - $r=0,377$, $p=0,01$; медиальный сегмент правой постцентральной извилины - $r=0,393$, $p=0,008$; предклинье - $r=0,479$, $p=0,001$; верхняя теменная доля - $r=0,382$, $p=0,01$; надкраевая извилина - $r=0,351$, $p=0,019$; лимбическая кора справа - $r=0,432$, $p=0,003$; правая передняя поясная извилина - $r=0,375$, $p=0,01$. Подобные взаимосвязи, но с небольшими отличиями, обнаружены с показателем SDMT: общий объем серого вещества – $r=0,348$, $p=0,02$; мозжечок - $r=0,358$, $p=0,01$; прямая извилина - $r=0,334$, $p=0,02$; левая передняя орбитальная извилина - $r=0,362$, $p=0,01$; теменная доля - $r=0,446$, $p=0,002$; медиальный сегмент постцентральной извилины - $r=0,361$, $p=0,01$; предклинье - $r=0,325$, $p=0,03$; верхняя теменная доля - $r=0,389$, $p=0,009$; надкраевая извилина - $r=0,496$, $p<0,001$. Также, выявлена обратная корреляционная зависимость между показателями SDMT и общего объема очагов поражения головного мозга ($r=-0,331$, $p=0,03$) и объема перивентрикулярных очагов поражения ($r=-0,379$, $p=0,01$).

При ППРС была выявлена избирательная прямая корреляция между показателем МоСА и объемами серого вещества, серого вещества больших полушарий, лобных долей, триангулярной части левой нижней лобной извилины, правой лобной покрышки, общим объемом средних лобных извилин ($p<0,05$) (Рисунок 29), обратная корреляция – со значением объема боковых желудочков ($r=-0,756$, $p=0,022$). Между значениями SDMT и волюметрических данных головного мозга обнаружены следующие корреляционные зависимости: левая шпорная борозда – $r=0,815$, $p=0,01$; левая нижняя затылочная извилина - $r=0,745$, $p=0,02$; лобная покрышка справа - $r=0,841$, $p=0,007$. Обратная корреляционная зависимость найдена между показателями SDMT и общего объема очагов поражения головного мозга ($r=-0,821$, $p=0,03$) и объема перивентрикулярных очагов поражения ($r=-0,888$, $p=0,01$).

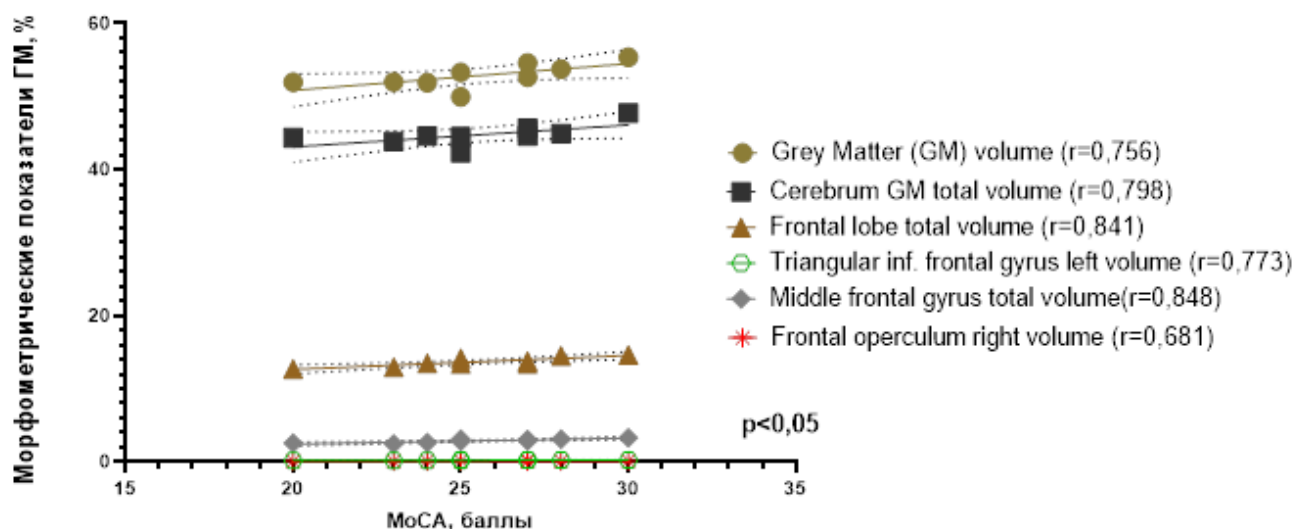


Рисунок 29 - Взаимосвязь между значениями МоСА и объемными показателями головного мозга у пациентов с ВПРС

Примечание: Grey Matter (GM) volume – общий объем серого вещества; Cerebrum GM total volume – общий объем серого вещества больших полушарий; Frontal lobe total volume – общий объем лобных долей; Triangular inf. frontal gyrus left volume – объем треугольной части левой нижней лобной извилины; Middle frontal gyrus total volume – общий объем средних лобных извилин; Frontal operculum right volume – объем правой лобной покрывки

При ВПРС найдены многочисленные и более выраженные корреляционные связи между показателями когнитивных тестов и объема головного мозга (Таблица 19). Стоит отметить, что волуметрические значения белого вещества мозжечка, левого гиппокампа и хвостатого ядра, средней височной доли и субкаллезной зоны коррелировали только с показателем МоСА, а морфометрические значения левого затылочного полюса – с показателем SDMT ($p < 0,05$)

Таблица 19 - Корреляционная зависимость между значениями МоСА и SDMT и волуметрических показателей головного мозга у пациентов с ВПРС

Морфометрические показатели, %	МоСА		SDMT	
	r	p	r	P
1	2	3	4	5
Серое вещество	0,685	0,012*	0,728	0,009*
Субкортикальное серое вещество	0,812	0,002*	0,704	0,013*
СМЖ	-0,855	<0,001*	-0,922	<0,001*
Большие полушария	0,855	<0,001*	0,921	<0,001*
Белое вещество больших полушарий	0,841	<0,001*	0,907	<0,001*
Ствол ГМ	0,742	0,007*	0,606	0,041*
Белое вещества мозжечка	0,629	0,031*	0,392	0,206

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4	5
Левое прилежащее ядро	0,643	0,027*	0,686	0,016*
Левое хвостатое ядро	0,639	0,028*	0,413	0,181
Левый гиппокамп	0,664	0,021*	0,518	0,086
Бледный шар	0,763	0,005*	0,624	0,032*
Скорлупа	0,813	0,002*	0,701	0,013*
Таламус	0,891	<0,001*	0,813	0,002*
Вентральный промежуточный мозг	0,922	<0,001*	0,753	0,006*
Правая прямая извилина	0,587	0,048*	0,648	0,025*
Оперкулярная часть левой нижней лобной извилины	0,685	0,016*	0,851	<0,001*
Левая передняя поясная извилина	0,759	0,005*	0,823	0,001*
Средняя височная извилина	0,615	0,036*	0,424	0,171
Асимметрия височных полюсов	-0,756	0,005*	-0,834	0,001*
Лимбическая кора	0,636	0,029*	0,725	0,009*
Левый затылочный полюс	0,526	0,081	0,669	0,021*
Субкаллезная зона	-0,622	0,034*	-0,522	0,084
Боковые желудочки	-0,834	0,001*	-0,886	<0,001*
3 желудочек	-0,622	0,034*	-0,851	<0,001*
Общие очаги поражения	-0,796	0,007*	-0,867	0,002*
Перивентрикулярные очаги поражения	-0,846	0,003*	-0,831	0,004*
Примечание: * - показатели корреляционного анализа статистически значимы ($p < 0,05$)				

Мы изучили церебро-ретиальные взаимосвязи у пациентов с РС. В группе РРС взаимосвязь толщины сетчатки и объемных показателей головного мозга оказалась достаточно скудной, однако найдены структуры головного мозга, морфометрические параметры которых имели значимую корреляцию с толщиной GCIPL и pRNFL. Так, показатели общего объема белого вещества и белого вещества больших полушарий и толщины GCIPL левого глаза (Oculus Sinister, OS) имели прямую корреляцию между собой: $r=0,412$ ($p=0,008$) и $r=0,355$ ($p=0,01$). Объемный показатель прилежащего ядра коррелировал с показателем толщины GCIPL OS ($r=0,322$; $p=0,04$) и правого глаза (Oculus Dexter, OD) ($r=0,391$; $p=0,001$). Найдена прямая корреляционная связь между волюметрическими значениями ряда структур лимбической системы и показателями толщины GCIPL OS: передняя поясная извилина - $r=0,389$ ($p=0,01$); лимбическая кора - $r=0,311$ ($p=0,04$). Показатели толщины pRNFL показали прямую корреляцию с морфометрическими значениями затылочного полюса (OD - $r=0,311$, $p=0,04$; OS - $r=0,384$, $p=0,009$),

шпорной борозды (OD - $r=0,413$, $p=0,004$; OS - $r=0,428$, $p=0,003$) и правого прилежащего ядра (OD - $r=0,411$, $p=0,005$; OS - $r=0,342$, $p=0,02$).

В группе ПРС взаимосвязь между значениями объема головного мозга и толщины сетчатки были более показательными. В группе ВПРС найдена прямая корреляционная взаимосвязь между значениями толщины GCIPL OD и объемов правого гиппокампа, вентрального промежуточного мозга, покрышечной части левой лобной извилины, левой постцентральной и левой передней поясной извилины, субкаллезной зоны ($p<0,05$) (Рисунок 30). С толщиной GCIPL OS были аналогичные корреляционные связи и они представлены на рисунке 31.

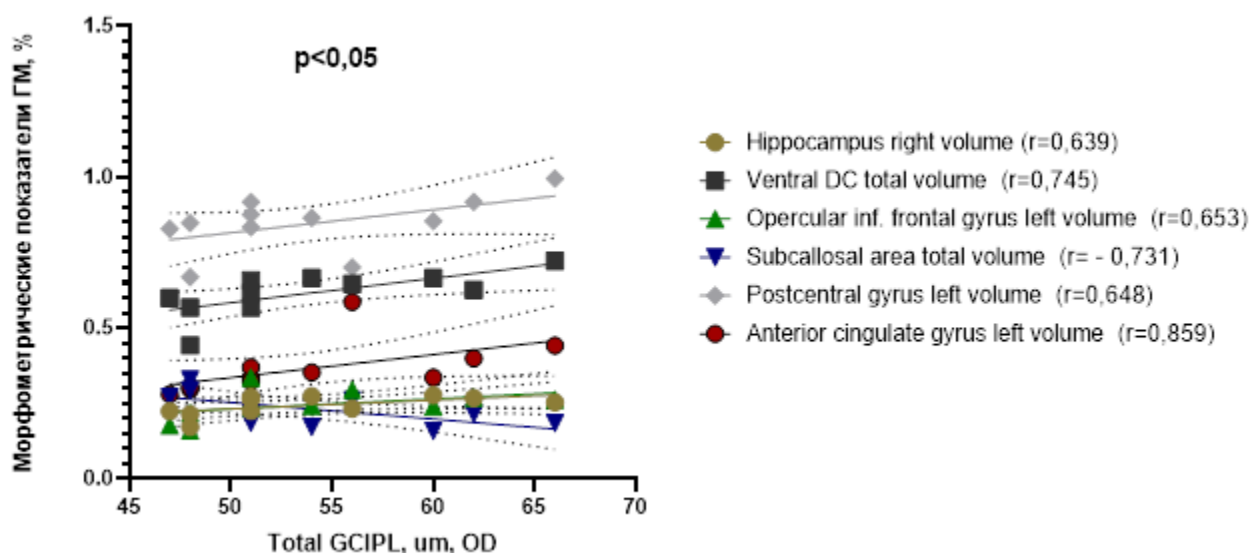


Рисунок 30 - Взаимосвязь между значениями толщины GCIPL OD и объемными показателями головного мозга у пациентов с ВПРС

Примечание: Hippocampus right volume – объем правого гиппокампа; Ventral DC total volume – общий объем вентрального промежуточного мозга; Opercular inf. frontal gyrus left volume - объем покрышечной части левой лобной извилины; Subcallosal area total volume – объем субкаллезной зоны; Postcentral gyrus left volume – объем левой постцентральной извилины; Anterior cingulate gyrus left volume % - объем левой передней поясной извилины

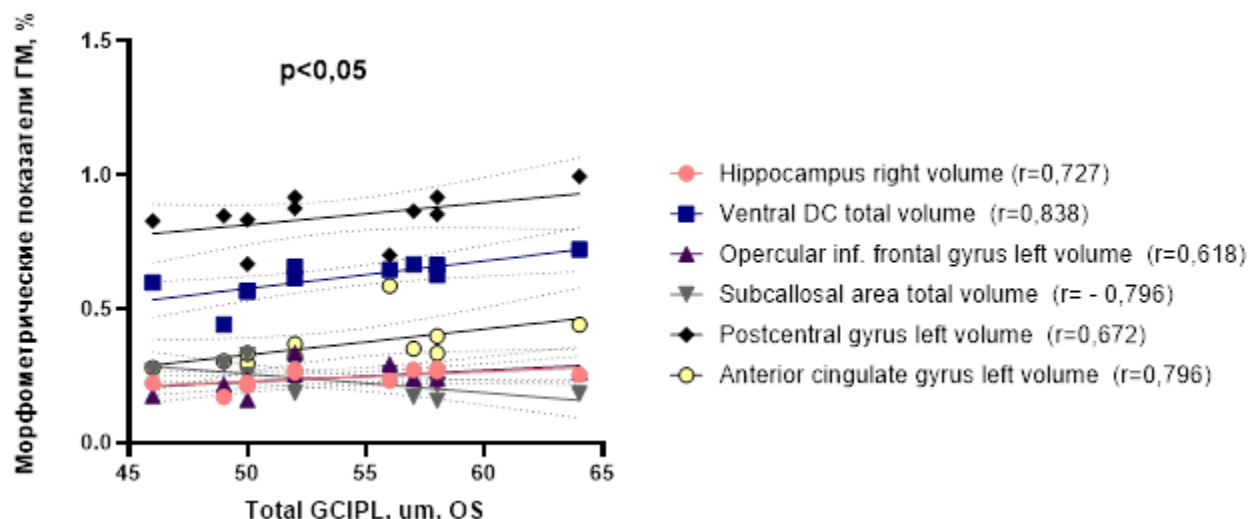


Рисунок 31 - Взаимосвязь между значениями толщины GCIPL OS и объемными показателями головного мозга у пациентов с ВПРС

Примечание: Hippocampus right volume – объем правого гиппокампа; Ventral DC total volume – общий объем вентрального промежуточного мозга; Opercular inf. frontal gyrus left volume – объем покрышечной части левой лобной извилины; Subcallosal area total volume – объем субкаллезной зоны; Postcentral gyrus left volume – объем левой постцентральной извилины; Anterior cingulate gyrus left volume % - объем левой передней поясной извилины

Со значением толщины pRNFL в группе ВПРС коррелировали только волнометрические показатели левой передней поясной извилины (OD – $r=0,629$, $p=0,04$; OS – $r=0,629$, $p=0,04$) и вентрального промежуточного мозга (OS – $r=0,616$, $p=0,04$).

При ППРС обнаружена прямая корреляционная связь между значениями толщины GCIPL и объема левого прилежащего ядра, миндалевидного тела, дополнительной моторной коры, правой язычной извилины, правой верхней затылочной извилины ($p < 0,05$) (Таблица 20).

Таблица 20 - Связь между толщиной GCIPL и объемными показателями головного мозга в группе ППРС

Морфометрические показатели, %	OD		OS	
	r	p	r	P
Левое прилежащее ядро	0,878	0,003*	0,849	0,005*
Миндалевидное тело	0,502	0,171	0,731	0,03*
Дополнительная моторная кора левого полушария	0,853	0,005*	0,924	<0,001*
Правая язычная извилина	0,695	0,044*	0,741	0,028*
Правая верхняя затылочная извилина	0,812	0,011*	0,723	0,033*
Примечание: * - показатели корреляционного анализа статистически значимы ($p < 0,05$)				

В группе ППРС волюметрические значения дополнительной моторной коры и средней височной извилины показали прямую корреляционную связь с толщиной рRNFL OD ($r=0,821$ и $0,803$ соответственно; $p<0,05$) и OS ($r=0,733$ и $0,8$ соответственно; $p<0,05$).

4.5 Изучение динамической атрофии головного мозга при рассеянном склерозе

При изучении морфометрических показателей головного мозга в динамике у пациентов с РС, КИС и РИС статистически значимых изменений не было найдено ($p<0,05$). В таблице 21 представлены волюметрические показатели головного мозга в 1 и 2 точках исследования у пациентов с РРС и ПРС.

Таблица 21 - Сравнительный анализ динамической нейродегенерации у пациентов с РРС и ПРС

Морфометрические показатели, %	РРС			ПРС		
	1 точка	2 точка	p	1 точка	2 точка	p
1	2	3	4	5	6	7
Серое вещество	53,19 [52,62;54,6]	52,87 [52,26;54,07]	0,213	52 [51,7; 53,3]	51,44 [50,58; 52,76]	0,679
Белое вещество	32,23 $\pm$ 1,92	31,53 $\pm$ 1,61	0,184	31,3 $\pm$ 1,84	30,53 $\pm$ 1,71	0,541
СМЖ	13,72 $\pm$ 2,67	14,33 $\pm$ 2,72	0,558	16,5 $\pm$ 3,1	17,3 $\pm$ 3,45	0,254
Боковые желудочки	1,56 $\pm$ 0,81	1,62 $\pm$ 0,75	0,482	1,98 $\pm$ 0,56	2,01 $\pm$ 0,59	0,603
Субкаллезная зона	0,215 $\pm$ 0,048	0,195 $\pm$ 0,03	0,329	0,172 $\pm$ 0,039	0,181 $\pm$ 0,057	0,471
Гиппокамп	0,52 [0,48; 0,56]	0,51 [0,47; 0,57]	0,691	0,49 [0,46; 0,53]	0,48 [0,45; 0,53]	0,486
Таламус	1,1 [1,01; 1,14]	1,1 [1,01; 1,13]	0,596	1,04 [0,94;1,14]	0,97 [0,87;1,03]	0,257
Бледный шар	0,21 [0,2; 0,23]	0,21 [0,2; 0,22]	0,999	0,19 [0,17; 0,22]	0,17 [0,15; 0,2]	0,072
Прилежащее ядро	0,06 [0,05; 0,06]	0,05 [0,05; 0,06]	0,853	0,05 [0,04; 0,06]	0,05 [0,04; 0,06]	0,708
Вентральный промежуточный мозг	0,67 [0,63; 0,72]	0,65 [0,62; 0,69]	0,936	0,65 [0,59; 0,67]	0,6 [0,57; 0,64]	0,133
Передняя поясная извилина	0,77 [0,71; 0,84]	0,78 [0,71; 0,85]	0,874	0,68 [0,59; 0,76]	0,68 [0,61; 0,74]	0,828

Продолжение таблицы 21

1	2	3	4	5	6	7
Средняя височная извилина	2,23±0,19	2,21±0,22	0,782	2,12±0,17	2,09±0,22	0,588
Верхняя теменная доля	1,72±0,18	1,71±0,15	0,675	1,64±0,15	1,61±0,18	0,571
Общие очаги поражения	0,27 [0,11; 0,56]	0,31 [0,13; 0,56]	0,228	1,01 [0,26; 1,86]	0,59 [0,77; 2,51]	0,08

Сравнение показателей объемов макроструктур, подкорковых образований, очагов поражения головного мозга и толщины коры в первичной и контрольной точках морфометрического анализа, представленное в таблице 21, показало, что при РС, вне зависимости от типа течения, за 1 год наблюдения не происходит существенное нарастание атрофии головного мозга ($p > 0,05$).

Таким образом, при РС развивается диффузная (потеря общего белого и серого вещества, биполушарная и церебеллярная атрофия) и региональная нейродегенерация, выраженная в подкорковых структурах (таламус, базальные ядра, гиппокамп), на всех стадиях заболевания. Кортикальная атрофия наблюдается, преимущественно, при прогрессирующих формах РС ($p < 0,05$). Наиболее уязвимыми корковыми структурами при РС являются передняя поясная и прямая извилины, лимбическая кора, верхняя теменная доля ($p < 0,05$). Данные МР-морфометрии головного мозга коррелируют с клиническими и ретинальными изменениями и данная взаимосвязь более отчетливой была в группе больных с ПРС: уменьшение объемных показателей вентрального промежуточного мозга, бледного шара, гиппокампа и передней поясной извилины сопровождалось закономерным истончением ганглионарного комплекса сетчатки и клиническим ухудшением по данным тестов 9-HPT, MoCA и SDMT ($p < 0,05$). Инвалидизация по шкале EDSS при ПРС нарастала по мере выраженности кортикальной атрофии: верхняя теменная доля, предклинье, правая надкраевая извилина ($p < 0,05$).

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ДЛЯ ПРОГНОЗА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Для определения предиктивной значимости количественных переменных выполнен ROC-анализ (Таблица 22). В процедуру анализа включались наиболее различающиеся показатели с коэффициентом g Хэджеса больше или равным 0,8. Определение оптимального порогового значения проводилось на основании равенства чувствительности и специфичности, а также на основании максимального значения индекса Юдена. Анализ продемонстрировал, что большинство исследуемых показателей обладают высокой дискриминативной способностью ($AUC > 0,7$; $p < 0,001$), что подтверждает их потенциальную ценность в качестве предикторов неблагоприятного течения заболевания.

Наиболее высокую прогностическую точность показал балл по шкале инвалидизации EDSS ($AUC = 0,966 \pm 0,033$; $p < 0,001$): при пороговом значении $\geq 3,25$ чувствительность и специфичность составили 95% и 98% соответственно. Это означает, что уровень неврологического дефицита, превышающий 3,25 балла по данной шкале, с высокой достоверностью ассоциирован с прогрессирующим типом течения РС, при котором медианное значение EDSS достоверно выше (4,5 (4–5,5) против 2 (1,5–2); $p < 0,001$; $g = 3,48$). Высокой диагностической значимостью также обладал тест T-25 FW ($AUC = 0,919 \pm 0,046$; $p < 0,001$): порог $\geq 4,83$ сек обеспечивал чувствительность и специфичность на уровне 86%, что согласуется с выявленными различиями в скорости прохождения дистанции между группами (7,2 (6–11,2) сек против 4,3 (4–4,8) сек; $p < 0,001$; $g = 1,09$).

Среди демографических и когнитивных показателей наилучшие результаты продемонстрировали возраст ($AUC = 0,869 \pm 0,051$; $p < 0,001$) и тест MoCA ($AUC = 0,841 \pm 0,055$; $p < 0,001$). Пороговые значения $\geq 40,5$ лет и $\leq 25,5$ баллов соответственно позволяли дифференцировать группы с чувствительностью 76–78% и специфичностью 80–82%. Это подтверждает, что пациенты с ПРС были статистически значимо старше ($48,1 \pm 10,4$ лет против $33,7 \pm 7,7$ лет; $p < 0,001$; $g = 1,67$) и имели более выраженные когнитивные нарушения (MoCA: 23 (22–25) против 28

(26–30); $p < 0,001$; $g = 1,26$). Среди показателей МР-морфометрии головного мозга и ОКТ сетчатки наибольшую предиктивную ценность имели объём ликвора ($AUC = 0,798 \pm 0,054$; $p < 0,001$; порог $\geq 14,05\%$, Se/Sp 74%/74%) и толщина GCIPL ($AUC = 0,796 \pm 0,06$; $p < 0,001$; порог $\leq 61,25$ мкм, Se/Sp 74%/70%). Данные результаты согласуются с выявленными структурными изменениями: у пациентов с прогрессирующим течением РС отмечено достоверное увеличение объёма ликвора ($16,5 \pm 3,1\%$ против $13,2 \pm 2,8\%$; $p < 0,001$; $g = 1,16$) и истончение GCIPL ($57,2 \pm 7,3$ мкм против $64,6 \pm 5,8$ мкм; $p < 0,001$; $g = 1,17$), что отражает более выраженную церебральную и ретинальную атрофию.

Таблица 22 - Результаты ROC-анализа клинических, нейровизуализационных и ретинальных показателей для прогнозирования прогрессирования РС

Переменная	AUC $\pm$ SE	P-value	Cut-off	Se/ Sp
Возраст, лет	0,869 $\pm$ 0,051	<0,001	$\geq 40,5$	76% / 80%
Продолжительность болезни, годы	0,782 $\pm$ 0,066	<0,001	$\geq 10,75$	76% / 78%
EDSS, баллы	0,966 $\pm$ 0,033	<0,001	$\geq 3,25$	95% / 98%
MCFS, z-значение, баллы	0,838 $\pm$ 0,05	<0,001	$\geq 0,17$	71% / 70%
MoCA, баллы	0,841 $\pm$ 0,055	<0,001	$\leq 25,5$	78% / 82%
SDMT, баллы	0,745 $\pm$ 0,07	<0,001	$\leq 45,5$	70% / 70%
T-25 FW, сек	0,919 $\pm$ 0,046	<0,001	$\geq 4,83$	86% / 86%
9-HPT, правая рука, сек	0,837 $\pm$ 0,055	<0,001	$\geq 22,05$	76% / 72%
9-HPT, левая рука, сек	0,813 $\pm$ 0,057	<0,001	$\geq 22,15$	67% / 68%
FSS, баллы	0,832 $\pm$ 0,057	<0,001	$\geq 4,26$	81% / 80%
Объём СМЖ, %	0,798 $\pm$ 0,054	<0,001	$\geq 14,05$	74% / 74%
Объём субкаллезной зоны, %	0,755 $\pm$ 0,059	<0,001	$\geq 0,19$	65% / 66%
Объём белого вещества, %	0,723 $\pm$ 0,063	<0,001	$\leq 31,62$	65% / 66%
Объём больших полушарий, %	0,783 $\pm$ 0,058	<0,001	$\leq 74,57$	74% / 72%
Объём таламуса, %	0,714 $\pm$ 0,071	0,002	$\leq 1,08$	70% / 70%
Толщина mRNFL, μ m	0,735 $\pm$ 0,072	0,001	$\leq 34,25$	78% / 72%
Толщина GCIPL, μ m	0,796 $\pm$ 0,06	<0,001	$\leq 61,25$	74% / 70%
Толщина pRNFL, μ m	0,727 $\pm$ 0,068	0,001	$\leq 98,75$	61% / 60%
Толщина височных квадрантов pRNFL, μ m	0,709 $\pm$ 0,067	0,002	$\leq 67,25$	70% / 68%
Примечание: AUC – area under curve (площадь под кривой); SE – standard error (стандартная ошибка); Cut-off – пороговое значение, «точка отсечения»; Se – sensitivity (чувствительность); Sp – specificity (специфичность)				

На основании оптимальных пороговых значений, определённых в ходе ROC-анализа, количественные переменные были преобразованы в категориальные предикторы для оценки силы их связи с прогрессирующим типом течения рассеянного склероза. Анализ отношения шансов продемонстрировал, что все исследуемые факторы достоверно ассоциированы с неблагоприятным течением заболевания ($p < 0,001-0,024$), однако степень их предиктивной значимости существенно варьировала (Таблица 23).

Наиболее мощным предиктором прогрессирующего течения РС является уровень инвалидизации по шкале EDSS, что отражает практически детерминированную связь тяжёлого неврологического дефицита с прогрессированием заболевания. Данный показатель обеспечивал исключительную дискриминацию групп: 96% пациентов с прогрессирующим течением имели EDSS $\geq 3,25$ баллов, тогда как в группе ремиттирующего течения таких пациентов было лишь 2%.

Высокой предиктивной ценностью обладали также функциональные и демографические показатели. Так, возраст $\geq 40,5$ лет ассоциировался с повышенным риском прогрессирующего течения (OR=23,64 [5,91; 94,5]), что согласуется с выявленными различиями в среднем возрасте между группами. Аналогично, прохождение теста T-25 FW за время $\geq 4,83$ сек увеличивало шансы наличия прогрессирующего течения РС в 21,64 раза [5,91; 79,19].

Среди когнитивных и субъективных показателей наибольшей силой связи отличались уровень утомляемости по шкале FSS $\geq 4,26$ (OR=19 [5,27; 68,45]) и снижение баллов по тесту MoCA $\leq 25,5$ (OR=16,4 [4,81; 55,87]). Продолжительность заболевания $\geq 10,75$ лет также достоверно повышала вероятность прогрессирующего течения (OR=12,21 [3,53; 42,31]).

По данным нейровизуализации и ОКТ сетчатки наиболее информативными оказались объём ликвора ($\geq 14,05\%$: OR=8,06 [2,62; 24,84]) и толщина GCIPL ($\leq 61,25$ мкм: OR=6,61 [2,18; 20,06]).

Таблица 23 - Ассоциация категориальных предикторов, полученных по результатам ROC-анализа, с прогрессирующим течением РС

Предиктор	Категория	ПРС	PPC	p	OR [CI]
1	2	3	4	5	6
Возраст, лет	Меньше 40	3 (13%)	39 (78%)	<0,001	0,04 [0,01; 0,17]
	Больше или равно 40	20 (87%)	11 (22%)		23,64 [5,91; 94,5]
Продолжительность болезни, годы	Меньше 10	4 (17%)	36 (72%)	<0,001	0,08 [0,02; 0,28]
	Больше или равно 10	19 (83%)	14 (28%)		12,21 [3,53; 42,31]
EDSS, баллы	Меньше 3,25	1 (4%)	49 (98%)	<0,001	0 [0; 0,02]
	Больше или равно 3,25	22 (96%)	1 (2%)		1078 [64,44; 18033,6]
MCFS, z-значение, баллы	Меньше 0,17	8 (35%)	35 (70%)	0,010	0,23 [0,08; 0,65]
	Больше или равно 0,17	15 (65%)	15 (30%)		4,38 [1,53; 12,5]
MoCA, баллы	Больше 25	5 (22%)	41 (82%)	<0,001	0,06 [0,02; 0,21]
	Меньше или равно 25	18 (78%)	9 (18%)		16,4 [4,81; 55,87]
SDMT, баллы	Больше 45	7 (30%)	35 (70%)	0,002	0,19 [0,06; 0,55]
	Меньше или равно 45	16 (70%)	15 (30%)		5,33 [1,82; 15,62]
Т-25 FW, сек.	Меньше 4,8	4 (17%)	41 (82%)	<0,001	0,05 [0,01; 0,17]
	Больше или равно 4,8	19 (83%)	9 (18%)		21,64 [5,91; 79,19]
9-НРТ, правая рука, сек.	Меньше 22	6 (26%)	36 (72%)	<0,001	0,14 [0,04; 0,42]
	Больше или равно 22	17 (74%)	14 (28%)		7,29 [2,38; 22,26]
9-НРТ, левая рука, сек.	Меньше 22	6 (26%)	31 (62%)	0,004	0,22 [0,07; 0,64]
	Больше или равно 22	17 (74%)	19 (38%)		4,62 [1,55; 13,78]
FSS, баллы	Меньше 4,26	4 (17%)	40 (80%)	<0,001	0,05 [0,01; 0,19]
	Больше или равно 4,26	19 (83%)	10 (20%)		19 [5,27; 68,45]
Объем СМЖ, %	Меньше 14	6 (26%)	37 (74%)	<0,001	0,12 [0,04; 0,38]
	Больше или равно 14	17 (74%)	13 (26%)		8,06 [2,62; 24,84]

Продолжение таблицы 23

1	2	3	4	5	6
Объем субкаллезной зоны, %	Меньше 0,19	9 (39%)	34 (68%)	0,024	0,3 [0,11; 0,84]
	Больше или равно 0,19	14 (61%)	16 (32%)		3,31 [1,18; 9,23]
Объем белого вещества, %	Больше 31,62	8 (35%)	33 (66%)	0,013	0,27 [0,1; 0,78]
	Меньше или равно 31,62	15 (65%)	17 (34%)		3,64 [1,29; 10,28]
Объем больших, полушарий, %	Больше 74,5	6 (26%)	36 (72%)	<0,001	0,14 [0,04; 0,42]
	Меньше или равно 74,5	17 (74%)	14 (28%)		7,29 [2,38; 22,26]
Объем таламуса, %	Больше 1,08	7 (30%)	35 (70%)	0,002	0,19 [0,06; 0,55]
	Меньше или равно 1,08	16 (70%)	15 (30%)		5,33 [1,82; 15,62]
Толщина mRNFL, μm	Больше 34,25	7 (30%)	36 (72%)	0,002	0,17 [0,06; 0,5]
	Меньше или равно 34,25	16 (70%)	14 (28%)		5,88 [1,99; 17,34]
Толщина GCIPL, μm	Больше 61,25	6 (26%)	35 (70%)	<0,001	0,15 [0,05; 0,46]
	Меньше или равно 61,25	17 (74%)	15 (30%)		6,61 [2,18; 20,06]
Толщина pRNFL, μm	Больше 98,75	9 (39%)	30 (60%)	0,097	0,43 [0,16; 1,18]
	Меньше или равно 98,75	14 (61%)	20 (40%)		2,33 [0,85; 6,41]
Толщина височных квадрантов pRNFL, μm	Больше 67,25	7 (30%)	34 (68%)	0,003	0,21 [0,07; 0,6]
	Меньше или равно 67,25	16 (70%)	16 (32%)		4,86 [1,67; 14,14]
Примечание: OR – odds ratio (отношение шансов); CI – confidence interval (доверительный интервал); p - уровень значимости					

С целью определения независимых факторов, влияющих на риск прогрессирования заболевания, и построения прогностической модели был проведён многофакторный логистический регрессионный анализ. В качестве предикторов использовались категориальные переменные, пороговые значения для которых были определены ранее с помощью ROC-анализа. Для отбора наиболее значимых показателей применялся метод пошагового включения переменных, основанный на критерии Вальда. В результате была сформирована итоговая модель, включающая пять ключевых прогностических факторов. Оценка качества

полученной модели показала её высокую информативность: совокупность выбранных переменных объясняет 84,4% вариабельности исхода (согласно коэффициенту детерминации Нэйджелкерка). Статистическая значимость всей модели подтверждается высоким значением критерия Вальда ($p < 0,001$). Кроме того, проверка адекватности модели с помощью критерия Хосмера—Лемешова ($p = 0,347$) свидетельствует о её хорошем соответствии наблюдаемым данным.

Наибольшую предиктивную силу в многофакторной модели продемонстрировали функциональные и субъективные клинические показатели. Так, прохождение теста T-25 FW за время $\geq 4,83$ сек. ассоциировалось со значительным увеличением шансов прогрессирующего течения. Аналогично, высокий уровень утомляемости по шкале FSS ($\geq 4,26$ балла) значительно повышал вероятность прогрессирующего течения.

Продолжительность заболевания $\geq 10,75$ лет также оставалась независимым предиктором после коррекции на другие переменные: отношение шансов составило 16,46 [95% ДИ: 1,32; 205,76; $p=0,03$]. Среди показателей оптической когерентной томографии в модель вошли средняя толщина височного квадранта pRNFL ($\leq 67,25$ мкм: OR=21,57 [95% ДИ: 0,86; 541,05; $p=0,062$) и общая толщина mRNFL ($\leq 34,25$ мкм: OR=9,6 [95% ДИ: 0,66; 139,81; $p=0,098$). Несмотря на пограничный уровень статистической значимости, данные структурные маркеры усиливали прогностическую точность модели, отражая вклад аксональной дегенерации в прогрессирование заболевания (Таблица 24).

Таблица 24 - Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа для прогнозирования прогрессирующего течения рассеянного склероза

Предиктор	B $\pm$ SE	P-value	OR [CI]	Балл
1	2	3	4	5
Толщина mRNFL, μ m	2,26 $\pm$ 1,37	0,058	9,6 [0,66; 189,81]	2
Толщина височных квадрантов pRNFL, μ m	3,07 $\pm$ 1,64	0,042	21,57 [0,86; 541,06]	3
Продолжительность болезни, годы	2,8 $\pm$ 1,29	0,03	16,46 [1,32; 205,76]	3
FSS, баллы	4,49 $\pm$ 1,55	0,004	88,67 [4,29; 1831,36]	4

Продолжение таблицы 24

1	2	3	4	5
T-25 FW, сек	4,53±1,66	0,006	92,98 [3,58; 2416,05]	5
Константа	-9,53±2,93	0,001	–	
Примечание: В – коэффициент регрессии; SE – standard error (стандартная ошибка); OR – odds ratio (отношение шансов); CI – confidence interval (доверительный интервал)				

На основании коэффициентов регрессии (В) путем округления до целых значений была разработана балльная шкала прогноза: максимальный вес (5 баллов) присвоен тесту T-25 FW, 4 балла – шкале FSS, 3 балла – продолжительности заболевания и височному квадранту pRNFL, 2 балла – общей толщине mRNFL. Суммарный балл позволяет рассчитать индивидуальную вероятность прогрессирующего течения: при значении шкалы ≥ 12 баллов расчётная вероятность превышает 90% (Таблица 25), что соответствует фактической частоте встречаемости прогрессирующего типа в 100% случаев.

Таблица 25 - Фактическая и расчетная вероятность баллов по шкале.

Баллы	Расчетная вероятность	Фактическая вероятность
0	0%	0 из 13 (0%)
2	0,1%	0 из 2 (0%)
3	0,2%	0 из 6 (0%)
4	0,4%	0 из 5 (0%)
5	1,2%	1 из 11 (9,1%)
6	3,1%	0 из 3 (0%)
7	7,8%	0 из 2 (0%)
8	18,4%	0 из 4 (0%)
9	37,5%	1 из 4 (25%)
10	61,5%	3 из 5 (60%)
11	81%	1 из 1 (100%)
12	91,9%	6 из 6 (100%)
13	96,8%	1 из 1 (100%)
15	99,5%	1 из 1 (100%)
17	99,9%	9 из 9 (100%)

Значения прогностической шкалы у пациентов с ПРС и РРС представлены на рисунке 32. Общая точность прогноза модели составила 97,8%, ($AUC=0,978\pm0,018$; $p<0,001$) (Рисунок 33).

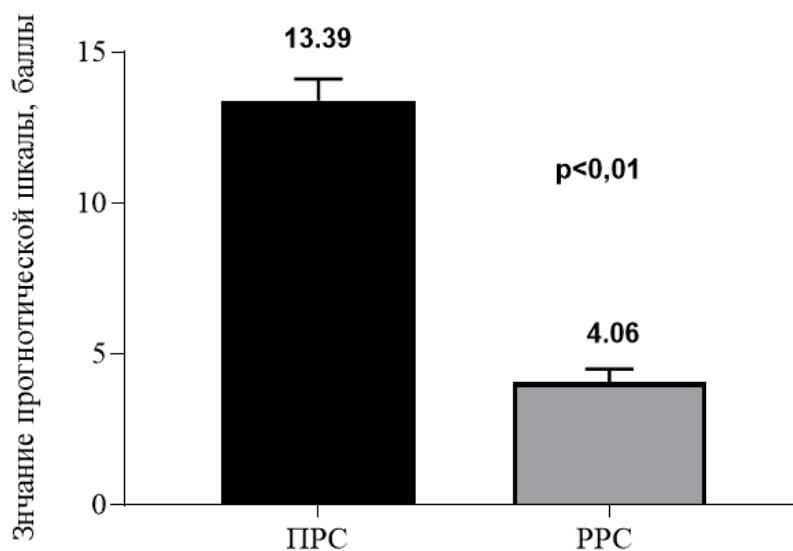


Рисунок 32 - Значения прогностической шкалы у пациентов с ПРС и РРС

Из рисунка 32 видно, что суммарное значение предиктивной шкалы у пациентов с ПРС составляет более 12 баллов, что говорит о расчетной вероятности прогрессирования свыше 90 %, соответствующей фактическому значению 100 %.

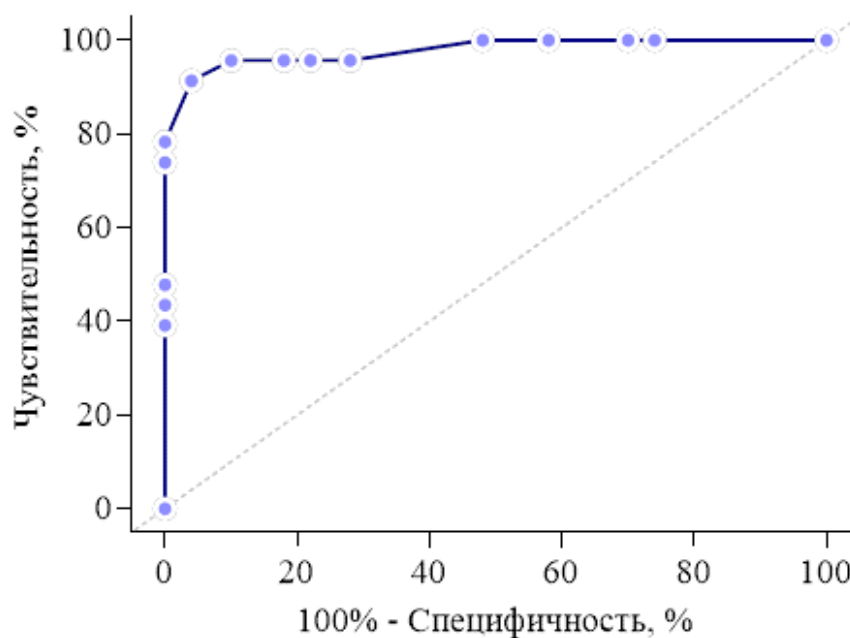


Рисунок 33 - ROC – анализ чувствительности и специфичности прогностической шкалы

Исходя из рисунка 33 полученная модель обладает высокой чувствительностью (98 %) и специфичностью (97 %) ($p < 0,01$).

Таким образом, нами разработана высокоточная прогностическая шкала для ранней диагностики прогрессирования РС на основе комплексного анализа клинических и инструментальных маркеров нейродегенерации. Однако в числе предикторов прогрессирующего течения РС оказались только показатели продолжительности заболевания, скорости ходьбы (T25-FW), усталости (FSS) и толщины mRNFL и височных квадрантов pRNFL.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Актуальность настоящего исследования обусловлена высокой частотой встречаемости и ежегодного увеличения заболеваемости РС, который преимущественно поражает лиц молодого возраста (Ganjgahi H. et al., 2025). Заболевание носит прогрессирующий характер, а ранние диагностические критерии прогрессирования еще не определены и остаются предметом изучения (Korbmacher M. et al., 2025). Поэтому наше исследование направлено на выявление перспективных клинических и инструментальных маркеров прогрессирующего течения РС. Проведен анализ клинических, нейровизуализационных и ретинальных маркеров, что соответствует мировым тенденциям к мультидисциплинарной диагностике и мониторингу нейродегенеративных процессов (Orfer R. et al., 2025). Таким образом, реализован комплексный подход к оценке клинических показателей, толщины сетчатки и объема головного мозга.

В исследование включено 118 пациентов с различными фенотипами РС (РРС, ВПРС, ППРС), а также КИС и РИС, которые являются ранними стадиями РС. Преобладание женщин, средний возраст дебюта и длительность заболевания соответствуют современным эпидемиологическим данным по РС в России. Распределение по фенотипам отражает структуру реальной клинической практики, что повышает внешнюю валидность полученных результатов.

Показатели инвалидизации, усталости, функционального моторного статуса, качества жизни, а также когнитивные тесты (MoCA, SDMT) демонстрируют существенные различия между группами с ремиттирующим и прогрессирующим течением РС. В нашем исследовании у пациентов с ПРС наблюдались более выраженные показатели 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, которые нарастали с увеличением продолжительности заболевания ($p < 0,01$). При этом, пациенты с ВПРС и ППРС не отличались значимо между собой по показателям оцениваемых шкал, за исключением более выраженного снижения качества жизни у пациентов с ПРС по

данным Европейского опросника EQ-5D ($p < 0,001$). При повторной оценке через 1 год в группе ПРС выявлено существенное нарастание показателей EDSS и FSS ($p < 0,05$), однако, значения когнитивных тестов, T25 – FW и 9-HPT оставались стабильными в течение года. Таким образом, шкалы EDSS и FSS являются информативными инструментами для оценки клинической динамики РС. Это согласуется с данными литературы о более быстром нарастании инвалидизации при прогрессирующих формах РС. Например, в 18-месячном проспективном исследовании с участием 215 пациентов с РС обнаружено нарастание EDSS и удлинение времени на выполнение функциональных тестов TW-25 и 9-HPT, а показатели SDMT не претерпевали существенных изменений с прогрессированием инвалидизации за 18 месяцев (Alonso R. et al., 2025). Отсутствие в динамике ухудшения функций рук и ног в нашей работе, по-видимому, связано небольшим периодом наблюдения (1 год).

Несомненно, прогрессирование РС зависит от продолжительности заболевания. В нашей работе с нарастанием длительности РС ухудшались показатели инвалидизации по шкале EDSS, моторных функций по данным T25 – FW и 9-HPT, когнитивного статуса по тестам SDMT и MoCA и усталости по данным FSS ($p < 0,05$). Значения данных шкал показали высокую чувствительность и специфичность (свыше 70 %) в отношении прогнозирования прогрессирования РС, однако, в конечную прогностическую модель прогрессирования РС вошли только достоверные данные: продолжительность РС (более 10,75 лет), показатели усталости по FSS (более 4,26 баллов) и моторных нарушений по T25 – FW (более 4,83 сек.) ($p < 0,001$). Таким образом, продолжительность заболевания, FSS и T25 – FW оказались самыми чувствительными клиническими предикторами прогрессирования РС. Диагностическая значимость тестов FSS и T25 – FW подтверждается также нарастанием их показателей у пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидизации в течение 1 года ($p < 0,05$). Несмотря на высокую чувствительность и специфичность EDSS (95 и 98 % соответственно, $p < 0,001$) показатели данной шкалы не вошли в перечень достоверных клинических предикторов прогрессирования РС. Это, очевидно, можно объяснить

нелинейностью шкалы и ее относительной грубостью в верхнем диапазоне. При этом не подвергаются сомнению достоинства шкалы EDSS: простота, широта использования и валидность. Также к недостаткам шкалы относят 1) вариабельность внутри- и межоченочных показателей, которая может достигать 40% из-за низкой точности различения легких, умеренных и тяжелых симптомов; 2) субъективизм оценки тазовых функций; 3) упор на оценку функций ходьбы (Meca-Lallana V. et al., 2021). Ограничена возможность использования EDSS при оценке прогрессирования РС (Cree B. et al., 2021; Filippi M. et al., 2025;)

У пациентов с РРС нарушение качества жизни, тревога и депрессия, были более значительно выражены при первичном осмотре по сравнению с повторным. Возможно это связано с реакцией пациентов на дебют заболевания, так как часть больных были включены в исследование незадолго после верификации РС.

На сегодняшний день КИС рассматривается как «ранний РС», а РИС интерпретируется как биологическая (субклиническая) форма заболевания. Несмотря на отсутствие очаговой неврологической симптоматики, в нашем исследовании, при РИС наблюдалось относительное снижение когнитивных функций по данным теста SDMT по сравнению с группой КИС ($p=0,05$). Сведения о наличии когнитивных нарушений у пациентов с РИС содержатся и в ряде отечественных публикаций, но, при этом, когнитивные нарушения не являются независимым предиктором трансформации РИС в РС, в отличие от нейровизуализационных и лабораторных маркеров (Кабаева А.Р. и соавт., 2020; Левин О.С. и соавт., 2025). На основе этого, можно предположить, что тест SDMT подходит для верификации субклинических когнитивных нарушений при РИС. Что касается пациентов с КИС, то в данной группе, кроме когнитивных функций, также наблюдались относительно лучшие показатели функций рук и ног ($p<0,05$) по сравнению с РРС. Это свидетельствует в пользу «скудных» клинических проявлений при КИС и соответствует литературным данным (Захарова М.П. и соавт., 2013). Однако, в нашем исследовании значения EDSS у больных с РРС и КИС не отличались. Вероятно, это обусловлено тем, что шкала EDSS не позволяет выявить более тонкие неврологические нарушения по сравнению с

функциональной шкалой РС, компонентами которой являются тесты T25 – FW, 9-HPT и SDMT. Литературных сведений, касающихся диагностической значимости особенностей симптоматики при КИС, имеющей предикционное значение в отношении риска перехода КИС в РС, практически нет, не считая данных о моносимптомном дебюте заболевания. Возможными перспективными биомаркерами перехода КИС в РС являются, в основном, лабораторные показатели: интратекальный синтез иммуоглобулинов и индекс свободных легких цепей каппа в СМЖ, а также легкие цепи нейрофиламентов и хитиназоподобный белок в СМЖ и сыворотке крови (López-Gómez J. et al., 2023; Qiu X. et al., 2024).

Таким образом, ключевыми клиническими маркерами прогрессирования РС по данным нашего исследования являются нарастание усталости (FSS), снижение скорости ходьбы (T25-FW) и когнитивные нарушения (SDMT, MoCA). Если FSS является шкалой субъективной оценки усталости, то T25-FW позволяет количественно объективизировать функциональные нарушения, и снижение скорости ходьбы рассматривается как облигатный клинический маркер прогрессирующего течения РС (Zörner B. et al., 2022). Кроме того, по данным проспективного лонгитюдного обсервационного когортного исследования с включением 95 пациентов с РРС и ПРС, проведенного в Калифорнии, скорость ходьбы у пациентов с РС страдала даже при неизменном показателе EDSS (Block V.J. et al., 2019). Многие авторы уделяют особую роль снижению когнитивных функций, как клинического маркера прогрессирования РС (Cree B. et al., 2021; Eilam-Stock T. et al., 2021; Londoño D.P. et al., 2021). Учет когнитивных нарушений дает определенное преимущество шкале MSFC над EDSS, поскольку последняя не учитывает в полной мере эволюцию когнитивного статуса, а тест SDMT, один из составляющих компонентов MSFC, который мы использовали как альтернативу PASAT, является общепризнанным и входит во многие батареи когнитивных тестов для пациентов с РС (Benedict R. et al., 2021).

У пациентов с РС и перенесённым ОН наблюдается достоверное истончение всех слоёв сетчатки, кроме фовеолярной зоны, особенно в височно-нижних квадрантах pRNFL, а также в макулярной области (mRNFL и GCIPL) ($p < 0,001$). Это

свидетельствует о более выраженной дегенерации ганглиозных клеток и их аксонов при наличии ОН в анамнезе. У больных РС без ОН структура сетчатки правого и левого глаза не имела значимых различий, а динамика за год выявила уменьшение общего объема макулы, в то время как у пациентов с ОН отмечалось снижение общей толщины pRNFL ($p < 0,05$), что подтверждает роль ОН как фактора ускоренной атрофии и указывает на селективную уязвимость определённых зон сетчатки при РС. Толщина сетчатки у здоровых лиц была выше, чем у пациентов с PPC (особенно по GCIPL и pRNFL), а толщина mRNFL между двумя группами не отличалась ($p < 0,05$). Данная находка подтверждает системный характер нейродегенеративных изменений и начальную аксональную дегенерацию при PPC. У больных ВППС атрофии подвергался весь ганглионарный комплекс сетчатки (GCIPL, mRNFL и pRNFL) ($p < 0,05$), а в группе ПППС преимущественно страдал mRNFL ($p = 0,05$), что отражает более высокую степень первично-аксонального повреждения при данном типе течения РС. В 6-летнем проспективном лонгитюдном исследовании с участием 93 пациентов с РС также наблюдалась атрофия ганглионарного комплекса сетчатки, которая показала свою диагностическую значимость в прогнозировании прогрессирования РС (Berek K. et al., 2022).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что межгрупповые различия толщины сетчатки у разных групп больных с РС отражают эволюцию и патофизиологию ретинальной дегенерации при РС: после гибели тел ганглиозных клеток (GCIPL) их аксоны, проходящие в перипапиллярной зоне, также подвергаются вторичной дегенерации. Патофизиологические механизмы данного процесса обусловлены нарушением аксоплазматического тока, транспорта питательных веществ и нейрофиламентов из тела клетки. При этом, в первую очередь страдают наиболее отдаленные от ганглиозных клеток нервные волокна – перипапиллярная зона, в которой сосредоточено наибольшее количество аксонов. Поэтому даже частичная потеря ганглиозных клеток приводит к заметному истончению pRNFL. Далее, по мере прогрессирования аксональной дегенерации, атрофии подвергается и макулярная часть нервных волокон. В макулярной области

волокна расположены более разреженно, чем в перипапиллярной зоне, поэтому истончение здесь становится заметным только при значительной потере ганглиозных клеток.

Большое значение для оценки тяжести нейродегенерации имеют клинико-ретинальные взаимосвязи. В нашей работе, у пациентов с PPC истончение внутренних слоёв сетчатки, а именно GCIPL и pRNFL, сопровождалось нарастанием показателей инвалидизации по шкале EDSS и когнитивных нарушений по данным MoCA и SDMT ($p < 0,05$), что позволяет рассматривать ОКТ как дополнительный инструмент мониторинга нейродегенерации. В группе ВППС также отмечена связь между толщиной сетчатки и когнитивными нарушениями, особенно по mRNFL ($p < 0,01$) и GCIPL ($p < 0,01$), а у больных с ПППС подобная корреляция была выявлена только с толщиной mRNFL ($p < 0,05$). Это снова свидетельствует в пользу выраженности дегенерации макулы с прогрессированием заболевания, а также позволяет рассматривать состояние когнитивного статуса по MoCA и SDMT в качестве клинических маркеров нейродегенерации, которую количественно можно оценить методом ОКТ сетчатки. В ряде зарубежных исследований также отмечены значительные корреляции между толщиной RNFL и GCIPL с результатами тестов SDMT и MoCA (Birkeldh U. et al., 2019; Torbus M. et al., 2022; El Ayoubi N.K. et al., 2021; Alba-Arbalat S. et al., 2024).

Однако, мы не нашли взаимосвязи между показателями EDSS и толщины сетчатки у пациентов с PPC. Высокий медианный EDSS в группе пациентов с PPC — вероятная причина отсутствия статистически значимой взаимосвязи между EDSS и толщиной сетчатки. При значениях EDSS $\geq 5,5$ –6,0 баллов шкала становится менее чувствительной к дальнейшим изменениям неврологического статуса. Большинство пациентов уже имеют выраженные нарушения ходьбы и других функций, и дальнейшее прогрессирование болезни не всегда отражается в увеличении баллов EDSS. В результате вариабельность EDSS в группе снижается, и корреляция с другими параметрами (например, толщиной сетчатки) ослабевает или исчезает. Наши конечные результаты полностью сопоставимы с литературными данными ((Meca-Lallana V. et al., 2021). Тем не менее, у пациентов

с PPC толщина височных квадрантов pRNFL отражала тяжесть нарушений мелкой моторики кисти по усредненным данным теста 9-HPT ($r=-0,431$; $p<0,05$). На основе этого, у пациентов с выраженной инвалидизацией для поиска моторных и ретинальных корреляций мы рекомендуем использовать не шкалу EDSS, а более показательные моторные тесты, например, 9-HPT. По этой же причине Alonso и соавт. рекомендуют комбинировать оценку по шкале EDSS с тестированием по 9-HPT и T25–FW (Alonso R. et al., 2025).

При динамической сегментации сетчатки с разницей в 1 год у пациентов с PPC с длительностью заболевания более 11 лет в нашей работе наблюдалось прогрессирующее истончение GCIPL, в то время как у больных с меньшей продолжительностью болезни значимых изменений не выявлено ($p<0,05$). Что касается динамического измерения толщины сетчатки у пациентов с PPC, то в данной группе мы нашли значимое истончение не только GCIPL, но и височных квадрантов pRNFL, в течение года наблюдения ($p<0,05$). Несомненно, это говорит о непрерывно развивающемся во времени нейродегенеративном процессе при РС и определяет продолжительность заболевания как важный предиктор прогрессирования в целом. Также, найденные особенности динамических ретинальных изменений свидетельствуют в пользу ускоренной атрофии сетчатки у пациентов с прогрессирующим типом РС.

По нашим данным у пациентов с PPC с нарастанием EDSS на 0,5 баллов в течение года наблюдалось истончение височных квадрантов pRNFL при повторном измерении ($p=0,042$). Результаты значительного числа исследований свидетельствуют о закономерной обратной зависимости толщины внутренних слоев сетчатки и показателя EDSS (Jakimovski D. et al., 2021; Testa V. et al., 2020; Cerdá-Fuertes N. et al., 2023). Также имеются данные, что толщина височных квадрантов pRNFL является более надежным предиктором прогрессирования неврологического дефицита в течение одного года (Birkeldh U. et al., 2023). Таким образом, наши результаты в значительной степени подтверждают факты, описанные в литературе.

В текущем исследовании мы не выявили разницу в толщине сетчатки у пациентов, принимающих и не принимающих ПИТРС ($p < 0,05$). Скорее всего, это связано небольшой долей пациентов, получающих терапию (52,02 %) и коротким периодом наблюдения, поскольку ряд авторов уже выявили снижение скорости ежегодной атрофии сетчатки у пациентов, находившихся на терапии ИФН β -1, глатирамера ацетатом, натализумабом и финголимодом (Button J. et al., 2017; Lambe J. et al., 2018; You Y. et al., 2021).

По результатам нашего исследования толщина сетчатки у больных КИС и РИС была существенно меньше, чем у здоровых людей ($p < 0,05$), и не отличалась от группы РРС ($p < 0,05$). Однако ретинальная атрофия при изолированных синдромах была неравномерной: у пациентов с РИС наблюдалось относительное преобладание снижения толщины сетчатки только в GCIPL ($p = 0,001$) и височных квадрантах pRNFL ($p = 0,03$); а в группе КИС мы преимущественно выявили атрофию GCIPL и pRNFL ($p < 0,05$), без существенной атрофии в височных квадрантах сетчатки ($p = 0,55$). В любом случае, это свидетельствует о ранней нейроаксональной дегенерации сетчатки при РС, которая выражена уже на стадиях КИС и РИС, что не противоречит литературным данным (Кабаева А.Р. и соавт., 2020; Petropoulos I.N. et al., 2023; Yılmaz Tuğ̃an B. et al., 2024).

Таким образом, ОКТ сетчатки может служить ценным неинвазивным биомаркером для оценки степени нейродегенерации при РС, а также для мониторинга эффективности терапии и прогнозирования когнитивных нарушений. Особое внимание следует уделять пациентам с ОН в анамнезе и длительным течением заболевания, у которых риск атрофии сетчатки максимален.

Мы провели изучение волюметрических параметров головного мозга по результатам постпроцессинговой обработки МР-данных в интернет-ресурсе «Volbrain», который позволяет выполнить церебральную сегментацию по 132 анатомическим зонам. Мы выявили, что у пациентов с РС наблюдалась глобальная церебральная атрофия, более выраженная при прогрессирующих формах. У пациентов с РРС, по сравнению с контрольной группой, наблюдалась потеря объемов белого вещества и больших полушарий головного мозга и увеличение

объема СМЖ, а у больных с ПРС диффузная нейродегенерация была более выраженной и это проявлялось уменьшением волнометрических показателей не только белого, но и общего объема серого вещества и мозжечка, что закономерно приводило к увеличению объема СМЖ ($p < 0,01$). Это соответствует имеющимся литературным данным и отражает глобальную атрофию головного мозга при РС (Chiang F. et al., 2019; Rekik A. et al., 2022; Mey G. et al., 2023).

При изучении объема глубинных структур головного мозга, у пациентов с РРС, выявлена атрофия таламуса, вентрального промежуточного мозга и гиппокампа ($p < 0,05$), а у больных с ПРС наблюдалась тотальная атрофия подкоркового СВ, которая проявлялась уменьшением объемов чечевицеобразного, хвостатого и прилежащего ядер, гиппокампа и таламуса ($p < 0,01$).

Одним из общепризнанных высокочувствительных радиологических маркеров прогрессирования РС является уменьшение объема таламуса (Труфанов А.Г. и соавт., 2021). В нашем исследовании атрофия таламуса сопровождалась нарастанием показателя шкалы EDSS у пациентов с РРС ($p = 0,021$) и когнитивных нарушений по данным SDMT и MoCA у больных с ПРС ($p < 0,01$). Таламус — это ключевой подкорковый центр, выполняющий роль «распределительного узла» для сенсорной, моторной и когнитивной информации. Поэтому атрофия таламуса приводит к нарушению интеграции сенсорных и моторных сигналов, что усугубляет координаторные, пирамидные и чувствительные нарушения, а также к замедлению когнитивных процессов, снижению концентрации и скорости обработки информации, рабочей памяти и исполнительных функций, что закономерно подтверждают результаты нашего исследования. В ходе исследования была установлена прямая связь между морфометрическими характеристиками зрительного бугра и толщиной GCIPL и pRNFL ($p < 0,05$). По мнению ряда авторов, атрофические изменения в таламусе и сетчатке глаза могут быть проявлением транссинаптической нейродегенерации, при которой поражение зрительной коры, зрительной лучистости и таламических ядер сопровождается истончением сетчатки, особенно pRNFL (Panneman E. et al., 2019; Chiang F. et al., 2019). Объем латеральных коленчатых тел анализировался совместно с вентральными

структурами промежуточного мозга. Большинство ганглиозных клеток сетчатки проецируются именно в латеральные коленчатые тела, где осуществляется первичная обработка зрительной информации (Román Rosón M. et al., 2019). Обнаруженная умеренная корреляция между толщиной GCIPL и объёмом вентрального промежуточного мозга свидетельствует о наличии функциональной связи между этими структурами и позволяет рассматривать изменения в сетчатке как возможный маркер дегенерации подкорковых отделов зрительного анализатора. Кроме того, атрофия латеральных коленчатых тел способна вызывать ретроградную дегенерацию ганглиозных клеток сетчатки, что подтверждает концепцию двунаправленной транссинаптической нейродегенерации при РС (Panneman E. et al., 2019; Papadopoulou A. et al., 2019; Huang S. et al., 2023). В рамках проведённого исследования было выявлено, что объём вентрального промежуточного мозга у пациентов с РРС и ПРС был статистически значимо ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,01$). Аналогичные атрофические изменения в вентральных отделах промежуточного мозга были отмечены и в работе французских исследователей (Couré P. et al., 2023).

Функциональные особенности пораженных подкорковых образований, в первую очередь, сказываются на клинике прогрессирования РС. Так, атрофия прилежащего ядра, которое отвечает за кодирование новых моторных программ и когнитивную обработку мотивации, сопровождалась нарастанием инвалидизации по шкале EDSS у пациентов с РРС ($p = 0,038$) и функционального дефицита по данным общего значения MSFC у больных с ВПРС ($p = 0,005$). Также значение объема прилежащего ядра показало прямую корреляцию с показателями SDMT ($p = 0,016$) и MoCA ($p = 0,021$). Считается, что избирательная атрофия данной структуры напрямую связана с иммунным воспалением в ЦНС. Menard и соавт. в экспериментальном исследовании *in vivo* выявили, что поражение прилежащего ядра связано с нарушением целостности гемато-энцефалического барьера и повышенной локальной экспрессией воспалительного цитокина ИЛ-6 в ЦНС (Menard C. et al., 2017). Это объясняет развитие хронического нейровоспаления и прогрессирующей дегенерации прилежащих ядер при РС.

Объем структур стриопаллидарной системы показал сильную прямую корреляцию с показателями когнитивных тестов и моторных нарушения у пациентов с ВПРС. В частности, атрофия бледного шара и скорлупы сопровождалась снижением показателей SDMT и MoCA и увеличением времени на выполнение теста 9-HPT у больных с ВПРС ($p < 0,05$). Известно, что через функциональные связи с корой и таламусом базальные ганглии влияют на исполнительные функции (инициацию, торможение, переключение между задачами) и обеспечивают автоматизацию навыков, переход от сознательного контроля к автоматическому выполнению движений. В исследовании, проведенном в Японии в 2021 г, также доказана роль атрофии базальных ганглиев в патогенезе когнитивных нарушений при РС. В частности, уменьшение объема скорлупы сопровождалось снижением скорости когнитивной обработки по данным SDMT (Akaishi T. et al., 2024). Shelley N. и соавторы в своем исследовании выявили относительную атрофию ограда при РС, объемные показатели которой коррелировали с увеличением времени на выполнение теста 9-HPT (Shelley N. et al., 2025).

Волюметрические показатели прилежащих ядер, паллидума, вентрального промежуточного мозга отражали толщину сетчатки в целом, но относительно более выраженная взаимосвязь обнаружена с показателями толщины GCIP. Это дает основание расценивать дегенерацию ганглиозных клеток в качестве раннего маркера региональной атрофии подкоркового серого вещества. Подобные результаты получены и в некоторых зарубежных исследованиях (Meijboom R. et al., 2023).

Также, в нашей работе выявлена более выраженная потеря субкортикального серого вещества у пациентов с ВПРС по сравнению с ППРС, тогда как кортикальная атрофия у них развивалась равномерно. Так, объемы таламуса, чечевицеобразного и хвостатого ядер, вентрального промежуточного мозга были меньше у пациентов с ВПРС ($p < 0,01$). Это, возможно, объясняется разными механизмами нейродегенерации при ВПРС и ППРС. При вторичном прогрессировании РС церебральная атрофия развивается вследствие

транссинаптической нейродегенерации, при которой страдают не анатомически, а функционально связанные между собой структуры головного мозга, и деафферентации. Последняя приводит к грубой атрофии таламуса и базальных ядер, что отражается в сильной обратной корреляции между значениями объема таламуса и перивентрикулярных очагов поражения ($r=-0,892$; $p=0,0001$) у пациентов с ВПРС.

Прогрессирующая кортикальная атрофия при ВПРС и ППРС объясняется хроническим иммунным воспалением вследствие образования лептоменингеальных лимфоидных фолликулов и субпиаальных очагов, состоящих из конгломератов В-лимфоцитов. При ППРС изначально развивается диффузная потеря серого и белого вещества и региональное уменьшение объема кортикального серого вещества при относительной интактности подкоркового серого вещества, что вероятно связано меньшим объемом супратенториальных очагов поражения и менее выраженным нарушением проводниковой афферентации. Таким образом, атрофия подкоркового серого вещества и кортикальная дегенерация, являются стратегическими морфометрическими критериями вторичного прогрессирования РС.

В группе РС толщина коры не отличалась от таковой в здоровой группе ($p>0,05$). У пациентов с ПРС, по сравнению с РС, атрофия коры развивалась не случайным образом и имела региональный характер с преимущественным вовлечением структур лимбической нервной системы, височной и теменно-затылочной коры: передняя поясная и прямая извилины, верхняя теменная доля, средняя височная извилина, лимбическая кора, верхняя и средняя затылочные извилины, теменная доля, затылочная доля ($p<0,001$).

Уменьшение волюметрических показателей передней поясной и прямой извилин сопровождалось снижением когнитивных функций по данным тестов SDMT и MoCA ($p<0,01$). Известно, что передняя поясная извилина принимает непосредственное участие в когнитивных процессах, формировании поведенческих реакций и закреплении новых воспоминаний. Прямая извилина также относится к лимбической нервной системе и отвечает за непрерывную

модуляцию когнитивных, эмоциональных и поведенческих реакций. Показатель объема лимбической коры также коррелировал со значениями SDMT и MoCA ($p < 0,01$). Под лимбической корой подразумевалась совокупность церебральных структур, расположенных на обеих сторонах таламуса, непосредственно под конечным мозгом. Данная анатомическая совокупность участвует в формировании сложных форм поведения и памяти. В литературных источниках неоднократно сообщалось и роли атрофии структур лимбической нервной системы при ПРС. Так, по данным исследования, проведенного в Италии, с включением 69 пациентов с РС также выявлена связь между когнитивными нарушениями и атрофией лимбической коры (Ziccardi S. et al., 2022), в другом подобном исследовании определена роль атрофии передней поясной извилины в развитии двигательных и когнитивных нарушений и инвалидизации в целом (Couré P. et al., 2023).

Средняя височная извилина участвует в обработке и понимании вновь поступающей афферентной слуховой информации, что отражается прямой корреляцией морфометрических показателей данной извилины со значением MoCA ($p = 0,03$), вероятно связанной с нарушением отсроченного воспроизведения слуховой информации, и отсутствием подобной связи с письменным тестом SDMT ($p = 0,172$). Оперкулярная часть левой нижней лобной извилины, объемные значения которой коррелировали с показателями тестов MoCA и SDMT ($p < 0,01$), участвует в работе системы когнитивного контроля, которая блокирует автоматические («моторные») реакции. Это говорит о мультимодальных когнитивных нарушениях при РС, в основе которых лежит специфика региональной атрофии головного мозга.

Атрофия гиппокампа выявлена как при РРС, так и у больных с ПРС ($p < 0,05$). Широко известна роль гиппокампа в когнитивной обработке информации и формировании долговременной и ассоциативной памяти.

Также волнометрические показатели передней поясной, оперкулярной части левой нижней лобной извилин и гиппокампа коррелировали с значениями толщины GCIPL ($p < 0,05$). Это дополнительно дает право позиционировать ОКТ сетчатки как потенциальный эффективный инструмент для оценки

нейродегенерации в целом и объясняет выявленные клинико-ретиальные корреляции: с истончением «внутренней» сетчатки нарастают когнитивные и двигательные нарушения, в основе которых лежит транссинаптическая нейродегенерация. На сегодняшний день крайне мало литературных данных о соотношении значений ОКТ сетчатки и морфометрических показателей головного. Тем не менее, в доступных источниках описаны подобные взаимосвязи ретиальных изменений и объемных показателей структур мезолимбической системы, подкорковых ядер и затылочно-теменной коры головного мозга, участвующих в зрительно-пространственной производительности, которые выявлены и в нашем исследовании (Mutlu U. et al., 2019; Pietroboni A. et al., 2019; Krämer J. et al., 2024).

У пациентов с КИС и РИС также наблюдалась глобальная церебральная атрофия, которая проявлялась потерей общего объема серого и белого вещества, белого вещества больших полушарий конечного мозга и мозжечка, а также ствола головного мозга ($p < 0,05$). Региональная нейродегенерация была выражена в структурах вентрального промежуточного мозга у пациентов с РИС ($p = 0,017$) и бледного шара у больных с КИС ($p = 0,016$). Относительная атрофия миндалевидного тела наблюдалась в обеих группах ($p < 0,05$). При изучении толщины коры у пациентов с КИС наблюдалась относительная атрофия полюсов лобных, височных и затылочных долей по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) и меньший объем юстакортикальных очагов поражения – по сравнению с РИС ($p = 0,05$). В свою очередь, в группе РИС мы выявили меньшие волюметрические показатели гиппокампа, чем у представителей контрольной группы ($p < 0,01$). Найденные изменения при КИС и РИС свидетельствуют в пользу ранней нейродегенерации, которая начинается еще до появления критериальных клинических и/или нейровизуализационных данных, характерных для РС. Также, анатомические паттерны атрофии ГМ в точности соответствуют таковым, как при РС. Глобальную церебральную атрофию при КИС также выявили R. M. Mattiesing и соавт. в своем исследовании (Mattiesing R.M. et al., 2022).

На основе наших данных мы создали прогностическую шкалу для диагностики прогрессирования РС. Проанализировав все клинические, нейропсихологические данные, а также воллюметрические показатели головного мозга и значения толщины сетчатки, мы выявили клинико-инструментальные пороговые показатели, при которых вероятность прогрессирования РС была максимальной, однако, чувствительность и специфичность данных значительно варьировала, и в качестве достоверных предикторов прогрессирования заболевания использовались следующие входные критерии: продолжительность заболевания, значения шкалы усталости FSS и скорости ходьбы по тесту T25-FW, толщина mRNFL и височных квадрантов pRNFL. Смоделированная нами комплексная прогностическая шкала обладает высокой чувствительностью и специфичностью и позволяет верифицировать прогрессирование РС с расчетной вероятностью 98 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РС — одно из наиболее распространённых хронических аутоиммунных заболеваний ЦНС, приводящее к инвалидизации преимущественно молодых людей трудоспособного возраста (Бисага Г.Н. и соавт., 2000). В последние годы отмечается рост заболеваемости РС, а также увеличение доли прогрессирующих форм, что определяет высокую медицинскую и социальную значимость проблемы (Charabati M. et al., 2025). Особую актуальность приобретает поиск ранних и точных предикторов перехода заболевания в прогрессирующую фазу, поскольку именно на этом этапе формируются необратимые неврологические и когнитивные нарушения, существенно снижающие качество жизни пациентов (Korbmacher M. et al., 2025). Современные подходы к терапии РС требуют индивидуализации и своевременной коррекции, что невозможно без объективной оценки риска прогрессирования (Prosperini L. et al., 2025). Наше исследование посвящено комплексному изучению клинических и инструментальных (ОКТ сетчатки, МРТ-морфометрия головного мозга) маркеров прогрессирования РС.

Полученные данные убедительно демонстрируют, что пациенты с прогрессирующим течением РС отличаются по ряду ключевых клинических и функциональных параметров от пациентов с ремиттирующим течением. Значимо 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) свидетельствуют о более тяжёлом и генерализованном поражении ЦНС при прогрессирующем течении. Эти различия не только статистически значимы, но и характеризуются большой величиной эффекта, что подтверждает их клиническую релевантность. В работе показано, что ключевыми клиническими предикторами прогрессирования РС являются выраженность усталости по шкале FSS и замедление скорости ходьбы по тесту T25-FW. Эти клинические параметры обладали высокой чувствительностью и специфичностью (свыше 70%) и позволяют прогнозировать прогрессирование РС при комплексном применении с

инструментальными данными. Шкала EDSS, несмотря на высокую валидность, не вошла в перечень достоверных предикторов из-за ограниченной чувствительности к тонким изменениям неврологического статуса при выраженной инвалидизации.

Анализ объёмных показателей головного мозга выявил у пациентов с РС признаки диффузной церебральной атрофии: увеличение объёма ликвора, уменьшение общего объёма мозга, белого и серого вещества. Наряду с диффузным поражением мозга развивается также и ранняя региональная нейродегенерация, которая, преимущественно, затрагивает подкорковое серое вещество: таламус, бледный шар, хвостатое ядро, прилежащее ядро, гиппокамп. Особенно показательна атрофия таламуса и базальных ганглиев, которые играют ключевую роль в интеграции сенсорных, моторных и когнитивных функций. Кортикальная атрофия, выраженная при прогрессирующем течении РС, также имеет региональный характер. Значительной атрофии подвергаются передняя поясная и прямая извилины, верхняя теменная доля, средняя височная извилина, лимбическая кора, верхняя и средняя затылочные извилины, кора теменной и затылочной долей. Снижение объёмов подкорковых структур и коры, особенно в лимбической системе и теменных долях, коррелирует с нарастанием когнитивного дефицита и инвалидизации при РС. У пациентов с КИС и РИС также наблюдается глобальная церебральная атрофия, что свидетельствует о начале нейродегенеративных процессов до клинической манифестации РС. Таким образом, результаты нашего исследования подчеркивают значимость волуметрических изменений в головном мозге как маркеров прогрессирования РС. Выявленные корреляции между атрофией подкорковых и кортикальных структур и клиническим ухудшением открывают новые перспективы для диагностики и мониторинга прогрессирования заболевания. Важно отметить, что дальнейшее изучение этих процессов может привести к разработке новых терапевтических стратегий, направленных на замедление нейродегенерации и улучшение качества жизни пациентов с РС.

Результаты ОКТ сетчатки подтверждают системный характер нейродегенеративного процесса при РС. У пациентов с ПРС отмечается

достоверное истончение mRNFL, GCIPL и pRNFL, особенно в височных квадрантах. Эти изменения отражают аксональную потерю и повреждение ганглиозных клеток сетчатки, что рассматривается как маркер нейродегенерации в целом. У пациентов с КИС и РИС также наблюдается атрофия GCIPL и pRNFL и это свидетельствует в пользу ранней нейродегенерации, которая наблюдается еще до дебюта «критериального» РС. Атрофия височных квадрантов pRNFL и GCIPL сопровождается нарастанием тяжести моторных и когнитивных нарушений, а динамика истончения этих слоёв отражает ускоренную нейродегенерацию у пациентов с РРС с продолжительностью болезни более 11 лет, а также у больных с ПРС. Выявленные корреляции между толщиной сетчатки и объёмами подкорковых структур головного мозга (таламус, вентральный промежуточный мозг) подчёркивают взаимосвязь процессов дегенерации структур, участвующих в зрительной производительности. Эти данные согласуются с современными представлениями о транссинаптической нейродегенерации как основном механизме прогрессирования РС. Таким образом, на сегодняшний день ОКТ сетчатки проходит своё становление в качестве важного метода выявления и прогнозирования прогрессии заболевания. Значимым предиктором ухудшения течения заболевания и нарастания неврологического дефицита являются низкие значения толщины GCIPL, mRNFL и pRNFL у пациентов со всеми фенотипами РС. Другими параметрами сетчатки, изменение которых может иметь прогностическую ценность в отношении клинической картины заболевания в динамике, является уменьшение общей толщины сетчатки и MV.

При разработке прогностической модели РС наиболее значимыми оказались функциональные и субъективные показатели: время прохождения теста T25-FW ($\geq 4,83$ сек), уровень утомляемости по шкале FSS ($\geq 4,26$ балла), а также продолжительность заболевания ($\geq 10,75$ лет). В модель также вошли структурные маркеры аксональной дегенерации — толщина височных квадрантов pRNFL и общая толщина mRNFL. Несмотря на пограничную статистическую значимость последних, их включение повышает прогностическую точность модели. Разработанная балльная шкала прогноза, основанная на коэффициентах регрессии,

демонстрирует высокую точность (97,8%) и позволяет с высокой вероятностью (>90% при сумме баллов ≥ 12) предсказывать прогрессирующий тип течения РС. Это открывает перспективы для индивидуализированного прогнозирования и раннего выявления пациентов с высоким риском прогрессирования РС. Внедрение предложенной прогностической модели в клиническую практику может способствовать оптимизации терапевтических стратегий, своевременному назначению ПИТРС и более эффективному мониторингу состояния пациентов с РС.

Настоящее исследование посвящено актуальной проблеме современной неврологии — поиску ранних и точных предикторов прогрессирования РС. Объективная оценка риска перехода в прогрессирующую фазу является ключевым фактором для оптимизации лечения и сохранения качества жизни пациентов. В этом контексте комплексное изучение клинических данных в сочетании с передовыми инструментальными методами, такими как ОКТ сетчатки и МР-морфометрия головного мозга, представляет собой наиболее перспективное направление ранней диагностики прогрессирования РС. Таким образом, наша работа закладывает основу для создания концепции перехода от реактивного к проактивному менеджменту РС, где лечение будет назначаться путем индивидуального прогноза, а не по факту уже развившегося клинического ухудшения. Также, проведенное исследование имеет фундаментальный характер для будущих исследований по изучению и мониторингу нейродегенерации при РС на всех стадиях заболевания, включая КИС и РИС.

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 ($AUC_{\pm SE}=0,978\pm0,018$), 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. Необходимо всем пациентам с РС проводить комплексную оценку неврологического статуса, показателей усталости по тесту FSS, скорости ходьбы по T25-FW и толщины макулярного и перипапиллярного слоя нервных волокон 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 к лечению и снижающие потенциальные риски ошибок врачей при назначении ПИТРС.

Дальнейшие исследования могут быть направлены на валидацию прогностической модели (проведение проспективных исследований на независимых когортах пациентов для подтверждения чувствительности и специфичности разработанной нами прогностической шкалы) и интеграцию новых биомаркеров в созданную модель (например, легких цепей нейрофиламентов, цитокинов), что может повысить ее точность и позволить выявлять прогрессирование РС на еще более ранних стадиях.

Выявленные корреляции между атрофией сетчатки (GCIPL, pRNFL), 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.

Отсутствие значимой разницы в толщине сетчатки у пациентов на терапии ПИТРС за короткий период наблюдения указывает на необходимость проведения долгосрочных лонгитюдных исследований с целью оценки влияния различных классов препаратов (особенно ПИТРС 2-й линии) на скорость нейродегенерации, измеряемую по динамике атрофии мозга и сетчатки, а ОКТ сетчатки может стать стандартизированным инструментом для мониторинга нейродегенерации в клинической практике.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антиген

АТ – антитело

ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

ГА – глатирамера ацетат

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

EQ-5D – Европейский опросник качества жизни

ИЛ-10 – интерлейкин-10

ИЛ-12 – интерлейкин-12

ИЛ-13 – интерлейкин-13

ИЛ-17 – интерлейкин-17

ИЛ-1 β – интерлейкин-1 бета

ИЛ-4 – интерлейкин-4

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИФН- β – интерферон бета

ИФН- γ – интерферон-гамма

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

ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЦНС – центральная нервная система

9-HPT (9-Hole Peg Test) – 9-колышковый тест

ALCAM (Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule) – молекула клеточной адгезии активированных лейкоцитов

AS (Ambulation Score) – шкала амбулаторности

BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis) – краткая международная когнитивная оценка при РС

BLCS (Bladder Control Scale) - шкала контроля мочевого пузыря

BVMTR (Brief Visuospatial Memory Test-Revised) – тест зрительно-пространственной памяти

BWCS (Bowel Control Scale) – шкала контроля кишечника

CAM (Cell Adhesion Molecule) – молекула клеточной адгезии

CDP (Confirmed Disability Progression) – подтвержденное прогрессирование инвалидизации

DKEFS (Delis-Kaplan Executive Function System) – система исполнительных функций Делиса-Каплана

EDSS (Expanded Disability Status Scale) – расширенная шкала оценки степени инвалидизации в модификации Дж. Куртцке

ELM (External Limiting Membrane) – наружная пограничная мембрана

EZ (Ellipsoid Zone) – эллипсоидная зоны сетчатки

FSS (Fatigue Severity Scale) – шкала оценки тяжести усталости

GCIPL (Ganglion Cell + Inner Plexiform Layer) – слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – госпитальная шкала оценки тревожности и депрессии

HLA (Human Leukocyte Antigens) – главный комплекс гистосовместимости

HLA-DRB1 — ген главного комплекса гистосовместимости II класса, кодирующий полиморфную β -субъединицу гетеродимера.

ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule) – молекула внутриклеточной адгезии

IVIS (Impact of Visual Impairment Scale) – шкала влияния нарушений зрения МНН (Mental Health Inventory) – опросник психического здоровья

MCAM (Melanoma Cell Adhesion Molecule) – молекула клеточной адгезии меланомы

MoCA (Montreal Cognitive Assessment) – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

mPNFL (Macular Retinal Nerve Fiber Layer) – макулярный слой нервных волокон

MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) – функциональная шкала РС

MV (Macular Volume) – макулярный объем

NO (Nitrogen Monoxide) – монооксид азота

PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) – слуховой тест на сложение в заданном темпе

PIRA (Progression Independent of Relapse Activity) – прогрессирование, независимое от активности рецидива

pRNFL (Peripapillar Retinal Nerve Fiber Layer) – перипапиллярный слой нервных волокон

RAW (Relapse-Associated Worsening) – ухудшением, связанным с рецидивом

RNFL (Retinal Nerve Fiber Layer) – слой нервных волокон

SDMT (Symbol Digit Modalities Test) – тест символьно-цифрового кодирования

SPART (Spatial Recall Test 10/36) – тест пространственного воспроизведения

SRT (Selective Reminding Test) – тест выборочного напоминания

T25-FW (Timed 25-Foot Walk) – 25-футовый тест на определение скорости ходьбы

TGFb-1 (Transforming Growth Factor beta 1) – трансформирующий ростовой фактор бета 1

Th (T-helper) – Т-хелпер

Treg (Regulatory T-cells) – регуляторная Т-клетка

VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) – молекула клеточной адгезии сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атрофия головного и спинного мозга у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: 3-летнее динамическое исследование / И. А. Кротенкова, В. В. Брюхов, М. Н. Захарова [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. — 2017. - № 1. – С. 35-39.
2. Бисага, Г. Н. Диагностика и дифференциальная диагностика демиелинизирующей оптической невропатии при рассеянном склерозе / Г. Н. Бисага, А. В. Коваленко, И. Ю. Коваленко // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2012. — Т. 112, № 9-2. — С. 10–22.
3. Возможности магнитно-резонансной морфометрии и лабораторных биомаркеров в изучении прогрессирования рассеянного склероза / В. А. Малько, Е.А. Садовничук, А.С. Лепехина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2024. – Т. 124, № 7-2. – С. 66-71.
4. Воксельная морфометрия в оценке состояния головного мозга у пациенток после лечения рака молочной железы (Часть 1) / А.Э. Николаева, М.Л. Поспелова, В.В. Красникова [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. — 2024. – Т. 4, № 6. – С. 504-516.
5. Выявление особенностей патогенеза различных фенотипов рассеянного склероза на основе изучения морфологической и функциональной организации подкорковых структур / А. Г. Труфанов, А. Ю. Полушин, Е. А. Горбунова [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. — 2023. – Т. 3, № 1. – С. 27-42.
6. Гусев, Е. И. Неврология: национальное руководство: в 2 т. / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 880 с.
7. Елисеева, Д. Д. Механизмы нейродегенерации при рассеянном склерозе / Д. Д. Елисеева, М. Н. Захарова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2022. – Т. 122, № 7-2. – С. 5-13.

8. Значение дегенерации ядер таламуса при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе: результаты нейропсихологического и морфометрического исследования / А. Г. Труфанов, Г. Н. Бисага, Д. И. Скулябин [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2020. — Т. 14, № 3. — С. 21–30.
9. Изменение объема хориоидальных сплетений при дебюте демиелинизирующего заболевания / Д.В. Капканец, А.Н. Бойко, М.Б. Долгушин [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. — 2025. — Т. 125, № 7-2. — С. 94-99
10. Клинико-иммунологические особенности течения педиатрического рассеянного склероза / В. М. Лебедев, И. В. Кудрявцев, Н. А. Тотолян [и др.] // *Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова*. — 2025. — Т. 32, № 1. — С. 59–68.
11. Клинические маркеры неблагоприятного течения рассеянного склероза / М. С. Матросова, Г.Н. Бельская, В.В. Брюхов [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2023. — Т. 17, № 3. — С. 41–48.
12. Количественная оценка магнитной восприимчивости (QSM) в подкорковых структурах головного мозга как маркер нейродегенерации при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе / М. С. Матросова, В. В. Брюхов, Е. В. Попова [и др.] // *Медицинская визуализация*. — 2023. — Т. 27, № 2. — С. 12-22.
13. Курушина, О. В. Распространенность когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом / О. В. Курушина, Р. С. Рохас // *Клинический разбор в общей медицине*. — 2024. — Т. 5, № 8. — С. 102-104.
14. Левин, О.С. Когнитивные нарушения у пациентов с рассеянным склерозом / О.С., Левин, М.Н., Захарова, А.В., Шемякина // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. — 2025. — Т. 125, № 4-2. — С. 67-73.
15. Лихачев, С. А. Прогрессирующий рассеянный склероз: подходы к диагностике и лечению / С. А. Лихачев, А. Г. Буняк // *Медицинские новости*. — 2021. — № 1 (316). — С. 28-33.

16. Мирзоев, А. Х. Морфометрические маркеры атрофии подкорковых структур головного мозга при рассеянном склерозе / А. Х. Мирзоев // Медицинские новости. — 2020. — №8. — С. 82–84.
17. Митохондриальный геном и риск рассеянного склероза / А. Н. Бойко, М. С. Козин, Г. Ж. Осьмак [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2019. — № 3. — С. 43-46.
18. Морфометрия головного мозга развернутых стадий болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизма / Э.В. Исхакова, А. Г. Труфанов, А. Ю. Ефимцев [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. — 2020. — Т. 11, № 4. — С. 16-22.
19. Омарова, М. А. Возможность использования ассоциированных с рассеянным склерозом вариантов митохондриального генома для предсказания развития рассеянного склероза / М. А. Омарова, А. Н. Бойко // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2021. — Т. 121, № 7-2. — С. 62–64.
20. Особенности динамики эпидемиологических показателей рассеянного склероза среди взрослого населения Республики Татарстан в 2010–2021 годах / Г. М. Шарафутдинова, Ф. А. Хабиров, А. Р. Абашев [и др.] // Общественное здоровье и здравоохранение. — 2024. — № 3 (82). — С. 9-14.
21. Применение магнитно-резонансной морфометрии у пациентов с рассеянным склерозом в изучении прогрессирования заболевания / И.А., Турчинская, И.И., Илюшкина [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье». — 2025. — Т. 15, № 4. — С. 243-254.
22. Радиологически изолированный синдром как ранний рассеянный склероз: эволюция диагностических критериев и тактики ведения / Д. С. Коробко, И. Е. Архипов, А. И. Прокаева [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. — 2026. — Т. 46, № 1. — С. 82-91.
23. Радиологически изолированный синдром: прогноз и предикторы трансформации в рассеянный склероз / А. Р. Кабаева, А. Н. Бойко, О. Г. Кулакова, О. О. Фаворова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2020. — Т. 120, № 7-2. — С. 7–12.

24. Рассеянный склероз: современные диагностические маркеры и прогностические факторы прогрессирования / А. И. Прокаева, И. Е. Архипов, Е. Е. Дорчинец [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. — 2024. — Т. 44, № 1. — С. 39–51.
25. Рекомендации по переключению пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом с других препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на кладрибин в таблетках / Н. А. Тотолян, В. М. Алифирова, К. З. Бахтиярова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2020. — Т. 12, № 5. — С. 138–145.
26. Связь интратекальной продукции свободных лёгких цепей иммуноглобулинов с прогрессированием рассеянного склероза / Г. С. Макшаков, В. Д. Назаров, Н. А. Тотолян [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2017. — Т. 117, № 10-2. — С. 4–10.
27. Современные представления о значении генетических факторов в развитии рассеянного склероза / А. А. Хамидулла, Г.Б. Кабдрахманова, А.П. Утепкалиева, М.Б. Алиева // West Kazakhstan Medical Journal. — 2018. — Т. 57, № 1. — С. 37-42.
28. Ширалиева, Р.К. Клинико-нейровизуализационные корреляции при рассеянном склерозе / Р.К., Ширалиева, А.Х., Мирзоев // Международный неврологический журнал. — 2020. — Т. 16, № 7. — С. 78-82.
29. A multimodal approach to assess the validity of atrophied T2-lesion volume as an MRI marker of disease progression in multiple sclerosis / E. Tavazzi, N. Bergsland, J. Kuhle [et al.] // Journal of Neurology. — 2020. — Vol. 267, N 3. — P. 802-811.
30. Absinta, M. Mechanisms underlying progression in multiple sclerosis / M. Absinta, H. Lassmann, B. D. Trapp // Current Opinion in Neurology. — 2020. — Vol. 33, N 3. — P. 277–285.
31. Abuaf, A. F. Analysis of the extent of limbic system changes in multiple sclerosis using FreeSurfer and voxel-based morphometry approaches / A. F. Abuaf, S.R. Bunting, S. Klein [et al.] // PLoS One. — 2022. — Vol. 17, N 9. — P. e0274778.

32. Adibi, A. Effect of Different Treatments on Retinal Thickness Changes in Patients With Multiple Sclerosis: A Review / A. Adibi, I. Adibi, M. Javidan // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. — 2025. — Vol. 31, N 1. — P. e70225.
33. Afzali, A. M. The role of the adaptive immune system in the initiation and persistence of multiple sclerosis / A. M. Afzali, T. Korn // *Seminars in Immunology*. — 2025. — P. 101947.
34. Akaishi, T. Basal Ganglia Atrophy and Impaired Cognitive Processing Speed in Multiple Sclerosis / T. Akaishi, J. Fujimori, I. Nakashima // *Cureus*. — 2024.
35. Alonso, R. Determination of disability progression in moderately and highly disabled ambulatory patients with relapsing-remitting multiple sclerosis using the EDSS-Plus: A prospective study in Argentina / R. Alonso // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. — 2025.
36. Amin, M. Thalamic Injury and Cognition in Multiple Sclerosis / M. Amin, D. Ontaneda // *Frontiers in Neurology*. — 2021.
37. Antigen specificity of clonally-enriched CD8+ T cells in multiple sclerosis / K. Mittl, K. Mittl, R. Dandekar [et al.] // *Nat Immunol*. — 2026. — Vol. 27, N 3. — P. 490-502.
38. Association of Brain Age With Physical Disability and Cognitive Impairment in People With Multiple Sclerosis of the Same Age / L. Bos, A. M. Wink, J. H. Cole [et al.] // *Neurology*. — 2026. — Vol. 106, № 2. — P. e214527.
39. Association of Continuous Assessment of Step Count by Remote Monitoring With Disability Progression Among Adults With Multiple Sclerosis / V. J. Block, R. Bove, C. Zhao [et al.] // *JAMA Network Open*. — 2019. — Vol. 2, N 3. — P. e190570.
40. Association of Retinal Ganglion Cell Layer Thickness With Future Disease Activity in Patients With Clinically Isolated Syndrome / H. G. Zimmermann, B. Knier, T. Oberwahrenbrock [et al.] // *JAMA Neurology*. — 2018. — Vol. 75, N 9. — P. 1071-1079
41. Association of Spectral-Domain OCT With Long-term Disability Worsening in Multiple Sclerosis / J. Lambe, K. C. Fitzgerald, O.C. Murphy [et al.] // *Neurology*. — 2021. — Vol. 96, N 16. — P. 2058-2069.

42. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target / R. Liu, S. Du, L. Zhao [et al.] // *Frontiers in Immunology*. — 2022
43. Barc, E. D. Three Dimensional Brain Parameters of Multiple Sclerosis (MS) Patients / E. D. Barc, F. Yucel, C. Kutlu // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. — 2023.
44. Becker J. Epidemiology and characteristics of multiple sclerosis in Latin America / J. Becker, M.S. Pitombeira, J.I. Rojas // *Nature Reviews Neurology* – 2026 – Vol. 22(1). – P. 22-36.
45. Bhargava, P. Contribution of B cells to cortical damage in multiple sclerosis / P. Bhargava, H.-P. Hartung, P. A. Calabresi // *Brain*. — 2022.
46. Blood biomarkers for predicting disability worsening in progressive multiple sclerosis: a multinational, individual participant-level analysis / A. Abdelhak, F. Bachhuber, K. Ning [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. — 2025. — Vol. 96, № 11. — P. 1046–1052.
47. Brain atrophy patterns in multiple sclerosis patients treated with natalizumab and its clinical correlates / A. Rekik, M. Aissi, I. Rekik [et al.] // *Brain and Behavior*. — 2022. – Vol. 12, N 5. – P. e2573.
48. Britze, J. Optical coherence tomography in multiple sclerosis / J. Britze, J. L. Frederiksen // *Eye (London)*. — 2018.
49. Causal Relationship Between Gut Microbiota and Autoimmune Diseases: A Two-Sample Mendelian Randomization Study / Q. Xu, J.J. Ni, B.X. Han [et al.] // *Frontiers in Immunology*. — 2022. – Vol. 12. – P. 746998.
50. Cerebral iron accumulation in multiple sclerosis: Pathophysiology and therapeutic implications / G. Bjørklund, D.R. Wallace, T. Hangan [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. — 2025. – Vol. 24, N 4. – P. 103741.
51. Choroid plexus enlargement correlates with demyelinating lesions and thalamic atrophy in radiologically isolated syndrome / S. Suthiphosuwat, T. R. Lim, Z. Hu [et al.] // *Multiple Sclerosis*. — 2025. – Vol. 31, N 11. – P. 1314-1325.

52. Claustrium Volume Is Reduced in Multiple Sclerosis and Predicts Disability / N. Shelley, B. Judge, D.A. Yablonskiy [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. — 2025. — Vol. 12, N 6. — P. 1100-1108.
53. Clinical effects associated with five-year retinal nerve fiber layer thinning in multiple sclerosis / D. Jakimovski, R. Zivadinov, C.B. Vaughn [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. — 2021.
54. Clinically isolated syndrome: Diagnosis and risk of developing clinically definite multiple sclerosis / J. López-Gómez, B. Sacristán Enciso, M. A. Caro Miró, M. R. Querol Pascual // *Neurologia (English Edition)*. — 2023. — Vol. 38, N 9. — P. 663-670.
55. Cognitive rehabilitation and aerobic exercise for cognitive impairment in people with progressive multiple sclerosis (CogEx): a randomised, blinded, sham-controlled trial / A. Feinstein, M.P. Amato, G. Brichetto [et al.] // *The Lancet Neurology*. — 2023. — Vol. 22, N 10. — P. 912-924.
56. Collorone, S Advanced central nervous system imaging biomarkers in radiologically isolated syndrome: a mini review / S. Collorone, M.A. Foster, A.T. Toosy // *Frontiers in Neurology*. — 2023. — Vol. 14. — P. 1172807.
57. Compston, A. Multiple sclerosis / A. Compston, A. Coles // *The Lancet*. — 2008. — Vol. 372, N 9648. — P. 1502-1517.
58. Corneal axonal loss as an imaging biomarker of neurodegeneration in multiple sclerosis: a longitudinal study / I. N. Pyotopoulos, F. Al-Shibani, G. Bitirgen [et al.] // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. — 2023.
59. Correlation between patient-reported manual ability and three objective measures of upper limb function in people with multiple sclerosis / C. Solaro, R. Di Giovanni, E. Grange [et al.] // *European Journal of Neurology*. — 2023. — Vol. 30, № 1. — P. 172–178.
60. Cortical change in Alzheimer's disease detected using a brain image analysis system / P.M. Thompson, M.S. Mega, R.P. Woods [et al.] // *NeuroImage*. — 2000. — Vol. 11, N 1. — P. 1-16.

61. Cortical involvement determines impairment 30 years after a clinically isolated syndrome / L. Haider, F. Prados, K. Chung [et al.] // *Brain*. — 2021. — Vol. 144, N 5. — P. 1384–1395.
62. Cortical Thickness and Serum NfL Explain Cognitive Dysfunction in Newly Diagnosed Patients With Multiple Sclerosis / Á.J. Cruz-Gomez, L. Forero, E. Lozano-Soto [et al.] // *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. — 2021. — Vol. 8, N 6. — P. e1074.
63. Cost-Consequence Analysis of Natalizumab Compared with Other High-Efficacy Treatments in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis / L. Prosperini, V.B. Brescia Morra, C. Fornari [et al.] // *Pharmacoeconomics*. — 2025. — Vol. 43, № 12. — P. 1463–1477.
64. Coupé, P. Lifespan neurodegeneration of the human brain in multiple sclerosis / P. Coupé, V. Planche, B. Mansencal [et al.] // *Human Brain Mapping*. — 2023.
65. Damage of the lateral geniculate nucleus in MS: Assessing the missing node of the visual pathway / A. Papadopoulou, L. Gaetano, A. Pfister [et al.] // *Neurology*. — 2019. — Vol. 92, N 19. — P. 2240-2249.
66. Deciphering Multiple Sclerosis Progression / V. Meca-Lallana, L. Berenguer-Ruiz, J. Carreres-Polo [et al.] // *Frontiers in Neurology*. — 2021. — Vol. 12. — P. 608491.
67. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis / A. Eshaghi, F. Prados, W.J. Brownlee [et al.] // *Annals of Neurology*. — 2018. — Vol. 83, № 2. — P. 210–222.
68. Deep grey matter injury in multiple sclerosis: A NAIMS consensus statement / D. Ontaneda, P. C. Raza, K.R. Mahajan [et al.] // *Brain*. — 2021. — Vol. 144, № 7. — P. 1974–1984.
69. Degeneration of retinal layers in multiple sclerosis subtypes quantified by optical coherence tomography / P. Albrecht, M. Ringelstein, A. K. Müller [et al.] // *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. — 2012. — Vol. 18, N 10. — P. 1422-1429.

70. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure / G. R. Cutter, M. Baier, R. Rudick [et al.] // *Brain*. — 1999. — N 5. — P. 871-882.
71. Development of early progression independent of relapse activity significantly impacts on disability accumulation in patients with multiple sclerosis / M. A. Zárata, M. Marrodan, M. A. Piedrabuena [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. — 2025. — Vol. 100. — P. 106529.
72. Diagnosis of coexistent neurodegenerative dementias in multiple sclerosis / D. P. Londoño, K. Arumaithurai, E. Constantopoulos [et al.] // *Brain Communications*. — 2022. — Vol. 4, N 4. — P. fcac167.
73. Disease-modifying therapies modulate retinal atrophy in multiple sclerosis: A retrospective study / J. Button, O. Al-Louzi, A. Lang [et al.] // *Neurology*. — 2017. — Vol. 88, N 6. — P. 525–532.
74. Early neuropsychological markers of cognitive involvement in multiple sclerosis / T. Eilam-Stock, M.T. Shaw, L.B. Krupp [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. — 2021. — Vol. 423. — P. 117349.
75. Early silent microstructural degeneration and atrophy of the thalamocortical network in multiple sclerosis / M. Deppe, J. Krämer, J.-G. Tenberge [et al.] // *Human Brain Mapping*. — 2019. — Vol. 37, N 5. — P. 1866–1879.
76. Effect of disease-modifying therapies on subcortical gray matter atrophy in multiple sclerosis / E. S. Sotirchos, N. Gonzalez-Caldito, B.E. Dewey [et al.] // *Multiple Sclerosis*. — 2020. — Vol. 26, N 3. — P. 312-321.
77. Effect of fingolimod vs interferon treatment on OCT measurements and cognitive function in RRMS / N. K. El Ayoubi, S.W. Bou Reslan, M. Baalbaki [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. — 2021. — Vol. 53, N 3. — P. 103041.
78. Evaluation of multiple sclerosis severity using a new OCT tool / E. Viladés, B. Cordon, J. Pérez-Velilla [et al.] // *PLoS One*. — 2023. — Vol. 18, N 7. — P. e0288581.
79. Evolution of retinal degeneration and prediction of disease activity in relapsing and progressive multiple sclerosis / J. Krämer, C. Balloff, M. Weise [et al.] // *Nature Communications*. — 2024. — Vol. 15, № 1. — P. 5243.

80. Functional Disability and Brain MRI Volumetry Results among Multiple Sclerosis Patients during 5-Year Follow-Up / S. Strautmane, A. Balodis, A. Teivane [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. — 2023. — Vol. 59, N 6. — P. 1082.
81. Ganjgahi H. AI-driven reclassification of multiple sclerosis progression / H. Ganjgahi, DA. Häring, P. Aarden [et al.] // *Nature Medicine*. - 2025 – Vol. 31, N 10 – P. 3414-3424.
82. Gao, C. Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets / C. Gao, J. Jiang, Y. Tan, S. Chen // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. — 2023. — Vol. 8. — P. 359.
83. Genetic Risk Variant for Multiple Sclerosis Severity is Associated with Brain Atrophy / C. Gasperi, T. Wiltgen, J. McGinnis [et al.] // *Annals of Neurology*. — 2023. — Vol. 94, № 6. — P. 1080-1085.
84. Harmonizing definitions for progression independent of relapse activity in multiple sclerosis: a systematic review / J. Müller, A. Cagol, J. Lorscheider [et al.] // *JAMA Neurology*. — 2023. — Vol. 80, N 11. — P. 1232-1245.
85. How patients with multiple sclerosis acquire disability / F. D. Lublin, D.A. Häring, H. Ganjgahi [et al.] // *Brain*. — 2022. — Vol. 145, N 9. — P. 3147-3161.
86. Huang, Y. Predictive factors for the progression of multiple sclerosis: a meta-analysis / Y. Huang // *Neurological Sciences*. - 2025. — Vol. 46(8) – P. 3765-3773.
87. Information processing speed as a prognostic marker of physical impairment and progression in patients with multiple sclerosis / S. Hechenberger, B. Helmlinger, S. Ropele [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. — 2022. — Vol. 57. — P. 103353.
88. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: A nationwide cohort study / M. D. Buron, T. A. Chalmer, F. Sellebjerg [et al.] // *Neurology*. — 2020.
89. Inner Retinal Layer Changes Reflect Changes in Ambulation Score in Patients with Primary Progressive Multiple Sclerosis / J. A. Gernert, L. Böhm, M. Starck [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2023. — Vol. 24, № 16. — P.12872.

90. Inner retinal layer thinning in radiologically isolated syndrome predicts conversion to multiple sclerosis / L. Aly, J. Havla, G. Lepennetier [et al.] // *European Journal of Neurology*. — 2020.
91. Interactions of optic radiation lesions with retinal and brain atrophy in early multiple sclerosis / T.-Y. Lin, C. Chien, J. Kuchling [et al.] // *Ann Clin Transl Neurol*. — 2024. — Vol. 11, № 1. — P. 45–56.
92. Interferon- β Is Less Effective Than Other Drugs in Controlling the Rate of Retinal Ganglion Cell Loss in MS / Y. You, M.H. Barnett, C. Yiannikas [et al.] // *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. — 2021. — Vol. 8, N 3. — P. e971.
93. Intrathecal Inflammatory Profile and Gray Matter Damage Predict Progression Independent of Relapse Activity in Early Multiple Sclerosis / D. Marastoni, E. Colato, M. Foschi [et al.] // *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. — 2025. — Vol. 12, N 4. — P. e200399.
94. Intrathecal Inflammatory Profile and Gray Matter Damage Predict Progression Independent of Relapse Activity in Early Multiple Sclerosis / D. Marastoni, E. Colato, M. Foschi [et al.] // *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. — 2025. — Vol. 12, N 4. — P. e200399.
95. Involvement of cytotoxic Eomes-expressing CD4⁺ T cells in secondary progressive multiple sclerosis / B.J.E Raveney, W. Sato, D. Takewaki [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. — 2021. — Vol. 427. — P. 117552.
96. Iron Rims in Patients With Multiple Sclerosis as Neurodegenerative Marker? A 7-Tesla Magnetic Resonance Study / A. Dal-Bianco, R. Schranzer, G. Grabner [et al.] // *Frontiers in Neurology*. — 2021. — Vol. 12. — P. 632749.
97. Jakimovski, D. Multiple sclerosis / D. Jakimovski, S. Bittner, R. Zivadinov [et al.] // *The Lancet*. — 2024.
98. Jakimovski, D. Multiple sclerosis / D. Jakimovski, S. Bittner, R. Zivadinov [et al.] // *The Lancet*. — 2024. — Vol. 403, № 10422.

99. Jank, L. Relationship Between Multiple Sclerosis, Gut Dysbiosis, and Inflammation: Considerations for Treatment / L. Jank, P. Bhargava // *Neurologic Clinics*. — 2024. — Vol. 42, № 1. — P. 55-76.
100. Kalincik, T. The MSBase registry: Informing clinical practice / T. Kalincik, H. Butzkueven // *Multiple Sclerosis*. — 2019. — Vol. 25, N 14. — P. 1828-1834.
101. Khan, G. Epidemiology of Multiple Sclerosis: Global, Regional, National and Sub-National-Level Estimates and Future Projections / G. Khan, M. Hashim // *J Epidemiol Glob Health*. — 2025. — Vol. 15. — P. 21.
102. Lambe, J. Can Optical Coherence Tomography Be Used to Guide Treatment Decisions in Adult or Pediatric Multiple Sclerosis? / J. Lambe, O. C. Murphy, S. Saidha // *Current Treatment Options in Neurology*. — 2018. — Vol. 20, N 4. — P. 9.
103. Lambe, J. Optical coherence tomography and multiple sclerosis: Update on clinical application and role in clinical trials / J. Lambe, S. Saidha, R. A. Bermel // *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). — 2020. — P. 1–16.
104. Localised grey matter atrophy in multiple sclerosis is network-based: a coordinate-based meta-analysis / F.L. Chiang, Q. Wang, F.F. Yu [et al.] // *Clinical Radiology*. — 2019. — Vol. 74, N 10. — P. 816.
105. Longitudinal Characterization of Cortical Lesion Development and Evolution in Multiple Sclerosis with 7.0-T MRI / C.A. Treaba, T. E. Granberg, M. Pia Sormani [et al.] // *Radiology*. — 2019. — Vol. 291, N 3. — P. 740–749.
106. Longitudinal optical coherence tomography study of optic atrophy in secondary progressive multiple sclerosis: Results from a clinical trial cohort / K. M. Winges, C.F. Murchison, D.N. Bourdette [et al.] // *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). — 2019. — Vol. 25, N 1. — P. 55-62.
107. Long-term analysis of patients with benign multiple sclerosis: new insights about the disability course / G. Mathey, G. Pisché, M. Soudant [et al.] // *Journal of Neurology*. — 2021. — Vol. 268, N 10. — P. 3817-3825.
108. Lymphocyte migration through brain endothelial cell monolayers involves signaling through endothelial ICAM-1 via a rho-dependent pathway / P. Adamson // *Journal of Immunology*. — 1999.

109. Making Visible the Invisible: Automatically Measured Global and Regional Brain Volume Is Associated with Cognitive Impairment and Fatigue in Multiple Sclerosis / S. Ziccardi, F. Benedetta Pizzini, M. Guandalini [et al.] // *Bioengineering (Basel)*. — 2022. — Vol. 10, N 1. — P. 41.

110. Measures of Thalamic Integrity are Associated with Cognitive Functioning in Fingolimod-treated Multiple Sclerosis Patients / D.S. Conway, S. M. Planchon, S. H. Oh [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. — 2021.

111. Mey, G. M. Utility of the visual system to monitor neurodegeneration in multiple sclerosis / G. M. Mey, T. M. DeSilva // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. — 2023. — N 16. — P. 1125115.

112. MicroRNA-142-3p shuttling in extracellular vesicles marks regulatory T cell dysfunction in multiple sclerosis / G. De Rosa, C. Russo, S. Garavelli [et al.] // *Science Translational Medicine*. — 2025. — Vol. 17, № 800. — P. eadl1698.

113. Mouse dLGN Receives Functional Input from a Diverse Population of Retinal Ganglion Cells with Limited Convergence / M. Román Rosón, Y. Bauer, A.H. Kotkat [et al.] // *Neuron*. — 2019. — Vol. 102, N 2.

114. Multimodal predictors of disability progression and processing speed decline in relapsing-remitting multiple sclerosis / M. Korbmacher, I.A. Lie, K. Wesnes [et al.] // *Scientific Reports*. — 2025. — Vol. 15, N 1. — P. 36156.

115. Multiple sclerosis and pregnancy: Pathogenesis, influencing factors, and treatment options / Y. Wang, J. Wang, J. Feng [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. — 2022. — Vol. 22, Is. 11.

116. Multiple sclerosis optic neuritis and trans-synaptic pathology on cortical thinning in people with multiple sclerosis / R. Ganapathy Subramanian, R. Zivadinov, N. Bergsland [et al.] // *J Neurol*. — 2023. — Vol. 270, № 8. — P. 3758–3769.

117. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework / T. Kuhlmann, M. Moccia, T. Coetzee [et al.] // *The Lancet Neurology*. — 2023. — Vol. 22, Is. 1. — P. 78-88.

118. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework / T. Kuhlmann, J. A. Stratton, T. Kuhlmann [et al.] // *The Lancet Neurology*. — 2023. — Vol. 18, N 4. — P. 237-248.
119. Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis / B.S. Travers, B.K.-T. Tsang, J.L. Barton [et al.] // *Australian Journal of General Practice*. — 2022. — Vol. 51, N 4. — P. 199-206.
120. Multiple sclerosis: Neuroimmune crosstalk and therapeutic targeting / M. Charabati, M. A. Wheeler, H. L. Weiner [et al.] // *Cell*. — 2025. — Vol. 186, № 7. — P. 1309–1327.
121. Multiple sclerosis: time for early treatment with high-efficacy drugs / K. Selmaj, B.A.C. Cree, M. Barnett [et al.] // *Journal of Neurology*. — 2024. — Vol. 271, N 1. — P. 105–115.
122. Nakamura, K. Natalizumab reduces loss of gray matter and thalamic volume in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A post hoc analysis from the randomized, placebo-controlled AFFIRM trial / K. Nakamura // *Multiple Sclerosis*. — 2024.
123. Neuroaxonal Degeneration in Patients With Multiple Sclerosis: An Optical Coherence Tomography and in Vivo Corneal Confocal Microscopy Study / V. Testa, N. De Santis, R. Scotto [et al.] // *Cornea*. — 2020.
124. Neuroinflammation in neurodegenerative diseases: Focusing on the mediation of T lymphocytes / K. Li, R. Chen, R. Wang [et al.] // *Neural Regeneration Research*. — 2026. — Vol. 21, N 5. — P. 1864–1889.
125. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis / X. Montalban, S.L. Hauser, L. Kappos [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2017.
126. Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography with Angiography in Multiple Sclerosis / I. N. Chalkias, C. Bakirtzis, D. Pirounides [et al.] // *Healthcare (Basel)*. — 2022. — Vol. 10, N 8. — P. 1386.

127. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: A 3-year prospective multicenter study / F. Paul, P.A. Calabresi, F. Barkhof [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. — 2021. — Vol. 8, N 12. — P. 2235–2251.

128. Optical coherence tomography in secondary progressive multiple sclerosis: cross-sectional and longitudinal exploratory analysis from the MS-SMART randomised controlled trial / F. De Angelis, J.R. Cameron, A. Eshaghi [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. — 2024. — Vol. 96, N 7. — P. e334801.

129. Optical coherence tomography reflects clinically relevant gray matter damage in patients with multiple sclerosis / A. Cagol, N.C. Fuertes, M. Stoessel [et al.] // *Journal of Neurology*. — 2023. — Vol. 270, N 4. — P. 2139-2148.

130. Optical coherence tomography versus other biomarkers: Associations with physical and cognitive disability in multiple sclerosis / N. Cerdá-Fuertes, M. Stoessel, G. Mickeliunas [et al.] // *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. — 2023. — Vol. 29, № 13. — P. 1540-1550.

131. Optical coherence tomography versus other biomarkers: Associations with physical and cognitive disability in multiple sclerosis / N. Cerdá-Fuertes, M. Stoessel, G. Mickeliunas [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. — 2023. — Vol. 29, N 13. — P. 1540–1550.

132. Optical coherence tomography with voxel-based morphometry: a new tool to unveil focal retinal neurodegeneration in multiple sclerosis / S. C. Huang, M. Pisa, S. Guerrieri [et al.] // *Brain Communications*. — 2023. — Vol. 6, N 1. — P. fcad249.

133. Optical coherence tomography: a window to the optic nerve in clinically isolated syndrome / F. London, H. Zéphir, E. Drumez [et al.] // *Brain*. — 2019. — Vol. 142, N 4. — P. 903-915.

134. Paramagnetic rim lesions are associated with inner retinal layer thinning and progression independent of relapse activity in multiple sclerosis / N. Krajnc, L. Hofer, F. Föttinger [et al.] // *European Journal of Neurology*. — 2025. — Vol. 32, N 1. — P. e16529.

135. Patterns of brain atrophy in recently-diagnosed relapsing-remitting multiple sclerosis / R. Meijboom, E.N. York, A. Kampaite [et al.] // *PLoS One*. — 2023. — Vol. 18, N 7. — P. e0288967.

136. Pavisian, B. Cognitive mediated eye movements during the SDMT reveal the challenges with processing speed faced by people with MS / B. Pavisian, V.P. Patel, A. Feinstein // *BMC Neurology*. — 2019. — Vol. 19. — P. 340.

137. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in different clinical subtypes of multiple sclerosis / I. Jankowska-Lech, J. Wasyluk, W. Palasik [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. — 2019. — Vol. 27. — P. 260-268.

138. Peripapillary retinal nerve fibre layer as measured by optical coherence tomography is a prognostic biomarker not only for physical but also for cognitive disability progression in multiple sclerosis / G. Bsteh, H. Hegen, B. Teuchner [et al.] // *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). — 2019. — Vol. 25, № 2.

139. Persistent progression independent of relapse activity in multiple sclerosis / C. Zhu, Z. Zhou, T. Kalincik [et al.] // *Brain Communications*. — 2025. — Vol. 7, № 5. — P. 306.

140. Piedrabuena, R. Optical coherence tomography and visual evoked potential and its relationship with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis / R. Piedrabuena, M. Bittar // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. — 2022. — Vol. 57. — P. 103420.

141. Prediction of long-term outcome in Multiple Sclerosis: A systematic review / S. Mrabet, E.-C. Garcia, G. Giovannoni [et al.] // *Mult Scler Relat Disord*. — 2025.

142. Predictive value of retinal atrophy for cognitive decline across disease duration in multiple sclerosis / S. Alba-Arbalat, E. Solana, E. Lopez-Soley [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. — 2024.

143. Predictors of risk of secondary progression in multiple sclerosis / S. Laaksonen, M. Sucksdorff, A. Vuorimaa [et al.] // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. — 2025.

144. pRNFL as a marker of disability worsening in the medium/long term in patients with MS / C. Cordano, B. Nourbakhsh, M. Devereux [et al.] // *Neurology - Neuroimmunology & Neuroinflammation*. — 2018. — Vol. 6, N 2. — P. e533.

145. Prognosis of walking function in multiple sclerosis supported by gait pattern analysis / B. Zörner, P. Hostettler, C. Meyer [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. — 2022. — N 63. — P. 103802.
146. Prognostic Factors for Multiple Sclerosis Symptoms in Radiologically Isolated Syndrome / N Fissolo, S. Schaedelin, L.M. Villar [et al.] // *JAMA Neurology*. — 2025. — Vol. 82, N 7. — P. 722-733.
147. Progression independent of relapse activity in relapsing multiple sclerosis: impact and relationship with secondary progression / E. Portaccio, M. Betti, E. De Meo [et al.] // *Journal of Neurology*. — 2024. — Vol. 271, № 8. — P. 5074–5082.
148. Progression of Anterograde Trans-Synaptic Degeneration in the Human Retina Is Modulated by Axonal Convergence and Divergence / E. L. Panneman, D. Coric, LMD. Tran [et al.] // *Neuro-Ophthalmology*. — 2019. — Vol. 43, N 6. — P. 382–390.
149. Progression predictors of clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A prospective study in China / X. Qiu, Y. Liang, Y. Wei [et al.] // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. — 2024. — Vol. 245. — P. 108514.
150. Pyotracca, M. Cerebellar pathology and disability worsening in relapsing-remitting multiple sclerosis: A retrospective analysis from the CombiRx trial / M. Pyotracca // *European Journal of Neurology*. — 2022.
151. Regional brain atrophy is related to social cognition impairment in multiple sclerosis / T. P. Labbe, C. Montalba, M. Zurita [et al.] // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. — 2021. — Vol. 79, № 8. — P. 666-675.
152. Regional Cerebellar Volume Loss Predicts Future Disability in Multiple Sclerosis Patients / K. Parmar, V.S. Fonov, Y. Naegelin [et al.] // *Cerebellum*. — 2022. — Vol. 21, N 4. — P. 632–646.
153. Repeated forms, testing intervals, and SDMT performance in a large multiple sclerosis dataset / T. A. Fuchs, J. Gillies, M.G. Jaworski 3rd [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. — 2022. — Vol. 68. — P. 104375.
154. Retinal and Choroidal Vascularity Evaluation in Pediatric Radiologically Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis / B. Yılmaz Tuğan, C. Tsimakidi, D. Gkouga [et al.] // *Pediatric Neurology*. — 2024. — Vol. 100. — P. 106538.

155. Retinal degeneration is associated with brain volume reduction and prognosis in radiologically isolated syndrome / A. Vural, S. Okar, A. Kurne [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. — 2020. — Vol. 26, N 1. — P. 38-47.

156. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis / A. Petzold, L.J. Balcer, P.A. Calabresi [et al.] // *The Lancet Neurology*. — 2017. — Vol. 16. — P. 797–812.

157. Retinal layer thickness predicts disability accumulation in early relapsing multiple sclerosis / G. Bsteh, H Hegen 2, Patrick Altmann [et al.] // *European Journal of Neurology*. — 2023. — Vol. 30, N 4. — P. 1025-1034.

158. Retinal layer thinning as a biomarker of long-term disability progression in multiple sclerosis / K. Berek, H. Hegen, J. Hoher [et al.] // *Multiple Sclerosis*. — 2022. — Vol. 28, N 12. — P. 1871-1880.

159. Retinal layer thinning predicts treatment failure in relapsing multiple sclerosis / G. Bsteh, H. Hegen, P. Altmann [et al.] // *European Journal of Neurology*. — 2021. — Vol. 28, N 6. — P. 2037-2045.

160. Retinal measurements predict 10-year disability in multiple sclerosis / A. Rothman, O.C. Murphy, K. C. Fitzgerald [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. — 2019. — Vol. 6, N 2. — P. 222–232.

161. Retinal nerve fiber layer thickness associates with cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis / U. Birkeldh, A. Manouchehrinia, M.A. Hietala [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. — 2019. — Vol. 36, N 10. — P. 101414.

162. Retinal nerve fiber layer thickness associates with cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis / U. Birkeldh, A. Manouchehrinia, M.A. Hietala [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. — 2019. — Vol. 36, N 10. — P. 101414.

163. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment / M Haki, H. A. Al-Biati, Z. S. Al-Tameemi [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2024. — Vol. 103, № 8. — P. e37297.

164. Role of Th17 and IL-17 Cytokines on Inflammatory and Auto-immune Diseases / S. Akhter, F. M. Tasnim, M. Nazmul Islam [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. — 2023. — Vol. 29, N 26. — P. 2078-2090.

165. Scott, L. J. Siponimod: A Review in Secondary Progressive Multiple Sclerosis / L. J. Scott // *CNS Drugs*. — 2020. — Vol. 34, N 11. — P. 1191–1200.
166. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: New Insights / B. A. Cree, D.L. Arnold, J. Chataway [et al.] // *Neurology*. — 2021. — Vol. 97, N 8. — P. 378–388.
167. Shimizu, F. Blood-Brain Barrier Disruption in Neuroimmunological Disease / F. Shimizu, M. Nakamori // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2024. — Vol. 25, N 19. — P. 10625.
168. Slavov, G. Changes in serum cytokine profile and deficit severity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis / G. Slavov // *Folia Medica*. — 2023. — Vol. 65, N 4. — P. 625-630.
169. Smouldering multiple sclerosis: the 'real MS' / G. Giovannoni, V. Popescu, J. Wuerfel [et al.] // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. — 2022.
170. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression / C. Menard, M. L. Pfau, G. E. Hodes [et al.] // *Nature Neuroscience*. — 2017. — N 20. — P. 1752–1760
171. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Assessment in Treatment-Naïve Patients with Clinically Isolated Syndrome and Different Multiple Sclerosis Types: Findings and Relationship with the Disability Status / Ł. Rzepiński, J. Kucharczuk, Z. Maciejek [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. — 2021. — Vol. 10, № 13. — P. 2892.
172. Spinal cord and infratentorial lesions in radiologically isolated syndrome are associated with decreased retinal ganglion cell/inner plexiform layer thickness / A. Filippatou, T. Shoemaker, M. Esch [et al.] // *Multiple Sclerosis*. — 2019. — Vol. 25, N 14. — P. 1878–1887.
173. Subclinical anterior optic pathway involvement in early multiple sclerosis and clinically isolated syndromes / M. Pisa, T. Croese, G. Dalla Costa [et al.] // *Brain*. — 2021. — Vol. 144, N 3. — P. 848-862.
174. Temporal Pattern of Cortical Hypoxia in Multiple Sclerosis and Its Significance on Neuropsychological and Clinical Measures of Disability / D. D. Adingupu, T. Evans, A. Soroush [et al.] // *Annals of Neurology*. — 2023. — Vol. 94, № 6. — P. 1067–1079.

175. Th17 cells and inflammation in neurological disorders: Possible mechanisms of action / Y. Shi, B. Wei, L. Li [et al.] // *Frontiers in Immunology*. — 2022.

176. The Benefits and Risks of Switching from Fingolimod to Siponimod for the Treatment of Relapsing-Remitting and Secondary Progressive Multiple Sclerosis / M. Vališ, A. Achiron, H. P. Hartung [et al.] // *Drugs in R & D*. — 2023. — Vol. 23, N 4. — P. 331–338.

177. The Central Vein Sign in Radiologically Isolated Syndrome / S. Suthiphosuwana, P. Sati, M. Guenette [et al.] // *AJNR American Journal of Neuroradiology*. — 2019. — Vol. 40, N 5. — P. 776–783.

178. The clinical and paraclinical correlates of employment status in multiple sclerosis / B. Srpova, L. Sobisek, K. Novotna [et al.] // *Neurological Sciences*. — 2022. — Vol. 43, N 3. — P. 1911-1920.

179. The Contribution of Complement System in Multiple Sclerosis: Mechanisms and Therapeutic Potentials / R Cao, L.-W. Zhu, B. Chen 1 [et al.] // *Immunology*. — 2025. — Vol. 175, N 3. — P. 263-279.

180. The Effect of Disease-Modifying Drugs on Brain Atrophy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis / P. Branger, J.-J. Parienti, M. P. Sormani, G. Defer [et al.] // *PLoS One*. — 2016.

181. The effect of disease-modifying therapies on brain volume loss and disability accumulation in multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis / A. Cagol, S. Schaedelin, R. Pretzsch [et al.] // *Lancet Regional Health - Europe*. — 2025. — Vol. 59. — P. 101476.

182. The Immune Response in Multiple Sclerosis / S. Rodríguez Murúa, M.F. Farez, F.J. Quintana [et al.] // *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. — 2022. — Vol. 17. — P. 121-139.

183. The loss of macular ganglion cells begins from the early stages of disease and correlates with brain atrophy in multiple sclerosis patients / A. M. Pietroboni, L. Dell'Arti, M. Caprioli [et al.] // *Multiple Sclerosis*. — 2019. — Vol. 25, N 1. — P. 31-38.

184. The neuropathobiology of multiple sclerosis / M. S. Woo, J. B. Engler, M. A. Friese [et al.] // *Nat Rev Neurosci*. — 2024. — Vol. 25. — P. 493–513.

185. The role of glial cells in multiple sclerosis disease progression / L. M. Healy, J. A. Stratton, T. Kuhlmann, J. Antel // *Nature Reviews Neurology*. — 2022. — Vol. 18, N 4. — P. 237-248.

186. The roles of microglia and astrocytes in phagocytosis and myelination: Insights from the cuprizone model of multiple sclerosis / M. K. Sen, D.A. Mahns, J.R. Coorssen, P.J. Shortland // *Glia*. — 2023. — Vol. 70, N 7. — P. 1215–1250.

187. The spatio-temporal relationship between white matter lesion volume changes and brain atrophy in clinically isolated syndrome and early multiple sclerosis / R. M. Mattiesing, G. Gentile, I. Brouwer [et al.] // *NeuroImage: Clinical*. — 2022. — Vol. 36. — P. 103220.

188. The Temporal Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Is the Most Important Optical Coherence Tomography Estimate in Multiple Sclerosis / U. Birkeldh, A. Manouchehrinia, M.A. Hietala [et al.] // *Frontiers in Neurology*. — 2017. — Vol. 8. — P. 675.

189. The Usefulness of Optical Coherence Tomography in Disease Progression Monitoring in Younger Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Single-Centre Study / M. Torbus, E. Niewiadomska, P. Dobrakowski [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. — 2022. — Vol. 12, N 1. — P. 93.

190. Thinner retinal layers are associated with changes in the visual pathway: A population-based study / U. Mutlu, M.K. Ikram, G.V. Roshchupkin [et al.] // *Human Brain Mapping*. — 2018. — Vol. 39, N 11. — P. 4290–4301.

191. Timing of retinal neuronal and axonal loss in MS: a longitudinal OCT study / L. J. Balk, A. Cruz-Herranz, P. Albrecht [et al.] // *Journal of Neurology*. — 2016. — Vol. 263. — P. 1323–1331.

192. Towards a biological view of multiple sclerosis from early subtle to clinical progression: an expert opinion / M. Filippi, M.P. Amato, C. Avolio [et al.] // *Journal of Neurology*. — 2025. — Vol. 272, N 2. — P. 179.

193. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis / R. H. Benedict, J. DeLuca, G. Phillips [et al.] // *Multiple Sclerosis*. — 2017. — Vol. 23, N 5. — P. 721–733.

194. Veroni, C. The CD8 T Cell-Epstein-Barr Virus-B Cell Trialogue: A Central Issue in Multiple Sclerosis Pathogenesis / C. Veroni, F. Aloisi // *Frontiers in Immunology*. — 2021. — Vol. 12. — P. 665718.

195. Visual deficits and cognitive assessment of multiple sclerosis: confounder, correlate, or both? / D. Jakimovski, R.H.B. Benedict, B. Weinstock-Guttman [et al.] // *Journal of Neurology*. — 2021. — Vol. 268, N 7. — P. 2578-2588.

196. Volume loss in the deep gray matter and thalamic subnuclei: a longitudinal study on disability progression in multiple sclerosis / S. Magon, C. Tsagkas, L. Gaetano [et al.] // *Journal of Neurology*. — 2020. — Vol. 267. — P. 1536–1546.

197. Ward, M. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis / M. Ward, M. D. Goldman // *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. — 2022. — Vol. 28, № 4. — P. 988–1005.

198. Whole brain volume loss is associated with a short-term disability progression in relapse-activity free multiple sclerosis / R. Opfer, L. Spies, J Krüger [et al.] // *JAMA Neurology*. - 2025 – Vol. 272, N 11. – P. 715.

199. Yurtogullari, S. Inner and outer retina findings determined by optical coherence tomography in different subtypes of multiple sclerosis / S. Yurtogullari, I. E. Erbahceci // *Nigerian Journal of Clinical Practice*. — 2022. — Vol. 25, № 7. — P. 1069-1075.

Приложение А

Опросник качества жизни (EQ-5D)**УКАЗАНИЕ: ЭТУ ФОРМУ ДОЛЖЕН ЗАПОЛНИТЬ ПАЦИЕНТ***

Отметьте галочкой один квадратик в каждом из разделов, приведенных ниже. Укажите такие ответы, которые наилучшим образом отражают состояние Вашего здоровья на сегодняшний день.

1. Подвижность

1. У меня не возникает никаких проблем с передвижением
2. У меня есть некоторые затруднения при передвижении
3. Я полностью прикован к постели

2. Самообслуживание

1. У меня не возникает никаких проблем с самообслуживанием
2. У меня есть некоторые проблемы с умыванием или одеванием
3. Я совершенно не способен самостоятельно умываться или одеваться

3. Активность

1. У меня не возникает проблем с повседневной активностью
2. У меня возникают проблемы с повседневной активностью
3. Я совершенно не способен выполнять повседневные привычные обязанности

4. Боль/дискомфорт

1. Я не испытываю боли или дискомфорта
2. Я испытываю умеренные боли или дискомфорт
3. Я испытываю очень сильные боли или дискомфорт

5. Тревога/депрессия

1. Я не испытываю тревоги или депрессии
2. Я испытываю умеренную тревогу или депрессию
3. Я испытываю очень сильную тревогу или депрессию

6. По сравнению с общим уровнем моего здоровья за последние 12 месяцев мое нынешнее состояние здоровья

1. Лучше
2. Примерно такое же
3. Хуже

Суммарный балл _____

Приложение Б

Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS)

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию, а затем просуммируйте баллы в каждой части.

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)	Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)
1. Я испытываю напряжение, мне не по себе 3 - все время 2 - часто 1 - время от времени, иногда 0 - совсем не испытываю	1. То, что приносит мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство 0 - определенно, это так 1 - наверное, это так 2 - лишь в очень малой степени, это так 3 - это совсем не так
2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться 3 - определенно это так, и страх очень велик 2 - да, это так, но страх не очень велик 1 - иногда, но это меня не беспокоит 0 - совсем не испытываю	2. Я способен расслабиться и увидеть в том или ином событии смешное 0 - определенно, это так 1 - наверное, это так 2 - лишь в очень малой степени, это так 3 - совсем не способен
3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове 3 - постоянно 2 - большую часть времени 1 - время от времени и не так часто 0 - только иногда	3. Я испытываю бодрость 3 - совсем не испытываю 2 - очень редко 1 - иногда 0 - практически все время
4. Я легко могу присесть и расслабиться 0 - определенно, это так 1 - наверно, это так 2 - лишь иногда, это так 3 - совсем не могу	4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно 3 - практически все время 2 - часто 1 - иногда 0 - совсем нет
5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь 0 - совсем не испытываю 1 - иногда 2 - часто 3 - очень часто	5. Я не слежу за своей внешностью 3 - определенно, это так 2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 1 - может быть, я стал меньше уделять этому времени 0 - я слежу за собой так же, как и раньше
6. Я испытываю неуверенность, мне постоянно нужно думать 3 - определенно, это так 2 - наверно, это так 1 - лишь в некоторой степени, это так 0 - совсем не испытываю	6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовольствия 0 - точно так же, как и обычно 1 - да, но не в той степени, как раньше 2 - значительно меньше, чем обычно 3 - совсем так же считаю
7. У меня бывает внезапное чувство паники 3 - очень часто 2 - довольно часто 1 - не так уж часто 0 - совсем не бывает	7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы 0 - часто 1 - иногда 2 - редко 3 - очень редко
Количество баллов здесь _____	Количество баллов здесь _____
0-7 баллов → 8-10 баллов → 11 баллов и выше →	
«субклинически выраженная тревога / депрессия» «клинически выраженная тревога / депрессия»	

Профессия _____ Семейное положение холост ☐ замужем/женат ☐ в разводе ☐

Fatigue Severity Scale (FSS)



очень бодрый/ая

Приложение Г

Опросник психического здоровья - Mental Health Inventory (МНІ)

	Все время	Очень часто	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
Была ли ваша повседневная жизнь наполнена интересными для Вас вещами?	1	2	3	4	5	6
Вы чувствовали себя подавленным?	1	2	3	4	5	6
Вы чувствовали себя любимым и желанным?	1	2	3	4	5	6
Вы были очень нервным человеком?	1	2	3	4	5	6
Вы твердо контролировали свое поведение, мысли, эмоции, чувства?	1	2	3	4	5	6
Вы чувствовали напряжение или нервозность?	1	2	3	4	5	6
Вы чувствовали себя спокойно и умиротворенно?	1	2	3	4	5	6
Вы чувствовали себя эмоционально стабильно?	1	2	3	4	5	6
Вы чувствовали себя подавленным и грустным?	1	2	3	4	5	6
Вам удалось расслабиться без труда?	1	2	3	4	5	6
Вы чувствовали беспокойство, суетливость или нетерпение?	1	2	3	4	5	6
Вы были в плохом настроении или размышляли о плохом?	1	2	3	4	5	6
Вы чувствовали себя бодро, беззаботно?	1	2	3	4	5	6
Вы были в плохом или очень плохом настроении?	1	2	3	4	5	6
Вы были счастливым человеком?	1	2	3	4	5	6
Вы чувствовали, что Вам незачем смотреть в будущее?	1	2	3	4	5	6

Приложение Д

Шкала влияния нарушений зрения - Impact of Visual Impairment Scale (IVIS)

		Не трудно	Немного трудно	Очень трудно	Не смог сделать
1	читать или получать доступ к личным письмам или заметкам?	0	1	2	3
2	читать или получать доступ к печатным материалам, таким как книги, журналы, газеты и т. д.?	0	1	2	3
3	читать или получать доступ к циферблатам, например, на плитах, термостатах и т. д.?	0	1	2	3
4	смотреть телевизор или узнавать лица на расстоянии?	0	1	2	3
5	идентифицировать номера домов, уличные знаки и т. д.?	0	1	2	3

Приложение Е

Шкала контроля мочевого пузыря - Bladder Control Scale (BLCS)

		Ни разу	однажды	2-4 раза	1 раз в неделю	ежедневно
1	потеряли контроль над мочевым пузырем?	0	1	2	3	4
2	почти потеряли контроль над мочевым пузырем?	0	1	2	3	4
3	изменили свою деятельность из-за проблем с мочевым пузырем?	0	1	2	3	4

		не ограничивали	ограничивали									
4	За последние 4 недели насколько проблемы с мочевым пузырем ограничивали ваш образ жизни в целом? (Пожалуйста, обведите одну цифру)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Приложение Ж

Шкала контроля кишечника - Bowel Control Scale (BWCS)

		Ни разу	однажды	2-4 раза	1 раз в неделю	ежедневно
1	У Вас был запор?	0	1	2	3	4
2	потеряли контроль над кишечником?	0	1	2	3	4
3	почти потеряли контроль над кишечником?	0	1	2	3	4
4	изменили свою деятельность из-за проблем с кишечником?	0	1	2	3	4

		не ограничивали	ограничивали									
5	За последние 4 недели насколько проблемы с кишечником ограничивали ваш образ жизни в целом? (Пожалуйста, обведите одну цифру)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Тест символьно-цифрового кодирования (Symbol Digit Modalities Test, SDMT)

Тест символьно-цифрового кодирования (Symbol Digit Modalities Test, SDMT)

≥	±	«	Π	Ж	Ψ	Δ	О	↑
1	2	3	4	5	6	7	8	9

[illegible][illegible][illegible][illegible][illegible][illegible][illegible]

Приложение И

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)

Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки		Скопируйте куб		Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)		БАЛЛЫ ___/5	
				☐ ☐ ☐ Контур Цифры Стрелки			
НАЗЫВАНИЕ ☐ ☐ ☐ ___/3							
ПАМЯТЬ	Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 мин (см. ниже)	ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫ Й	НЕТ баллов
		Попытка 1					
ВНИМАНИЕ	Прочитайте список цифр (1 цифра/сек). Прочтите ряд букв (1 буква/сек). Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А Серийное вычитание по 7 из 100 4–5 правильных отв. = 3 балла; 2–3 правильных отв. = 2 балла; 1 правильный отв. = 1 балл; 0 правильных отв. = 0 баллов	Испытуемый должен повторить их в прямом порядке ☐ 2 1 8 5 4 Испытуемый должен повторить их обратном порядке ☐ 7 4 2				___/2	
		Нет баллов при наличии >2 ошибок ☐				___/1	
		Ф Б А В М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж Ф М О Ф А А Б				___/3	
		☐ 93 ☐ 86 ☐ 79 ☐ 72 ☐ 65					
РЕЧЬ	Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. Кошка всегда пряталась под диваном, когда собачки были в комнате.	☐ ☐ ☐ (N ≥ 11 слов)				___/2 ___/1	
АБСТРАКЦИЯ	Что общего между словами, например: банан – яблоко = фрукты;	поезд – велосипед ☐ часы – линейка ☐				___/2	
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ	Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	Баллы только за слова без подсказки ___/5
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ	Подсказка категории Множественный выбор	☐	☐	☐	☐	☐	
ОРИЕНТАЦИЯ	☐ Дата ☐ Месяц ☐ Год ☐ День недели ☐ Место ☐ Город					___/6	
Норма ≥ 26/30					Количество баллов		___/30
Добавить 1 балл, если образование ≤ 12							

Список пациентов

№	ФИО	№ иб	№	ФИО	№ иб
1	Го-ко И. А.	57991/24	29	Шу-ва Ю. Ш.	31703/22
2	Бе-ва Ю. Е.	31938/C2023	30	Ряз-ва И. В.	65276/21
3	Ко-ва Т. С.	2634/19	31	Ил-на А. Н.	13506/19
4	Тр-ая М. Д.	8991/22	32	Рум-ва А. Е.	14952/A22
5	Ми-ва И. С.	62650/A22	33	Г-ти Л. М.	18536/C2024
6	За-а Д. П.	58345/A21	34	Кри-й В. Е.	62273/24
7	Мо-н А. А.	47938/A21	35	Марк-ва Л. А.	30452/A22
8	Он-ко А. А.	38109/20	36	Фат-ва К. М.	41281/A22
9	Вас-в А. О.	67407/A21	37	Ко-ль Н. Н.	72683/A22
10	Ив-ва С. В.	25941/20	38	Зем-ая А. В.	82249/A22
11	Ку-ва А. О.	48688/A22	39	Чер-ва И. Н.	25706/18
12	Жи-к А. Ю.	25842/23	40	Ва-на А. Г.	90438/A22
13	Ив-в В. В.	53861/19	41	Л-на Д. В.	14511/14
15	Ки-ев А. А.	10296/A10	42	Вер-ий А. А.	99912/A22
16	Ко-в А. В.	14358/2025	43	Ле-в Д. А.	46109/22
17	Сл-н А. В.	94818/A22	44	Баш-ва Л.В.	46565/25
18	Ра-в И. Г.	19526/A19	45	Си-ов Н. М.	51453/18
19	Наг-й Е. З.	4610/24	46	Вас-в Р. А.	2310/A23
20	Бу-ий Е.А.	33374/A19	47	Ник-ва Е. А.	20151/A23
21	Ка-я Е. В.	17759/21	48	Расна О. В.	2957.09
22	Пи-в Д. И.	5300/A22	49	Гла-ев Е. А.	6533/A23
23	Ра-ч С. Н.	22920/18	50	Пог-н И. Б.	34424/16
24	Го-х О. Н.	3051.08	51	Кон-ва О. А.	4689/14
25	Ше-о В. С.	20151/A23	52	Вос-на Е. А.	7453/C2023
26	Тал-н С. В.	57177/A22	53	Ал-ов Д. С.	140703/A2025
27	Ф-ко Н.П.	5787/A23	54	Ог-ва Т. А.	13238/C2023
28	Ма-ва Ю. В.	64965/A22	55	Зю-ая Е. А.	44894/A23

56	Гац-ва И. Н.	44894/A23	87	Лох-ов Т. С.	92815/A23
57	Яр-о Н. А.	7248/C2025	88	Ти-ко Е. А.	112508/A23
58	Нис-ая О. С.	59416/A23	89	Фр-ус А. В.	71832/24
59	Ден-ва А. К.	59417/A23	90	Хар-а А. С.	129093/A23
60	Кор-ва Д. И.	59414/A23	91	Фед-ва Е. В.	129095/A23
61	Д-ва Е. В.	53371/23	92	Пет-ва А. В.	51889/23
62	ИГН-ва М. А.	70690/A23	93	Аг-ва К. Р.	129091/A23
63	Лив-а П. Ю.	70696/A23	94	Бо-ва И. В.	35140/C2023
64	Кузь-ых Е. В.	70693/A23	95	Шар-ов А. Н.	112516/A23
65	Лу-в Н. С.	31800/23	96	Нау-о А. В.	112504/A23
66	Нов-ва С. С.	47471/23	97	Тур-ва Т. Г.	6224/A25
67	Сок-ов А. В.	70694/A23	98	Мож-ва Е.А.	44520/A12
68	Кор-ва Е. Л.	19122/A18	99	Бо-о Р. Г.	70862/A17
69	Ник-ва А. В.	54973/23	100	Уш-ва Е. М.	8054/A24
70	Го-нь С. В.	92816/A23	101	Прох-о Е. В.	31601/19
71	Б-ч П. М.	2229/C2025	102	Мал-ва Т. В.	37876/C2024
72	П-ва В. С.	92822/A23	103	Сок-в Я. В.	34249/A24
73	Ал-в Л. И.	92818/A23	104	Пол-ва О. В.	37497/24
74	Ус-н В. В.	34268/A24	105	К-ий Д.В.	33351/A23
75	Лим-ва Л. В.	16398/14	106	К-ев В.Н.	56290/A23
76	Лар-ов И.Ю.	12166/23	107	П-ва Н.В.	112500/A23
77	Ив-о А. М.	115757/A24	108	И-ин А.В.	18796/A23
78	Прок-ва Н.С.	21531/20	109	К-ко В.И.	4596/A23
79	Сух-ва А.В.	29860/C2025	110	К-ва М.Ю.	18548/A23
80	Ром-ва А.С.	6385/A25	111	М-ич С.П.	15935/A23
81	Жел-ва Е. А.	6224/A25	113	Б-на Л.С.	27370/A23
82	Д-ва О.И.	18448/A23	114	Г-ев С.В.	16064/A23
83	З-ва Е.М.	18634/A23	115	Г-ко А.А.	39048/A23
84	У-ов А.В.	8211/A23	116	И-на С.А.	18744/A23
85	В-ев Р.А.	2310/A23	117	Б-ый Г.В.	20997/A23
86	С-ва А.Г.	54314/B14	118	А-ва А.А.	21035/A23

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2026621152

РЕГИСТР КЛИНИЧЕСКИХ И ВОЛЮМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ
ГОЛОВНОГО МОЗГА ПАЦИЕНТОВ С ВЕРИФИЦИРОВАННЫМ
ДИАГНОЗОМ РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Правообладатели: Турчинская Ирина Анатольевна (RU), Илюшкина Ирина Игоревна (RU), Ефимцев Александр Юрьевич (RU), Труфанов Геннадий Евгеньевич (RU), Лепехина Анна Станиславовна (RU), Лукин Максим Владимирович (RU), Малько Валерия Алексеевна (RU), Шукина Татьяна Владимировна (RU), Бисага Геннадий Николаевич (RU)

Авторы: Турчинская Ирина Анатольевна (RU), Илюшкина Ирина Игоревна (RU), Ефимцев Александр Юрьевич (RU), Труфанов Геннадий Евгеньевич (RU), Лепехина Анна Станиславовна (RU), Лукин Максим Владимирович (RU), Малько Валерия Алексеевна (RU), Шукина Татьяна Владимировна (RU), Бисага Геннадий Николаевич (RU)

Заявка № 2026620887

Дата поступления 06 марта 2026 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 18 марта 2026 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

документ подписан электронной подписью
Сертификат 00a570e477a1d3d531b4b8818e75729506
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 04.07.2025 по 28.11.2026

Ю.С. Зубов

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора по научной
работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»

Минздрава России, член-корреспондент РАН,

профессор, д.м.н.

Конради А.О. «03» АПРЕЛЯ 2026 г.



АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ НАУЧНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: разработка комплексной методики диагностики прогрессирования рассеянного склероза
2. Краткая аннотация: изучены показатели специализированных клинико-неврологических и нейропсихологических тестов, особенности атрофии сетчатки по данным оптической когерентной томографии, а также проведен волуметрический анализ головного мозга у пациентов с разными типами течения рассеянного склероза. Выявлены наиболее информативные клинические и инструментальные маркеры прогрессирования рассеянного склероза.
3. Эффект от внедрения: диагностическая прогностическая модель позволяет верифицировать прогрессирование рассеянного склероза на ранних стадиях заболевания и своевременно провести эскалацию терапии.
4. Место и время использования предложения: научно-исследовательская лаборатория неврологии и нейрореабилитации РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
5. Форма внедрения: разработана комплексная прогностическая шкала, которая позволяет верифицировать скрытое прогрессирование рассеянного склероза с расчетной вероятностью 98 %.
6. Название темы научно-квалифицированной работы (диссертации): Оценка диагностической эффективности маркеров нейродегенерации при рассеянном склерозе.

Автор: Щукина Татьяна Владимировна – очный аспирант

кафедры неврологии с клиникой ИМО

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Щукина Т.В.

Руководитель подразделения – базы внедрения:

Заведующий НИЛ неврологии и нейрореабилитации

РНХИ им. проф. А. Л. Поленова –

филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»

д.м.н., профессор

Янишевский С.Н.

«03» АПРЕЛЯ 2026 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель генерального директора

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Минздрава России, д.м.н., профессор,

Карпенко М.А. «03» АПРЕЛЯ 2026 г.



АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: ранняя диагностика прогрессирования рассеянного склероза с применением клинических и инструментальных методов.
2. Краткая аннотация: изучены показатели специализированных клиничко-неврологических и нейропсихологических тестов, особенности атрофии сетчатки и головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом. На основе этих данных разработана высокочувствительная прогностическая шкала для прогрессирования рассеянного склероза, которая позволяет верифицировать скрытое прогрессирование рассеянного склероза с расчетной вероятностью 98 % и включает в себя 5 предикторов: продолжительность заболевания, показатель усталости по шкале FSS и скорости ходьбы по тесту T25-FW, а также толщина макулопапиллярного слоя нервных волокон сетчатки.
3. Эффект от внедрения: диагностическая предиктивная модель применяется в неврологической практике и позволяет верифицировать прогрессирование РС на ранних стадиях заболевания с целью своевременной персонификации терапии.
4. Место и время использования предложения: отделение неврологии № 2
5. Форма внедрения: обследование пациентов с рассеянным склерозом.
6. Название темы научно-квалифицированной работы (диссертации): Оценка диагностической эффективности маркеров нейродегенерации при рассеянном склерозе.

Автор: Щукина Татьяна Владимировна – очный аспирант
кафедры неврологии с клиникой ИМО
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Щукина Т.В.

Руководитель подразделения – базы внедрения:
Заведующий отделением неврологии № 2,
врач-невролог высшей категории

Симаков К.В.

«03» АПРЕЛЯ 2026 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель главного врача по лечебной работе

ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-

клинический центр имени Л.Г.Соколова

Федерального медико-биологического агентства»

Салашенко О.М.  «02» АПРЕЛЯ 2026 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: ранняя диагностика прогрессирования рассеянного склероза с применением клинических и инструментальных методов.
2. Краткая аннотация: изучены клинические, ретинальные и морфометрические маркеры нейродегенерации при рассеянном склерозе с применением неврологических и психофизиологических шкал, оптической когерентной томографии сетчатки и магнитно-резонансной томографии головного мозга. Разработана высокочувствительная прогностическая модель прогрессирования рассеянного склероза, которая включает в себя 5 предикторов: продолжительность заболевания, показатель усталости по шкале FSS и скорости ходьбы по тесту T25-FW, а также толщина макулярного и перипапиллярного слоя нервных волокон в височных квадрантах. Данная шкала позволяет верифицировать прогрессирование рассеянного склероза с вероятностью 98 %.
3. Эффект от внедрения: прогностическая шкала применяется в клинической практике и позволяет неврологам за короткое время верифицировать скрытое прогрессирование рассеянного склероза и своевременно скорректировать тактику терапии пациентов и сделать ее более персонализированной.
4. Место и время использования предложения: неврологическое отделение
5. Форма внедрения: обследование пациентов с рассеянным склерозом.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): Оценка диагностической эффективности маркеров нейродегенерации при рассеянном склерозе».

Автор: Щукина Татьяна Владимировна – очный аспирант

кафедры неврологии с клиникой ИМО

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

 Щукина Т.В.

Руководитель подразделения – базы внедрения:

Заведующий неврологическим отделением №2, д.м.н.

 Кучеренко С.С.

«02» АПРЕЛЯ 2026 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор института медицинского образования

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»

Минздрава России, к.м.н., доцент,

Пармон Е.В.  2026 г.



АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ УЧЕБНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: обучающая программа по диагностике прогрессирования рассеянного склероза
2. Краткая аннотация: механизмы нейродегенерации, особенности атрофии сетчатки и головного мозга при рассеянном склерозе, описание методов оптической когерентной томографии и магнитно-резонансной морфометрии, а также основные положения, выводы и рекомендации диссертации используются при изучении дисциплины «Неврология».
3. Эффект от внедрения: предложенный комплекс методов диагностики прогрессирования рассеянного склероза помогает обучающемуся выбрать правильную тактику ведения больных с рассеянным склерозом
4. Место и время использования предложения: кафедра неврологии с клиникой
5. Форма внедрения: данные о механизмах, клинических проявлениях количественной объективизации нейродегенерации при рассеянном склерозе внедрены в учебный процесс при изучении дисциплины «Неврология» обучающихся по программе ординатуры (специальность 31.02.42 Неврология)
6. Название темы научно-квалифицированной работы (диссертации): Оценка диагностической эффективности маркеров нейродегенерации при рассеянном склерозе.

Автор: Щукина Татьяна Владимировна – очный аспирант

кафедры неврологии с клиникой ИМО

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России



Щукина Т.В.

Руководитель подразделения – базы внедрения:

Заведующий кафедрой неврологии с клиникой ИМО

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

д.м.н., профессор



Алексеева Т.М.

Заместитель директора ИМО по учебной и методической работе

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

декан лечебного факультета

д.м.н., доцент



Кухарчик Г.А.

«08» АПРЕЛЯ 2026 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач

Федерального государственного

бюджетного учреждения здравоохранения

«Санкт-Петербургская клиническая больница

Российской академии наук»

Пташников Д.А. .

2026 г



АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: верификация субклинического прогрессирования рассеянного склероза с использованием созданной прогностической шкалы.
2. Краткая аннотация: разработана высокочувствительная прогностическая модель прогрессирования рассеянного склероза, которая включает в себя 5 предикторов: продолжительность заболевания, показатель усталости по шкале FSS и скорости ходьбы по тесту T25-FW, а также толщина макулярного и перипапиллярного слоя нервных волокон в височных квадрантах. Данная шкала позволяет верифицировать прогрессирование рассеянного склероза с вероятностью 98 %.
3. Эффект от внедрения: диагностическая предиктивная модель применяется в клинической практике и позволяет неврологу диагностировать скрытое прогрессирование РС с целью своевременной персонализации терапии.
4. Место и время использования предложения: неврологическое отделение
5. Форма внедрения: обследование пациентов с рассеянным склерозом.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): Оценка диагностической эффективности маркеров нейродегенерации при рассеянном склерозе».

Автор: Щукина Татьяна Владимировна – очный аспирант
кафедры неврологии с клиникой ИМО
ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Щукина Т.В.

Руководитель подразделения – базы внедрения:
Заведующий отделением, к.м.н.

ШИШКИН А. Б.

10" АПРЕЛЯ 2026Г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач Санкт-Петербургского
государственного бюджетного учреждения
здравоохранения «Городская больница
Святой преподобномученицы Елизаветы»,
д.м.н., профессор,
Петров С.В. «31» МАРТА 2026 г.



АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: раннее выявление прогрессирующих форм рассеянного склероза.
2. Краткая аннотация: разработана высокочувствительная прогностическая модель прогрессирования рассеянного склероза с использованием специализированных клиничко-неврологических, нейропсихологических данных, а также данные оптической когерентной томографии сетчатки и магнитно-резонансной морфометрии головного мозга. Выявлены наиболее чувствительные клинические тесты и особенности атрофии сетчатки и головного мозга, которые коррелируют с нарастанием инвалидизации у пациентов с рассеянным склерозом.
3. Эффект от внедрения: диагностический алгоритм применяется в клинической практике и позволяет верифицировать скрытое прогрессирование РС и своевременно скорректировать тактику терапии пациентов.
4. Место и время использования предложения: неврологическое отделение № 3
5. Форма внедрения: обследование пациентов с рассеянным склерозом.
6. Название темы научно-квалифицированной работы (диссертации): Оценка диагностической эффективности маркеров нейродегенерации при рассеянном склерозе».

Автор: Щукина Татьяна Владимировна – очный аспирант

кафедры неврологии с клиникой ИМО

ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Щукина Т.В.

Руководитель подразделения – базы внедрения:

Заместитель главного врача по неврологии, к.м.н.

Сергеева Т. В.

«31» МАРТА 2026 г.