На правах рукописи

ЕЛИЗАРОВ

Максим Александрович

КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

3.1.24. Неврология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Самара – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель **Повереннова Ирина Евгеньевна,**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Рейхерт Людмила Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии с курсом нейрохирургии, профессор кафедры.

Бахтиярова Клара Закиевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, профессор кафедры.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___»_____2026 г. в___.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.08 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___»_____2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент Хивинцева Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Рассеянный склероз является хроническим заболеванием центральной нервной системы аутоиммунной природы. Рассеянным склерозом страдают преимущественно люди молодого возраста, что обусловливает повышенное внимание к данной проблеме. Рассеянный склероз характеризуется неуклонно прогрессирующим течением, развивающейся инвалидизацией больных с зачастую неблагоприятным прогнозом. Ежегодно количество больных рассеянным склерозом возрастает за счет истинного роста заболеваемости, а также за счет улучшения диагностики и расширения возможностей терапии (Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2020; Swanberg K.M. et al., 2022; Haki M. et al., 2024; Niedziela N. et al., 2024).

Сроки наступления инвалидности и длительность течения заболевания во многом определяются формой болезни, которая может протекать в виде радиологически изолированного синдрома, клинически изолированного синдрома, ремиттирующей формы, вторично-прогредиентного течения, первично-прогрессирующей формы заболевания. Каждый тип течения рассеянного склероза имеет свои особенности и закономерности, а также показания к назначению той или иной группы препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС). В этой связи актуальным вопросом является определение критериев того или иного типа течения заболевания для оптимизации диагностики, прогнозирования дальнейшего течения рассеянного склероза и назначения адекватного форме заболевания ПИТРС.

Степень разработанности темы исследования. Проводимые за последние годы фундаментальные и прикладные научные исследования посвящены изучению различных аспектов рассеянного склероза и демиелинизирующих заболеваний (Спирин Н.Н. и соавт., 2020; Байдина Т.В. и соавт., 2021; Меламуд М.М. и соавт., 2022; Белова Ю.А. и соавт., 2024; Тимашева Я.Р. и соавт., 2025; Kuhlmann T. et al., 2023; Amin M. et al., 2024; Mrabet S. et al., 2025). Вместе с тем многие стороны, в частности, характеристика различных вариантов течения заболевания и их своевременная

диагностика, остаются недостаточно освещенными и разработанными. В этой связи представляет интерес сравнительная характеристика течения основных форм рассеянного склероза – ремиттирующего, вторично-прогрессирующего, первично-прогрессирующего, их трансформация, основанная на объективных показателях, и роль предикторов той или иной формы болезни, определяющих вариант ее течения (Тимашева Я.Р. и соавт., 2021, 2023; Камоза Д.М. и соавт., 2023; Ельчанинова Е.Ю. и соавт., 2024; Каменских Е.М. и соавт., 2024; Спирин Н.Н. и соавт., 2024; Тимашева Я.Р. и соавт., 2025).

Цель исследования. Оценка клинических и лабораторно-инструментальных критериев, определяющих варианты течения рассеянного склероза, для улучшения диагностики и оптимизации прогноза заболевания.

З**адачи исследования:**

1. Уточнить особенности клиники различных вариантов течения рассеянного склероза.
2. Проанализировать показатели гликозилирования белков при различных клинических формах рассеянного склероза.
3. Изучить МРТ-предикторы различных типов течения рассеянного склероза.
4. На основании полученных данных выявить клинико-инструментальные корреляции при различных формах течения рассеянного склероза и разработать математические модели прогнозирования вариантов течения заболевания.

Научная новизна исследования. В теоретическом плане рассмотрены клинико-инструментальные корреляции при различных вариантах течения рассеянного склероза. Впервые изучены некоторые характеристики гликома (гликозилирования белков) при различных клинических формах рассеянного склероза; даны клинико-визуализационные характеристики различных клинических форм рассеянного склероза с целью улучшения диагностики и прогнозирования течения заболевания. На основании оценки объективных показателей заболевания и их статистической обработки представлены математические модели вероятности той или иной клинической формы течения рассеянного склероза, что способствует оптимизации тактики ведения и лечения пациента с рассеянным склерозом.

Практическая значимость исследования. Рассмотрены вариантные формы течения рассеянного склероза. С использованием объективных показателей разработаны математические модели для различных типов течения рассеянного склероза. Изучены корреляции клинико-инструментальных показателей, что способствует определению клинической формы заболевания и прогнозированию вариантов дальнейшего течения рассеянного склероза. Разработанные математические модели предложены к использованию в практической деятельности.

Методология и методы диссертационного исследования. В основе методологии диссертационного исследования лежат принципы доказательной медицины. Работа выполнена в дизайне экспериментального не интервенционного открытого не рандомизированного исследования. Проведено изучение литературных данных, касающихся патогенетических механизмов развития, клинических проявлений, методов диагностики и прогнозирования течения рассеянного склероза. Проанализированы результаты исследований у 135 больных с различными типами течения рассеянного склероза. Использованы клинико-инструментальные методы, включающие магнитно-резонансную томографию головного мозга, а также исследование ряда элементов гликома человека. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.0 и языка программирования Python 3.9 (библиотеки Scikit-learn, SHAP).

Положения, выносимые на защиту:

1. Значение показателя РШСИ и его динамика в течение заболевания могут выступать в качестве предиктора клинической формы рассеянного склероза.

2. Объективными предикторами того или иного типа течения рассеянного склероза являются лабораторные данные, в частности, показатели гликозилирования белков.

3. Изменения на МРТ, свидетельствующие о степени выраженности церебрального атрофического процесса, коррелируют с формой течения рассеянного склероза.

4. Разработанные математические модели могут использоваться в системах поддержки принятия врачебных решений.

Личное участие автора в получении результатов. Диссертантом лично была сформулирована основная идея и разработан дизайн исследования. Автор самостоятельно провел неврологическое обследование пациентов исследуемых групп, получил научные результаты на всех этапах исследования, проанализировал и оценил полученные данные и произвел их статистическую обработку, оформил текст научных публикаций и диссертации, сформулировал выводы и практические рекомендации.

Степень достоверности полученных результатов. Достоверность результатов исследования, полученных автором, основывается на глубоком изучении и анализе фактического материала, проведении исследования в достаточном объеме, использовании высокоинформативных современных методик клинического исследования, а также адекватных методов статистической обработки результатов, полученных в ходе исследования.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в практику областного Центра рассеянного склероза и демиелинизирующих заболеваний, неврологического и реабилитационного отделений ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», в лекционный курс и практические занятия со студентами Института клинической медицины, института педиатрии и с ординаторами кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены на VIII Межрегиональной научно-практической конференции «Современные тенденции практической неврологии и ее межведомственная актуальность» (Тольятти, 2022); Всероссийской конференции с международным участием «Аспирантские чтения. Молодые ученые XXI века – от идей к практике» (Самара, 2023), научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения. Молодые ученые – от технологий XXI века к практическому здравоохранению» (Самара, 2024), IX Межрегиональной научно-практическая конференции «Актуальные вопросы амбулаторно-поликлинического звена. Междисциплинарный подход как основа взаимодействия специалистов разного профиля в решении

диагностических и лечебных задач пациентов» (Тольятти, 2025), Всероссийской конференции с международным участием «Аспирантские чтения. Молодые ученые – медицине. Приоритетные направления науки в достижении технологического суверенитета» (Самара, 2026). По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 2 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, по шифру специальности 3.1.24. Неврология. Получены 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных: «База данных показателей гликомов ИЛ-6, SELP. SIGLEC9 и SRAGE при различных типах течения рассеянного склероза» и «Размеры и индексы МРТ-показателей головного мозга у пациентов с разными типами течения рассеянного склероза».

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета. Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематикой и планом научной деятельности ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Исследование гликома человека» (гос. регистрация № 123021000034-8).

Соответствие паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует п. 4 «Демиелинизирующие заболевания нервной системы» – рассеянный склероз: факторы риска, патогенез, биомаркеры; методы диагностики – нейровизуализация, клиническая биохимия; разработка алгоритмов диагностики и прогнозирования течения заболевания; п. 19 «Нейровизуализационные и инструментальные методы исследования в неврологии» – разработка алгоритмов исследования пациентов с демиелинизирующими заболеваниями нервной системы, используя современные методики нейровизуализации, паспорта научной специальности 3.1.24. Неврология.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 150 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, четырех глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложений. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 23 рисунками. Указатель литературы содержит 262 источника, из них 106 отечественных и 156 – зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа основана на результатах проспективного клинического исследования, проведенного у 135 пациентов с различными вариантами течения рассеянного склероза (РС), которые наблюдались амбулаторно в Самарском областном Центре рассеянного склероза и демиелинизирующих заболеваний и стационарно в неврологическом отделении ГБУЗ Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина в период 2022-2025 гг. Среди больных было 84 женщины (62,2%) и 51 мужчина (37,8%), возраст которых на момент исследования колебался от 18 до 76 лет. Медианный возраст составил 41 (33; 50) год. Основное количество больных было в возрасте 31-50 лет (80 наблюдений – 59,3%). Пациентов моложе 30 лет наблюдалось 24 (17,8%), а старше 50 лет – 31 (22,9%).

Размер выборки определяли с помощью онлайн-калькулятора (https://questionstar.ru/statiy/calculator-razmera-viborki) при уровне надежности 95% и допустимой погрешности 9%, что составило 119 пациентов.

135 пациентов, включенных в исследование, составили три группы наблюдения в зависимости от формы течения рассеянного склероза: ремиттирующий рассеянный склероз (РРС), вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС), первично-прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

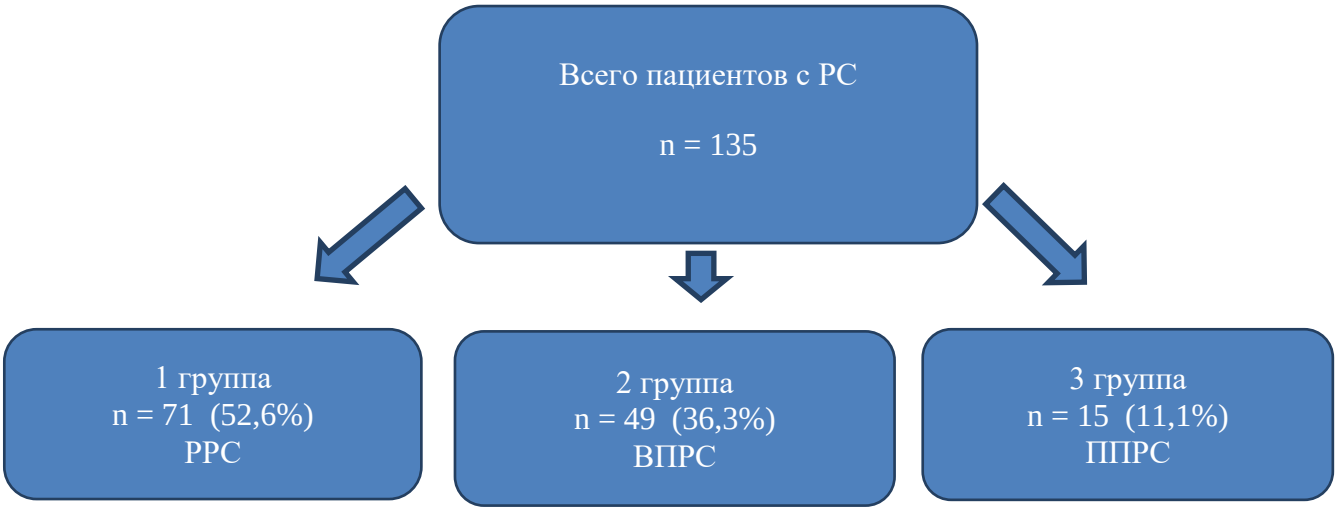


Рисунок 1. Дизайн исследования

В первую группу вошел 71 (52,6%) пациент с РРС, во вторую группу – 49 (36,3%) больных ВПРС, третья группа включала 15 (11,1%) больных с ППРС. Как видно, соотношение количества пациентов в группах исследования по вариантам течения РС примерно соответствовало распределению по клиническим формам течения заболевания в популяции больных РС (Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2020).

Всем пациентам в течение заболевания в динамике проводилось клинико-неврологическое исследование. Выявленные симптомы классифицировали согласно расширенной шкале нарушений жизнедеятельности Курцке (Expanded Disability Status Scale, EDSS), в отечественной интерпретации – Расширенная шкала статуса инвалидизации (РШСИ) для количественной оценки инвалидизации пациента с рассеянным склерозом. У всех пациентов проведено исследование ряда показателей гликома человека (интерлейкина-6, гликопротеина P-селектина SELP, иммуноглобулина SIGLEC-9, молекул гликации sRAGE).

Всем пациентам неоднократно выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастным усилением с помощью препаратов на основе гадолиния. При проведении морфометрических исследований все измерения выполнялись в режиме Т1. Определяли показатели, являющиеся стандартными в диагностике гидроцефалии (Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2020): индекс Эванса, индекс III желудочка, индекс передних и задних рогов, суммарный краниовентрикулярный коэффициент Акимова-Комиссаренко, показатель медиальной темпоральной атрофии.

Для выявления диффузной атрофии миелиновых волокон проводили измерения структур мозга в участках их наибольшей анатомической концентрации: линейные размеры (толщина) средних ножек мозжечка, площадь сечения среднего мозга на уровне первого среза ростральнее Варолиева моста, линейные размеры (толщина) мозолистого тела в пяти локациях, площадь сечения мозолистого тела; производилось измерение объема полости черепа, измерение объема ликвора во внутричерепном содержимом. Объем вещества

головного мозга и церебральных сосудов принимали равным разнице объема полости черепа и объема внутричерепного ликвора.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0 и языка программирования Python 3.9 библиотеки Scikit-learn, SHAP. Нормальность распределения оценивали критериями Шапиро-Уилка или Колмогорова-Смирнова. Данные описывали медианой (Me) и межквартильным размахом (Q1; Q3). Для сравнения двух групп применяли критерий Манна-Уитни, трех и более – критерий Краскела-Уоллиса с апостериорными сравнениями. Качественные признаки анализировали через таблицы сопряженности (Хи-квадрат или критерий Фишера). Взаимосвязи оценивали коэффициентом и точечным бисериальным коэффициентом. Независимые предикторы определяли методом упорядоченной логистической регрессии (Ordered Logit Model) с оценкой качества по AIC и критерию отношения правдоподобия. Для классификации типов течения РС использовали методы машинного обучения случайный лес (Random Forest) и многослойный перцептрон (Multi-Layer Perceptron). Устойчивость моделей повышали технологией Data Augmentation. Качество оценивали пятикратной кросс-валидацией и метриками Accuracy, Precision, Recall, F1-macro. Вклад признаков интерпретировали с помощью SHAP-анализа. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Течение рассеянного склероза и его клиническая симптоматика характеризуются выраженным многообразием и лабильностью. Кроме этого, существуют варианты трансформации одного типа течения заболевания в другой. Современная классификация рассеянного склероза основывается на имеющей место активности патологического процесса, отражением чего и является тот или иной тип течения заболевания. Такой подход представляется наиболее обоснованным с патогенетической точки зрения. На рис. 2 представлена частота встречаемости различных неврологических симптомов у пациентов трех групп в развернутой стадии заболевания.

Клинические проявления рассеянного склероза складываются из симптоматики, обусловленной множественным рассеянным поражением

миелиновой оболочки нервного волокна различных отделов центральной нервной системы, поэтому «качественных» отличий неврологических проявлений в исследуемых группах не выявляется, и при разных типах течения рассеянного склероза отмечаются аналогичные неврологические симптомы.

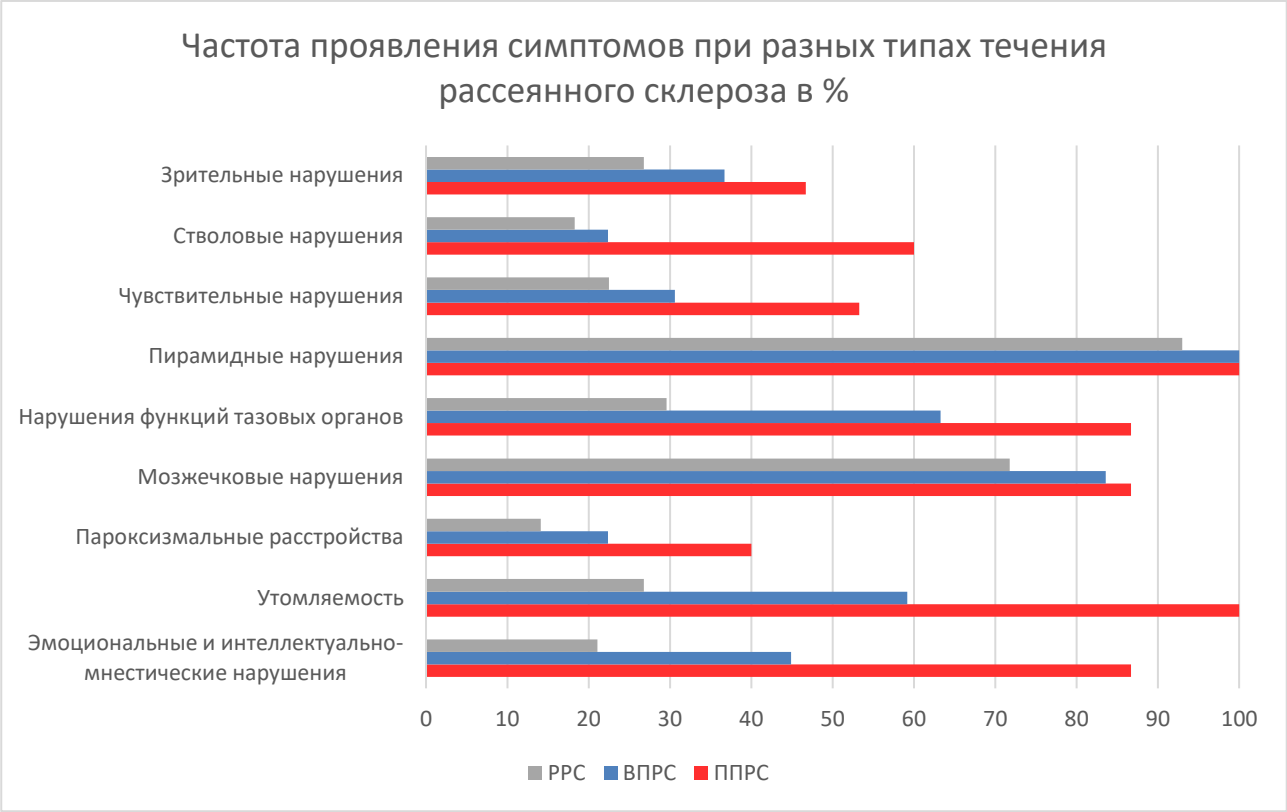


Рисунок 2. Частота встречаемости различных неврологических симптомов у пациентов исследуемых групп

Что касается количественной характеристики, то в общем можно видеть, что РРС является как бы самой «легкой» формой поражения ЦНС, ВПРС – более тяжелой, а ППРС – самой выраженной степенью поражения нервной системы, но решение вопроса о характере течения рассеянного склероза невозможно без оценки динамики объективных показателей течения заболевания, к которым можно отнести нарастание балла расширенной шкалы статуса инвалидизации РШСИ. В табл. 1 представлено распределение больных каждой группы по длительности заболевания и баллу РШСИ.

Диагноз РРС устанавливается, как правило, на первом-втором году заболевания. Характерно длительное (на протяжении 20 и более лет) и относительно мягкое течение. РШСИ, несмотря на продолжительность болезни,

выраженно не нарастает, и при условии постоянного наблюдения и проведения терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), сохраняет свои значения в пределах 2-3 баллов.

Таблица 1

Распределение больных по длительности заболевания и баллу РШСИ

Продолжительность заболевания	Количество наблюдений (n)	Балл РШСИ (Min – Max)	Средний балл РШСИ
РРС			
Менее 1 года	4 (5,6%)	1,5 – 3,0	2,0
1-3 года	11 (15,5%)	1,0 – 4,5	1,8
4-6 лет	15 (21,2%)	1,5 – 4,0	2,1
7-9 лет	21 (29,6%)	1,0 – 4,5	2,7
10-12 лет	12 (16,9%)	1,5 – 4,5	3,0
13-15 лет	3 (4,2%)	1,5 – 3,5	2,2
16-18 лет	5 (7,0%)	1,5 – 4,0	2,7
Итого по группе	71 (100,0%)	1,0 – 4,5	2,4
ВПРС			
7-9 лет	4 (8,2%)	4,0 – 6,5	4,9
10-12 лет	5 (10,2%)	4,5 – 6,5	5,4
13-15 лет	7 (14,3%)	4,0 – 6,5	5,9
16-18 лет	9 (18,3)	5,0 – 6,5	6,3
19-21 лет	10 (20,4)	4,5 – 7,0	5,9
22-24 года	7 (14,3)	5,0 – 6,5	5,9
25-27 лет	4 (8,2%)	5,0 – 7,0	6,0
28-30 лет	2 (4,1%)	5,5 – 6,0	5,8
Более 30 лет	1 (2,0%)	5,5	5,5
Итого по группе	49 (100,0%)	4,0 – 7,0	5,7
ППРС			
2 года	4 (26,6%)	3,5 – 4,5	3,9
3 года	1 (6,7%)	6,0	6,0
4 года	1 (6,7%)	6,5	6,5
5 лет	3 (20,0%)	5,0 – 6,5	5,8
6 лет	3 (20,0%)	6,0 – 7,5	6,8
7 лет	2 (13,3%)	4,0 – 6,5	5,3
8-10 лет	-	-	-
Более 10 лет	1 (6,7%)	7,0	7,0
Итого по группе	15 (100,0%)	3,5 – 7,5	5,9

ВПРС диагностируется в среднем через 7-10 лет от начала заболевания, протекающего как РРС; общая продолжительность ВПРС достигает 30 лет и более. РШСИ к моменту установления диагноза достигает, как правило, 5-6 баллов и может нарастать далее. Диагноз ППРС у большинства пациентов

устанавливается на втором году заболевания, а РШСИ уже со второго-третьего года болезни при этой форме высокий и неуклонно нарастает.

На рис. 3 представлена выраженность инвалидизации по шкале РШСИ и продолжительность заболевания при различных клинических формах РС.

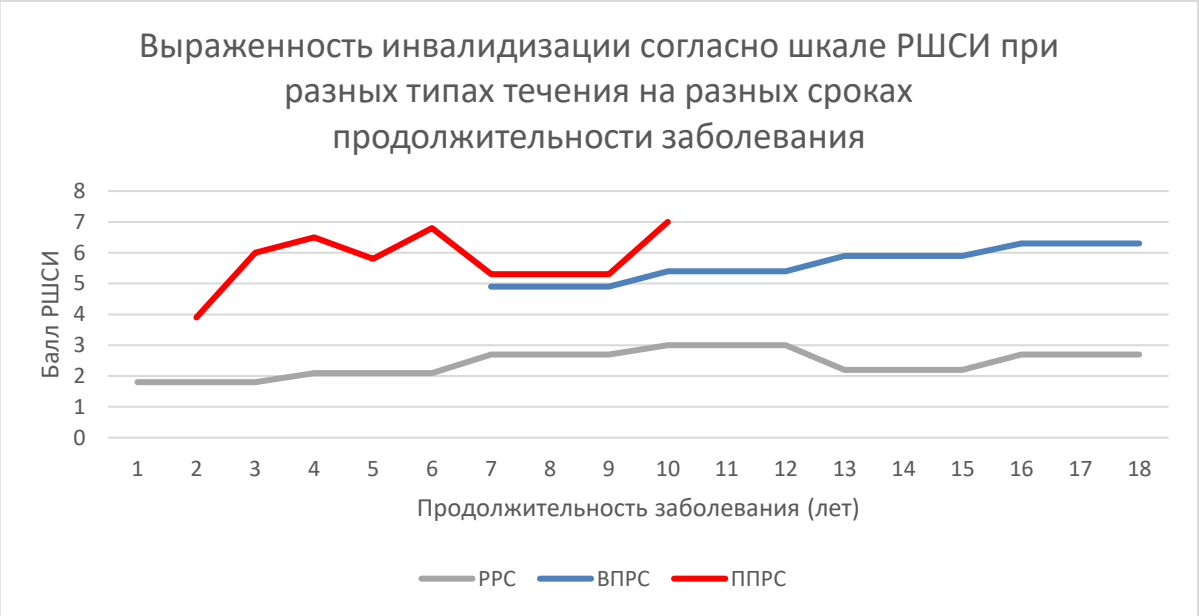


Рисунок 3. Выраженность инвалидизации при разных сроках заболевания в исследуемых группах больных

Как видно, средний показатель РШСИ у пациентов группы первично-прогрессирующего и группы вторично-прогрессирующего рассеянного склероза к седьмому и к десятому годам болезни одинаково высокий и составляет 6,5-7,0 баллов, но достигается он в разные сроки от начала заболевания: при первично-прогрессирующем течении – уже начиная со второго года заболевания, тогда как при вторично-прогрессирующем течении рассеянного склероза такие показатели РШСИ достигаются позже – к седьмому-десятому году от начала заболевания.

У всех исследованных больных произведено исследование некоторых показателей гликома (гликозилирования белков). В патогенезе целого ряда заболеваний нарушения гликозилирования белков играют ведущую или определяющую роль. Одним из заболеваний нервной системы, где изменения со стороны гликома очевидны и выступают наиболее ярко, является рассеянный склероз, как пример аутоиммунного демиелинизирующего

процесса с явлениями нейровоспаления. Исследования гликома при рассеянном склерозе на протяжении последнего десятилетия достаточно распространены и являются новым и перспективным направлением подхода к проблеме диагностики этого заболевания. Важным фактом является то обстоятельство, что изменения гликома коррелируют с возрастом и с полом пациентов, с клинической формой заболевания, а также со степенью инвалидизации по шкале РШСИ, что может способствовать ранней диагностике, определению формы заболевания и прогнозированию его течения.

На предварительном этапе проведено исследование интерлейкина-6 (IL-6), гликопротеина P-селектина (SELP), иммуноглобулина SIGLEC-9, молекул гликации sRAGE у 90 пациентов группы исследования и 30 здоровых испытуемых группы контроля. Проанализированные показатели sRAGE и SIGLEC-9 продемонстрировали низкие абсолютные значения и низкую вариабельность в пределах исследуемой группы, поэтому основной этап исследования включал анализ IL-6 и SELP у 135 пациентов группы исследования и 30 здоровых лиц группы контроля. Сравнение показателей в двух группах с помощью критерия Манна-Уитни не выявило статистически значимой разницы. Был проведен анализ этих показателей во всех исследуемых группах, включая разные варианты течения рассеянного склероза, с помощью критерия Краскела-Уоллиса, и также не было получено статистически значимых различий. Связь IL-6 и SELP с длительностью течения рассеянного склероза представлена в табл. 2.

Таблица 2

Связь IL-6 и SELP с длительностью течения РС

Тип течения РС	ВПРС (n = 49)		РРС (n = 71)		ППРС (n = 15)	
	ρ Спирмена	p-значение	ρ Спирмена	p-значение	ρ Спирмена	p-значение
IL-6	- 0,130	0,373	- 0,021	0,863	0,185	0,510
SELP	0,230	0,112	**0,278**	**0,019**	0,315	0,252

У пациентов с РРС между длительностью течения заболевания и показателем SELP с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена была выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь. Оценка

зависимости показателей гликома от пола пациента проводилась с помощью точечного бисериального коэффициента корреляции. При анализе SELP фактическое значение 0,2 оказалось больше критического значения коэффициента корреляции 0,17, следовательно, корреляция между полом и показателем гликома SELP статистически значима при $p \leq 0,05$. Зависимость показателей гликома от степени инвалидизации по шкале РШСИ проверили с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Связь была статистически не значимой. При попарном сравнении значимости различий показателей интерлейкина-6 и SELP между группами пациентов с помощью критерия Манна-Уитни не было получено статистически значимых различий. Показатели гликома IL-6 и SELP в группах РС и группе сравнения представлены на рис. 4 и 5.

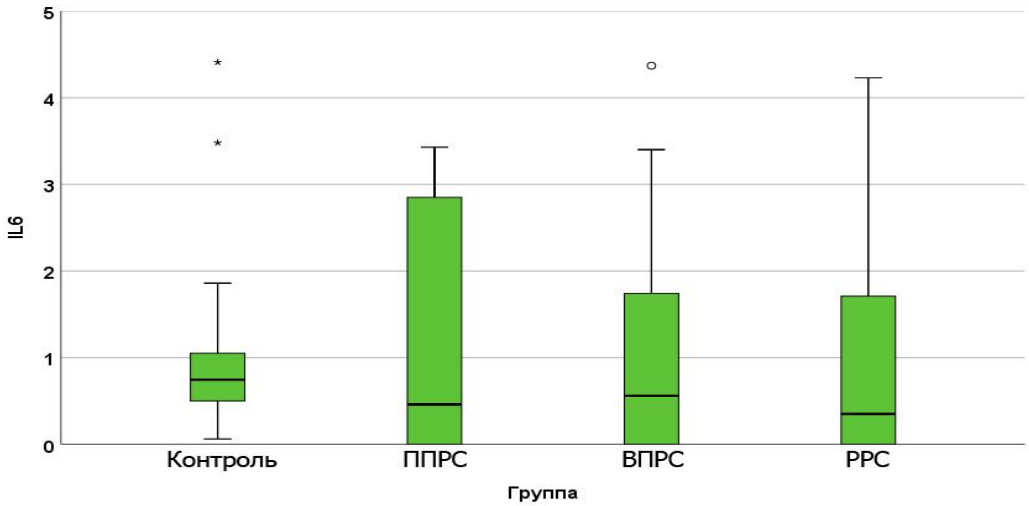


Рисунок 4. Показатели гликома IL-6 в исследуемых группах

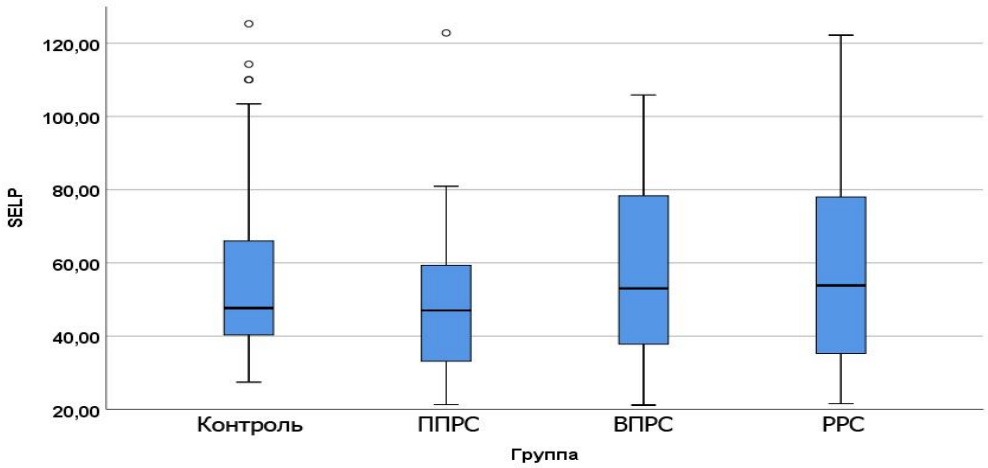


Рисунок 5. Показатели гликома SELP в исследуемых группах

Как видно, медианное значение показателя гликома IL-6 оказалось выше у пациентов с ВПРС и составило 0,56 (0; 1,77) пг/мл. Однако этот показатель оказался статистически не значим при сравнении с РРС – 0,35 (0; 1,91) пг/мл (p = 0,447) и ППРС – 0,46 (0; 3,43) пг/мл (p = 0,936). Сравнение данного показателя между пациентами с РРС и ППРС также не выявило статистически значимых различий (p = 0,777).

Несмотря на то, что в проведенном исследовании была выявлена значимая связь только у SELP и только с полом пациента и с длительностью заболевания при ремиттирующей форме рассеянного склероза, не исключена возможность получения дополнительных результатов при увеличении количества включенных в исследование пациентов, а также при задействовании в исследование других показателей гликома. Полученные значения показателей гликома также использованы при проведении ансамблевого анализа, где показали себя значимыми предикторами.

Всем исследованным больным многократно в динамике проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастным усилением препаратами на основе гадолиния. Для анализа МРТ ретроспективно брались наиболее ранние исследования у пациентов с уже клинически и во времени верифицированными формами РС. В качестве более надежного биомаркера прогрессирования РС рассматривалась оценка церебрального диффузного атрофического процесса. Использование полуавтоматической сегментации и расчет ликворно-мозгового отношения позволили объективизировать степень нейродегенерации, исключив при этом статистически не значимое влияние объема интракраниальных сосудов на итоговые показатели. Сравнительный анализ трех групп пациентов выявил четкую динамику нарастания церебральной атрофии в зависимости от тяжести течения рассеянного склероза, как это видно на рис. 6. Установлено, что при РРС показатели ликворно-мозгового отношения минимальны и составляют 0,11 (0,09; 0,15), что указывает на сохранность паренхимы мозга на ранних этапах. Переход в ВПРС характеризуется значимым (p = 0,033) ростом этого показателя до 0,14 (0,11; 0,17), что может служить количественным критерием трансформации заболевания. Наиболее выраженная дегенерация наблюдалась при ППРС, где

медиана отношения достигает 0,25 (0,21; 0,29), отражая массивную утрату объема мозгового вещества. Важным результатом стало подтверждение высокой диагностической значимости линейных индексов, в частности, индекса III желудочка, который продемонстрировал чувствительность к нарастанию вентрикуломегалии при прогрессирующих формах. В то же время было показано отсутствие целесообразности использования индекса Акимова-Комиссаренко ввиду его низкой корреляции с клиническими формами и стажем заболевания.

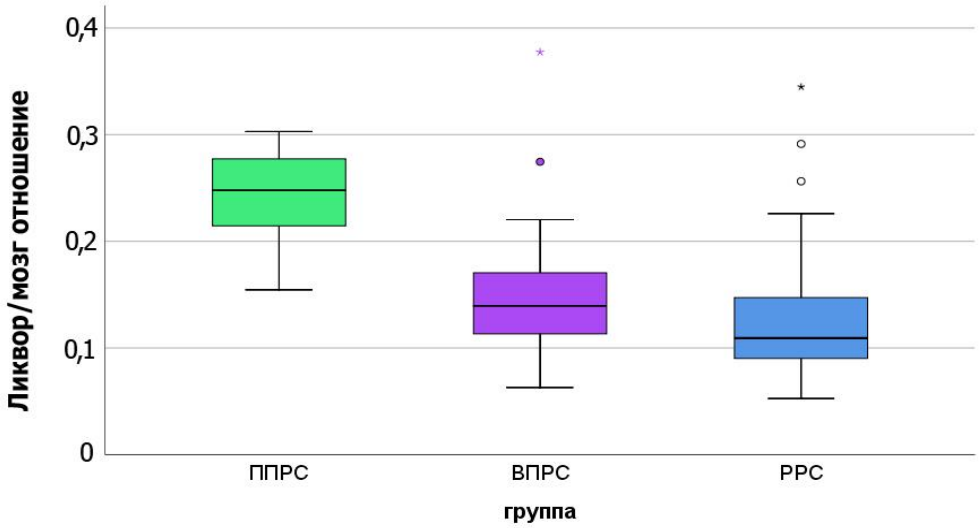


Рисунок 6. Распределение показателя отношения ликвор / мозг в группах исследованных больных

Завершением исследования стала разработка оригинальной математической модели на основе упорядоченного логита. Полученное прогностическое уравнение $Z = 1{,}703^* X_1 - 0{,}099^* X_3 + 15{,}815^* X_{17}$, где X_1 – балл по шкале РШСИ, X_3 – длительность заболевания, X_{17} – ликворно-мозговое отношение позволяет с точностью 83,5% верифицировать форму течения РС. Математически доказано, что ликворно-мозговое отношение является наиболее мощным независимым предиктором прогрессирования (коэффициент 15,815). Отмеченный отрицательный коэффициент продолжительности заболевания (-0,099) позволил выделить группу пациентов с относительно стабильным течением, обладающих более высокими резервами нейропластичности.

Примененные методы математического моделирования были направлены на автоматическую классификацию групп с использованием методов машинного

обучения. Проводился сравнительный анализ «случайного леса» и «многослойного перцептрона», оценивалась их точность, устойчивость и интерпретируемость. Особое внимание уделялось выделению ключевых предикторов с помощью непараметрической статистики и SHAP-анализа (SHapley Additive exPlanations), основанного на теории кооперативных игр и позволяющего для каждого признака вычислить его вклад в предсказание для конкретного объекта. Анализ графа позволил оценить взаимосвязь между отдельными факторами. В табл. 3 представлена характеристика качества предложенной модели.

Таблица 3

Характеристики качества предложенной модели

Тип течения РС	Precision	Recall	F1-score	Support
ВПРС	0.94	0.94	0.94	100
ППРС	0.93	0.97	0.95	100
РРС	0.97	0.93	0.95	100
Здоровые испытуемые	1.00	1.00	1.00	100

Исследование полученных данных методами понижения размерности, в частности, методом главных компонент, продемонстрировало, что пациенты с РРС практически не отличаются от здоровых испытуемых по сравниваемым параметрам. В то же время происходит достаточно четкая дифференцировка между прогредиентными формами РС и ремиттирующим течением РС, как это видно на рис. 7.

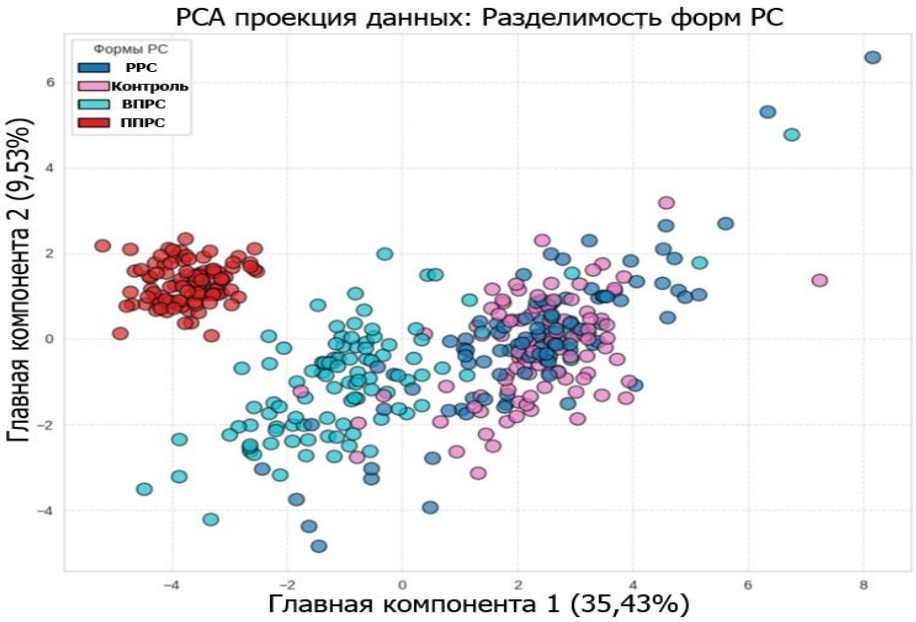


Рисунок 7. Анализ главных компонент у пациентов с различным типом течения РС и группы контроля (здоровые испытуемые)

Для дополнительной проверки полученных закономерностей были построены регрессионные модели. В бинарной логистической регрессии, где целевой переменной было различие между группой контроля и объединенной группой пациентов с рассеянным склерозом, наиболее значимыми предикторами оказались РШСИ, объем ликвора и sRAGE ($p < 0{,}001$ для всех). ROC-кривая представлена на рис. 8.

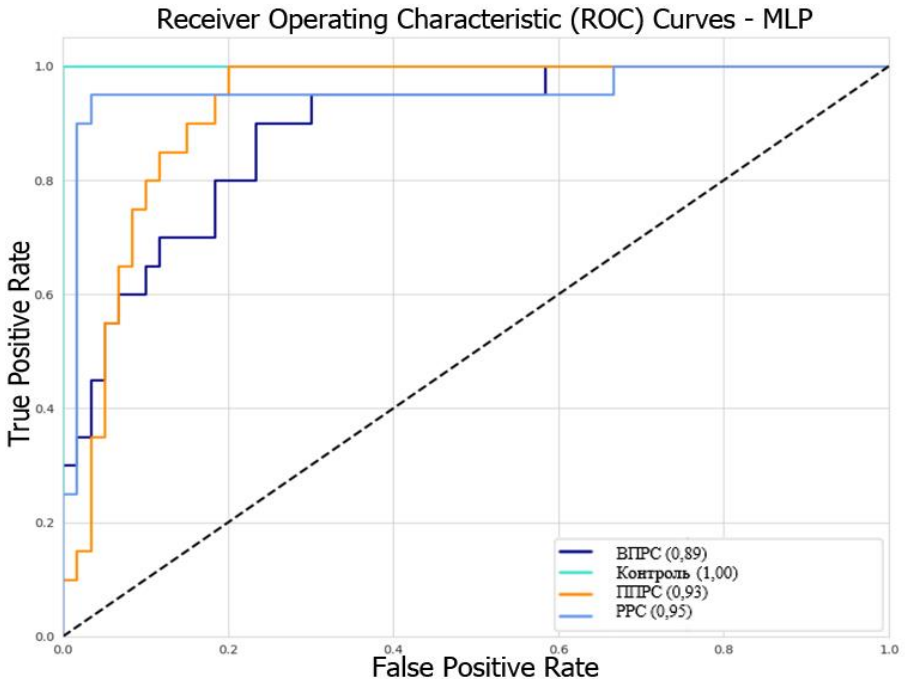


Рисунок 8. ROC-кривая для сравниваемых клинических групп на основе модели многослойного перцептрона

Проведенное исследование показало, что ансамблевые методы, в частности, случайный лес, значительно превосходят нейросетевые подходы при решении задач дифференциальной диагностики типов течения рассеянного склероза на основе мультимодальных данных. Модель случайного леса достигла высокой точности (F1-macro до 0,96) и устойчивости, что делает ее пригодной для использования в системах поддержки принятия врачебных решений. SHAP-анализ не только подтвердил клиническую значимость таких параметров, как РШСИ, длительность заболевания и объем ликвора, но и позволил выявить дополнительные МРТ-маркеры (размеры переднего и заднего рогов, III желудочка), которые могут быть предметом дальнейших исследований.

Статистический и корреляционный анализы выявили сильные и обоснованные взаимосвязи между признаками, что дополнительно валидизирует полученные

математические закономерности. Таким образом, разработанная математическая модель на основе случайного леса может быть рекомендована для дальнейшей клинической апробации в качестве вспомогательного инструмента для дифференциальной диагностики типов течения рассеянного склероза.

ВЫВОДЫ

1. Показатель РШСИ и темп его нарастания коррелирует с длительностью течения и с тяжестью рассеянного склероза. При ремиттирующем РС показатель РШСИ варьирует от 1,0 до 4,5 баллов и в среднем составляет 2,4 балла. Отмечается зависимость между увеличением продолжительности болезни и возрастанием средней величины балла РШСИ, особенно четко выраженная к десятому году от начала заболевания. При вторично-прогрессирующем РС наблюдается зависимость между увеличением продолжительности болезни и возрастанием средней величины балла РШСИ, особенно четко выраженная после 15 лет от начала заболевания, средний показатель составляет 5,6 балла. При первично прогрессирующем РС высокие значения шкалы инвалидизации наблюдаются уже на небольших сроках продолжительности заболевания, и выражено увеличение показателя РШСИ по мере прогрессирования заболевания. Средний балл РШСИ у больных этой группы – 5,9.

2. Исследование гликанов IL-6 и SELP у пациентов с рассеянным склерозом не показало зависимости их уровня от клинической формы заболевания и тяжести РС, а выявило только значимую связь SELP с длительностью течения заболевания для ремиттирующего РС. Не было получено данных о связи этих показателей с возрастом и полом пациентов. Несмотря на это, не исключена возможность получения дополнительных результатов при увеличении количества включенных в исследование пациентов, а также при исследовании других показателей гликома. Учитывая многообразие протеома и различия его модификаций в разных средах организма (сыворотка и плазма крови, цереброспинальная жидкость), а также разнообразие подходов к его изучению (множество количественных и

качественных биохимических методов), имеется перспектива дальнейшего поиска маркеров и предикторов течения РС.

3. Магнитно-резонансная морфометрия головного мозга является высокоинформативным методом объективизации патологических изменений при различных формах рассеянного склероза. Установлено, что ликворно-мозговое отношение выступает наиболее чувствительным независимым предиктором прогрессирования нейродегенерации, демонстрируя статистически значимое ($p < 0,001$) нарастание от 0,11 (0,09; 0,15) при ремиттирующем течении до 0,14 (0,11; 0,17) при вторично-прогрессирующем и 0,25 (0,21; 0,29) при первично-прогрессирующем течении заболевания. Разработанная на основе упорядоченного логита математическая модель позволяет с точностью 83,5% верифицировать клиническую форму течения рассеянного склероза, переводя качественную оценку структурных изменений в плоскость количественного прогноза.

4. Проведенное исследование показало, что ансамблевые методы, в частности, случайный лес, значительно превосходят нейросетевые подходы при решении задач дифференциальной диагностики типов течения рассеянного склероза на основе мультимодальных данных. Модель случайного леса достигла высокой точности (F1-macro до 0,96) и устойчивости, что делает ее пригодной для использования в системах поддержки принятия врачебных решений. SHAP-анализ не только подтвердил клиническую значимость таких параметров, как РШСИ, длительность заболевания и объем ликвора, но и позволил выявить дополнительные МРТ-маркеры (размеры переднего и заднего рогов, III желудочка), которые могут стать предметом дальнейших исследований.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Значение показателя РШСИ и его динамика в течение заболевания могут служить объективными показателями степени выраженности и скорости нарастания поражения нервной системы, а также тяжести клинической формы заболевания.

2. Для оценки особенностей течения рассеянного склероза целесообразно определение такого показателя гликозилирования белков, как P-селектин (SELP), который значимо коррелирует с полом пациента и длительностью заболевания при ремиттирующем течении рассеянного склероза.

3. Анализ МРТ должен включать количественную морфометрию с обязательным расчетом ликворно-мозгового отношения. Значение 0,11 (0,09; 0,15) может соответствовать ремиттирующему рассеянному склерозу, 0,14 (0,11; 0,17) – вторично-прогрессирующему, 0,25 (0,21; 0,29) – первично-прогрессирующему рассеянному склерозу.

4. Определению клинической формы течения рассеянного склероза могут способствовать разработанные математические модели, пригодные для использования в системах поддержки принятия врачебных решений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Елизаров, М.А. Реалии и перспективы изучения нарушений гликозилирования белков при неврологических заболеваниях / М.А. Елизаров, И.Е. Повереннова // VIII Межрегиональная научно-практическая конференция «Современные тенденции практической неврологии и ее межведомственная актуальность». Тольятти, 2022. – С. 62-65.

2. Елизаров, М.А. Особенности гликозилирования белков при рассеянном склерозе. Обзор литературы / М.А. Елизаров, И.Е. Повереннова, В.И. Купаев, Е.В. Хивинцева, Т.В. Романова // Аспирантский вестник Поволжья. Т. 23 (3). 2023. – С. 13-16.

3. Елизаров, М.А. Исследования гликома при рассеянном склерозе / И.Е. Повереннова, М.А. Елизаров, И.А. Стрельникова, Е.В. Хивинцева, Н.И. Кузнецова // VII Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы амбулаторно-поликлинического звена. Междисциплинарный подход как основа взаимодействия специалистов разного профиля в решении диагностических и лечебных задач пациентов». Тольятти. – 2023. – С. 125-128.

4. Елизаров, М.А. Первые результаты исследования показателей гликозилирования белков у пациентов с рассеянным склерозом / М.А. Елизаров // VIII Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы амбулаторно-поликлинического звена Междисциплинарный подход как основа взаимодействия специалистов разного профиля в решении диагностических и лечебных задач пациентов». Тольятти. 2024. – С. 47-49.

5. Елизаров, М.А. Перспективы изучения показателей гликозилирования белков у пациентов с рассеянным склерозом / М.А. Елизаров // В сб.: Аспирантские чтения-2023: молодые ученые – медицине. Приоритетные направления в науке в достижении

технологического суверенитета. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. – Самара, 2024. – С. 164-166.

6. Елизаров, М.А. Особенности показателей гликома при различных формах течения рассеянного склероза / М.А. Елизаров // Аспирантские чтения 2025. Сборник статей научно-практической конференции «Молодые ученые – медицине. Приоритетные направления науки в достижении технологического суверенитета». – С. 106-109.

7. Елизаров, М.А. Исследование некоторых показателей гликома при различных формах течения рассеянного склероза / М.А. Елизаров, А.И. Нилов, И.А. Стрельникова, Н.И. Кузнецова // Сб. матер. IX межрегиональной междисциплинарной конференции «Актуальные вопросы амбулаторно-поликлинического звена. Междисциплинарный подход как основа взаимо-действия специалистов разного профиля в решении диагностических задач пациентов». Тольятти. 2025. – С. 30-33.

8. Елизаров, М.А. Некоторые показатели гликома при различных формах течения рассеянного склероза / М.А. Елизаров, И.Е. Повереннова, А.С. Лахов, М.О. Золотов, Н.П. Перстенёва // Наука и инновации в медицине. – 2026. – Т. 11. №1. – С. 10-14.

9. Елизаров, М.А. Возможности определения выраженности атрофии головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом на рутинных аксиальных Т1-взвешенных МР-сканах / М.А. Елизаров, А.И. Нилов // Сб. матер. X Юбилейной межрегиональной междисциплинарной конференции «Актуальные вопросы амбулаторно-поликлинического звена. Междисциплинарный подход как основа взаимодействия специалистов разного профиля в решении диагностических задач пациентов». Тольятти. 2026. – С. 71-74.

10. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2026620487 Российская Федерация. База данных показателей гликомов ИЛ-6, SELP, SIGLEC9 и SRAGE при разных типах течения рассеянного склероза: заявл. 29.01.2026: опубл. 02.02.2026 / И.Е. Повереннова, М.А. Елизаров, А.С. Лахов; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

11. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2026621159 Российская Федерация. Размеры и индексы МРТ-показателей головного мозга у пациентов с разными типами течения рассеянного склероза: заявл. 13.03.2026: опубл. 19.03.2026 / А.С. Лахов, И.Е. Повереннова, М.А. Елизаров.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Целью последующих исследований может явиться дальнейший поиск клинико-инструментальных и лабораторно-инструментальных предикторов течения рассеянного склероза и определение их роли в формировании клинической картины и вариантов течения заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз
ГБУЗ – государственное бюджетное учреждение здравоохранения
МРТ – магнитно-резонансная томография
РС – рассеянный склероз
РРС – ремиттирующий рассеянный склероз
РШСИ – расширенная шкала статуса инвалидизации
ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз
СОКБ – Самарская областная клиническая больница
EDSS – Expanded Disability Status Scale – расширенная шкала инвалидности
SHAP – SHapley Additive exPlanations