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

На правах рукописи

ЕЛИЗАРОВ
Максим Александрович

КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

3.1.24. Неврология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор И.Е. Повереннова

Самара – 2026

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИ – взвешенные изображения

ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

КВ – контрастное вещество

КИС – клинически изолированный синдром

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТА – медиальная темпоральная атрофия

ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз

РИС – радиологически изолированный синдром

РС – рассеянный склероз

РРС – ремиттирующий рассеянный склероз

РШСИ – расширенная шкала статуса инвалидизации

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ECTRIMS – Европейский комитет по лечению и исследованиям рассеянного склероза

EDSS – Expanded Disability Status Scale – Расширенная шкала инвалидности

FP (False Positive) – отрицательные случаи, ошибочно предсказанные как положительные

FN (False Negative) – положительные случаи, ошибочно предсказанные как отрицательные

IgG – иммуноглобулин G

IL-6 – интерлейкин-6

MLP – Multi-Layer Perceptron – модель многослойного перцептрона

MPR – multiplanar reconstruction – мультипланарная реконструкция

MSFC – Multiple Sclerosis Functional Composite – функциональный комплекс

SELP – P-селектин

SHAP – SHapley Additive exPlanations – SHAP-анализ

SVM – Support Vector Machine

TP (True Positive) – верно предсказанные положительные случаи

TN (True Negative) – верно предсказанные отрицательные случаи

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ ……5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ……..10
1.1. Рассеянный склероз. Клинические варианты течения заболевания …….10
1.2. Современные взгляды на патогенез рассеянного склероза. Роль гликозилирования в процессе аутоиммунного воспаления. Гликозилирование как основной способ посттрансляционной модификации белков ……..18
1.3. Магнитно-резонансная томография в диагностике рассеянного склероза…25
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ……34
2.1. Материал исследования ……34
2.2. Дизайн исследования ……34
2.3. Методы исследования ……...38
2.3.1. Клинико-неврологическое исследование ……..38
2.3.2. Исследование показателей гликозилирования белков …….39
2.3.3. Магнитно-резонансная томография при рассеянном склерозе ……39
2.3.4. МРТ-морфометрические исследования ……..40
2.3.5. Статистическая обработка результатов исследования …….42
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА ……44
3.1. Общая характеристика вариантов течения рассеянного склероза ……44
3.2. Клиническая характеристика вариантов течения рассеянного склероза …….45
3.2.1. Ремиттирующее течение рассеянного склероза …….....45
3.2.2. Вторично-прогрессирующее течение рассеянного склероза ……...50
3.2.3. Первично-прогрессирующее течение рассеянного склероза……56
3.3. Сравнительная характеристика вариантов течения рассеянного склероза ….61
Резюме ……...64
ГЛАВА 4. НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ БЕЛКОВ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ ……...67
4.1. Гликом человека и нарушения гликозилирования белков ……67

4.2. Результаты первой фазы исследования показателей гликома при рассеянном склерозе...68
4.3. Результаты исследования показателей гликома при различных вариантах течения рассеянного склероза ……70
Резюме ……...73
ГЛАВА 5. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА ……76
5.1. Обоснование и методика МР-морфометрии головного мозга у пациентов с различными клиническими вариантами течения рассеянного склероза ……76
5.2. МРТ при ремиттирующем рассеянном склерозе ……79
5.3. МРТ при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе ……...81
5.4. МРТ при первично-прогрессирующем рассеянном склерозе …….....82
5.5. Разработка мульфакторной математической модели прогнозирования варианта течения рассеянного склероза на основе клинико-морфометрических данных …….83
Резюме ……...85
ГЛАВА 6. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АЛГОРИТМОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ КЛАССИФИКАЦИИ ТИПОВ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА НА ОСНОВАНИИ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ ……..87
6.1. Методы и алгоритмы классификации типа течения рассеянного склероза ….87
6.2. Ансамблевый алгоритм Random Forest анализа течения рассеянного склероза 91
6.3. Модель многослойного перцептрона в комплексном анализе клинико-инструментальных данных ……..97
6.4. Графовый анализ биомаркеров, инструментальных и клинических данных.101
Резюме ……104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ……...106
ВЫВОДЫ ……116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ……118
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ……118
ЛИТЕРАТУРА ……119
ПРИЛОЖЕНИЕ ……..146

ВВЕДЕНИЕ

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 позволяет строить индивидуальную тактику 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 использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0 и языка программирования Python 3.9 библиотеки Scikit-learn.

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.

ГЛАВА 1
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Рассеянный склероз. Клинические варианты течения заболевания

Рассеянный склероз (РС) относится к хроническим аутоиммунным заболеваниям центральной нервной системы (ЦНС). Повышенное внимание исследователей к проблеме РС обусловлено тем, что этим заболеванием страдают преимущественно люди молодого возраста, которые ведут активную трудовую жизнь. РС характеризуется неуклонно прогрессирующим течением, неизбежно возникающей инвалидизацией больных и часто неблагоприятным прогнозом. Ежегодно наблюдается увеличение числа больных РС как за счет истинного роста заболеваемости, так и за счет повышения уровня диагностики и расширения возможностей патогенетической терапии. Являясь самым распространенным после черепно-мозговой травмы органическим заболеванием ЦНС среди лиц молодого возраста, РС обозначается как одна из наиболее социально значимых медицинских и социальных проблем (Власов Я.В. и соавт., 2018; Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2020; Спирин Н.Н. и соавт., 2020; Лусевич А.И. и соавт., 2021; Жусупова А.Т. и соавт., 2022; Шарафутдинова Г.М. и соавт., 2025; Benjak T. et al., 2018; Briggs F.B., Hill E. et al., 2019; Swanberg K.M. et al., 2022; Haki M. et al., 2024; Niedziela N. et al., 2024; Restuccia G. et al., 2025).

Число больных РС в Российской Федерации составляет не менее 150 000 человек. Смертность от РС в среднем 2 случая на 100 000 населения в год. Для большинства регионов России распространенность РС находится на среднем (10-50 случаев на 100 000 населения) и высоком (более 50 000 на 100 000 населения) уровнях, более часто встречается в центральных областях, несколько реже – в Сибири и на Дальнем Востоке (Гусев Е.И. и соавт., 2004; Кичерова О.А. и соавт., 2007; Алифирова В.М. и соавт., 2017; Власов Я.В. и соавт., 2018; Бахтиярова К.З. и соавт., 2019; Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2020; Спирин Н.Н. и соавт., 2020; Бойнова И.В. и соавт., 2022; Маслова Н.Н. и соавт., 2024; Прокаева А.И. и соавт., 2024). Дебют заболевания в большинстве случаев наблюдается в возрасте 20-40 лет. Женщины заболевают чаще, чем мужчины (Ascherio A., Munger K.L., 2016).

Рассеянный склероз является прогрессирующим воспалительным заболеванием ЦНС, возникающим в результате активации аутореактивных Т-клеток, проявляющих специфичность в отношении миелина, что приводит к поражению миелиновой оболочки, олигодендроцитов и аксонов ЦНС (Елисеева Д.Д. и соавт., 2012; Lassmann H. et al., 2007). Основным признаком РС, таким образом, является очаговый распад миелина (демиелинизация) – волокон белого вещества ЦНС (Гусев Е.И. и соавт., 2004; Рузина Н.Д. и соавт., 2009; Байдина Т.В. и соавт., 2021; Меламуд М.М. и соавт., 2022; Белова Ю.А. и соавт., 2024; Bjartmar C. et al., 2003; Sospedra M., 2008; Ontaneda D. et al., 2017; Kuhlmann T. et al., 2023).

В настоящее время относительно этиологии РС общепринятой является теория мультифакториальности возникновения заболевания, согласно которой играет роль взаимодействие различных факторов внешней среды (географические, инфекционные, токсические, травматические и др.) и наследственно обусловленной предрасположенности, включающей определенный тип метаболизма и особенности иммунного реагирования (Алифирова В.М. и соавт., 2017; Власов Я.В. и соавт., 2018; Бахтиярова К.З. и соавт., 2019; Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2020; Спирин Н.Н. и соавт., 2020; Абдурасулова И.Н. и соавт., 2021; Конарбаева А.П. и соавт., 2023; Ebers G.C., 2008; Barnet M.H. et al., 2016; R. E. Tarlinton et al., 2020; Alexander S. et al., 2021; Travers, B.S. et al., 2022; Restuccia G. et al., 2025).

Основным патоморфологическим проявлением РС является очаговый распад миелина волокон белого вещества ЦНС с деструкцией их аксонов (Завалишин И.А. и соавт., 2007; Гулевская Т.С., Моргунов В.А., 2011; Гурьянова О.Е. и соавт., 2012; Williams T. et al., 2021). В настоящее время возможно изучение не только аутопсийного материала, но и биопсийных пунктатов с применением иммуноцитохимических и нейрохимических методов и электронной микроскопии. Эти методики позволяют выявить закономерности развития патоморфологических изменений, определить роль олигодендроглии в демиелинизирующем процессе, а также изучить возможности ремиелинизации, оценить роль и участие других анатомических структур ЦНС в патоморфологии

рассеянного склероза (Рузина Н.Д. и соавт., 2009; Frohman E. et al., 2006; Miller D.H. et al., 2008; Ontaneda D. et al., 2017; Yong V.W., 2022).

Название заболевания рассеянный (или множественный) склероз ассоциируется с «бляшками», рассеянными в белом веществе различных отделов головного и спинного мозга, представляющими собой очаги демиелинизации и претерпевающими с течением заболевания собственно демиелинизацию, то есть, распад миелина, утилизацию продуктов распада миелина липофагами и аксофагами, пролиферацию астроглии (глиоз), заканчивающуюся уплотнением бляшки – склерозом (Завалишин И.А. и соавт., 2007; Рузина Н.Д. и соавт., 2009; Иськив К.А., 2021; Ершова А.А., Котов А.С., 2023; Frohman E. et al., 2006; Miller D.H. et al., 2008; Yong V.W., 2022). К настоящему времени морфологические исследования с использованием классических и новейших нейрогистологических и ультраструктурных методов создали определенные представления о процессе возникновения и динамике бляшек рассеянного склероза, процессах демиелинизации и ремиелинизации в ЦНС, что возможно сопоставить с данными современной высокопольной магнитно-резонансной томографии и получить комплексное представление о происходящем при РС патоморфологическом процессе.

Частая локализация бляшек – перивентрикулярная область белого вещества мозга, область латеральных углов передних рогов боковых желудочков («штормовой угол» Штайнера), мозолистое тело. Помимо полушарий большого мозга, бляшки локализуются в мозговом стволе, в мозжечке, в спинном мозге с наибольшей частотой в шейном его отделе, а также в зрительных нервах. Некоторые бляшки имеют по краям «пальцевые выступы», ориентированные по ходу мелких вен. Количество бляшек варьирует от единичных до двухсот и более. Бляшки чаще локализуются по ходу ликворных путей субэпендимально и субарахноидально и по ходу сосудов, преимущественно венозных. По мере прогрессирования заболевания количество бляшек увеличивается, объем мозгового вещества на церебральном и спинальном уровнях уменьшается, ликворосодержащие пространства расширяются, что соответствует атрофическому процессу (Гусев Е.И. и соавт., 2004; Завалишин И.А. и соавт.,

2007; Камоза Д.М. и соавт., 2023; Матросова М.С. и соавт., 2023; Bjartmar C. et al., 2003; Rijnsburger M. et al., 2021; Amin M. et al., 2024).

Клиническая диагностика рассеянного склероза в современных условиях базируется на основании критериев постановки диагноза, предложенных W. McDonald et al. в 2001 г., уточненных в 2005 г. и пересмотренных в 2010 и в 2017 гг. В основе диагностики лежат клинические и инструментальные данные, которые должны представлять диссеминацию патологического процесса в пространстве и во времени (Polman C.H. et al., 2011). В 2024 году опубликованы критерии нового пересмотра (McDonald W., 2024).

Клинические проявления РС отличаются значительным многообразием и полиморфизмом, обусловленным множественными очагами демиелинизации белого вещества ЦНС, а также развивающимся со временем поражением других отделов и церебральным атрофическим процессом. Неврологические симптомы могут иметь обратимый характер и нивелироваться за счет восстановления миелиновой оболочки нервного волокна, например, после первых атак рассеянного склероза. В дальнейшем неврологический дефицит приобретает стойкий характер. Наряду с перманентно текущей симптоматикой могут отмечаться пароксизмальные проявления неврологических нарушений, а также транзиторные быстропроходящие паттерны (Гусев Е.И. и соавт., 2011; Минеев К.К. и соавт., 2020; Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., 2021; Акшулакова Г.Б., 2024; Polman C.H. et al., 2011; Glaser A. et al., 2019; Benedict R.H.B. et al., 2020; Ghosh R. et al., 2022; Wellhagen G.J. et al., 2025).

Дебют РС примерно одинаково часто может быть как моно-, так и полисимптомным. При моносимптомном начале возникают отдельные феномены очагового поражения головного или спинного мозга (чувствительные, зрительные, глазодвигательные, тазовые нарушения, изменения походки, парезы, головокружение, утомляемость, эпилептические припадки, психотические нарушения и др.). Полисимптомное начало заболевания включает различные комбинации симптомов, что свидетельствует о многоочаговом поражении ЦНС уже на самых ранних стадиях болезни (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2010; Власов Я.В.

и соавт., 2018; Бахтиярова К.З. и соавт., 2019; Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2020; Спирин Н.Н. и соавт., 2020; Касимова Е.А., Ермолаева А.И., 2021; Киселев Д.В. и соавт., 2022; Шумаков И.Е. и соавт., 2023).

При неврологическом осмотре пациента с РС и описании неврологической симптоматики используют общепринятую во всем мире шкалу клинической оценки функционального состояния проводящих систем при рассеянном склерозе, предложенную J.F. Kurtzke (1983). Шкала состоит из семи разделов: поражение пирамидного тракта; поражение мозжечка и его связей; поражение черепных нервов, обусловленное демиелинизацией белого вещества мозгового ствола; поражение проводников чувствительности; нарушение функций тазовых органов; зрительные нарушения за счет поражения зрительных нервов; психопатологические симптомы. Кроме того, у пациентов могут регистрироваться и редкие проявления РС: вегетативные нарушения, поражения периферической нервной системы, болевые синдромы, эпилептические припадки, острые психотические расстройства и др.

Неврологический осмотр завершается оценкой в баллах по Расширенной шкале степени инвалидности EDSS – Expanded Disability Status Scale (Kurtzke J.F., 1983), согласно которой пациенты, имеющие от 1,0 до 4,5 баллов могут самостоятельно передвигаться и обслуживать себя, а результатам EDSS более 7,0 баллов соответствует глубокая степень инвалидизации. Сначала оценивается возможность самостоятельного передвижения пациента на расстояние 500 м и более без поддержки, либо на расстояние 10-100 м с поддержкой (трость, кресло). Затем производится более точная оценка по баллам функциональных систем (Kurtzke J.F., 1983; Meyer-Mook S. et al., 2014; Piryonesy S. et al., 2021). В клинических испытаниях по РС в качестве инструмента оценки степени инвалидизации пациента используется также Функциональный комплекс – Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), определяющий три ключевые области инвалидности при РС: функцию ног (ходьба), функцию рук и поручней и когнитивную функцию (Fisher J.S. et al., 1999). Клинические рекомендации по рассеянному склерозу (2025) рекомендуют использовать руссифицированный вариант – расширенная шкала статуса инвалидизации (РШСИ).

Сроки наступления инвалидности и длительность течения заболевания во многом определяются формой болезни, которая может иметь различное клиническое течение: радиологически изолированный синдром (РИС), клинически изолированный синдром (КИС), ремиттирующий рассеянный склероз (РРС), вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС), первично-прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС) и другие, относительно редко встречающиеся формы болезни. Каждый тип течения рассеянного склероза имеет свои закономерности и особенности, а также показания и противопоказания к назначению определенных групп 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 (Малкова Н.А., Иерусалимский А.П., 2006; Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2010; Спирин Н.Н. и соавт., 2020; Пугачева М.Г., Щапкова М.М., 2021; Бойко А.Н. и соавт., 2023, 2024; Westerlind H. et al., 2016; Rojas J.I. et al., 2018; Salter A. et al., 2018; Ro L.S. et al., 2019; Enders M. et al., 2020; Cohan S.L. et al., 2021; Makhani N., Tremlett H., 2021; Kotsiantis S. et al., 2025; Mrabet S. et al., 2025).

Течение РС и его клиническая симптоматика характеризуются выраженным многообразием и лабильностью. Кроме того, существуют варианты трансформации одного типа течения заболевания в другой. Современная классификация РС основывается на имеющейся активности патологического процесса, отражением чего и является тот или иной характер течения заболевания. Такой подход представляется наиболее обоснованным с патогенетической точки зрения (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2010; Гусев Е.И. и соавт., 2011; Хачанова Н.В., 2019; Зарубина Н.В., Спирин Н.Н., 2020; Спирин Н.Н. и соавт., 2022; Янина М.А., Буланов И.М., 2023; Barnet M.H. et al., 2016; Bebo B.F. et al., 2017; Diaz C. et al., 2019; Glaser A. et al., 2019; Liu R. et al., 2022; Ransohoff R.M., 2023; Sahi N. et al., 2025).

В настоящее время выделяют три основных варианта типичного течения РС: ремиттирующее, первично-прогрессирующее и вторично-прогрессирующее. Обычно решение вопроса о типе течения РС возможно лишь спустя 5-10 и более лет от начала заболевания, поскольку основным показателем активности процесса является наличие, а также частота и выраженность экзацербаций – обострений РС. Также решение вопроса о характере течения РС невозможно без учета динамики объективных показателей течения заболевания, к которым можно отнести баллы РШСИ, лабораторные анализы крови и ликвора, данные магнитно-резонансной томографии головного мозга.

В начале заболевания у 85-90% больных обычно отмечается ремиттирующее течение РС. Оно сопровождается четко очерченными обострениями, сменяющимися ремиссиями с полным или частичным регрессом симптоматики, а между обострениями заболевание не прогрессирует.

Вторично-прогрессирующий РС является исходом ремиттирующей формы. Трансформация обычно отмечается спустя 10 лет от начала заболевания у 50% пациентов и у 80% - через 25 лет от начала болезни. Данный вариант сопровождается редкими обострениями РС и незначительными по продолжительности периодами стабилизации состояния (Завалишин И.А. и соавт., 2004; Гусев Е.И. и соавт., 2011; Захаров А.В. и соавт., 2021; Урбан М.А. и соавт., 2023; Miller D.H. et al., 2008; Polman C.H. et al., 2011; Barnet M.H. et al., 2016; Bebo B.F. et al., 2017; Persson R. et al., 2019; D'Anca M. et al., 2021; Uher T. et al., 2023).

На сегодняшний день не существует четких клинических, нейровизуализационных или иммунологических критериев для определения «точки перехода» РРС в ВПРС, что происходит обычно постепенно. Предлагаемые различные МРТ-показатели или биохимические маркеры пока не могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике в силу различных методологических причин (Lublin F. et al., 2014; Plantone D. et al., 2016; Boyko A. et al., 2020; Stoiloudis P. et al., 2022).

T. Ziemssen et al. (2020) была разработана анкета MSProDiscuss, оценивающая вероятные признаки прогрессирования РС по мнению врача и

пациента. Пациент отвечает на вопросы о течении заболевания, характере симптомов и их влиянии на повседневную активность в течение последних 6 месяцев. Результат оценивается как высокий, средний или низкий риск перехода пациента в ВПРС. Анкета MSProDiscuss продемонстрировала чувствительность к ВПРС около 80%, а специфичность для РРС – около 86% (Ziemssen T. et al., 2020).

Первично-прогрессирующий рассеянный склероз характеризуется прогрессирующим ухудшением уже с момента появления первых симптомов болезни, отсутствием ремиссий, но с возможными периодами стабилизации состояния, во время которых симптоматика не нарастает. Достаточным считается непрерывное нарастание симптоматики в течение одного года. Частота встречаемости ППРС в настоящее время – 10-15% больных от всего числа пациентов с РС (Попова Е.В. и соавт., 2017; Hecham N., 2010; Araqi-Houssaini A. et al., 2014; Montalban X. et al., 2017; Maillart E., Lubetzki C., 2021; Jia D. et al., 2022; Kim J. et al., 2025).

Прогноз течения РС бывает обусловлен целым рядом факторов. Современные исследования показали, что степень инвалидизации предопределена темпом нарастания неврологического дефицита, при обсуждении механизмов формирования которого все большее внимание уделяется балансу между деструктивной и репаративной направленностью патологического демиелинизирующего процесса (Persson R. et al., 2019; Engelhard J. et al., 2022; Zhou X., Li K., Chen S., 2022; Maceski A.M. et al., 2025). Становится понятным, что именно нейродегенеративная природа патологического процесса приводит к формированию прогрессирующих форм РС (Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2020; Спирин Н.Н. и соавт., 2020; Прокаева А.И. и соавт., 2024; Mycko M.P. et al., 2020; Ten G.J.A. et al., 2021; Docampo M.J. et al., 2022; Huang Y. et al., 2025). Проводимые за последние годы фундаментальные и прикладные научные исследования посвящены изучению различных аспектов РС и других демиелинизирующих заболеваний. Вместе с тем, многие стороны, в частности, различные варианты течения заболевания и их своевременная и адекватная диагностика остаются недостаточно освещенными и разработанными. В этой связи значительный интерес представляет сравнительная характеристика течения

различных форм рассеянного склероза и их трансформация, основанная на объективных клинико-инструментальных показателях.

1.2. Современные взгляды на патогенез рассеянного склероза. Роль гликозилирования в процессе аутоиммунного воспаления. Гликозилирование как основной способ посттрансляционной модификации белков

Рассеянный склероз (РС) – патоморфологически полиморфное заболевание нервной системы аутоиммунной природы, характеризующееся поражением белого вещества головного и спинного мозга. Поражение ЦНС при рассеянном склерозе обусловлено образованием очагов воспаления, демиелинизации в белом веществе и дегенерацией нервных клеток.

В настоящий момент главная роль в патогенезе РС отводится аутоиммунному процессу, где существенно значение Т-клеточного фактора. Среди причин развития РС также отмечают генетические, экологические и эпигенетические факторы, наряду с модифицируемыми факторами риска, такими как инсоляция, диета, табакокурение и др. (Мельников М.В. и соавт., 2019; Попова Е.В. 2019; Гольдина И.А. и соавт., 2020; Статинова Е.А. и соавт., 2020; Ломакин Я.А. и соавт., 2022; Тимашева Я.Р. и соавт., 2023; Harirchian M.N. et al., 2018; Ivashinka A. et al., 2019; Mohammed E.M.A., 2020; Pommerich U.M. et al., 2020; Makhani N., Tremlett H., 2021; Stoiloudis P. et al., 2022; Restuccia G. et al., 2025).

На генетическую обусловленность заболевания указывает более высокая распространенность в пределах одной семьи, а также ассоциация повышенного риска возникновения заболевания с наличием гена HLA DRB1*15:01 – до трех раз выше, чем при его отсутствии. Развитие методов исследования генома человека и внимание исследователей к проблеме рассеянного склероза позволили выявить еще больше участков генов, имеющих отношение к развитию заболевания, таких как CD58, TYK2, STAT3, TNFRSF1A и др. (Киселев И.С. и соавт., 2019; Людыно В.И. и соавт., 2019; Козин М.С. и соавт., 2020; Тимашева Я.Р. и соавт., 2021; Patsopoulos N.A. et al., 2013; Olsson T. et al., 2017; Sadovnick A.D. et al., 2017; Harirchian M.N. et al., 2018; Lowes H. et al,, 2019; Mohammadi A. et al., 2020; Purmonen T. et al., 2020; Sahi N. et al,, 2025).

Таким образом, на сегодняшний день теория возникновения РС предполагает комплексное взаимодействие многих вариаций аллелей в различных генах, обусловливающее повышенную предрасположенность к этому заболеванию (The Multiple Sclerosis Genomic Map, 2017). Эти данные демонстрируют, что генетическая структура рассеянного склероза – это сложная система, оказывающая влияние на протекание иммунных реакций и возникновение аутоиммунного поражения ЦНС.

Многочисленные исследования, посвященные проблеме патогенеза рассеянного склероза, представляют ключевым фактором патологического процесса иммунную систему, состоящую из Т- и В-лимфоцитов. Выдвигались предположения о наличии специфических аутоантигенов, обусловливающих избирательное аутоиммунное поражение ЦНС при рассеянном склерозе, однако по имеющимся на настоящий момент данным наличие подобных аутоантигенов, специфичных для РС, не было подтверждено (Hohlfeld R. et al., 2016; Lowes H. et al., 2019; Kunkl M. et al., 2020).

На данный момент затруднительно однозначно определить, имеют ли процессы демиелинизации и нейродегенерации при РС абсолютно идентичный механизм патогенеза. Патогистологически выделяют три симптома, характерных для реакций иммунного ответа при РС: демиелинизация, аксональное повреждение и астроцитарный глиоз. При этом аксональное повреждение, в большей степени обусловливающее возникновение необратимого неврологического дефицита, включает в себя различные патологические процессы, такие как нейрональный энергетический дефицит и дезорганизация цитоскелета. Предполагается, что начало цепи реакций аутоиммунного воспаления может быть спровоцировано неким триггерным событием как в самой ЦНС, так и за ее пределами. Таким событием, к примеру, может служить перенесенное инфекционное заболевание: наличие перекрестных иммунных реакций между антигеном возбудителя и аутоантигеном ЦНС в сочетании с общим повышением реактивности иммунной системы может служить инициирующим фактором для развития патологического процесса. Таким образом формируется патологический цикл: первичное

повреждение тканей ЦНС приводит к попаданию аутоантигена в периферические структуры лимфатической системы, что приводит к производству большего числа иммунных клеток, атакующих центральную нервную систему (Омарова М.А., Бойко А.Н., 2023; Yamout B.I., Alroughani R., 2018; Kalincik T., Butzkueven H., 2019; Stoiloudis P. et al., 2022).

Среди возможных звеньев патогенеза рассеянного склероза также выделяют так называемую раннюю активацию микроглии. В норме микроглия – неактивные или малоактивные макрофаги и перициты ЦНС – служит для фагоцитоза поврежденных клеток, участвует в метаболизме нейромедиаторов, в поддержании гомеостаза внеклеточной среды (Малиновская Н.А. и соавт., 2014). Микроглия в ЦНС имеет два функционально противопоставленных свойства: нейропротекция и нейротоксичность. Способность микроглии реагировать на изменение гомеостаза, мигрировать в пораженные участки ЦНС, формировать защиту от патоген-ассоциированных молекулярных паттернов определяет роль микроглии в регуляции иммунного ответа на различного рода повреждения ЦНС. В свою очередь воздействие повреждающих факторов может приводить к ослаблению нейропротективных и к усилению нейротоксических свойств микроглии и продукции медиаторов воспаления, таких как цитокины IL-1, TNF-α, IL-6 и др., провоцируя провоспалительный ответ и активируя Т- и В-клетки, что подтверждается в исследованиях патогенеза нейродегенеративных заболеваний, например, болезни Альцгеймера (Камоза Д.М., Семеко О.Р., Туева О.Д., 2023; Быкова В.А. и соавт., 2025; Kwon H.S., Koh S.H., 2020; Tolentino M. et al., 2025). В этой связи уместно рассмотреть роль гликозилирования в процессе аутоиммунного воспаления.

Гликозилирование – ферментативный процесс, в ходе которого происходит присоединение остатков сахаров к органическим молекулам. В процессе гликозилирования образуются гликозиды, или в случае белков и липидов – гликопротеины и гликолипиды соответственно. Большая часть белков организма является именно гликопротеинами, состоящими из пептида и гликана. Гликозилирование – один из способов посттрансляционной модификации белков, определяющий конечную структуру и функции производимых молекул.

Присоединение гликанов к белкам позволяет значительно расширить многообразие протеома и задавать белкам специфические свойства для выполнения конкретных функций в организме (Sandi D. et al., 2022).

Как правило, гликозилирование регулируется генетическими механизмами – более 1% человеческого генома кодируют белки, которые производят, модифицируют или связывают гликаны. При нарушениях генов, ответственных за этот процесс, возникают первичные или врожденные нарушения гликозилирования, которые сами по себе могут приводить к возникновению патологии, в том числе патологии центральной нервной системы. В свою очередь формирование гликопротеинов может изменяться в зависимости от особенностей нарушений обмена веществ при различных соматических патологиях. Такие нарушения гликозилирования называют вторичными или приобретенными. Таким образом, нарушения гликозилирования белков могут являться как звеном патогенеза, так и его ведущим фактором для ряда заболеваний.

Роль гликанов в организме разнообразна: это защита белков от протеолиза, обеспечение правильного расположения белков в эндоплазматическом ретикулуме, регуляция активности рецепторов, гормонов, факторов роста, определение корректного расположения белка внутри или вне клетки (Paprocka J. et al., 2021). Большая часть переносчиков и рецепторов клеточной поверхности модифицируются с помощью ко-трансляционного добавления N-связанных гликанов в эндоплазматическом ретикулуме с последующим изменением в комплексе Гольджи (Schachter H., 1991). Поверхность клеточной мембраны и внеклеточный матрикс, с которыми они взаимодействуют, также содержат множество продуктов гликозилирования, и размер, количество и структура этих гликанов определяют их свойства, отличающиеся от тех, что изначально были заложены кодирующими их генами (Dennis J.W. et al., 2009). Разветвление N-гликанов, возникающее в аппарате Гольджи, зависит от последовательного действия α-маннозидаз Гольджи и N-ацетилглюкозаминилтрансфераз I, II, IV и V (кодируется MGAT1, 2, 4 и 5), наряду с выработкой уридиндифосфат N-ацетилглюкозамина (UDP-GlcNAc) (Lau K.S. et al., 2007).

Гликопротеины иммунной системы определяют аутотолерантность, а изменения в гликозилировании этих белков могут способствовать аутоагрессии. Связывание чужеродных остатков сахаров лектинами (связывают различные сахарные остатки: лактозу, галактозу и др.) является частью воспалительной реакции и определяют патогенез изменений, в том числе при аутоиммунных процессах (Kozlowska K. et al., 2018; Sandi D. et al., 2022).

P.P. Ip et al. (2021) подсчитали количество 286 гликопептидов на 49 гликопротеинах сыворотки с помощью масс-спектрометра и сравнили их у групп пациентов с РРС (45), у 23 с заболеваниями спектра оптикомиелита и у 6 здоровых лиц. Была обнаружена разница в сайт-специфичных N-гликанах на структурах, участвующих в воспалительном процессе (IgM, IgG1, IgG2, CO8b, attractin-L) в компонентах, относящихся к повреждению ЦНС (аполипопротеин D, альфа-1-антитрипсин, плазма-каллипротеин, ADAMTS-like protein 3), что было представлено как возможность определения специфичных маркеров для дифференциальной диагностики между различными демиелинизирующими заболеваниями ЦНС (Ip P.P. et al., 2021; Sandi D. et al., 2022; Huang Y. et al., 2025; Tolentino M. et al., 2025).

Точная роль нарушений гликозилирования белков в патогенезе рассеянного склероза на данный момент окончательно не определена. Однако множество публикаций подтверждает наличие изменений гликома, ассоциированных с процессами демиелинизации и нейродегенерации. В настоящее время целью большинства исследований, затрагивающих данную проблему, является определение специфичности выявленных изменений для определенных заболеваний и их разновидностей, а также раскрытие перспективы использования полученных данных для диагностики, прогнозирования и лечения пациентов (Быкова В.А. и соавт., 2025; Тимашева Я.Р. и соавт., 2025; Tolentino M. et al., 2025; Restuccia G. et al., 2025).

Рассмотрим процесс гликозилирования Т-клеток при рассеянном склерозе. Известно, что сложные взаимодействия между условно непатогенными группами генов, представляющими риск развития рассеянного склероза, такими как IL-7RA,

IL-2RA, MGAT1 и CTLA-4, при воздействии факторов окружающей среды могут приводить к нарушениям N-гликозилирования в аппарате Гольджи. Исследования на мышах продемонстрировали, что дефекты N-гликозилирования рецепторов Т-клеток и цитотоксического антигена 4 рецепторов Т-лимфоцитов инициируют повышение активности Т-клеток и приводят к снижению аутотолерантности, усугубляя развитие процессов, имитирующих течение рассеянного склероза – MS-like disease (Lee S.U. et al., 2007).

Факторы окружающей среды демонстрируют свою роль в иммунной активности через корреляцию выработки витамина D3 и активности Т-клеток. Активная форма витамина D3 угнетает активацию Т-клеток и дифференцировку Т1-хелперов, подавляя активность экспериментально индуцированного энцефаломиелита у подопытных мышей. Снижение содержания витамина D3 ассоциировано с уменьшением ветвей N-гликанов в Т-клетках и, соответственно, его увеличение демонстрирует обратный эффект. Эти данные свидетельствуют о том, что витамин D3 подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов и индуцирует ветвление их N-гликанов, угнетая аутоиммунное воспаление (Mayne C.G. et al., 2011).

В соответствии с вышеописанными данными, аналогичные взаимоотношения генетических и внешних факторов наблюдались и у пациентов с рассеянным склерозом. Исследования ассоциированного с РС гена MGAT1 показывают, что его фенотипические проявления напрямую зависят от метаболических процессов в клетке и продукции UDP-GlcNAc. Среди соединений, регулирующих ветвление N-гликанов Т-клеток, были особо выделены интерлейкины 2 и 7 (IL-2, IL-7). Рецепторы, ассоциированные с вариантами генов группы риска IL2RA*T и IL7RA*C, подавляют мРНК MGAT1 и снижают ветвление N-гликанов в предшественниках Т-клеток человека, причем на выраженность регулирования данного процесса, по-видимому, влияет изначальный уровень активности MGAT1, зависящий от его генотипической вариации. Гаплотип MGAT1 $IV_AV_{T\text{-}T}$ снижает ветвление N-гликанов, активацию Т-клеток, пороговые значения и экспрессию CTLA-4 на поверхности клеток в зависимости от происходящих в клетке метаболических нарушений, в частности,

продукции UDP-GlcNAc, и активности ферментов комплекса Гольджи. Таким образом, взаимодействия между определенными вариантами генов и факторами риска окружающей среды приводят к нарушениям регуляции ферментативных процессов в комплексе Гольджи, влияя на N-гликозилирование Т-клеток человека при рассеянном склерозе (Grigorian A. et al., 2012; Sandi D. et al., 2022; Maceski A.M. et al., 2025; Wellhagen, G.J. et al., 2025).

Одним из примеров влияния гликозилирования на структуру и функцию белков являются иммуноглобулины G (IgG), функции которых изменяются при помощи присоединения гликанов со специфическими фрагментами моносахаридов. К примеру, присутствие сиаловой кислоты усиливает противовоспалительную активность IgG, а разделение N-ацетилглюкозамина (GlcNAc) увеличивает его провоспалительные свойства. Исходя из этого, IgG и связанные с ними остатки сахаров являются объектом внимания при изучении нарушений гликозилирования у пациентов с заболеваниями нервной системы, в том числе с рассеянным склерозом. При этом новизна проблематики и отсутствие стандартных методов для проводящихся исследований приводят к многообразию получаемых результатов. Установлено, что при РС на иммуноглобулинах G отмечается значительное увеличение высокоразветвленных структур сахаров, несущих множество остатков галактозы и сиаловой кислоты, и в целом увеличивается общая сложность состава N-гликома плазмы. При рассеянном склерозе в иммуноглобулинах G изменяются показатели «ядерного» фукозилирования и возрастает количество структур с высоким содержанием маннозы (Cvetko A. et al., 2020). В целом качественные и количественные показатели гликозилирования различаются у лиц контрольных групп и у пациентов с РС. Так M. Wuhrer et al. (2015) уточняют, что при РС характерно изменение гликозилирования IgG в ликворе, но не в сыворотке крови. При этом содержание разветвленных GlcNAc повышается, а фукозилирование и галактозилирование понижаются. Максимальные различия в составе IgG цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) отмечались через 2-3 месяца после обострения РС и коррелировали со степенью синтеза интратекальных IgG и с цитозом в ЦСЖ (Wuhrer M. et al., 2015).

Изменения в галактозилировании IgG представляют интерес не только для дифференциальной диагностики, но и для прогнозирования течения РС. К настоящему моменту уже имеются данные о корреляции галактолизирования IgG цереброспинальной жидкости со шкалой инвалидизации EDSS, демонстрирующие динамическое изменение гликома при прогрессировании заболевания (Decker Y. et al., 2016). Исследования по изучению сиалирования IgG показывают, что уровень сиалированных IgG в ликворе при РС понижается по сравнению со здоровыми людьми, а также по сравнению с пациентами с другими воспалительными заболеваниями ЦНС. При этом ИФА-анализ нативных сывороточных IgG демонстрирует наличие более высоких уровней IgG-антител как с сиалированием, так и с галактозилированием. Это демонстрирует значимость анализа антител к IgG как в ликворе, так и в сыворотке крови пациентов с РС (Kennedy P.G.E. et al., 2022).

Аналогичные результаты демонстрируют P. Dojesak et al. (2022), исследовавшие N-гликом в сыворотке крови больных РС и в группе контроля. У пациентов с РС были получены более высокие уровни сиалирования и галактозилирования, при этом разница в уровне у пациенток женского пола была более значимой, чем у мужчин (Dojcsak D. et al., 2022).

1.3. Магнитно-резонансная томография в диагностике рассеянного склероза

Сопоставление морфологических изменений с данными многочисленных МРТ-исследований показало, что МРТ является достаточно чувствительным методом для определения изменений в структурах ЦНС при рассеянном склерозе. Кроме того, МРТ способствует выявлению двух основополагающих признаков РС – диссеминации патологического процесса в пространстве и во времени (Брюхов В.В. и соавт., 2014; Джурабекова А.Т. и соавт., 2020; Кротенкова И.А. и соавт., 2021; Storch-Hagenlocher B., Bendszus M., 2009; Xia L. et al., 2009; Lassmann H., 2018; Tomassini V. et al., 2020). В настоящее время общепринятыми МРТ-критериями РС являются критерии Макдоналда (McDonald W.I. et al., 2001), которые направлены на раннюю и точную диагностику и последующую адекватную терапию РС. Критерии Макдоналда были пересмотрены в 2005 г., в 2010 г., в 2017 г. и в 2024 г.

Европейской академической сетью Magnetic Imaging in MS (MAGNIMS). Согласно критериям 2010 года, подтверждением диссеминации РС в пространстве может быть выявление двух очагов из четырех типичных локализаций: субкортикальной, перивентрикулярной, инфратенториальной или спинальной. О диссеминации во времени может свидетельствовать наличие накапливающих и не накапливающих контраст очагов одновременно, независимо от времени исследования, а также появление новых очагов в режиме Т2 взвешенных изображений (ВИ), или накапливающих контраст при повторных исследованиях независимо от времени проведения первого исследования (Montalban X. et al., 2010). Отличие МРТ-критериев 2005 г. и 2010 г., касающиеся диссеминации процесса в пространстве и во времени, представлены в табл. 1 и 2 (Завалишин И.А. и соавт., 2014).

Таблица 1

МРТ критерии диссеминации процесса в пространстве (критерии McDonald) в пересмотрах 2005 и 2010 гг.

2005	2010
Необходимы три из четырех нижеперечисленных критериев: 1. Один очаг, накапливающий контрастное вещество, или 9 гиперинтенсивных очагов в режиме Т2 ВИ. 2. Один инфратенториальный очаг. 3. Один юкстакортикальный очаг. 4. Три перивентрикулярных очага.	Наличие ≥ 1 очага в двух из четырех типичных локализаций: 1. Субкортикальной. 2. Перивентрикулярной. 3. Инфратенториальной. 4. Спинальной.

Таблица 2

МРТ критерии диссеминации процесса во времени (критерии McDonald) в пересмотрах 2005 и 2010 гг.

2005	2010
- Накопление контрастного вещества новой локализации по меньшей мере через три месяца после начала первой клинической атаки. - Выявление нового очага в режиме Т2 ВИ, который определяется в любой момент по сравнению с соответствующими данными МРТ, сделанными, по меньшей мере, через 30 дней после начала первой клинической атаки.	- Одновременное наличие накапливающих и не накапливающих контрастное вещество очагов вне зависимости от времени исследования. - Появление новых очагов в режиме Т2 ВИ, или накапливающих контрастное вещество очагов при повторных исследованиях, вне зависимости от времени проведения первого исследования.

В табл. 3 представлены критерии Макдоналда в версии 2010 г. (Polman C. et al., 2011).

Таблица 3

Диагностические критерии McDonald 2010 года

Клинические обострения	Объективно обнаруженные очаги	Дополнительные требования для постановки диагноза
2 и более	2 и более или объективное клиническое подтверждение одного очага с анамнестическими доказательствами предшествующей атаки	Дополнений не требуется, достаточно клинической картины (дополнительные данные возможны, но должны соответствовать клинике РС)
2 и более	1	Диссеминация в месте на МРТ или последующий клинический рецидив новой локализации
1	2 и более	Диссеминация во времени на МРТ или вторая клиническая атака
1 (клинически изолированное поражение)	1	Диссеминация в месте на МРТ или последующий клинический рецидив новой локализации + диссеминация во времени на МРТ или вторая клиническая атака
0 (неуклонное прогрессирование, предполагающее РС)	1	Диссеминация во времени – неуклонное прогрессирование в течение 1 года + диссеминация в месте (2 критерия из 3-х): 1) При проведении МРТ головного мозга - ≥1 Т2 очага не менее чем в одном участке ЦНС, типичном для РС (перивентрикулярно, юкстакортикально, инфратенториально). 2) При проведении МРТ спинного мозга - ≥ Т2 очагов в спинном мозге. 3) Положительный анализ ликвора (олигоклональные группы IgG, или повышенный уровень IgG, или оба параметра).

В 2018 г. опубликован вариант обновленных критериев МРТ-диагностики РС от 2017 года (Thompson A.J. et al. 2018). Представляя новые критерии, международная рабочая группа отмечала, что после 2010 г. значительно усовершенствовалась техника МРТ-исследований и возможности дифференциальной диагностики РС (Filippi M. et al., 2016). В табл. 4 приведены критерии 2017 г. в основных используемых терминах (Tompson A.J. et al., 2018).

Таблица 4

Основные термины критериев McDonald 2017 г.

Термин	Объяснение
Клинически изолированный синдром (КИС)	Монофазный клинический эпизод длительностью не менее 24 часов. Может быть монофокальным или мультифокальным. Если у пациента в последующем диагностируется РС, то КИС - первый приступ у этого пациента.
Корковые очаги на МРТ	Поражение в пределах коры головного мозга (лейкокортикальные очаги). Для визуализации нужны специальные методы МРТ (восстановление двойной инверсии и быстрое намагничивание с помощью градиентных эхо-последовательностей).
Диссеминация в пространстве	Развитие очагов в различных отделах ЦНС, что указывает на мультифокальность поражения.
Диссеминация во времени	Развитие или появление новых очагов в ЦНС с течением времени.
Инфратенториальное поражение на МРТ	Т2-гиперинтенсивное поражение ствола, мозжечковых ножек или мозжечка.
Юкстакортикальное поражение на МРТ	Т2-гиперинтенсивное поражение белого вещества, прилегающего к коре головного мозга и не отделенное от нее белым веществом.
Очаг	Область гиперинтенсивности на Т2-ВИ или протон-взвешенном МРТ-сканировании, не менее 3 мм по длинной оси.
Объективные данные	Неврологические нарушения или данные визуализации, нейрофизиологического тестирования, соответствующие анатомическому местоположению.
Перивентрикулярное МРТ-поражение	Гиперинтенсивное поражение белого вещества головного мозга на Т2-ВИ, примыкающее к боковым желудочкам без белого вещества между ними, включая повреждения в мозолистом теле, но исключая повреждение в глубоких структурах серого вещества.
Прогрессирующее течение	Неуклонно растущая объективно документированная неврологическая инвалидизация, не зависящая от обострений. Различают первично прогрессирующий и вторично прогрессирующий РС.
Радиологически изолированный синдром (РИС)	Результаты МРТ убедительно свидетельствуют о наличии РС у пациента без каких-либо неврологических проявлений или других четких объяснений.
Обострение	Монофазный клинический эпизод с сообщенными пациентом симптомами и объективными данными, типичными для РС, развивающийся остро или подостро с длительностью не менее 24 часов при отсутствии лихорадки или инфекции.
Ремитирующее течение	Течение РС характеризуется обострениями со стабильной неврологической инвалидизацией между эпизодами.
Спинного мозга поражение, выявленное на МРТ	Гиперинтенсивное поражение шейного, грудного или поясничного отделов спинного мозга, наблюдаемое на Т2-ВИ, STIR, изображениях протонной плотности, либо других соответствующих последовательностях, или в двух плоскостях на Т2 изображениях.

В 2024 году на 40-м Конгрессе Европейского комитета по лечению и исследованиям рассеянного склероза (ECTRIMS) были представлены обновленные критерии Макдональда, которые направлены на упрощение и ускорение диагностики заболевания. В ходе обсуждения было отмечено, что РС – это диагноз исключения. МРТ головного и спинного мозга остается наиболее ценным параклиническим методом диагностики заболевания. Поскольку неврит зрительного нерва часто является первым клиническим симптомом РС, а в 25%-35% случаев выступает проявлением клинически изолированного синдрома (КИС), необходима визуализация зрительных нервов для обозначения его «пятой топографией» в демонстрации диссеминации в пространстве. При этом подтверждения диссеминации во времени или выявления специфических изменений спинномозговой жидкости может не потребоваться.

Зарубежные специалисты предлагают добавить в критерии поражение центральной вены и парамагнитного ободка, которые выступают маркерами хронических активных поражений на МРТ, что может повысить специфичность диагностики. У лиц старше 50 лет необходимо более строго подходить к диагностике и проводить дообследование для выявления дополнительных признаков РС – поражение спинного мозга, центральной вены, положительный анализ спинномозговой жидкости.

На Т2 ВИ, Т2-FLAIR и на взвешенных по протонной плотности изображениях очаги демиелинизации имеют гиперинтенсивный МР-сигнал. Обычно очаги имеют относительно четкие контуры, но при наличии перифокального отека в активной фазе процесса могут быть окружены менее гиперинтенсивной зоной с нечеткими контурами. Размер очагов варьирует от нескольких миллиметров до сантиметра и более в диаметре. Округлая или овальная форма очагов объясняется их расположением вдоль волокон белого вещества мозга (Fazekas F.S. et al., 1999).

Наиболее типичной локализацией очагов при РС по данным МРТ является перивентрикулярное белое вещество (включая мозолистое тело), субкортикальное белое вещество и субтенториальная область, включая средние ножки мозжечка.

Характерной локализацией субтенториальных очагов при РС является также дно четвертого желудочка мозга, ножки мозжечка и поверхностные зоны варолиева моста (Barkhof F. et al., 2003; Bastianello S., 2004; Borhani Haghighi A. et al., 2005).

При слиянии очагов могут образовываться гиперинтенсивные в Т2 ВИ и FLAIR-режимах зоны неправильной формы. Для крайней степени выраженности дегенеративного процесса в бляшках РС характерно наличие «черных дыр» (black holes) – областей с выраженным повреждением аксонов, гипоинтенсивных в Т1 режиме (Бисага Г.Н., 2001; Брюхов В.В., 2014; Тучинов Б.Н. и соавт., 2024; Кротенкова И.А. и соавт., 2021; Bo L. et al., 2003; Bobustuc G.S., 2009; Amin M. et al., 2024).

Несмотря на то, что РС традиционно связывается с патологией белого вещества, демиелинизирующий процесс может наблюдаться во всех отделах ЦНС, включая корковые и подкорковые структуры головного мозга (Peterson J.W. et al., 2001; Vercellino M. Et al., 2005; Filippi M. et al., 2018). Исследования доказали, что этот феномен характерен для прогрессирующих форм РС и не коррелирует со степенью поражения белого вещества (Kutzelnigg A. et al., 2005; Philpott C., Brotchie P., 2010). Выявлению корковых очагов демиелинизации способствует использование импульсной последовательности Т2-FLAIR, а также использовании более высоких разрешений, например, 3 TL и выше (Черняева Г.Н. и соавт., 2021; Турчинская И.А. и соавт., 2024; Tan I.L. et al., 2002; Geurts J.J. et al., 2005; Montalban X. Et al., 2010; Philpott C., Brotchie P., 2010).

Характерным МРТ-паттерном РС является церебральная атрофия, развивающаяся закономерно с прогрессированием заболевания (Джапаралиева Н.Т. и соавт., 2021; Miller D.H. et al., 2002; Dalton C.M. et al., 2004). Атрофия проявляется такими симптомами, как увеличение объема желудочковой системы мозга и уменьшение объема мозолистого тела (Брюхов В.В., 2014; Brex P.A. et al., 2000). Общий атрофический процесс отмечается при всех формах РС и уже на начальных стадиях заболевания, что превышает показатели естественного старения мозга (Ge Y. et al., 2002; Dalton C., 2004; Sastre-Garriga J. et al., 2005: Klawiter Eric C. et al., 2010). Хотя точный механизм развития церебральной

атрофии при РС до конца полностью не ясен, исследователи сходятся во мнении, что атрофия возникает вследствие повреждения миелина и аксонов и является значимой общей особенностью рассеянного склероза (Серков С.В. и соавт., 2003; Брюхов В.В. и соавт., 2014; Садовничук Е.А. и соавт., 2023; Miller D.H. et al., 2002; Huttona C. et al., 2009; Raz E. et al., 2010; Tomassini V. et al., 2020).

Имеются многочисленные исследования, касающиеся оценки объема коркового вещества или толщины коркового слоя той или иной области и корреляции степени поражения мозга с уровнем инвалидизации пациента (Кротенкова М.В., 2002; Брюхов В.В. и соавт., 2016; Miller D.H. et al., 2002; Huttona C. et al. 2009; Raz E. et al., 2010; Verstraete E. et al., 2010; Diaz C. et al., 2019). Помимо изучения процесса нейродегенерации при РС ведутся исследования, касающиеся компенсаторных механизмов, в частности, кортикальной реорганизации (Черняева Г.Н. и соавт., 2021; Amin M. et al., 2024).

Частота поражения спинного мозга при РС достигает 75-85% (Завалишин И.А. и соавт., 2014; McGowan J.C., 2000; Renfrew D.L., 2003). Асимптомные очаги в спинном мозге наблюдаются также у пациентов с клинически изолированным синдромом (КИС) в 30-40% наблюдений (O'Riordan S. et al., 2002).

Разработан и утвержден международный протокол исследования спинного мозга при РС (Simon J.H. et al., 2006). Патологические изменения могут встречаться на всем протяжении спинного мозга, но наиболее часто они отмечаются на уровне его шейного отдела. На сагиттальных изображениях спинальные очаги демиелинизации чаще имеют вид «сигары», расположены центрально или отклонены кпереди или кзади. Очаги при РС редко занимают более половины сечения поперечника спинного мозга и не превосходят по длине двух его сегментов (Bot J.C. et al., 2000; O'Riordan S. et al., 2002; Poonawalla Aziz H., et al., 2008; Phipott C., Brotchie P., 2010). Остро развившиеся спинальные очаги могут сопровождаться признаками отека и объемного воздействия на спинной мозг, а также носить сливной характер с формированием обширных зон повышенной интенсивности МР-сигнала (Lucklama G. et al., 2003; Lury K.M. et al., 2004). Развивающаяся на более поздних стадиях патологического процесса

атрофия спинного мозга, как считается, отражает аксональную деструкцию и обусловливает в значительной степени выраженность инвалидизации пациента (Брюхов В.В. и соавт., 2014; Lowe G.M., 2000; Lucchinetti C. et al., 2000; Zeydan B. et al., 2018).

МРТ при РС производится с введением контрастного вещества (КВ), поскольку это помогает обнаружить не выявляемые без контрастирования структурные изменения мозга, идентифицировать нетипичные очаги на Т2-ВИ, а также определить степень активности патологического процесса при РС (Брюхов В.В. и соавт., 2016; Simon J.H. et al., 2006; Diaz C. et al., 2016). При МРТ с внутривенным введением КВ на основе гадолиния в активную фазу процесса часть очагов накапливает контраст, что усиливает сигнал от зоны воспаления и отека на Т1-ВИ.

Сопоставление МРТ данных с патоморфологическими результатами показывает, что накапливать КВ способны исключительно «свежие» очаги демиелинизации при наличии в них воспалительных и отечных изменений (He J. et al., 2001; Montalban X. et al., 2010; Diaz C. et al., 2016). Появление нового очага или увеличение размеров старого обязательно сопровождается накоплением в нем контрастного вещества, и если у пациента выявляются гиперденсные очаги в Т2-ВИ, а при использовании Т1-ВИ режима с внутривенным контрастированием часть из них накапливает КВ, это является свидетельством разного «возраста» бляшек РС и подтверждает диссеминацию патологического процесса во времени (He J. et al., 2001; Geurts J.J. et al., 2005; Montalban X. et al., 2010). Для острого активного очага характерно однородное интенсивное накопление КВ, для хронического активного очага – частичное накопление по типу «кольца» или «полукольца». Острые очаги в спинном мозге также могут накапливать КВ (Barkhof F. et al., 2003; Watanabe M. et al., 2006; Klawiter Eric C. et al., 2010; Suthiphosuwan S. et al., 2019).

Группой экспертов рекомендовано проводить МРТ головного мозга при постановке диагноза РС всем пациентам, признавая, что иногда это может быть невозможным из-за противопоказаний или высокой стоимости. МРТ спинного

мозга не является обязательной во всех случаях, но целесообразна, когда предполагается локализация поражения на уровне спинного мозга, при первично прогрессирующем течении РС, а также для повышения диагностической достоверности (Бойко А.Н. и соавт., 2016; Бойко А.Н., Гусев Е.И., 2017; Найденко А.А., 2020; Wattjes M.P. et al., 2015; Carpariello A.V. et al., 2019; Russo A. et al., 2019; Sinnesker T. et al., 2019; Amin M. et al., 2024).

В настоящее время продолжается поиск и разработка МРТ-критериев диагностики различных форм РС, особенностей течения заболевания и предикторов различных вариантов течения рассеянного склероза. Этому вопросу посвящено и настоящее исследование.

ГЛАВА 2
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал 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. Распределение исследованных больных по полу и возрасту представлено в табл. 5.

Таблица 5

Распределение исследованных больных по полу и возрасту

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего		p-значение
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
18-20 лет	2	1,5	2	1,5	4	3,0	< 0,01
21-30 лет	8	5,9	12	8,9	20	14,8	
31-40 лет	17	12,6	24	17,8	41	30,4	
41-50 лет	12	8,9	27	20,0	39	28,9	
51-60 лет	12	8,9	14	10,4	26	19,2	
61-70 лет	-	-	4	3,0	4	3,0	
Более 70 лет	-	-	1	0,7	1	0,7	
Итого	51	37,8	84	62,2	135	100,0	

Как видно, 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%).

2.2. Дизайн исследования.

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-прогрессирующей рассеянный склероз (ППРС), как это представлено на рис. 1.

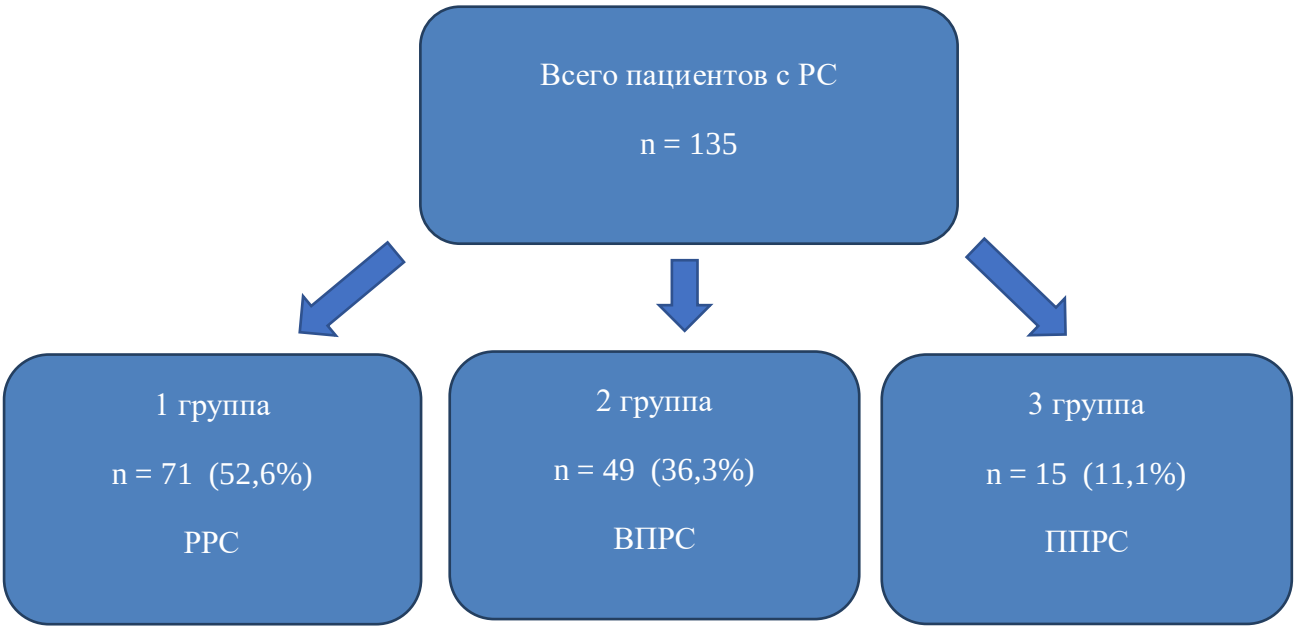


Рисунок 1. Дизайн исследования

В первую группу вошел 71 (52,6%) пациент с ремиттирующим течением РС, во вторую группу – 49 (36,3%) больных с вторично-прогрессирующим типом течения заболевания. Третья группа включала 15 (11,1%) больных с первично-прогрессирующим течением РС. Как видно, соотношение количества пациентов в группах исследования по вариантам течения РС примерно соответствовало процентному распределению по клиническим формам течения заболевания в популяции больных РС (Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2020). Распределение исследованных больных по группам, полу и возрасту представлено в табл. 6 – внутри групп (А) и по отношению к абсолютному числу пациентов (Б).

Таблица 6

Распределение исследованных больных по группам, полу и возрасту

А

Группа / Возраст (лет)	I группа РРС (n = 71)				II группа ВПРС (n = 49)				III группа ППРС (n = 15)				Всего (n = 135)			
	Женщины		Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины		Мужчины	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
18-20	1	2,2	1	3,8	-	-	-	-	1	12,5	1	14,3	2	2,4	2	3,9
21-30	10	22,2	7	26,9	1	3,2	1	5,6	1	12,5	-	-	12	14,3	8	15,7
31-40	16	35,6	10	38,5	6	19,4	6	33,3	2	25,0	1	14,3	24	28,5	17	33,4
41-50	11	24,4	5	19,2	13	41,9	5	27,8	3	37,5	2	28,6	27	32,1	12	23,5
51-60	7	15,6	3	11,5	6	19,4	6	33,3	1	12,5	3	42,9	14	16,7	12	23,5
61-70	-	-	-	-	4	12,9	-	-	-	-	-	-	4	4,8	-	-
Более 70	-	-	-	-	1	3,2	-	-	-	-	-	-	1	1,2	-	-
Итого	45	100,0	26	100,0	31	100,0	18	100,0	8	100,0	7	100,0	84	100,0	51	100,0

Б

Группа / Возраст (лет)	I группа РРС (n = 71)				II группа ВПРС (n = 49)				III группа ППРС (n = 15)				Всего (n = 135)			
	Женщины		Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины		Мужчины	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
18-20	1	50,0	1	50,0	-	-	-	-	1	50,0	1	50,0	2	100,0	2	100,0
21-30	10	83,4	7	87,5	1	8,3	1	12,5	1	8,3	-	-	12	100,0	8	100,0
31-40	16	66,7	10	58,8	6	25,0	6	35,3	2	8,3	1	5,9	24	100,0	17	100,0
41-50	11	40,7	5	41,7	13	48,1	5	41,7	3	11,2	2	16,6	27	100,0	12	100,0
51-60	7	50,0	3	25,0	6	42,9	6	50,0	1	7,1	3	25,0	14	100,0	12	100,0
61-70	-	-	-	-	4	100,0	-	-	-	-	-	-	4	100,0	-	-
Более 70	-	-	-	-	1	100,0	-	-	-	-	-	-	1	100,0	-	-
Итого	45	53,6	26	51,0	31	36,9	18	35,3	8	9,5	7	13,7	84	100,0	51	100,0

Все пациенты в тот или иной период заболевания получали лечение препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), которое назначалось и осуществлялось в условиях Самарского областного центра рассеянного склероза, либо в рамках проводимых клинических исследований. В цель и задачи настоящего исследования не входила оценка проводимой терапии – ее эффективность, переносимость, влияние на течение заболевания и др.

Критерии включения в исследование:

- пациенты мужского и женского пола в возрасте 18-70 лет с диагнозом рассеянный склероз, а именно:

- с ремиттирующим рассеянным склерозом, первично-прогрессирующим рассеянным склерозом, вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом с достоверным диагнозом по критериям Макдоналда (2010, 2017).

- пациенты, подписавшие письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- пациенты, не подписавшие согласия на участие в исследовании;
- пациенты с иными формами рассеянного склероза и другими демиелинизирующими заболеваниями;
- пациенты в тяжелом соматическом или неврологическом состоянии;
- пациенты, с которыми затруднен вербальный контакт за счет когнитивных или речевых нарушений;
- пациенты с клаустрофобией.

У всех пациентов на основании изучения данных анамнеза оценивали клиническое течение заболевания, исследовали неврологический статус и определяли балл по расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ) в динамике. У всех больных изучали ряд показателей гликозилирования белков и сопоставляли полученные результаты с вариантами течения РС. Определяли клинико-нейровизуализационные корреляты течения заболевания.

По результатам исследования разработаны математические модели прогнозирования течения рассеянного склероза у пациентов различных клинических групп.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Клинико-неврологическое исследование

Клинико-неврологическое исследование, включающее изучение жалоб, анамнеза заболевания и жизни, перенесенных и сопутствующих заболеваний, травм и хирургических вмешательств проводили во всех наблюдениях. Особое внимание уделяли описанию и проявлениям у пациента, соответствующим рассеянному склерозу.

Проводили исследование внутренних органов по системам; по показаниям осуществляли консультации терапевта, офтальмолога, медицинского психолога, физиотерапевта, выполняли стандартные лабораторные анализы. При необходимости назначали консультацию кардиолога, уролога, эндокринолога, других специалистов.

Неврологический статус оценивали по классической методике с изучением общемозговых, менингеальных симптомов, функций черепных нервов. Определяли функции двигательной, чувствительной, координаторной сферы. Исследовали экстеро- и проприоцептивные рефлексы, наличие патологических рефлексов. Оценивали состояние вегетативной нервной системы. При исследовании обращали особое внимание на симптомы, которые относились к проявлениям рассеянного склероза. Исследовали высшие корковые функции: ориентировку в месте и времени, состояние памяти, внимания, эмоциональной деятельности, поведение и др.

Выявленные при неврологическом исследовании симптомы классифицировали согласно Шкале повреждений функциональных систем по J.F. Kurtzke (Приложение 1.1) и Расширенной шкале статуса инвалидизации для количественной оценки инвалидизации пациента с рассеянным склерозом, в которой описывается степень нарушения зрительной, стволовой, пирамидной, мозжечковой, чувствительной сфер, функционирования тазовых органов, высшей

нервной деятельности и «амбулаторности» пациента (Приложение 1.2). После заполнения шкалы вручную или с помощью онлайн-калькулятора подсчитывали балл РШСИ пациента на момент исследования, поскольку в определении варианта течения РС играет роль степень выраженности и темп нарастания балла по шкале РШСИ.

2.3.2. Исследование показателей гликозилирования белков

Исследование проводилось на ИФА-анализаторе Multiskan при длине волны 450 нм с использованием наборов Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест), ELISA Kit for Receptor Advanced Glycation Endproducts (Cloud-Clone Corp.), ELISA Kit for P-selectin (Cloud-Clone Corp.), ELISA Kit for Sialic Acid Binding Ig Like Lectin 9 (Cloud-Clone Corp.). Проведено исследование интерлейкина-6 (IL-6), гликопротеина Р-селектина (SELP), иммуноглобулина SIGLEC-9, молекул гликации (sRAGE) методом твердофазного лектин-ферментного анализа:

1. Конечные продукты гликирования AGE (Высокочувствительный набор для ИФА к AGE (High Sensitive ELISA Kit for Advanced Glycation End Product (Cloud-Clone Corp.).
2. Концентрация растворимых рецепторов конечных продуктов гликирования sRAGE в сыворотке крови – ИФА ELISA Kits (R&DSystems, Minneapolis, MN).
3. AGER (гены, кодирующие sRAGE) – ПЦР с обратной транскрипцией.
4. IgG-N-гликан (жидкостная хроматография гидрофильных взаимодействий).

2.3.3. Магнитно-резонансная томография при рассеянном склерозе

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выполнялась на МРТ-аппаратах Philips Achieva и Philips Intera с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла. Сканирование проводилось при помощи 8- и 16-канальных головных и нейроваскулярных катушек Sense. В набор программ входили: T1 SE до контрастного усиления и T1 SE после внутривенного введения контрастного вещества; T1 GRE после контрастного усиления; T2 SE; PD SE; FLAIR.

Всем пациентам проводили сканирование головного мозга в аксиальной плоскости, дополнительно в ряде случаев выполняли сканирование в

сагиттальной плоскости. Во всех программах была использована матрица сбора данных 256 х 256 при размере поля зрения 256 мм, что обеспечивало размер воксела 1х1 мм в срезе. Толщина среза при сканировании выбиралась не более 3 мм для всех режимов. С целью унификации и повторяемости характера получаемых изображений, ориентацию срезов в аксиальной плоскости производили во всех случаях по стандартным постоянно присутствующим анатомическим ориентирам – параллельно линии, соединяющей нижние точки нижнего контура колена и валика мозолистого тела.

Во всех случаях использовали внутривенное контрастное усиление гадолиний-содержащими препаратами. После внутривенного введения контрастного вещества проводили сканирование в режиме T1 SE в аксиальной плоскости, в ряде случаев дополнительно выполняли серию в сагиттальной плоскости в режиме градиентного эхо, взвешенного по T1.

Для просмотра DiCOM изображений и линейных измерений в качестве рабочей станции использовали программное обеспечение Radiant с разрешающей способностью измерительного инструмента 0,1 мм, что с запасом соответствует порядку пространственного разрешения матрицы сбора данных МР-сканера при указанных выше параметрах сканирования. Для адекватной визуализации медицинских изображений использовали специальные радиологические мониторы NEC и BARCO с расширенной шкалой представления серого цвета.

2.3.4. МРТ-морфометрические исследования

При проведении морфометрических исследований все измерения выполнялись в режиме T1, поскольку именно T1-режим является наиболее «анатомичным», лишенным артефактов и помех при определении границ макроанатомических структур и, кроме того, обеспечивает очевидную визуализацию границ вещества мозга и ликвора независимо от наличия патологических очагов в мозговых структурах. В частности, определяли показатели, являющиеся стандартными в диагностике гидроцефалии (Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2020):

1. Индекс Эванса – отношение максимального расстояния между наружными

стенками передних рогов и максимального битемпорального диаметра черепа.

2. Индекс III желудочка Шлатенбрандта-Нюрнбергера – отношение максимального битемпорального диаметра черепа к ширине III желудочка.

3. Суммарный краниовентрикулярный коэффициент Акимова-Комиссаренко, равный 4d / (a+b+c+c1), где d – битемпоральный диаметр черепа; a – расстояние между наружными стенками передних рогов; b – ширина передних отделов передних рогов; c – расстояние от верхне-внутреннего угла до наружной стенки переднего рога справа; c1 – то же самое слева.

4. Индекс передних и задних рогов – отношение суммы передних и задних рогов и максимального битемпорального диаметра черепа.

5. Показатель медиальной темпоральной атрофии (МТА) в значении 0-1-2-3, определялся эмпирически.

Для выявления возможной диффузной атрофии миелиновых волокон проводили измерения структур мозга в участках их наибольшей анатомической концентрации:

1. Линейные размеры (толщина) средних ножек мозжечка.

2. Площадь сечения среднего мозга на уровне первого среза, ростральнее Варолиева моста. Данное измерение проводили в аксиальных срезах с индивидуальной поправкой направления среза в режиме MPR (multiplanar reconstruction – мультипланарная реконструкция) таким образом, чтобы обеспечить его ориентацию максимально приближенной к перпендикуляру относительно продольной оси ствола.

3. Измерения линейных размеров (толщины) мозолистого тела в пяти локациях: на уровне колена, границы колена и ствола, на уровне ствола, на границе ствола и валика, на уровне валика. Данные изменения проводили в сагиттальных срезах, в точках максимальной толщины на уровне колена, ствола и валика и в точках минимальной толщины в промежуточных зонах.

4. Измерение площади сечения мозолистого тела выполняли путем «обводки» контура мозолистого тела инструментом рабочей станции в зоне с визуально наименьшим сечением и максимально приближенной к средней линии. Расчет

площади осуществлялся автоматически софтом рабочей станции.

Объемные измерения:

1. Измерение объема полости черепа осуществляли с помощью программы Mimics medical 2021 путем полуавтоматической сегментации на основе «обводки» внутреннего контура полости черепа. По результатам сегментации расчет объема выполнялся автоматически.

2. Измерение объема ликвора в внутричерепном содержимом выполняли путем дополнительной полуавтоматической сегментации в выделенном ранее объеме на основе выделения диапазона интенсивностей шкалы серого цвета, соответствующих ликвору.

3. Объем вещества головного мозга и церебральных сосудов принимали равным разнице объема полости черепа и объема внутричерепного ликвора. Поскольку объем внутричерепных кровеносных сосудов составляет не значимую долю по сравнению с объемом вещества мозга, то объем сосудов не отделяли от общего ввиду нерациональности и трудоемкости.

Отношение объема ликворной системы к объему мозгового вещества обозначали как ликворно-мозговое соотношение.

2.3.5. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0 и языка программирования Python 3.9 (библиотеки Scikit-learn, SHAP). Оценку количественных показателей на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка или критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Учитывая распределение, отличное от нормального, данные описывали медианой (Me) и первым и третьим квартилями (Q1; Q3). Сравнение двух независимых групп проводили с помощью критерия Манна-Уитни, для сравнения трех и более групп (РРС, ВПРС, ППРС и группа контроля) применялся непараметрический критерий Краскела-Уоллиса с последующими апостериорными сравнениями, а для наглядного представления использовался box plot.

Сравнение качественных признаков проводили с помощью анализа таблиц сопряженности. Для таблиц размерности 2x2 использовали критерий Пирсона с поправкой Йейтса, или точный критерий Фишера, а для таблиц большей размерности использовали критерий Пирсона. Для представления качественных данных использовали абсолютные значения и проценты. Для графического представления использовали столбчатые диаграммы.

Анализ взаимосвязей выполняли на основе коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для определения независимых предикторов формы течения заболевания использовали метод упорядоченной логистической регрессии (Ordered Logit Model). Качество регрессионных моделей оценивали по критерию отношения правдоподобия и информационному критерию Акаике (AIC). При анализе взаимосвязи между признаком, измеряемым в номинальной дихотомической шкале, и количественными данными шкал использовали точечный бисериальный коэффициент корреляции, сравнивая фактическое значение r_{pb} и критическое значение коэффициента корреляции r_{kp}. Корреляцию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Для решения задач автоматической классификации типов течения РС применяли методы машинного обучения: «Случайный лес» (Random Forest) и многослойный перцептрон (Multi-Layer Perceptron – MLP). Для повышения устойчивости моделей и оценки важности признаков использовали технологию Data Augmentation (бутстрап-репрезентирование и синтетическая генерация данных). Качество классификации оценивали с помощью пятикратной стратифицированной кросс-валидации и метрик Accuracy, Precision, Recall и F1-macro. Интерпретация вклада признаков в предсказание моделей проводилась с использованием SHAP-анализа (SHapley Additive exPlanations). Различия и связи считали статистически значимыми при $p < 0,005$.

ГЛАВА 3
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

3.1. Общая характеристика вариантов течения рассеянного склероза

Течение РС и его клиническая симптоматика характеризуются выраженным многообразием и лабильностью. Кроме того, существуют варианты трансформации одного типа течения заболевания в другой. Современная классификация РС основывается на имеющейся активности патологического процесса, отражением чего и является тот или иной тип течения заболевания. Такой подход представляется наиболее обоснованным с патогенетической точки зрения.

В настоящее время выделяют три основных варианта течения РС: ремиттирующее, первично-прогрессирующее и вторично-прогрессирующее. Предлагаемый некоторыми авторами четвертый тип течения РС – прогрессирующий с обострениями – в настоящем исследовании не рассматривался, поскольку в цель и задачи исследования не входил вопрос о более детальной характеристике вариантов течения рассеянного склероза.

Решение вопроса о характере течения РС невозможно без оценки динамики объективных показателей течения заболевания, к которым можно отнести нарастание балла расширенной шкалы статуса инвалидизации (РШСИ) и динамику изменений при магнитно-резонансной томографии головного мозга. В настоящем исследовании эти объективные показатели рассматривались в качестве предикторов того или иного варианта течения рассеянного склероза.

У всех больных, включенных в исследование, рассматривали дебют и течение рассеянного склероза, оценивали показатель РШСИ и его динамику в течение болезни, проводили оценку данных МРТ головного мозга в различные периоды заболевания, а также изучали некоторые показатели гликозилирования белков (интерлейкин-6 и гликопротеин Р-селектин).

3.2. Клиническая характеристика вариантов течения рассеянного склероза

3.2.1. Ремиттирующее течение рассеянного склероза

Ремиттирующий рассеянный склероз (РРС) – наиболее часто встречающийся тип течения РС, который наблюдается в начале заболевания у 85-90% больных (Гусев Е.И. и соавт., 2018; Tompson A.J. et al., 2018). Согласно критериям МакДональда (1917), он характеризуется наличием двух и более обострений, между которыми не отмечается нарастания степени инвалидизации пациента, а в период ремиссии могут отмечаться симптомы стойкого неврологического дефицита.

Проведены исследования у 71 пациента этой группы (52,6% включенных в исследование больных). Женщин было 45 (63,4%), мужчин – 26 (36,6%) в возрасте от 18 до 58 лет. Медианный возраст больных составил 38 (30; 45) лет. Возраст начала заболевания у большинства пациентов этой группы (33 наблюдения – 46,5%) был в пределах 20-30 лет. В возрасте 31-40 лет заболело 26 (36,6%) исследованных, и только 4 (5,6%) пациента заболели в возрасте 17-19 лет, а 8 (11,3%) – в возрасте более 40 лет.

Продолжительность заболевания у пациентов этой группы к моменту исследования варьировала от нескольких месяцев (менее 1 года) до 18 лет. Объективным показателем течения РС является динамика баллов по шкале инвалидизации РШСИ. Распределение больных I группы по длительности заболевания и баллу РШСИ на момент включения в исследование представлено в табл. 7.

Таблица 7

Распределение больных I группы по длительности заболевания и баллу РШСИ

Продолжительность заболевания	Количество наблюдений (n)	Балл РШСИ (Min – Max)	Средний балл РШСИ
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

Как следует из данных таблицы, наибольшее число пациентов (21 наблюдение – 29,6%) имели продолжительность заболевания 7-9 лет. Отмечена зависимость между увеличением продолжительности болезни и возрастанием средней величины балла РШСИ у больных этой группы, особенно четко выраженная к десятому году от начала заболевания. У пациентов первой группы показатель РШСИ варьировал от 1,0 до 4,5 баллов и в среднем составил 2,4 балла. Представленные характеристики клинического течения РС позволили включить этих пациентов в группу ремиттирующего рассеянного склероза.

У всех пациентов этой группы на протяжении всего периода заболевания отмечались экзацербации. Частота обострений РС колебалась от одного в два года до двух-трех в год. Вместе с тем, у 29 (40,8%) пациентов отмечались достаточно продолжительные ремиссии длительностью более 2 лет. Более частые обострения были присущи больным с относительно небольшой продолжительностью заболевания (1-5 лет). На момент исследования все пациенты были вне обострения заболевания.

У пациентов первой группы отмечались различные клинические проявления РС с симптомами поражения нервной системы на различных уровнях. Частота встречаемости неврологических симптомов представлена в табл. 8.

Таблица 8

Частота встречаемости неврологических симптомов у пациентов I группы

Симптомы	Абс.	%
Зрительные нарушения	19	26,8
Стволовые нарушения	13	18,3
Чувствительные нарушения	16	22,5
Пирамидные нарушения	66	93,0
Нарушения функций тазовых органов	21	29,6
Мозжечковые нарушения	51	71,8
Пароксизмальные расстройства	10	14,1
Утомляемость	19	26,8
Эмоциональные и интеллектуально-мнестические нарушения	15	21,1

Следует отметить, что обострения РС у одного и того же пациента могли протекать с развитием однотипных или различных неврологических симптомов.

В качестве примера приводится следующее клиническое наблюдение.

Наблюдение 1. Пациентка К-на Е.В. 45 лет. Заболела в октябре 2011 г. в возрасте 31 года, когда без видимой причины появилось головокружение и пошатывание при ходьбе. За медицинской помощью не обращалась. Симптоматика полностью регрессировала в течение двух недель. В январе 2012 г. вновь отметила головокружение и шаткость при ходьбе, которые самостоятельно регрессировали через две недели. По этому поводу 27.01.2012 г. пациентка прошла МРТ позвоночника и спинного мозга с контрастным усилением, где был обнаружен очаг демиелинизации, накапливающий контрастное вещество, на уровне Th2-позвонка.

В спинном мозге на уровне тела Th2-позвонка преимущественно латерально слева определяется зона патологического МР сигнала: гиперинтенсивного на Т2 взвешенных изображениях и программе STIR, изоинтенсивного на Т1 ВИ, протяженностью до 19 мм и шириной до 4 мм, с относительно ровными и четкими контурами. Длинник описанной зоны вытянут вдоль спинного мозга. На остальном протяжении спинной мозг структурен, МР-сигнал от него не изменен. После введения контрастного вещества (Магневист 10,0 мл в/в) определяется слабоинтенсивное повышение МР-сигнала по периферии от вышеописанной зоны. Дополнительных зон усиления МР-сигнала не определяется.

01.02.2012 г. была выполнена МРТ головного мозга, выявившая картину демиелинизирующего процесса в активной фазе.

В белом веществе правых лобной, теменной и височной долей и левой лобной доли перивентрикулярно и субкортикально выявляются 7 очагов размерами от 5 до 10 мм, имеющих гиперинтенсивный МР сигнал в Т2 ВИ, преимущественно изоинтенсивный МР сигнал в Т1 ВИ (два очага имеют изогипоинтенсивный уровень сигнала) и гиперинтенсивный МР сигнал в программе TIRM. Описанные очаги имеют неправильную продолговатую и округлую форму; один из очагов в субкортикальных отделах правой теменной доли с явлениями умеренно выраженного перифокального отека вещества мозга. После введения контрастного вещества (Омнискан 10,0 мл в/в) отмечается повышение МР-сигнала от единичного очага в субкортикальных отделах правой теменной доли по диффузному типу, размерами до 8х7х6 мм.

Была осмотрена неврологом центра рассеянного склероза, поставлен диагноз: Рассеянный склероз, ремиттирующее течение, ремиссия. РШСИ = 2,5 балла. Рекомендовано лечение ПИТРС. С марта 2012 по май 2014 гг. пациентка получала лечение глатирамера-ацетат/плацебо 3 раза в неделю подкожно (доза не известна) в рамках клинического исследования. Обострений за время терапии не отмечалось, но через месяц после окончания лечения в июне 2014 г. развилось обострение с выраженной атаксией, по поводу чего лечилась стационарно с диагнозом: Рассеянный склероз, обострение. Проведенная гормональная пульс-терапия дала положительный эффект с практически полным регрессом неврологической симптоматики. После обострения больной была назначена терапия INFb-1a 44 мкг подкожно 3 раза в неделю, которую принимала с июня 2014 г. по март 2015 г. На МРТ головного мозга от 22.10.2014 г. картина демиелинизирующего заболевания (рассеянный склероз) без признаков активности процесса.

На серии МР-томограмм головного мозга в Т2-, FLAIR и Т1-режимах в белом веществе и субкортикальных отделах гемисфер большого мозга, преимущественно в лобных и теменных

долях в перивентрикулярной области, в височных долях, в структуре моста, ножек мозжечка слева и правой гемисферы мозжечка определяются множественные (до 14) участки неправильно-овальной формы, патологического уровня сигнала: умеренно неравномерно повышенный в Т2- и FLAIR и незначительно сниженный или изоинтенсивный в Т1 режиме, размерами от 3 мм до 11х6 мм (самый крупный участок в левой височной доле), с нечеткими неровными контурами, без перифокального отека, без масс-эффекта. Срединные структуры мозга не смещены. Боковые желудочки в центральной части у отверстия Монро 7,5 мм справа и 9 мм слева, III желудочек 2,7 мм. IV желудочек не расширен, не деформирован. Перивентрикулярные ткани не гидратированы. Гипофиз обычных размеров и формы, воронка не смещена. Конвекситальные субарахноидальные пространства умеренно расширены в лобной и теменной области, единичные борозды мозга в лобной области немного расширены, объем цистерн сильвиевых щелей незначительно увеличен. После введения контрастного вещества (Гадовист 5,5 мл в/в) не отмечено повышения уровня сигнала от описанных очагов.

На фоне проводимой терапии 11.11.2014 г. обращалась в центр РС по поводу обострения рассеянного склероза. Рекомендовался курс метилпреднизолона. Лечение INFb-1a 44 мкг прекратила по причине плохой переносимости (выраженный гриппоподобный синдром), после чего в мае 2015 г. возникло очередное обострение заболевания с проявлениями головокружения и шаткости при ходьбе с РШСИ = 3,0 балла. Гормональная пульс-терапия оказала выраженный положительный эффект. На протяжении трех последующих лет пациентка ПИТРС не получала. Со слов больной, она «устала» делать инъекции и терпеть побочные эффекты в виде гриппоподобного синдрома после инъекции. Соблюдала охранительный режим, обострений не отмечала.

С марта 2018 по ноябрь 2022 гг. принимала участие в клиническом исследовании препарата понесимод (по 1т. 20 мг 1 раз в день). Обострений не было. На МРТ головного мозга от 22.01.2023 г. – демиелинизирующий процесс, неактивная стадия.

На серии МР-томограмм, взвешенных по Т1, Т2 и FLAIR в трех проекциях с применением DWI и ACD-картирования визуализированы суб- и супратенториальные структуры головного мозга. В белом веществе лобных, теменных и височных долей обеих гемисфер большого мозга пери- и суправентрикулярно и субкортикально выявляются множественные очаги с гиперинтенсивным МР-сигналом в Т2 ВИ и FLAIR-режимах. Супра- и перивентрикулярные очаги ориентированы преимущественно вдоль поперечной оси, имеют тенденцию к слиянию. Размеры очагов достигают 10х9 мм, признаков перифокального отека не выявлено. Общее количество очагов данной группы по Т2 / FLAIR – до 20. Сразу после введения контрастного вещества, а также при отсроченном сканировании усиления интенсивности МР-сигнала от описанных очагов демиелинизации не отмечается.

30.01.2023 г. после консультации в центре РС был назначен пегинтерферон бета 1а 125 мкг, который принимала с марта 2023 г. по октябрь 2024 г. и отменила по причине плохой переносимости. МРТ головного мозга от 26.01.2024 г. – без признаков активности процесса.

В структурах полушарий большого мозга в перивентрикулярных отделах больше у задних рогов и единично в мозолистом теле и левой ножке мозжечка, единично в стволе и юкстакортикально визуализируются участки демиелинизации размерами от 2 мм до 7 мм без признаков перифокального отека. Общее количество очагов до 23. Периваскулярные

пространства не расширены. Кавернозные синусы не расширены. Нарушений ликвородинамики нет. В режиме DWI признаков ограничения тканевой диффузии не выявлено. Зрительные нервы без особенностей. Смещения срединных структур нет. Шишковидная железа не увеличена. На фоне контрастного усиления очагов патологического изменения МР-сигнала не выявлено.

Общее число обострений за все время болезни, таким образом, равно пяти.

История жизни. Замужем, имеет двух здоровых сыновей 2004 и 2009 г.р. Образование высшее. Работает в офисном режиме.

Сопутствующие заболевания: хронический пиелонефрит (с 2003 г.); головная боль напряжения (с 2022 г.); остеохондроз позвоночника с вертеброгенным болевым синдромом (с 2023 г.). Других аутоиммунных заболеваний нет. Травмы, операции отрицает. Месячные регулярные. Не курит. Алкоголем не злоупотребляет.

При осмотре 10.02.2025 г. Жалоб не предъявляет. Состояние удовлетворительное. Положение активное. Сознание ясное. Со стороны внутренних органов отклонений при осмотре не выявляется.

В неврологическом статусе: общемозговых и менингеальных симптомов не отмечается. Обоняние сохранено. Поля зрения не ограничены. Острота зрения OU=1,0. Глазные щели D=S. Зрачки одинаковые, реакция на свет, конвергенцию и аккомодацию сохранена. Точки выхода ветвей тройничного нерва безболезненные, чувствительность на лице сохранена, корнеальные рефлексы вызываются. Некоторая асимметрия нижнелицевой мускулатуры. Слух не нарушен. Нистагма нет. Глоточные рефлексы живые, равномерные. Элементы дизартрии. Язык по средней линии.

Движения в конечностях в полном объеме. Тонус мышц не изменен. Мышечная сила во всех отделах 5 баллов. Сухожильные рефлексы с рук и ног высокие, D=S. Брюшные и подошвенные рефлексы не вызываются. Симптом Бабинского положительный справа. В позе Ромберга слегка покачивается. Адиадохокинез с двух сторон. Пальце-носовая и пяточно-коленная пробы с легкой интенцией. Снижена вибрационная чувствительность в дистальных отделах ног. Тазовых нарушений нет. Отмечает утомляемость. Проходит 500 метров без отдыха. РШСИ=1,5 балла. МРТ от 12.02.2025 г. – демиелинизирующий процесс, неактивная стадия.

В белом веществе лобных, теменных, височных, затылочных долей (юкстасубкортикально, перивентрикулярно), а также в мозолистом теле, левой средней ножке мозжечка, правой гемисфере мозжечка выявляются множественные (23) очаги с гиперинтенсивным МР-сигналом на Т1 ВИ. Размеры очагов от 3 мм до 7 см. Очаги не сливные. Перифокальный отек не выражен. После введения контрастного вещества усиления интенсивности сигнала от очагов не выявлено. Боковые желудочки мозга обычной формы, не расширены. Мозолистое тело без признаков атрофии. III и IV желудочки не изменены, большая затылочная цистерна умеренно расширена, базальные цистерны не изменены. Зрительные нервы имеют обычный уровень сигнала, без патологического постконтрастного усиления. Хиазмальная область без особенностей. Ткань гипофиза имеет обычный уровень сигнала. Субарахноидальные конвекситальные пространства умеренно расширены в области лобных и теменных долей, сильвиевых щелей, объем извилин сохранен. Срединные структуры мозга не смещены.

Приведенное клиническое наблюдение является примером длительного течения ремиттирующего рассеянного склероза. Особенностью данного случая можно считать наличие пяти однотипных обострений с колебаниями РШСИ в пределах от 1,5 баллов вне обострения до 3,0 баллов при обострении РС. На фоне терапии ПИТРС обострений практически не отмечалось, но они развивались через непродолжительное время после прекращения терапии. Это обстоятельство может свидетельствовать о необходимости проведения терапии ПИТРС, несмотря на отсутствие активности течения РС по данным МРТ. Данной пациентке, согласно Клиническим рекомендациям (2025), показано лечение ПИТРС первой линии. Учитывая снижающее комплаентность отрицательное отношение больной к инъекционным формам, следует рекомендовать прием таблетированных форм ПИТРС.

3.2.2. Вторично-прогрессирующее течение рассеянного склероза

По мере увеличения продолжительности заболевания рассеянный склероз из ремитирующего, как правило, переходит во вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС). Этот тип характеризуется постепенным прогрессирующим нарастанием тяжести неврологического дефицита и, соответственно, инвалидизации пациента.

Различают ВПРС с обострениями и без обострений, что является более тяжелой формой течения заболевания. Для того, чтобы убедиться в переходе РРС в ВПРС, необходимо наблюдение за пациентом в динамике и подтверждение нарастания симптоматики в интервале 3, 6, а лучше 12 месяцев по сравнению с исходным уровнем, вне периода обострений и не связанное с перенесенным ранее обострением. При этом типе течения РС на протяжении не менее 6 месяцев должна неуклонно нарастать тяжесть состояния пациента в зависимости от исходного балла РШСИ от 0,5 до 1,5 баллов. Тогда можно зарегистрировать прогрессирование инвалидности вне обострений РС и говорить о наличии вторично-прогрессирующего РС. В настоящее исследование все пациенты включались в период вне обострения заболевания.

Во вторую группу (ВПРС) было включено 49 пациентов. Среди них была 31 (63,3%) женщина и 18 (36,7%) мужчин в возрасте от 30 до 76 лет. Медианный возраст составил 45 (39,5; 53) лет. Длительность заболевания от момента дебюта до момента включения в исследование была от 7 лет до 31 года. Возраст начала заболевания у большинства пациентов этой группы (30 наблюдений – 61,2%) был в пределах 20-30 лет. В возрасте 31-40 лет заболело 12 (24,5%) исследованных, и только 3 (6,1%) пациента заболели в возрасте 17-19 лет, а 4 (8,2%) – в возрасте старше 40 лет.

Время перехода РС из ремиттирующего во вторично прогрессирующий колебалось от 7 до 13 лет от начала заболевания. ВПРС с обострениями отмечен у 26, а без обострений – у 23 пациентов. Частота встречаемости неврологических симптомов у пациентов второй группы представлена в табл. 9.

Таблица 9

Частота встречаемости неврологических симптомов у пациентов II группы

Симптомы	Абс.	%
Зрительные нарушения	18	36,7
Стволовые нарушения	11	22,4
Чувствительные нарушения	15	30,6
Пирамидные нарушения	49	100,0
Нарушения функций тазовых органов	31	63,3
Мозжечковые нарушения	41	83,6
Пароксизмальные расстройства	11	22,4
Утомляемость	29	59,2
Эмоциональные и интеллектуально-мнестические нарушения	22	44,9

Распределение больных второй группы по длительности заболевания и баллу РШСИ на момент включения пациентов в исследование представлено в табл. 10.

Как видно из данных таблицы, наибольшее количество больных – 18 наблюдений (36,7%) имели продолжительность заболевания 16-20 лет. Прослеживается взаимосвязь увеличения продолжительности болезни и возрастания средней величины балла РШСИ у больных этой группы, особенно четко выраженная после 15 лет от начала заболевания. Средний показатель РШСИ по группе ВПРС – 5,6 балла.

Таблица 10

Распределение пациентов второй группы по длительности заболевания и баллу РШСИ

Продолжительность заболевания	Количество наблюдений (n)	Балл РШСИ (Min – Max)	Средний балл РШСИ
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	49 (100,0%)	4,0 – 7,0	5,7

Представленные характеристики клинического течения РС позволили включить этих пациентов в группу вторично-прогрессирующего рассеянного склероза.

В качестве примера приводится следующее клиническое наблюдение.

Наблюдение 2. Пациент Б-ов Д.В., 53 лет. Заболел в ноябре 1987 г. в возрасте 18 лет, когда внезапно снизилось зрение на левый глаз. Был поставлен диагноз: Ретробульбарный неврит, проводилась терапия, на фоне которой зрение на левый глаз частично восстановилось. В дальнейшем наблюдался у окулиста с диагнозом: Частичная атрофия зрительного нерва слева. С января 2014 г. начал обращать внимание на периодически возникающую слабость в ногах, больше в правой, которая возникала в весенне-осенний период и проходила самостоятельно. В 2016 г. был направлен в Центр рассеянного склероза, где была выявлена неврологическая симптоматика в виде вестибуло-атактического синдрома и центрального тетрапареза, назначена МРТ головного мозга и курс лечения дексаметазоном, который эффекта не дал. На МРТ головного мозга от 15.10.2016 г. картина демиелинизирующего цереброспинального процесса без признаков активности. Внутренняя гидроцефалия.

На МР-томограммах головного мозга субкортикально в лобных и височных областях, перивентрикулярно, в мозолистом теле определяются очаги патологического гиперинтенсивного в Т2 и FLAIR-режимах, изо- и гипоинтенсивного в Т1 режиме МР-сигнала преимущественно овоидной формы, без масс-эффекта, размерами от 5 мм до 9х8 мм, количеством до 25. На фоне контрастного усиления повышения сигнала от описанных очагов не отмечается. Оптико-хиазмальная область без особенностей. Гипофиз не увеличен, МР-сигнал однородный. Базальные цистерны не расширены. Боковые желудочки симметричны,

шириной в центральных отделах справа и слева 15 мм. III желудочек 8 мм. IV желудочек не расширен. Спинной мозг в видимых отделах обычного расположения и формы, МР-сигнал неоднородный за счет патологических очагов на уровне С2 и С4 размерами 10х4 мм.

18.04.2017 г. в динамике была выполнена МРТ головного и спинного мозга, выявившая очаги демиелинизации без признаков активности процесса и признаки церебральной атрофии.

В белом веществе лобных, теменных и височных долей с обеих сторон перивентрикулярно и субэпендимально, а также в мозолистом теле, средних ножках мозжечка и стволе мозга визуализируются множественные очаги (более 20) размерами от 4х3 мм до 14х12 мм, имеющие гиперинтенсивный МР-сигнал в Т2 ВИ, изо- или гипоинтенсивный МР-сигнал в Т1 ВИ, гиперинтенсивный МР-сигнал в FLAIR-режиме, большая часть из которых имеет неправильную продолговатую и округлую форму. без перифокального отека. Длинник очагов, расположенных в перивентрикулярных отделах, ориентирован перпендикулярно длиннику мозолистого тела. После введения контрастного вещества (Магневист 16,0 мл в/в) зон патологического повышения МР-сигнала не определяется. Правый боковой желудочек шириной до 13 мм, левый – до 14 мм. Определяется умеренно выраженная атрофия мозолистого тела. Конвекситальные субарахноидальные пространства и борозды мозга умеренно неравномерно расширены преимущественно в области лобных и теменных долей и латеральных щелей, с признаками умеренных кортикальных атрофических изменений.

09.08.2017 г. был осмотрен неврологом Центра рассеянного склероза, где предъявлял жалобы на нарастание слабости в ногах с декабря 2016 г. Поставлен диагноз: Рассеянный склероз, ремиттирующе-прогредиентный тип течения, стадия медленного прогрессирования (обострение), по поводу чего лечился стационарно с 11.08.2017 г. по 23.08.2017 г., получал гормональную терапию с положительным эффектом. При выписке РШСИ = 3,5 балла. 24.05.2018 г. на МРТ головного мозга картина демиелинизирующего процесса головного мозга, соответствует фазе ремиссии.

На серии МР-томограмм головного мозга в Т2-, FLAIR и Т1-режимах в белом веществе лобных, теменных и височных долей с обеих сторон, перивентрикулярно и субэпендимально, а также в мозолистом теле и средних ножках мозжечка выявляются множественные разнокалиберные очаги размерами от 3 мм до 13х8,5 мм, имеющие гиперинтенсивный МР-сигнал в Т2 ВИ, изо- или гипоинтенсивный в Т1 ВИ, гиперинтенсивный в FLAIR-режиме. Большая часть очагов имеет неправильную продолговатую и округлую форму, без признаков перифокального отека. Количество крупных очагов (более 5 мм) – 7, количество мелких очагов (менее 5 мм) – 15. Длинник очагов, расположенных в перивентрикулярных отделах, ориентирован перпендикулярно длиннику мозолистого тела. Боковые желудочки в центральной части у отверстия Монро 8,8 мм справа и 11,5 см слева. III и IV желудочки, базальные цистерны не расширены. Отмечается умеренная атрофия мозолистого тела. Конвекситальные субарахноидальные пространства умеренно расширены в лобной и теменной области, с умеренными атрофическими изменениями вещества мозга. После введения контрастного вещества (Омнискан 0,2 мл/кг в/в) участков патологического повышения МР-сигнала в зоне сканирования не выявлено.

07.06.2018 г. осмотрен в Центре рассеянного склероза. Сообщил, что с марта 2018 г. отметил нарастание слабости в ногах, стал пользоваться тростью при ходьбе.

С 12.09.2018 г. по 23.09.2018 г. проходил плановое лечение в неврологическом отделении с диагнозом: Рассеянный склероз, вторично-прогрессирующее течение, стадия медленного прогрессирования с обострениями. РШСИ = 5,5 балла.

С октября 2018 г. начал лечение интерфероном бета 1 b через день подкожно 8 млн МЕ. При осмотре 14.02.2019 г. обострений не отмечалось, РШСИ = 6,0 баллов.

На МРТ головного мозга от 31.05.2019 г. картина демиелинизирующего процесса головного мозга, соответствует фазе ремиссии.

На серии МР-томограмм, взвешенных по Т1, Т2 и FLAIR, DWI-режимах в трех проекциях: в белом веществе лобных и теменных долей с обеих сторон перивентрикулярно, субэпендимарно, а также в мозолистом теле, средних ножках мозжечка и стволе мозга выявляются множественные очаги (общее количество очагов более 20) размерами от 4х3 мм до 13х10 мм, большая часть которых имеет неправильную продолговатую и округлую форму, без признаков перифокального отека. Длинник очагов, расположенных в перивентрикулярных отделах, ориентирован перпендикулярно длиннику мозолистого тела. На фоне контрастного усиления очагового патологического повышения уровня МР-сигнала не определяется.

История жизни. Рос и развивался по возрасту. Женат, имеет одного ребенка. Образование среднее.

Сопутствующие заболевания: других аутоиммунных заболеваний не имеет. Психические заболевания отрицает. Не курит и никогда не курил, алкоголь (со слов пациента) не употребляет. Аллергические реакции отрицает. Сопутствующие заболевания: ретробульбарный неврит, ангиопатия сетчатки, частичная атрофия зрительного нерва слева с 1987 г.; остеохондроз позвоночника с вертеброгенным болевым синдромом с 1997 г.; венэктомия по поводу варикоза правой нижней конечности в 2013 г.; хронический пиелонефрит с 2018 г.

С 06.06.2019 г. по 19.06.2019 г. проходил плановое лечение в неврологическом отделении. РШСИ = 6,0 баллов. Продолжал лечение интерфероном бета 1 b, наблюдение в Центре РС. С января 2021 г. отметил ухудшение двигательной функции, падения. Стал передвигаться с двусторонней поддержкой. МРТ головного мозга от 10.06.2021 г. – демиелинизирующий процесс головного мозга, соответствует ремиссии.

В белом веществе лобных и теменных долей с обеих сторон, в т.ч. перивентрикулярно, субэпендимарно, а также в мозолистом теле, средних ножках мозжечка и стволе мозга сохраняются множественные разнокалиберные очаги, крупные (более 5 мм) – 6, количество мелких очагов (менее 5 мм) – 20, имеющие гиперинтенсивный МР-сигнал в Т2 ВИ, изо- и гипоинтенсивный в Т1 ВИ, гиперинтенсивный в FLAIR-режиме, большая часть из которых имеет неправильную продолговатую и округлую форму, без признаков перифокального отека. Длинник очагов, расположенных в перивентрикулярных отделах, ориентирован перпендикулярно длиннику мозолистого тела. На фоне контрастного усиления очагов патологического повышения уровня МР-сигнала не определяется.

При осмотре в Центре рассеянного склероза 16.06.2021 г. РШСИ = 6,5 баллов.

С сентября 2021 г. по август 2024 г. принимал участие в клиническом исследовании EFC 16645, где принимал этибрутиниб по 1т. 1 раз в день.

Обострений рассеянного склероза не отмечалось, но появились и стали периодически беспокоить больного приступы боли в области верхней челюсти справа, по поводу чего длительное время принимал финлепсин по 1т. 2-4 раза в день. РШСИ продолжала оставаться 6,5 баллов.

При осмотре 10.02.2025 г. жалоб не предъявляет. Состояние удовлетворительное. Положение активное. Сознание ясное. Со стороны внутренних органов отклонений при осмотре не выявляется.

В неврологическом статусе: общемозговых и менингеальных симптомов не отмечается. Обоняние сохранено. Поля зрения не ограничены. Острота зрения OD=0,7; OS=0,5. Глазные щели D=S. Зрачки одинаковые, реакция на свет, конвергенцию и аккомодацию сохранена. Болей в лице в настоящее время не отмечает. Точки выхода ветвей тройничного нерва безболезненные, чувствительность на лице сохранена, корнеальные рефлексы вызываются. Некоторая асимметрия нижнелицевой мускулатуры. Слух не нарушен. Нистагм мелкоразмашистый при крайних отведениях глазных яблок. Глоточные рефлексы живые, равномерные. Элементы дизартрии, дисфагии. Язык по средней линии.

Движения в конечностях в полном объеме. Тонус мышц повышен по спастическому типу. Мышечная сила во всех отделах 4,5-5 баллов. Сухожильные рефлексы с рук и ног высокие, D=S. Брюшные и подошвенные рефлексы не вызываются. Симптом Бабинского положительный с двух сторон. В позе Ромберга неустойчив. Адиадохокинез с двух сторон. Пальце-носовая и пяточно-коленная пробы с интенцией. Снижена вибрационная чувствительность в дистальных отделах ног. Тазовые нарушения по типу неудержания мочи. Отмечает выраженную утомляемость. Проходит 60 метров с двусторонней поддержкой. По шкале РШСИ = 6,5 баллов.

МРТ от 12.02.2025 г. – демиелинизирующий процесс, неактивная стадия.

В белом веществе лобных, теменных, височных, затылочных долей (юкстасубкортикально, перивентрикулярно), а также в мозолистом теле, левой средней ножке мозжечка, правой гемисфере мозжечка выявляются множественные (23) очаги с гиперинтенсивным МР-сигналом в Т2- и FLAIR-последовательностях. Размеры очагов от 3х2 мм до 7х6 мм. Очаги не сливные. Перифокальный отек не выражен. После введения контрастного вещества усиления интенсивности сигнала от очагов не выявлено. Боковые желудочки мозга обычной формы, не расширены. Мозолистое тело умеренно атрофировано. III и IV желудочки не изменены, большая затылочная цистерна умеренно расширена. Зрительные нервы имеют обычный уровень сигнала, без патологического постконтрастного усиления. Хиазмальная область без особенностей. Размеры и форма гипофиза не изменены. Конвекситальные субарахноидальные пространства умеренно расширены в области лобных и теменных долей, сильвиевых щелей, объем извилин сохранен. Срединные структуры не смещены.

Таким образом, дебют рассеянного склероза у данного пациента развился с ретробульбарного неврита в 1987 г. в возрасте 18 лет. В последующем обострений со зрительными нарушениями не отмечалось, неврологическая симптоматика постепенно нарастала преимущественно за счет центрального пареза и атаксии в ногах. До 2017 г. заболевание протекало мягко, с нечетко выраженными

обострениями (последнее обострение – в августе 2017 г.) и рассматривалось как ремиттирующая форма РС. Далее неврологическая симптоматика нарастала постепенно, без обострений, и в течение 12 месяцев (с 14.07.2020 г. по 16.06.2021 г.) РШСИ увеличился с 6,0 до 6,5 баллов, что позволило рассматривать заболевание как вторично-прогрессирующий рассеянный склероз. Примечательно, что на фоне проводимой терапии с 2021 г. по 2025 г. дальнейшего нарастания балла РШСИ не отмечалось, обострений РС не было, отрицательной МРТ-динамики не отмечалось, что свидетельствует о целесообразности проведения терапии ПИТРС первой или второй линии пациентам с ВПРС.

3.2.3. Первично-прогрессирующее течение рассеянного склероза

Если течение РС характеризуется прогрессирующим ухудшением уже с момента появления первых симптомов болезни, отсутствием ремиссий, но с возможными периодами стабилизации состояния, во время которых симптоматика не нарастает, диагностируется первично-прогрессирующий тип течения рассеянного склероза (ППРС). Достаточным считается непрерывное нарастание симптоматики в течение одного года. Частота встречаемости ППРС в настоящее время – 10-15% больных от всего числа пациентов с РС (Попова Е.В. и соавт., 2017; Hecham N., 2010; Araqi-Houssaini A. et al., 2014; Montalban X. et al., 2017).

Проведены исследования у 15 больных этой группы, среди которых было 8 женщин и 7 мужчин в возрасте от 20 до 55 лет. Медианный возраст составил 45 (34; 52) лет. Длительность заболевания от момента дебюта до включения в исследование была от 2 до 13 лет. Начало заболевания у 2 (13,3%) пациентов было в возрасте 18 лет, у 4 (26,7%) – в период от 20 до 30 лет, у одного больного (6,7%) в 39 лет и у 8 пациентов (53,3%) в возрасте 40-49 лет. Обострений РС у этой группы пациентов практически не отмечалось. Заболевание протекало с неуклонным прогрессированием, нарастанием неврологического дефицита и с отсутствием какого-либо эффекта от проводимой симптоматической терапии. Терапия ПИТРС при ППРС не рекомендовалась, и лишь с 2020-2021 гг. пациенты с ППРС начали получать ПИТРС, когда препарат окрелизумаб вошел в группу высокозатратных нозологий.

Частота встречаемости неврологических симптомов у исследованных пациентов группы ППРС представлена в табл. 11.

Таблица 11

Частота встречаемости неврологических симптомов у пациентов III группы

Симптомы	Абс.	%
Зрительные нарушения	7	46,7
Стволовые нарушения	9	60,0
Чувствительные нарушения	8	53,3
Пирамидные нарушения	15	100,0
Нарушения функций тазовых органов	13	86,7
Мозжечковые нарушения	13	86,7
Пароксизмальные расстройства	6	40,0
Утомляемость	15	100,0
Эмоциональные и интеллектуально-мнестические нарушения	13	86,7

Значение РШСИ является объективным показателем уровня инвалидизации и темпа его прогрессирования, что является характерными проявлениями течения ППРС. В табл. 12 представлено распределение пациентов третьей группы по длительности заболевания и баллу РШСИ.

Таблица 12

Распределение в третьей группе по длительности заболевания и баллу РШСИ

Продолжительность заболевания	Количество наблюдений (n)	Балл РШСИ (Min – Max)	Средний балл РШСИ
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	15 (100,0%)	3,5 – 7,5	5,9

Как видно, ППРС характеризуется высокими значениями шкалы инвалидизации уже на небольших сроках продолжительности заболевания и выраженным увеличением показателя с прогрессированием заболевания.

В качестве примера приводится следующее клиническое наблюдение.

Наблюдение 3. Пациент Ф-ин С.Ю., 35 лет. Заболел в августе 2018 г. в возрасте 28 лет, когда на фоне жаркой погоды отметил пошатывание при ходьбе. Был госпитализирован в неврологическое отделение, где 06.08.2018 г. произведена МРТ головного мозга, выявившая рассеянный склероз без признаков активности процесса:

На МР-томограммах вдоль наружного и нижнего контуров мозолистого тела с обеих сторон, в субэпендимальной зоне височного и затылочного рогов обоих боковых желудочков, вдоль контура сильвиева водопровода и в левой половине ромбовидной ямки, а также в покрышке среднего мозга выявлены множественные участки демиелинизации, размерами от 3 мм до 7,2х6 мм. При контрастном усилении признаков активности процесса не обнаружено. Объем желудочковой системы умеренно симметрично увеличен.

Был поставлен диагноз: Рассеянный склероз, обострение, вестибуло-атактический синдром, центральный рефлекторный тетрапарез. Получал гормональную терапию с умеренным эффектом – атактический синдром полностью не регрессировал. 09.10.2018 г. осмотрен в Центре рассеянного склероза: монофазное демиелинизирующее заболевание ЦНС. Группа риска по РС. РШСИ = 2,0. 27.11.2018 г. произведена МРТ головного мозга: рассеянный склероз без признаков активности процесса. Внутренняя нормотензивная симметричная гидроцефалия.

Субкортикально в правой лобной доле, в головке хвостатого ядра справа, в мозолистом теле, субэпендимально в височных и затылочных областях, вдоль контура сильвиева водопровода, в левой половине ромбовидной ямки, в варолиевом мосту, в правой ножке мозга визуализируются множественные участки и зоны демиелинизации, количеством около 22, размерами от 3 мм до 9х7 мм. После введения контрастного препарата усиления сигнала от указанных зон не выявлено. Наружные субарахноидальные пространства не расширены. Боковые желудочки симметрично расширены до 17 мм. III желудочек – 9 мм. Структуры ствола головного мозга и мозжечка не изменены.

25.12.2018 г. повторно осмотрен в Центре рассеянного склероза, РШСИ = 2,0 балла. Рекомендован анализ ликвора на олигоклональные антитела, который был выполнен 27.03.2019 г. – получен 2 тип реакции. На МРТ головного мозга от 07.05.2019 г. рассеянный склероз без признаков активности процесса, внутренняя гидроцефалия без отрицательной динамики по сравнению с предыдущим исследованием.

Субкортикально в правой лобной доле, в головке хвостатого ядра справа, перивентрикулярно, в мозолистом теле, субэпендимально в височных и затылочных областях, вдоль контура сильвиева водопровода, в левой половине ромбовидной ямки, в варолиевом мосту, в правой ножке мозга сохраняются множественные участки и зоны демиелинизации количеством около 26, размерами от 3 мм до 10х8 мм. После введения контрастного вещества усиления сигнала от очагов не выявлено. Боковые желудочки симметрично расширены до 17 мм.

31.05.2019 г. осмотрен в Центре РС. РШСИ = 2,5 балла. Диагноз: достоверный рассеянный склероз (верифицированный по критериям МакДональда 2017 г.), прогредиентный тип течения (больше данных за первично-прогредиентный). Было рекомендовано стационарное лечение, которое прошло с 10.10.2019 г. по 22.10.2019 г. РШСИ = 2,5 балла. Диагноз: рассеянный склероз, первично-прогредиентное течение. Получал физиолечение, сосудистую и метаболическую терапию. 15.05.2020 г. в динамике была выполнена МРТ головного мозга, выявившая демиелинизирующий процесс головного мозга с признаками активности процесса.

В белом веществе лобных, теменных и височных долей с обеих сторон перивентрикулярно и субэпендимально, а также в мозолистом теле, в мосту слева, в проекции ромбовидной ямки слева, в ножках мозжечка и в продолговатом мозге выявляются множественные очаги (около 30) размерами от 3х3 мм до 9х8 мм (самый крупный участок в правой лобной доле), имеющие гиперинтенсивный МР-сигнал в Т2 ВИ, изоинтенсивный МР-сигнал в Т1 ВИ, гиперинтенсивный МР-сигнал в FLAIR-режиме, большая часть из которых имеет неправильную продолговатую и округлую форму, без перифокального отека. Длинник очагов, расположенных в перивентрикулярных отделах, направлен перпендикулярно мозолистому телу. После введения контрастного вещества (Магневист 16,0 мл в/в) отмечается невыраженное повышение МР-сигнала от одного из очагов в колене мозолистого тела по диффузному типу. Других зон повышения МР-сигнала не выявлено. Боковые желудочки мозга расширены, правый боковой желудочек шириной до 1,5 см, левый – до 1,4 см с умеренным паравентрикулярным глиозом. Субарахноидальные пространства умеренно локально расширены по конвекситальной поверхности мозга.

04.06.2020 г. был осмотрен неврологом Центра рассеянного склероза, поставлен диагноз: Рассеянный склероз, первично-прогредиентный тип течения со значимой скоростью прогрессирования и активностью на МРТ, стадия прогрессирования. Выраженный вестибуло-атактический синдром, дизартрия, глазодвигательные нарушения, РШСИ = 4,5 – 5,0 баллов. Был проведен курс дексаметазона по схеме в июне 2020 г. амбулаторно, без видимого эффекта. 19.10.2020 г. пациент обратился в Центр с жалобами на нарастание слабости в ногах и утомляемости в течение последних 6 месяцев. РШСИ = 5,0 баллов. Рекомендован курс дексаметазона по схеме (20-16-12-8-4 мг в/м через день), который пациент прошел амбулаторно и отметил улучшение: уменьшились атаксия, слабость в ногах, утомляемость. На МРТ головного мозга от 28.03.2021 г. картина демиелинизирующего процесса головного мозга, соответствует фазе ремиссии.

На серии МР-томограмм головного мозга в Т2-, FLAIR и Т1-режимах в белом веществе лобных, теменных и височных долей с обеих сторон, субкортикально, перивентрикулярно и субэпендимально, а также в мозолистом теле, базальных структурах с двух сторон, варолиевом мосту, в ромбовидной ямке слева, в стволе мозга, мозжечковых ножках, левой гемисфере мозжечка и продолговатом мозге выявляются множественные очаги (более 30) размерами от 3х2 мм до 9х8 мм, имеющие гиперинтерсивный МР-сигнал в Т2 ВИ, изоинтенсивный в Т1 ВИ, гиперинтенсивный в режиме FLAIR, большая часть из которых имеет неправильную продолговатую и округлую форму, без признаков перифокального отека. Длинник очагов, расположенных в перивентрикулярных отделах, направлен перпендикулярно мозолистому телу. Боковые желудочки мозга шириной в центральной части у отверстия Монро 13-14 мм, III

желудочек расширен до 10 мм, IV желудочек и базальные цистерны не изменены. Отмечается выраженная атрофия мозолистого тела на уровне ствола. Конвекситальные субарахноидальные пространства неравномерно расширены в лобной и теменной области, с умеренными атрофическими изменениями вещества мозга. После введения контрастного вещества (Прохэнс 18,0 мл внутривенно) патологического повышения МР-сигнала не выявлено. По сравнению с исследованием от 15.05.2020 г. определяется новый очаг демиелинизации в левой гемисфере мозжечка, отсутствие очагов, накапливающих контрастное вещество.

При осмотре в Центре рассеянного склероза 29.03.2021 г. РШСИ = 4,0 балла.

С апреля 2021 г. по июнь 2025 г. пациент принимал участие в клиническом исследовании PERSEUS (Рандомизированное двойное слепое исследование 3 фазы по оценке эффективности и безопасности SAR442168 при первично-прогрессирующем рассеянном склерозе). Обострений РС не было, но отмечена отрицательная динамика РШСИ с августа 2023 г. по декабрь 2024 г. с 4,0 до 6,0 баллов. При осмотре в августе 2025 г. РШСИ = 6,0 баллов.

История жизни: Рос и развивался по возрасту. Женат. В армию не призывался из-за настоящего заболевания. Образование среднее. Других аутоиммунных заболеваний не имеет. Психические заболевания отрицает. Не курит и никогда не курил, алкоголь (со слов пациента) не употребляет. Аллергические реакции отрицает. Наркотики не употребляет и никогда не употреблял. Сопутствующие заболевания: ангиопатия сетчатки, миопия слабой степени (с 2019 г.); операции, травмы отрицает.

При осмотре 23.06.2025 г. новых жалоб не предъявляет. Состояние удовлетворительное. Положение активное. Сознание ясное. Со стороны внутренних органов отклонений при осмотре не выявляется.

В неврологическом статусе: общемозговых и менингеальных симптомов не отмечается. Обоняние сохранено. Поля зрения ориентировочно не ограничены. Острота зрения OD=0,5; OS=0,4. Глазные щели D=S. Зрачки одинаковые, реакция на свет, конвергенцию и аккомодацию сохранена. Не доводит глазные яблоки кнаружи, горизонтальный нистагм при крайних отведениях глазных яблок. Точки выхода ветвей тройничного нерва безболезненные, чувствительность на лице сохранена, корнеальные рефлексы не вызываются. Некоторая асимметрия нижнелицевой мускулатуры. Слух не нарушен. Глоточные рефлексы живые, равномерные. Речь дизартричная. Язык по средней линии. Движения в конечностях в полном объеме. Тонус мышц повышен по пирамидному типу. Мышечная сила в руках 5 баллов, в ногах – 4 балла. Сухожильные рефлексы с рук и ног высокие, D=S. Брюшные и подошвенные рефлексы не вызываются. Симптом Бабинского положительный с двух сторон. В позе Ромберга неустойчив. Адиадохокинез с двух сторон. Пальце-носовая и пяточно-коленная пробы с интенцией с двух сторон. Снижена вибрационная чувствительность в дистальных отделах рук и ног. Нарушение функций тазовых органов по типу неудержания мочи. Отмечает утомляемость. Проходит 120 метров. По шкале РШСИ = 6,0 баллов.

МРТ от 12.02.2025 г. – демиелинизирующий процесс, неактивная стадия.

На серии МР-томограмм головного мозга в Т2-, FLAIR и Т1-режимах в белом веществе гемисфер большого мозга, субкортикально, перивентрикулярно и субэпендимально, в мозолистом теле, в подкорковых областях, в структуре моста, в ромбовидной ямке слева, в стволе мозга, в ножках мозжечка, в левой гемисфере мозжечка, в продолговатом мозге выявляются множественные очаги и зоны (более 30) размерами от 3х2 мм до 10-11 мм, имеющие гиперинтерсивный МР-сигнал в Т2 ВИ, изо- и гипоинтенсивный в Т1 ВИ, гиперинтенсивный в режиме FLAIR, большая часть из которых имеет неправильную продолговатую форму, без признаков перифокального отека. Боковые желудочки мозга шириной в центральной части у отверстия Монро 15,5 мм, III желудочек расширен до 11 мм. IV желудочек и базальные цистерны умеренно расширены. Отмечается выраженная атрофия мозолистого тела, в большей степени на уровне ствола. Конвекситальные субарахноидальные пространства неравномерно расширены, в большей степени в лобной и теменной области, с признаками атрофических изменений вещества мозга. После введения контрастного вещества (Омнискан 0,2 мл/кг внутривенно) патологического повышения МР-сигнала не выявлено.

Таким образом, дебют рассеянного склероза у данного пациента возник в августе 2018 г. в возрасте 28 лет. Диагноз: рассеянный склероз, первично-прогредиентное течение (МакДональд, 2017) – прогрессирование в течение одного года, подтвержденное ретроспективно или проспективно, не связанное с возникновением обострений, с наличием одного или более Т2-гиперинтенсивных очагов в двух или более областях ЦНС: перивентрикулярно, кортикально и / или юкстакортикально, наличие олигоклональных иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости. До 2021 г. лечения не получал. С апреля 2021 г. по июнь 2025 г. принимал участие в клиническом исследовании 3 фазы по оценке эффективности и безопасности SAR442168 при первично-прогрессирующем рассеянном склерозе. Обострений РС зафиксировано не было, но РШСИ возросла с августа 2023 г. по декабрь 2024 г. с 4,0 до 6,0 баллов, что соответствует течению ППРС у пациента.

3.3. Сравнительная характеристика вариантов течения рассеянного склероза

Возраст начала заболевания в группах пациентов с РРС и ВПРС был практически идентичным. Так, в период от 20 до 30 лет заболело основное количество пациентов – 46,5% в группе РРС и 61,2% в – группе ВПРС. В группе ППРС обращает на себя внимание то, что 2 из 15 больных заболели в возрасте 18 лет, только 4 – в возрасте 20-30 лет, один в возрасте 39 лет и 8 – в возрасте 40-49

лет, то есть наблюдалось преимущественно относительно раннее (до 20 лет) и относительно позднее (после 40 лет) начало заболевания.

Сравнение групп с разными типами РС по возрастному признаку было проведено с помощью критерия Краскела-Уоллеса (p=0,002), а затем попарно с помощью критерия Манна-Уитни. Медианный возраст пациентов с ППРС составил 45 (34; 52) лет, ВПРС - 45 (39,5; 53) лет, РРС - 38 (30; 45) лет. Группа с ППРС оказалась сопоставима по возрасту с ВПРС (p = 0,325) и РРС (p = 0,196), однако последние две группы имели статистически значимые различия (p < 0,001), что объясняется особенностями течения заболевания.

Диагноз РРС устанавливается по критериям МакДональда, как правило, на первом году заболевания. Для РРС характерно длительное (на протяжении 20 и более лет) и относительно мягкое течение заболевания, то есть РШСИ, несмотря на продолжительность болезни, выраженно не нарастает, и при условиях постоянного наблюдения и проведения терапии ПИТРС сохраняет свои значения в пределах 2-3 баллов.

ВПРС диагностируется у больных рассеянным склерозом в среднем через 7-10 лет от начала заболевания, протекающего как РРС. Поэтому общая длительность ВПРС достигает 30 лет и более. РШСИ к моменту установления диагноза ВПРС достигает 5-6 баллов и продолжает прогрессировать далее. Диагноз ППРС у большинства пациентов устанавливается на втором году заболевания, а показатель РШСИ уже со второго-третьего года болезни высокий и неуклонно нарастает.

На рис. 2 представлена выраженность инвалидизации по шкале РШСИ и продолжительность заболевания при различных клинических формах РС. Как видно, средний балл РШСИ у пациентов группы ППРС и группы ВПРС к седьмому и к десятому годам болезни одинаково высокий – 6,5-7,0. Но достигается он в разные сроки от начала заболевания: при ППРС уже начиная со второго года заболевания, тогда как при ВПРС такие показатели РШСИ достигаются позже – к 7-10 году от начала заболевания.

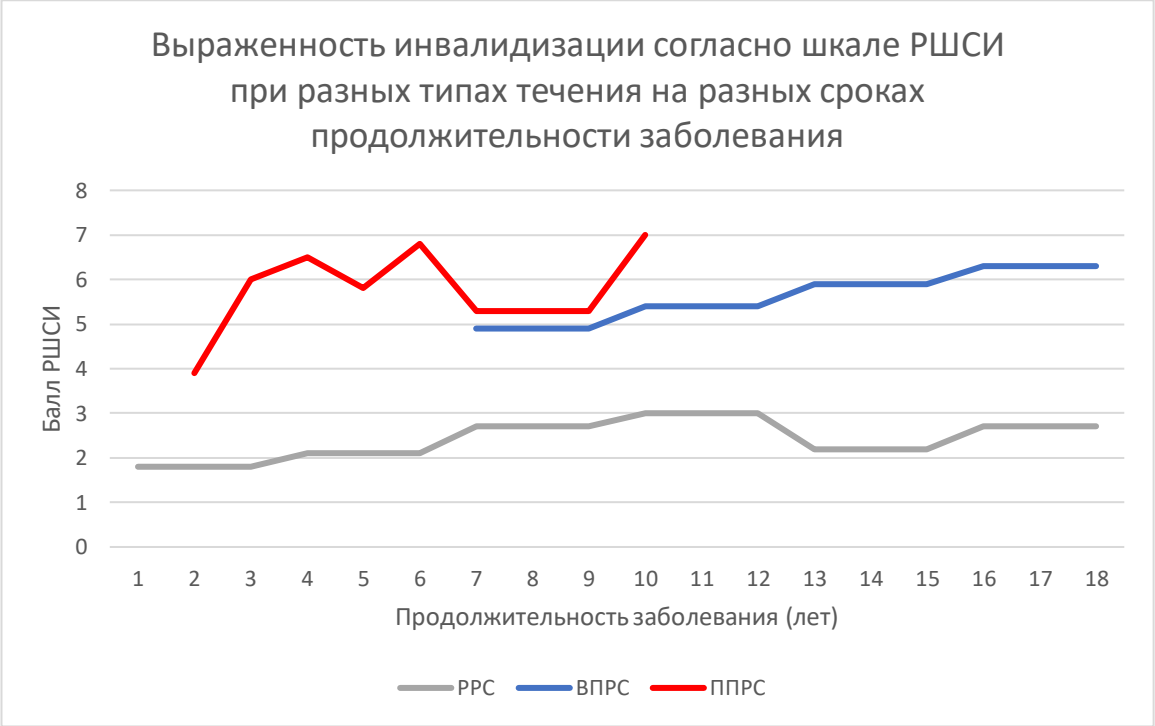


Рисунок 2. Выраженность инвалидизации при разных сроках заболевания в исследуемых группах больных

Клинические проявления рассеянного склероза складываются из симптоматики, обусловленной множественными рассеянными поражениями миелиновой оболочки нервного волокна различных отделов центральной нервной системы, поэтому качественных отличий неврологических проявлений в исследуемых группах не выявляется, и при разных типах течения РС отмечаются аналогичные неврологические симптомы. Что касается количественной характеристики, то в общем можно видеть, что РРС является самой «легкой» формой поражения ЦНС, ВПРС – более тяжелой, а ППРС – самой выраженной степенью неврологического поражения.

Частота встречаемости неврологических симптомов у пациентов трех групп в развернутой стадии заболевания представлена на рис. 3. Как видно, наиболее часто встречающиеся симптомы – это пирамидные и мозжечковые нарушения, зрительные и стволовые расстройства и утомляемость, частота которых нарастает от РРС к ВПРС и далее к ППРС.

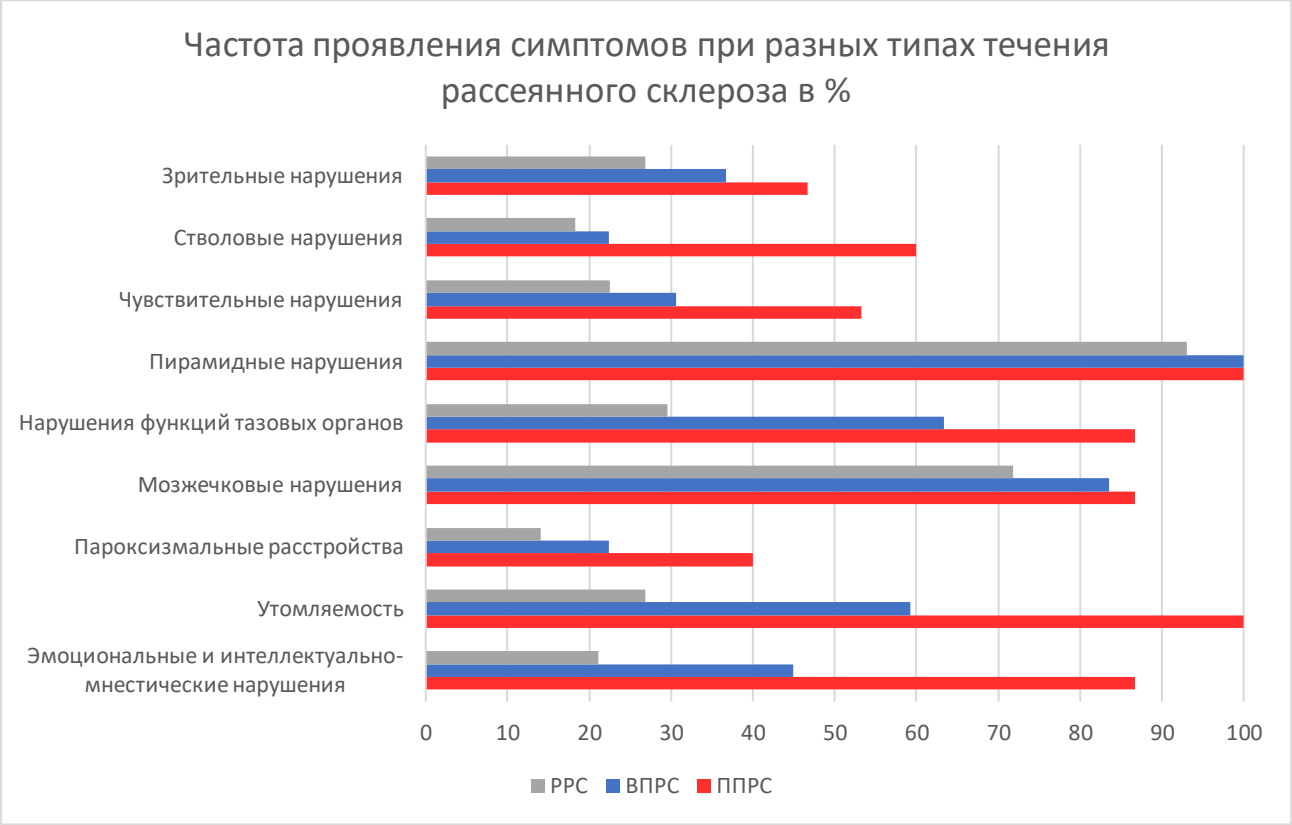


Рисунок 3. Частота встречаемости неврологических симптомов в исследуемых группах больных

Р е з ю м е

В настоящее время выделяют три основных варианта течения РС: ремиттирующее, вторично-прогрессирующее и первично-прогрессирующее. Решение вопроса о характере течения РС невозможно без оценки динамики объективных показателей течения заболевания, к которым можно отнести нарастание балла расширенной шкалы статуса инвалидности (РШСИ) и данные магнитно-резонансной томографии головного мозга. У всех больных, включенных в исследование, рассматривался дебют и течение заболевания, показатель РШСИ и его динамика в различные периоды заболевания.

Ремиттирующий рассеянный склероз (РРС) – наиболее часто встречающийся тип течения РС, который наблюдается в начале заболевания у 85-90% больных. Проведены исследования у 71 пациента этой группы (52,6% включенных в исследование больных), 45 (63,4%) из которых были женщинами. Возраст начала заболевания у большинства больных этой группы (33 наблюдения – 46,5%) был в

пределах 20-30 лет. Продолжительность заболевания к моменту исследования варьировала от нескольких месяцев (менее 1 года) до 18 лет, а наибольшая доля пациентов (21 наблюдение – 29,6%) имела продолжительность заболевания 7-9 лет. Отмечена прямая взаимосвязь увеличения продолжительности болезни и возрастания средней величины балла РШСИ у больных этой группы, особенно четко выраженная к десятому году от начала заболевания. Показатель РШСИ варьировал от 1,0 до 4,5 баллов и в среднем составил 2,4 балла.

По мере увеличения продолжительности заболевания рассеянный склероз из ремитирующего, как правило, переходит во вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС). Этот тип характеризуется постепенным прогрессирующим нарастанием тяжести неврологического дефицита и, соответственно, инвалидизации пациента. В группу ВПРС было включено 49 пациентов. Среди них была 31 (63,3%) женщина и 18 (36,7%) мужчин в возрасте от 30 до 76 лет. Длительность заболевания от момента дебюта до момента включения в исследование была от 7 лет до 31 года. У наибольшего процента больных (36,7%) отмечалась продолжительность заболевания 16-20 лет. Возраст начала заболевания у большинства пациентов этой группы (30 наблюдений) был в пределах 20-30 лет. Время перехода РС из ремиттирующего во вторично прогрессирующий колебалось от 7 до 13 лет от начала заболевания. ВПРС с обострениями отмечен у 26, а без обострений – у 23 пациентов. Прослеживается зависимость между увеличением продолжительности болезни и возрастанием средней величины балла РШСИ у больных этой группы, особенно четко выраженная после 15 лет от начала заболевания. Средний показатель РШСИ по группе ВПРС составил 5,6 балла.

Если течение РС характеризуется прогрессирующим ухудшением уже с самого начала заболевания и отсутствием ремиссий, диагностируется первично-прогрессирующий тип течения рассеянного склероза (ППРС). Достаточным для постановки диагноза считается непрерывное нарастание симптоматики в течение одного года. Проведены исследования у 15 больных этой группы, среди которых было 8 женщин и 7 мужчин в возрасте от 20 до 55 лет. Длительность заболевания от

момента дебюта до включения в исследование была от 2 до 10 лет. ППРС характеризуется высокими значениями шкалы инвалидизации уже на небольших сроках продолжительности заболевания и выраженным увеличением показателя с прогрессированием заболевания. Средний балл РШСИ у больных этой группы – 5,9.

Сравнительный анализ течения заболевания по группам показал, что диагноз РРС устанавливается по критериям МакДональда, как правило, на первом году заболевания. Для РРС характерно длительное (на протяжении 20 и более лет) и относительно мягкое течение заболевания, и при условиях постоянного наблюдения и проведения терапии РШСИ сохраняет свои значения в пределах 2-3 баллов. ВПРС диагностируется у больных РС в среднем через 7-10 лет от начала заболевания; общая длительность его достигает 30 лет и более. РШСИ к моменту установления диагноза ВПРС достигает 5-6 баллов и продолжает прогрессировать далее. Диагноз ППРС у большинства пациентов устанавливается на втором году заболевания, а РШСИ уже со второго-третьего года болезни высокий и неуклонно нарастает.

РРС является самой «легкой» формой поражения ЦНС, ВПРС – более тяжелой, а ППРС – самой выраженной степенью течения заболевания. Наиболее часто встречающиеся симптомы – это пирамидные и мозжечковые нарушения, зрительные и стволовые расстройства и утомляемость, частота которых нарастает от РРС к ВПРС и далее к ППРС.

ГЛАВА 4
НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ БЕЛКОВ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

4.1. Гликом человека и нарушения гликозилирования белков

Гликом человека представляет собой совокупность всех сахаров организма: как свободных, так и присутствующих в более сложных молекулах. Гликом состоит из гликопротеинов и гликолипидов. Гликом по сложности превосходит протеом за счет еще большего разнообразия углеводов, входящих в его состав, и дополнительно усложняется из-за огромного взаимодействия углеводов друг с другом и с белками (Хадсон Х. Фриз, 2006). По словам Джейми Март (Калифорнийский университет, Сан-Диего), гликаны – это природные биологические модификаторы. Гликаны обычно не «включают и выключают» физиологические процессы, скорее они изменяют поведение клетки, реагируя на внешние раздражители (Zabczynska M., Kozlowska K., 2018). В патогенезе целого ряда заболеваний нарушения гликозилирования белков играют ведущую или определяющую роль. Гликозилирование имеет большое значение для структуры и функций мембранных и секретируемых белков. Гликопротеины иммунной системы определяют аутотолерантность, а изменения в гликозилировании этих белков могут способствовать аутоагрессии (Zabczynska M., Kozlowska K., 2018). За последнее десятилетие было обнаружено почти 30 болезнетворных генов в шести различных путях биосинтеза гликанов. Вполне вероятно, что в ближайшие годы будет выявлено еще много таких соединений (Kozlowska K. et al., 2018). Нарушения процесса гликозилирования белков охватывают многие медицинские аспекты, что затрудняет распознавание и диагностику нарушений гликозилирования. Одним из заболеваний нервной системы, где изменения со стороны гликома очевидны и выступают наиболее ярко, является рассеянный склероз (РС) – пример аутоиммунного демиелинизирующего процесса с явлениями нейровоспаления. Анализ литературы свидетельствует, что исследования изменений гликома при рассеянном склерозе на протяжении последнего десятилетия достаточно распространены и являются новым и

перспективным направлением подхода к проблеме диагностики этого заболевания. В проведенных исследованиях показано, что гликопротеиды у пациентов с РС отличаются не только от здоровых лиц, но и от других неврологических заболеваний, то есть имеют место специфические изменения гликома при РС. Весьма 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 РС, определению формы заболевания и прогнозированию его течения (Cvetko A. et al., 2020).

4.2. Результаты первой фазы исследования показателей гликома при рассеянном склерозе

Целью предварительного этапа исследования было определение перспективных маркеров гликирования белков при рассеянном склерозе для определения дальнейшей тактики проведения исследования.

На первом этапе проведено исследование интерлейкина-6 (IL-6), гликопротеина P-селектина (SELP), иммуноглобулина SIGLEC-9, молекул гликации (sRAGE) у 90 пациентов с рассеянным склерозом на ИФА-анализаторе Multiskan при длине волны 450 нм с использованием наборов Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест), ELISA Kit for Receptor Advanced Glycation Endproducts (Cloud-Clone Corp.), ELISA Kit for P-selectin (Cloud-Clone Corp.), ELISA Kit for Sialic Acid Binding Ig Like Lectin 9 (Cloud-Clone Corp.).

Среди больных было 35 мужчин (38,9%) и 55 женщин (61,1%). Возраст пациентов колебался от 18 до 74 лет. Группу сравнения составили 30 здоровых испытуемых аналогичного возраста и пола. В группу исследования вошли пациенты с тремя формами рассеянного склероза: ремиттирующий рассеянный склероз (РРС) – у 50 (55,6%) больных, вторично-прогрессирующий (ВПРС) – у 35 (38,9%) пациентов, первично-прогрессирующий (ППРС) – у 5 (5,5%) больных.

Неврологическое исследование всех пациентов проведено с определением балла по Расширенной шкале статуса инвалидизации РС (РШСИ). Проведен предварительный анализ полученных результатов лабораторного исследования.

Из изученных продуктов гликирования наибольший интерес представляет SELP сыворотки. Показатели в исследуемой группе (пациенты с РС независимо от типа течения, n = 88) варьируют от 29,49 до 173,54 нг/мл, со средним значением (средняя взвешенная) 67,994, при этом показатели в группе контроля (лица без демиелинизирующих и воспалительных заболеваний, n = 30) колеблются от 27,432 до 125,314 со средним значением 57,734. Показатели количественного определения IL-6 в сыворотке крови у пациентов с РС по данным исследования (n = 90) демонстрируют широкую вариабельность – от 0,00 до 104,93 пг/мл, среднее значение – 3,884. В группе контроля (n = 30) значения IL-6 варьируют от 0,258 до 4,012 пг/мл, в среднем этот показатель составляет 1,611 пг/мл.

При анализе показателей по группам в зависимости от типа течения рассеянного склероза получены следующие результаты:

РРС (n = 50):

SELP (n = 48): мин. 29,49; макс. 122,21 нг/мл, в среднем 68,981 нг/мл.

IL-6 (n = 50): мин. 0,00; макс. 109,93 пг/мл, в среднем 4,335 пг/мл.

ППРС (n = 5):

SELP мин. 30,92, макс. 62,89 нг/мл, в среднем 44,52 нг/мл.

IL-6 мин. 0,00; макс. 0,01 пг/мл, в среднем 0,002 пг/мл.

ВПРС (n = 35):

SELP мин. 30,48; макс. 173,54 нг/мл, в среднем 69,995 нг/мл.

IL-6 мин. 0,00; макс. 56,14 пг/мл, в среднем 3,794 пг/мл.

Проанализированы показатели sRAGE и SIGLEC-9.

Исследуемая группа:

sRAGE (n = 90) мин. 0,00; макс. 0,05 нг/мл, средняя взвешенная 0,001, среднее квадратическое отклонение – 0,007.

SIGLEC-9 (n = 90) мин. 0,00; макс. 0,29 нг/мл, средняя взвешенная 0,022, среднее квадратическое отклонение – 0,058.

В группе контроля:

sRAGE (n = 30) мин. 0,00; макс. 0,638 нг/мл, средняя взвешенная – 0,062.

SIGLEC-9 (n = 30) мин. 0,00; макс. 0,165 нг/мл, средняя взвешенная – 0,022, среднее квадратическое отклонение – 0,058.

По результатам проведенного предварительного лабораторного исследования было принято решение об увеличении числа пациентов для исследования IL-6 и SELP, поскольку они продемонстрировали большую информативность и вариабельность как по сравнению с группой контроля, так и в плане анализа групп с различными типами течения рассеянного склероза. Несмотря на то, что показатели sRAGE и SIGLEC-9 сыворотки крови показали низкие абсолютные значения и низкую вариабельность в исследуемой группе, и не было выявлено значимых различий между разными типами течения РС (p=0,445 и p=0,055 соответственно критерию Краскела-Уоллеса), все показатели гликозилирования были использованы при построении математических моделей и создании алгоритмов машинного обучения.

4.3. Результаты исследования показателей гликома при различных вариантах течения рассеянного склероза

Второй этап исследования включал анализ показателей IL-6 и SELP сыворотки крови у 135 пациентов с различными вариантами течения РС (РРС – 71, ВПРС – 49, ППРС – 15) и 30 здоровых лиц группы сравнения. Группа наблюдения включала 84 женщины и 51 мужчину в возрасте от 18 до 76 лет. Медианный возраст составил 41 (33; 50) год (табл. 5).

Показатели гликома IL-6 и SELP сравнивали в двух группах с помощью критерия Манна-Уитни. Уровень IL-6 у пациентов с РС составил 0,47 (0; 1,91), в группе сравнения 0,745 (0,495; 1,05), без статистически значимой разницы (p = 0,178). Показатель гликома SELP в группе исследования составил 53,02 (35,84; 78,32), в группе сравнения 47,665 (40,34; 66,245), также без статистически значимой разницы (p = 0,899).

Был проведен анализ показателей гликома у всех исследуемых групп, включая разные варианты течения РС, с помощью критерия Краскела-Уоллиса.

Не было получено статистически значимых различий при оценке IL-6 (p = 0,752) и SELP (p = 0,655).

Проведено сравнение между группами РС по показателю длительности течения заболевания с использованием критерия Краскела-Уоллеса (p<0,001).

В табл. 13 представлена связь показателей гликома IL-6 и SELP и длительности течения РС. У пациентов с РРС между длительностью течения заболевания и показателем SELP с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена была выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь (ρ = 0,278 с 95% ДИ: 0,039-0,489; p = 0,019).

Таблица 13

Связь IL-6 и SELP и длительности 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

Проведено сравнение между группами РС по показателю значения шкалы инвалидизации РШСИ с использованием критерия Краскела-Уоллеса (p < 0,001). Зависимость показателей гликома IL-6 и SELP от степени инвалидизации по шкале РШСИ проверили с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Связь была статистически не значимой. Значения ранговой корреляции представлены табл. 14.

Таблица 14

Связь IL-6 и SELP в зависимости от значений шкалы инвалидизации РШСИ

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	0,086	0,556	- 0,011	0,930	0,229	0,412
SELP	- 0,155	0,289	- 0,016	0,891	0,302	0,274

Оценка зависимости показателей гликома IL-6 и SELP от пола у пациентов с РС проводилась с помощью точечного бисериального коэффициента

корреляции. При анализе SELP фактическое значение r_{pb} = 0,2 оказалось больше критического значения коэффициента корреляции r_{kp} = 0,17, следовательно корреляция между полом и показателем гликома SELP статистически значима при $p \leq 0,05$.

Аналогичный анализ с гликомом IL-6 не выявил статистически значимой связи с полом. При попарном сравнении значимости различий показателей гликома IL-6 и SELP между группами пациентов с помощью критерия Манна-Уитни не было получено статистически значимых различий. Данные представлены в табл. 15.

Таблица 15

Попарное сравнение показателей IL-6 и SELP в зависимости от типа течения РС

Показатели гликома	РРС		ВПРС		p-значение
	Me	Q_1; Q_3	Me	Q_1; Q_3	
IL-6	0,35	0; 1,91	0,56	0; 1,77	0,447
SELP	53,82	34,68; 79,04	53,03	37,25; 78,34	0,943
	РРС		ППРС		p-значение
	Me	Q_1; Q_3	Me	Q_1; Q_3	
IL-6	0,35	0; 1,91	0,46	0; 3,43	0,777
SELP	53,82	34,68; 79,04	47,03	31,4; 62,89	0,366
	ВПРС		ППРС		p-значение
	Me	Q_1; Q_3	Me	Q_1; Q_3	
IL-6	0,56	0; 1,77	0,46	0; 3,43	0,936
SELP	53,03	37,25; 78,34	47,03	31,4; 62,89	0,414

Таким образом, выявлена только значимая связь показателя SELP с полом и длительностью течения заболевания для РРС. Наглядное представление разницы показателей гликома IL-6 и SELP между группами с различным типом течения РС и группой сравнения представлено на рис. 4 и 5.

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).

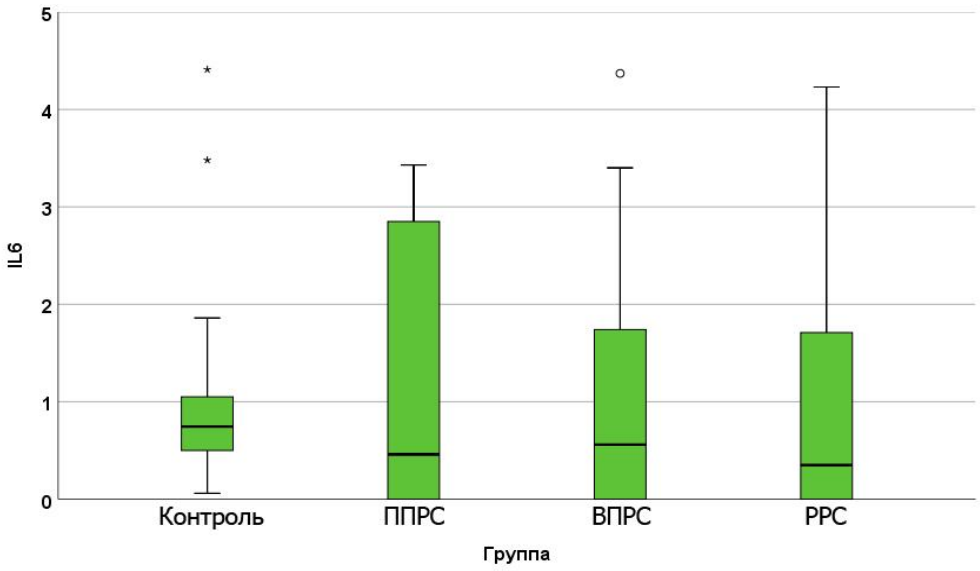


Рисунок 4. Показатели гликома IL-6 в исследуемых группах

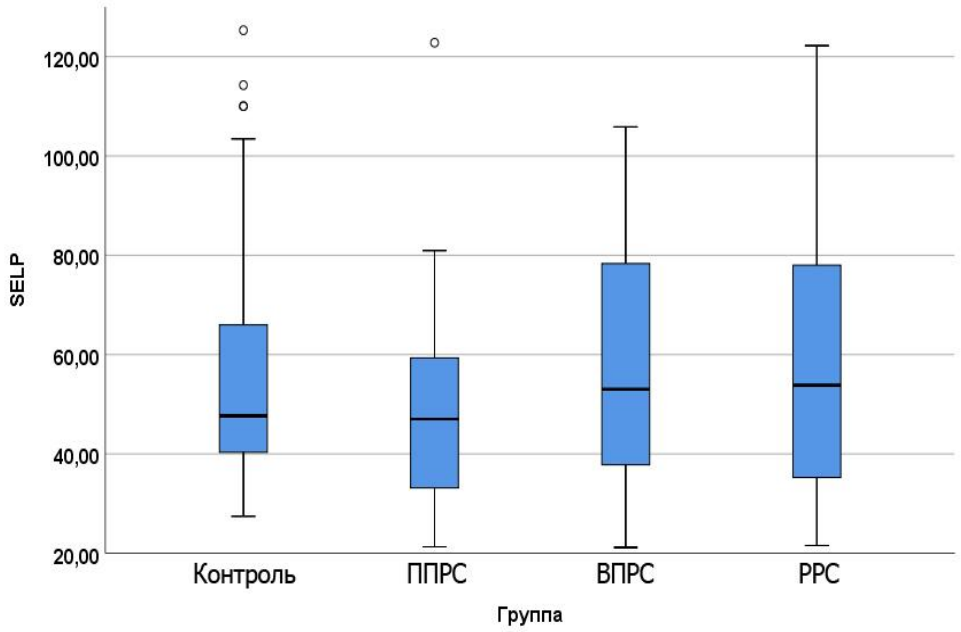


Рисунок 5. Показатели гликома SELP в исследуемых группах

Р е з ю м е

Анализ литературы показывает, что исследование гликома у пациентов с РС является новым и перспективным направлением в диагностике и в определении вариантов течения РС, а исследования изменений гликома при рассеянном склерозе на протяжении последнего десятилетия достаточно распространены, особенно в зарубежной практике.

Так, при заболеваниях спектра рассеянного склероза, согласно исследованиям A. Cvetko, D. Kifer et al. (2020), в иммуноглобулинах G наиболее отличалось фукозилированное ядро и обилие структур с высоким содержанием маннозы. В белках плазмы отмечено увеличение сложности гликанов – возрастало количество высокоразветвленных структур, несущих несколько остатков галактозы и сиаловой кислоты. Некоторые N-гликаны и IgG показали хорошую чувствительность и специфичность, на основании чего строилась зависимость вероятности РС от количества N-гликанов и IgG в плазме крови.

Peng Peng Ip et al. (2021) на 49 гликопротеинах сыворотки подсчитали количество 286 гликопептидов и сравнили их у групп пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (45) и с заболеваниями спектра оптикомиелита (23), а также у 6 здоровых лиц. В этих группах обнаружена разница в сайт-специфичных N-гликанах на структурах, участвующих в воспалительном процессе, которые рассматривались как потенциальные маркеры для дифференциальной диагностики РС и заболеваний спектра оптикомиелита.

P. Dojesak et al. (2022) исследовали N-гликом в сыворотке крови больных РС женщин и сравнивали с группой контроля. Был отмечен более высокий уровень сиалирования, галактозилирования и маннозы в группе РС.

M.Wuhrer et al. (2015) провели исследование гликозилирования белков в 48 парах цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и сыворотки крови у 27 пациентов, имеющих разные формы РС, и у 21 здорового или лиц с другими заболеваниями нервной системы. Были сделаны выводы, что гликозилирование IgG1 различалось в ЦСЖ и сыворотке крови как при РС, так и у группы контроля. При РС гликозилирование повышалось в ликворе, но не в сыворотке.

Корреляция по возрасту и полу пациентов с РС была выявлена количественными и качественными методами по количеству сахарных остатков, более ярко выраженная в ЦСЖ, чем в сыворотке крови. J. Decker, R. Schomburg et al. (2016) было показано, что галактозилирование IgG в ликворе зависит от возраста и пола – отмечаются более высокие значения у мужчин и у пациентов в возрасте 25-50 лет. Снижение галактозилированных IgG коррелирует с

прогрессией рассеянного склероза и возрастанием показателя по шкале инвалидизации РШСИ, а также сопровождается повышением интратекального синтеза IgG.

В настоящем исследовании была предпринята попытка определения зависимости уровня IL-6 и SELP от клинической формы, длительности течения и тяжести РС, что выявило только значимую связь SELP с длительностью течения заболевания для РРС. Не было получено данных о связи этих показателей с возрастом и полом пациентов. Проведенные исследования показывают определенную специфичность изменений гликозилирования белков при рассеянном склерозе, что позволяет использовать эти показатели в качестве маркеров для диагностики различных форм рассеянного склероза и сходных с ним заболеваний.

Несмотря на то, что в проведенном исследовании была выявлена значимая связь только у SELP и только с полом и длительностью заболевания при ремиттирующей форме РС, не исключена возможность получения дополнительных результатов при увеличении количества включенных в исследование пациентов, а также при включении в исследование 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 рассеянного склероза.

ГЛАВА 5
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

5.1. Обоснование и методика МР-морфометрии головного мозга у пациентов с различными клиническими вариантами течения рассеянного склероза

При рассмотрении характера структурных изменений центральной нервной системы на получаемых МРТ-изображениях основной задачей являлось определение МРТ-предикторов той или иной клинической формы РС. Анализ был сфокусирован на наиболее ранних изменениях в головном мозге, максимально приближенных по времени к моменту возникновения заболевания и его первичной диагностики. Для верификации МРТ-картины ретроспективно изучались результаты исследований пациентов с уже установленными и подтвержденными клиническими формами РС.

Из многочисленных ранее произведенных исследований известно, что количество, форма, локализация очагов демиелинизации, наличие сливных зон, а также признаки текущей активности процесса не имеют прямой корреляционной связи с клинической формой течения заболевания (Sormani M.P. et al., 2009; Andravizou A. et al., 2019). Данный феномен «клинико-радиологического парадокса» обосновывает отказ в рамках настоящего исследования от рутинного подсчета количества выявленных очагов и их оценки по фазовой активности. Более существенное влияние оказывает не очаговое, а диффузное поражение миелиновых волокон, поэтому основной акцент был сделан на МР-морфометрию головного мозга. Этот подход позволяет объективно оценить общий (диффузный) церебральный атрофический процесс и выявить возможные закономерности между МР-морфометрическими проявлениями дегенерации мозгового вещества и вариантами течения рассеянного склероза. Поскольку практически единственным объективным, то есть поддающимся числовому описанию маркером диффузного атрофического церебрального процесса является уменьшение объема и линейных размеров структур мозга и, соответственно, заместительное увеличение объема и линейных размеров ликворных пространств, то практически вся МР-морфометрия

связана с определением этих параметров. Все измерения выполняли в режиме Т1, поскольку именно Т1-режим является наиболее «анатомичным», лишенным артефактов и помех при определении границ макроанатомических структур и, кроме того, обеспечивает очевидную визуализацию границ вещества мозга и ликвора независимо от наличия патологических очагов в мозговых структурах. В частности, определяли показатели, являющиеся стандартными в диагностике гидроцефалии (Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2020; Zivadinov R. et al., 2016): индекс Эванса, индекс III желудочка Шлатенбрандта-Нюренбергера, суммарный краниовентрикулярный коэффициент Акимова-Комиссаренко, индекс передних и задних рогов. На рис. 6 представлен пример определения индекса Эванса на аксиальном Т1-взвешенном изображении.

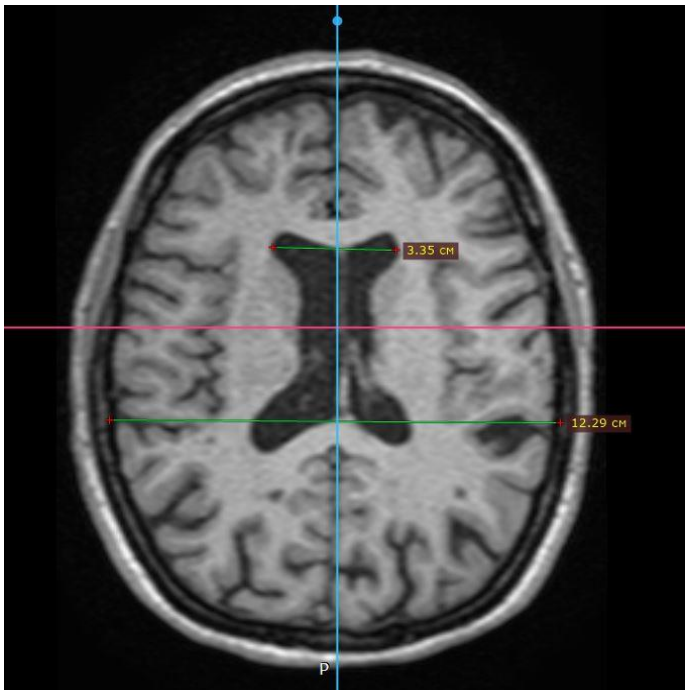


Рисунок 6. Определение индекса Эванса путем измерения расстояния между стенками передних рогов боковых желудочков и битемпорального диаметра черепа

Также оценивали показатель медиальной темпоральной атрофии (МТА). Для выявления возможной 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).

Измерения линейных размеров (толщины) мозолистого тела производили в пяти локациях: на уровне колена, границы колена / ствола, на уровне ствола, на границе ствола и валика, на уровне валика в сагиттальных срезах, в точках максимальной толщины на уровне колена, ствола и валика и в точках минимальной толщины в промежуточных зонах. Измерение площади сечения мозолистого тела выполняли путем «обводки» контура мозолистого тела инструментом рабочей станции в зоне с визуально наименьшим сечением и максимально приближенной к средней линии. Расчет площади осуществляли автоматически софтом рабочей станции.

Завершающим этапом методики являлись объемные измерения (волюметрия). Измерение объема полости черепа осуществлялось посредством полуавтоматической сегментации на основе внутреннего контура костей черепа. Далее на выбранных срезах на основе анализа гистограммы показателя оттенка серого цвета проводилось выделение участков, соответствующих цереброспинальной жидкости, для создания многослойной маски, как это представлено на рис. 7. На основе маски создавалась 3D-модель, для которой автоматически рассчитывался ее объем в кубических миллиметрах.

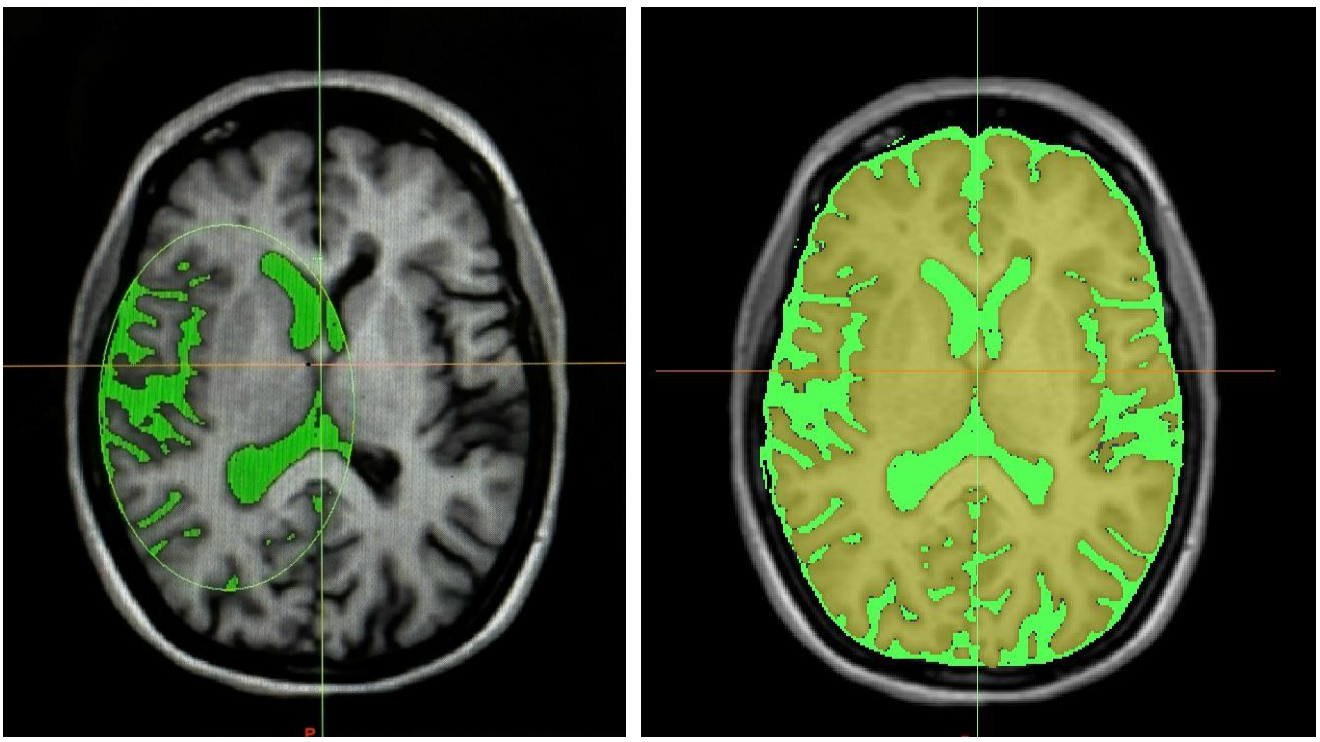


Рисунок 7. Процесс сегментации маски методом пороговых значений на Т1-взвешеном аксиальном срезе, и срез с готовыми масками, соответствующими цереброспинальной жидкости (зеленый) и веществу головного мозга (желтый)

5.2. МРТ при ремиттирующем рассеянном склерозе

Ремиттирующий рассеянный склероз представлял наиболее многочисленную группу пациентов (n = 85), что позволило сформировать репрезентативный массив данных для оценки начальных и умеренно выраженных нейродегенеративных изменений. В данной когорте преобладали лица молодого возраста с относительно низким баллом по шкале инвалидизации РШСИ, что соответствует типичной клинической картине данной формы заболевания. Основные морфометрические показатели исследованных групп пациентов представлены в табл. 16.

Таблица 16

Морфометрические показатели в группах с разным типом течения РС

Показатели	РРС	ВПРС	ППРС	p-значение
	Me (Q_1; Q_3)	Me (Q_1; Q_3)	Me (Q_1; Q_3)	
ЦСЖ / Мозг	0,11 (0,09; 0,15)	0,14 (0,11; 0,17)	0,25 (0,21; 0,29)	< 0,001
Индекс Эванса	0,23 (0,22; 0,26)	0,27 (0,23; 0,29)	0,24 (0,24; 0,30)	0,004
Индекс III желуд.	33,63 (23,13; 41,83)	21,97 (17,15; 27,98)	23,77 (17,07; 28,13)	< 0,001
Индекс Акимова	6,65 (6,16; 7,07)	5,55 (4,92; 6,36)	6,27 (5,12; 6,86)	< 0,001
Индекс передних и задних рогов	0,72 (0,67; 0,77)	0,80 (0,74; 0,83)	0,78 (0,74; 0,82)	< 0,001

При анализе общей церебральной атрофии было установлено, что ликворно-мозговое отношение (отношение объема цереброспинальной жидкости к объему паренхимы мозга) в этой группе имело минимальное значение и составило 0,11 (0,09; 0,15), что свидетельствует о сохранности объема мозгового вещества и отсутствии значимой диффузной атрофии, несмотря на наличие очагового поражения. Наглядно показатель отношения ликвор / мозг в исследованных группах представлен на рис. 8, где видно, что РРС характеризуется наиболее компактным распределением значений в области низких величин. Анализ линейных индексов также подтвердил относительную сохранность макроструктурной организации головного мозга: индекс III желудочка и индекс Эванса в группе РРС находились в пределах нормативных значений или демонстрировали лишь тенденцию к расширению желудочковой системы. Статистический анализ показал, что линейные индексы при РРС достоверно ниже аналогичных показателей в группах с ВПРС и ППРС ($p < 0,001$), что подчеркивает их высокую дискриминантную способность в дифференциальной диагностике типов течения РС.

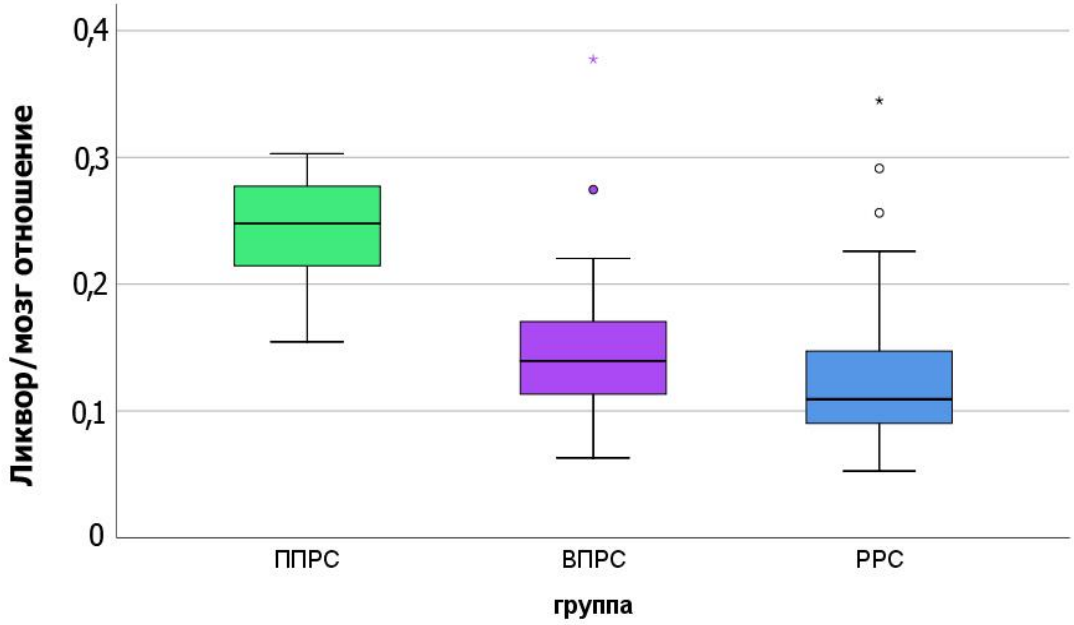


Рисунок 8. Распределение показателя отношения ликвор / мозг в группах исследованных больных

При оценке регионарных изменений, в частности, состояния мозолистого тела и стволовых структур, у пациентов с РРС не было выявлено значимого уменьшения площади сечения или толщины проводящих путей в зонах их наибольшей концентрации. Показатель медиальной темпоральной атрофии (МТА) у большинства пациентов соответствовал 0 или 1 баллу, что указывает на интактность структур лимбической системы и коррелирует с сохранным когнитивным статусом, характерным для ранних стадий заболевания. Показатели МТА в исследуемых группах представлены на рис. 9.

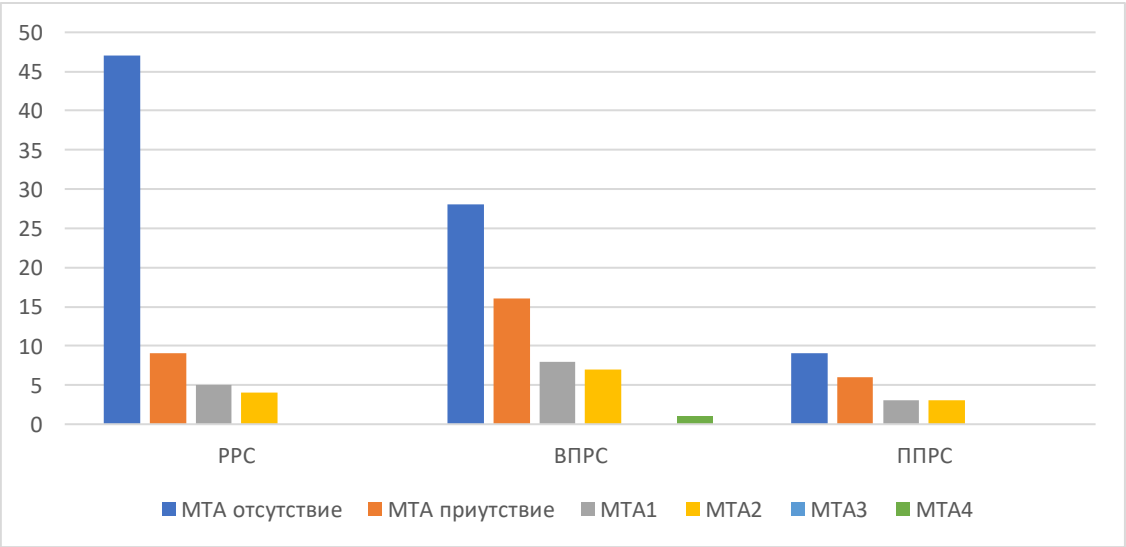


Рисунок 9. Показатели МТА по группам пациентов

Важной особенностью данной группы стало отсутствие сильных корреляционных связей между МР-морфометрическими параметрами и длительностью заболевания. Это может указывать на то, что при РРС компенсаторные механизмы пластичности мозга эффективно противостоят процессам нейродегенерации, а структурные изменения носят локальный характер и концентрируются преимущественно вокруг очагов демиелинизации, не переходя в стадию глобальной атрофии.

Таким образом, морфометрический профиль пациента с РРС характеризуется стабильностью ликворно-мозгового отношения и минимальным расширением желудочковой системы, что является важным диагностическим критерием при дифференциации с прогрессирующими вариантами течения.

5.3. МРТ при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе

Переход заболевания во вторично-прогрессирующее течение знаменует собой усиление процессов нейродегенерации, которые начинают преобладать над очаговым воспалением. В эту группу было включено 44 пациента с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза. При анализе интегральных показателей морфометрии в группе ВПРС выявлено достоверное увеличение ликворно-мозгового отношения по сравнению с пациентами с РРС. Медиана этого показателя составила 0,14 (0,11; 0,17). Указанный сдвиг (с 0,11 при РРС до 0,14 при ВПРС) статистически подтверждает нарастание церебральной атрофии при смене типа течения заболевания ($p = 0,033$). Эти изменения наглядно представлены на рис. 5, где «ящик» группы ВПРС демонстрирует смещение в сторону более высоких значений объема ликворных пространств относительно паренхимы мозга.

Морфометрический анализ линейных параметров также выявил структурную перестройку желудочковой системы. Индекс III желудочка, характеризующий ширину тел боковых желудочков, в группе ВПРС демонстрирует более высокие значения, чем при РРС ($p < 0,001$). Хотя прямая корреляция данного индекса с баллом РШСИ в этой группе не достигла порога статистической значимости, сам факт вентрикуломегалии в сочетании с ростом ликворно-мозгового отношения указывает на диффузный характер атрофического процесса.

Оценка регионарных изменений в группе ВПРС показала тенденцию к вовлечению глубоких структур головного мозга. В частности, при анализе шкалы MTA у пациентов этой группы чаще регистрировались изменения, соответствующие 1 и 2 баллам, что свидетельствует о прогрессирующем уменьшении объема структур мозга, в том числе гиппокампальной формации.

Таким образом, для пациентов с ВПРС характерна умеренная, но статистически верифицируемая церебральная атрофия. Значение ликворно-мозгового отношения на уровне 0,14 в совокупности с клиническими данными может служить дополнительным объективным маркером для подтверждения трансформации РРС в ВПРС.

5.4. МРТ при первично-прогрессирующем рассеянном склерозе

ППРС представляет собой наиболее тяжелый в прогностическом отношении вариант заболевания, при котором процессы нейродегенерации доминируют над очаговым воспалением с самого начала заболевания. В нашем исследовании группа ППРС (n = 15) продемонстрировала наиболее выраженные изменения морфометрических параметров головного мозга среди всех изученных категорий. При анализе интегральных показателей морфометрии было зафиксировано максимальное значение ликворно-мозгового отношения, медиана которого составила 0,25 (0,21; 0,29).

Сравнение этого показателя с группой РРС (0,11) и ВПРС (0,14) выявило статистически значимые различия ($p < 0,001$). Столь значимое различие подтверждает выраженность атрофии мозгового вещества у пациентов этой группы, что морфологически обосновывает быстрое накопление неврологического дефицита. Данная закономерность визуализирована на рис. 5, где «ящик» группы ППРС занимает обособленное положение в верхней части шкалы.

Линейные параметры в группе ППРС также достигли своих пиковых значений. В частности, отмечено значительное расширение тел боковых желудочков и III желудочка. Характерно, что при ППРС атрофические изменения носят диффузный и симметричный характер, затрагивая глубокие

структуры мозга практически равномерно. Регионарная атрофия при ППРС затрагивает не только белое, но и серое вещество. Показатели МТА в данной группе были стабильно высокими (преимущественно 2 и 3 балла), что указывает на выраженное вовлечение гиппокампальной формации и медиальных отделов височных долей. Также зафиксировано наиболее значимое истончение мозолистого тела и уменьшение площади сечения структур ствола мозга, что напрямую коррелирует с наиболее высокими баллами по шкале РШСИ в этой группе.

Несмотря на относительно небольшое количество пациентов в группе ППРС, обусловленное спецификой эпидемиологии данной формы, полученные данные позволяют выделить специфический МР-морфометрический паттерн. Он характеризуется ранним и массивным сокращением объема паренхимы мозга, что делает ликворно-мозговое отношение на уровне 0,25 и выше надежным маркером для верификации первично-прогрессирующего характера процесса.

5.5. Разработка мультифакторной математической модели прогнозирования вариантов течения рассеянного склероза на основе клинико-морфометрических данных

Завершающим этапом исследования стало объединение полученных клинических и МР-морфометрических параметров в единую прогностическую систему. Целью данного этапа явилась разработка математического алгоритма, способного с высокой степенью вероятности прогнозировать вариант течения РС, опираясь на объективные, поддающиеся числовому описанию предикторы.

Для решения поставленной задачи был использован метод построения модели упорядоченного логита (Ordered Logit Model). В качестве зависимой переменной (Y) выступала форма течения заболевания. Анализ проводился на выборке из 115 пациентов, для которых был собран полный массив данных по 17 независимым признакам. Упорядоченный логит модели выглядит следующим образом (рис. 10).

Упорядоченный логит, использованы наблюдения 1-115
Зависимая переменная: Y
Стандартные ошибки рассчитаны на основе Гессиана

	Коэффициент	*Ст. ошибка*	*z*	*p-значение*	
X1	1,703	0,277	6,150	<0,001	***
X3	−0,099	0,044	−2,245	0,025	**
X17	15,815	4,620	3,423	0,001	***
cut1	8,147	1,393	5,847	<0,001	***
cut2	12,487	1,767	7,069	<0,001	***

Среднее завис. перемен	0,643	Ст. откл. завис. перем	0,703
Лог. правдоподобие	−53,397	Крит. Акаике	116,795
Крит. Шварца	130,519	Крит. Хеннана-Куинна	122,365

Количество 'корректно предсказанных' случаев = 96 (83,5%)
Критерий отношения правдоподобия: Хи-квадрат (3) = 132,398 [0,000]

Рисунок 10. Статистические параметры мультифакторной логит-модели дифференциальной диагностики форм течения РС

В ходе регрессионного анализа методом исключения малозначимых факторов была сформирована оптимальная прогностическая модель, включающая три ключевых предиктора: балл по шкале РШСИ (X_1), длительность заболевания (X_3) и ликворно-мозговое отношение (X_{17}). Уравнение латентной переменной (Z), определяющей прогноз, приняло следующий вид:

$$Z = 1{,}703 * X_1 - 0{,}099 * X_3 + 15{,}815 * X_{17}$$

Статистическая значимость модели подтверждена по критерию отношения правдоподобия ($p < 0{,}001$). Прогностическая способность алгоритма составила 83,5% верно предсказанных наблюдений, что свидетельствует о высокой надежности модели. В табл. 17 приведены результаты оценивания логит-модели.

Таблица 17

Результаты оценивания логит-модели

Переменные	Коэффициенты	Стандартные ошибки	Z	p-значение
X1	1,703	0,277	6,150	< 0,001
X3	−0,099	0,044	−2,245	0,025
X17	15,815	4,620	3,423	< 0,001

Интерпретация параметров модели:

– Ликворно-мозговое отношение (X_{17}) продемонстрировало наибольший вклад в прогностическую силу модели (коэффициент 15,815). Столь высокая значимость подтверждает наш тезис о том, что именно темпы нейродегенерации и сокращение объема паренхимы являются определяющими факторами в дифференциации рецидивирующего и прогрессирующих типов течения, увеличение данного показателя повышает риск более тяжелого типа РС.

– Уровень инвалидизации по шкале РШСИ (X_1) закономерно указывает на прямую связь между тяжестью неврологического дефицита и вероятностью перехода заболевания в прогрессирующую фазу (z растет на 1,703 при увеличении РШСИ на один пункт).

– Отрицательный коэффициент (-0,099) продолжительности заболевания (X_3) представляет особый интерес. Он указывает на то, что при сопоставимых степенях церебральной атрофии и инвалидизации б*о*льшая продолжительность болезни несколько снижает риск быстрого перехода заболевания в прогрессирующую форму. Это математически выделяет пациентов с относительно стабильным течением заболевания, которым механизмы нейропластичности мозга позволяют длительно оставаться в группе РРС. Разработанная модель позволяет перевести качественные характеристики течения рассеянного склероза в плоскость количественной оценки. Использование данного уравнения дает врачу-неврологу объективный инструмент для верификации диагноза и определения тактики ведения и лечения пациента.

Р е з ю м е

Проведенное исследование МР-морфометрических характеристик у пациентов с различными вариантами течения РС позволило получить ряд научно обоснованных выводов, имеющих как теоретическое, так и прикладное значение для клинической неврологии. Была подтверждена ограниченная ценность рутинного подсчета количества демиелинизирующих очагов для дифференциальной диагностики форм течения, что согласуется с концепцией «клинико-радиологического парадокса». В качестве более надежного биомаркера прогрессирования был обоснован переход к оценке 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. 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 достоверным (p = 0,033) ростом этого показателя до 0,14 (0,11; 0,17), что может служить количественным критерием трансформации заболевания. Наиболее выраженная дегенерация зафиксирована 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.

Завершением исследования стала разработка оригинальной математической модели на основе упорядоченного логита. Полученное прогностическое уравнение ($Z = 1{,}703^* X_1 - 0{,}099^* X_3 + 15{,}815^* X_{17}$) позволяет с точностью 83,5% верифицировать форму течения РС. Математически доказано, что ликворно-мозговое отношение является наиболее мощным независимым предиктором прогрессирования (коэффициент 15,815). Выявленный отрицательный коэффициент продолжительности заболевания (-0,099) позволил выделить группу пациентов с относительно стабильным течением РС, обладающих более высокими резервами нейропластичности. Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что интеграция клинических данных (РШСИ) и количественных параметров МР-морфометрии позволяет создать объективную систему мониторинга рассеянного склероза. Предложенная прогностическая модель является эффективным инструментом поддержки принятия врачебных решений, позволяя своевременно корректировать стратегию патогенетической терапии при выявлении признаков перехода заболевания в прогрессирующую стадию.

ГЛАВА 6
МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АЛГОРИТМОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ КЛАССИФИКАЦИИ ТИПОВ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА НА ОСНОВАНИИ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ

6.1. Методы и алгоритмы классификации типа течения рассеянного склероза

В комплексе мультимодальных данных были изучены клинические показатели, включая РШСИ, лабораторные биомаркеры, характеризующие состояние гликома пациента, морфометрические МРТ-показатели. Проведено исследование данных с использованием методов машинного обучения и графового анализа. Использование указанного подхода позволяет оценить степень вклада каждого из перечисленных параметров в принадлежность пациента к тому или иному типу течения РС.

Дифференциальная диагностика типов течения рассеянного склероза – ремиттирующего (РРС), вторично-прогредиентного (ВПРС), первично-прогредиентного (ППРС) и группы контроля остается сложной задачей из-за нелинейных взаимодействий между признаками. Предложенные методы математического моделирования направлены на автоматическую классификацию четырех 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 (англ. SHapley Additive ex Planations). SHAP анализ основан на теории кооперативных игр и позволяет для каждого признака вычислить его вклад в предсказание для конкретного объекта. Используемый анализ графа позволил оценить взаимосвязь между отдельными факторами, что также являлось одним из методов изучения клинических, инструментальных и лабораторных характеристик рассеянного склероза.

Исходная обучающая выборка (320 объектов) явилась достаточной для обучения базовых моделей, однако для повышения обобщающей способности, снижения переобучения и устойчивости оценки важности признаков была применена технология увеличения данных (Data Augmentation). В рамках данной работы использованы два подхода:

1. Бутстрап (bootstrap) – многократная генерация псевдовыборок путем случайного выбора с возвращением из исходных данных. Для каждой модели (Random Forest, Gradient Boosting, SVM – англ. Support Vector Machine) было сгенерировано B = 200 бутстрап-выборок того же размера, что и обучающая выборка. Это позволило:

- оценить стандартные ошибки метрик (F1-macro, accuracy) – именно они представлены в результатах как (+/- 0,020) и др.;

- построить доверительные интервалы для важности признаков,

где F1-macro – это среднее значение мер F1, полученных для всех классов, при этом вес не учитывается, все классы имеют равный вес; F1-score – гармоническое среднее между Precision и Recall, позволяющее сбалансировать их значения.

Показатели данной метрики вычисляются по формуле:

$$F1 = 2 * (Precision * Recall) / (Precision + Recall)$$

Precision (точность в узком смысле) показывает, какая доля объектов, выделенных как положительные, действительно являются положительными:

$$Precision = TP / (TP + FP)$$

Recall (полнота) показывает, какая доля положительных объектов была правильно идентифицирована моделью:

$$Recall = TP / (TP + FN)$$

Accuracy (точность) – метрика, демонстрирующая долю правильных предсказаний в структуре всех предсказаний модели. Данная метрика является результатом вычисления по формуле:

$$Accuracy = (TP + TN) / (TP + TN + FP + FN),$$

где:

TP (True Positive) – верно предсказанные положительные случаи;

TN (True Negative) – верно предсказанные отрицательные случаи;

FP (False Positive) – отрицательные случаи, ошибочно предсказанные как положительные;

FN (False Negative) – положительные случаи, ошибочно предсказанные как отрицательные.

2. Генерация синтетических данных на основе многомерного нормального распределения. Для каждого класса были оценены вектор средних $\hat{\mu}_k$ и ковариационная матрица $\hat{\Sigma}_k$ (k = 1..4) по исходным 320 объектам, затем дополнительно сгенерировано N_{synth} = 200 синтетических наблюдений на класс по формуле:

$$X_{synth} \sim N\ (\hat{\mu}_{k,}\ \hat{\Sigma}_k)$$

Перед генерацией выполнялась проверка на положительную полуопределенность ковариационных матриц (при необходимости применялся регуляризованный оцениватель). Полученные синтетические объекты объединялись с исходными, образуя расширенную выборку объемом 520 объектов (320 реальных + 200 синтетических). Такая аугментация особенно полезна для обучения нейросетевой модели MLP (англ. Multi-Layer Perceptron), чувствительной к объему данных.

Все модели, за исключением MLP, который обучался на расширенной выборке, также тестировались на чистой тестовой выборке (80 объектов) без каких-либо синтетических добавлений, что гарантирует достоверную оценку обобщающей способности.

В исследование включено 400 наблюдений, распределенных по четырем классам равномерно – по 100 объектов в каждой группе: РРС, ВПРС, ППРС, здоровые испытуемые. Такая сбалансированность позволяет использовать стандартные метрики качества без коррекции на дисбаланс.

Каждый объект описывается 23 признаками, объединяющими три домена:

1. Клинические – продолжительность заболевания (лет), возраст дебюта (лет), показатель РШСИ.

2. Лабораторные – уровень sRAGE (нг/мл), SIGLEC-9 (нг/мл), IL-6 (пг/мл), SELP (нг/мл).
3. Нейровизуализационные (показатели МР-морфометрии головного мозга):
   - объем ликвора (мм³);
   - объем мозга (мм³);
   - МТА (медиально-темпоральная атрофия) справа и слева;
   - индексы Акимова, III желудочка, Эванса;
   - индекс передних-задних рогов;
   - линейные размеры: передний рог (правый / левый), задний рог, III желудочек.

Все признаки являются количественными (непрерывными). В исходных данных пропуски отсутствуют, что подтверждено предварительной проверкой. Показатели ключевых признаков представлены в табл. 18.

Таблица 18

Средние значения M(σ) ключевых признаков в группах наблюдения

Признак	ВПРС	ППРС	РРС	Здоровые испытуемые
Объем ликвора, мм³	173907(43163)	288328(48885)	149845(54435)	105757(18335)
sRAGE, нг/мл	0,24(0,48)	0,35(0,57)	0,00(0,01)	80,49(19,54)
Объем мозга, мм³	1163815(109837)	1160741(154369)	1253396(119685)	1403919(61323)
Индекс III жел.	23,71(8,83)	23,01(7,98)	33,02(11,44)	40,10(4,22)
МТА слева	0,68(0,49)	0,89(0,32)	0,10(0,22)	0,20(0,16)

Для оценки обобщающей способности моделей вся выборка (N = 400) была стратифицированно распределена на обучающую (80%, n = 320) и тестовую (20%, n = 80). Стратификация выполнялась по целевой переменной, что обеспечило сохранение пропорций классов в обеих подвыборках (по 20 объектов каждого класса в тестовой выборке, что подтверждается отчетами классификации: support

= 20 для MLP и support = 100 в 5-кратной кросс-валидации – последняя использовалась для подбора гиперпараметров).

Для моделей, чувствительных к масштабу признаков (SVM с RBF-ядром (англ. Radial Basis Function), MLP проводилась стандартизация:

$$x_i' = \frac{x_i - \mu_i}{\sigma_i}$$

Где μ_i и σ_i – среднее и стандартное отклонение признака i, вычисленные по обучающей выборке. Для деревьев (Random Forest, Gradient Boosting) масштабирование не применялось.

6.2. Ансамблевый алгоритм Random Forest анализа течения рассеянного склероза

Для выбора наилучшей модели было выполнено обучение по двум алгоритмам: случайный лес (Random Forest), и многослойный перцептрон (MLP). Оценка качества выполнялась с помощью пятикратной стратифицированной кросс-валидации на обучающей выборке. Основной метрикой служил макро-усредненный F1-score (F1-macro), который в условиях сбалансированных классов объективно отражает способность модели правильно идентифицировать каждую из четырех групп пациентов.

$X = \{x_i, y_i\}_{i=1}^{N}$, где $y_i \in \{1, \ldots, K\}$ – тип течения РС. Случайный лес строит *B* деревьев решений. Для каждого дерева:

1. Из исходной выборки формируется bootstrap-подвыборка X_b размера N.
2. В каждом узле выбирается случайное подмножество из m признаков ($m \approx \sqrt{M}$, M – общее число признаков).
3. Разбиение в узле выбирается по критерию Джини:

$$Gini(t) = 1 - \sum_{k-1}^{K} p_{k|t}^2$$

где $p_{k/t}$ – доля объектов класса *k* в узле *t*. Прирост качества:

$$\Delta Gini = Gini(t) - \frac{N_{left}}{N_t} Gini(t_{left}) - \frac{N_{right}}{N_t} Gini(t_{right})$$

Итоговый прогноз – голосование деревьев:

$$\hat{y} = arg\ \max_{k} \sum_{b-1}^{B} \| (\hat{y}_b = k)$$

Результат кросс-валидации для модели составил 0,960 ± 0,020.

Наиболее важные признаки, включенные модель машинного обучения Random Forest, представлены в табл. 19 и на рис. 11. Ни один из включенных признаков не имел единственной решающей роли в классификации типа течения РС.

Таблица 19

Значимость признаков, включенных в модель Random Forest

Признак	Значимость
Длительность заболевания	0,17
РШСИ	0,16
Объем ликвора	0,13
Возраст дебюта	0,09
sRAGE	0,08
МТА слева	0,06
МТА справа	0,04
Индекс Акимова	0,04
Объем головного мозга	0,03
Индекс III желудочка	0,03

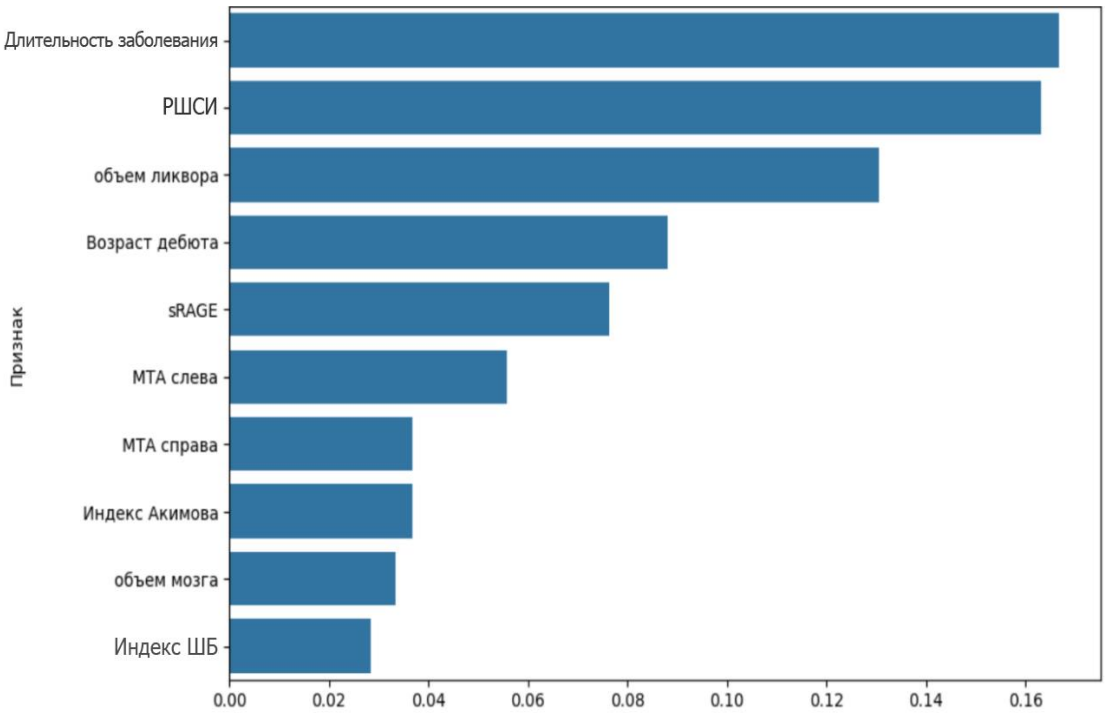


Рисунок 11. Значимость клинико-морфологических признаков модели Random Forest

Исходя из этого, можно утверждать, что выявленные структурные изменения на МРТ в виде уменьшения объема мозговой ткани и снижения индекса III желудочка характерны для прогредиентных типов течения РС и могут свидетельствовать о преобладании дегенеративных изменений при увеличении длительности заболевания и переходе в прогредиентный тип течения РС. Также наблюдается уменьшение концентрации sRAGE, что может быть расценено как снижение уровня нейропротективных процессов в ЦНС. Модель Random Forest продемонстрировала удовлетворительное качество в классификации типов течения РС, как это следует из данных табл. 20. Accuracy для метода классификации с использованием этой модели составила 0,96.

Таблица 20

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

Матрица ошибок для метода представлена на рис. 12. Полная корреляционная матрица для модели на основе метода Random Forest представлена на рис. 13.

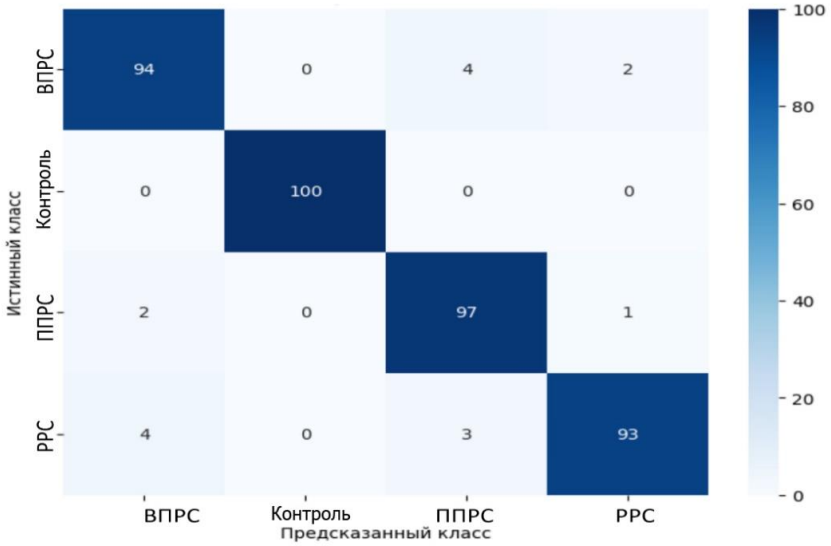


Рисунок 12. Матрица ошибок модели Random Forest

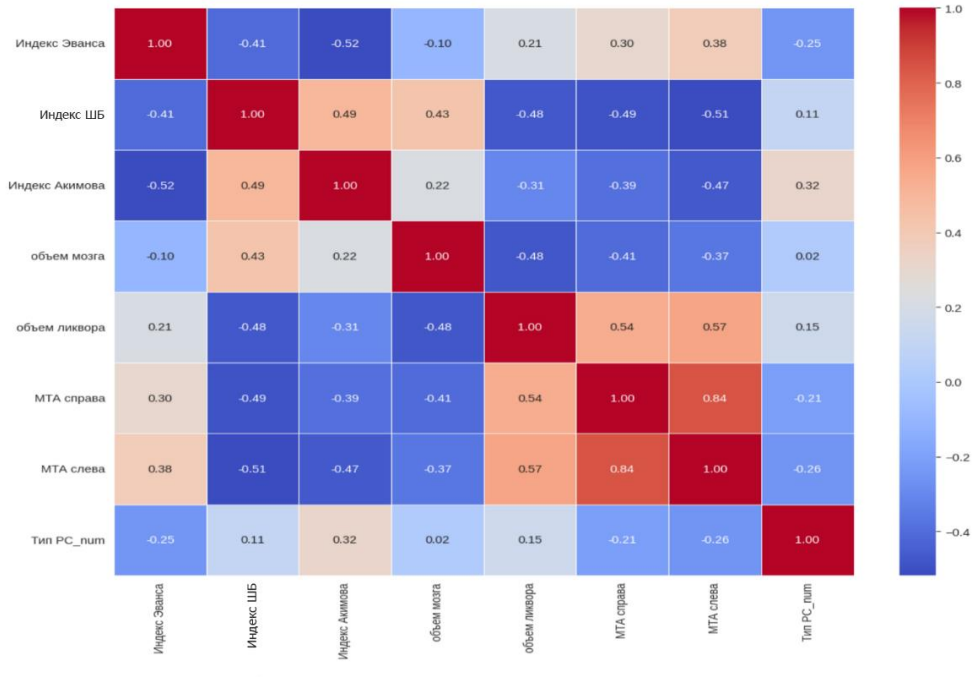


Рисунок 13. Корреляционная матрица наиболее значимых клинико-морфометрических показателей для модели Random Forest

Для объяснения морфологических показателей, включенных в модель Random Forest, были проанализированы отдельные показатели, характеризующие структурные изменения, выявленные при различных формах течения РС. На рис. 14-17 представлены характеристики морфометрических изменений при вариантах течения РС.

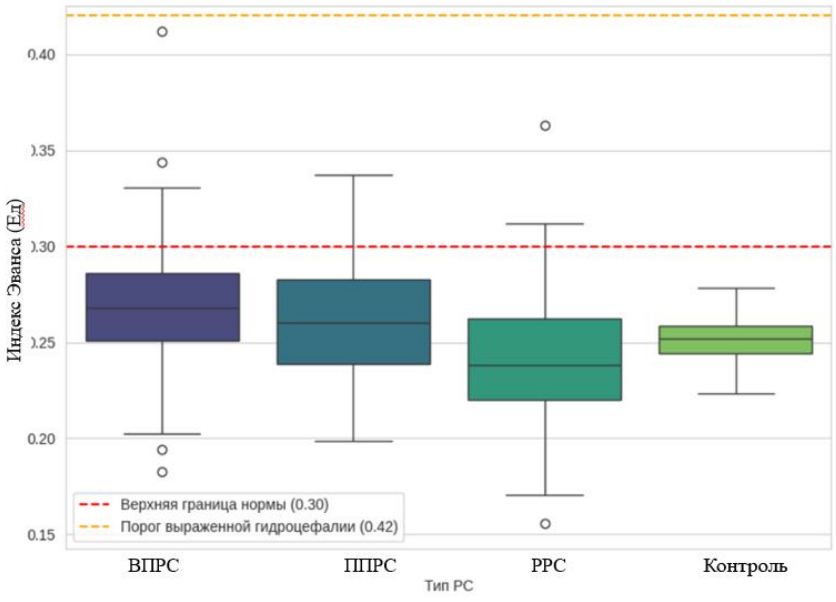


Рисунок 14. Индекс Эванса у пациентов с различным типом течения РС и группы контроля

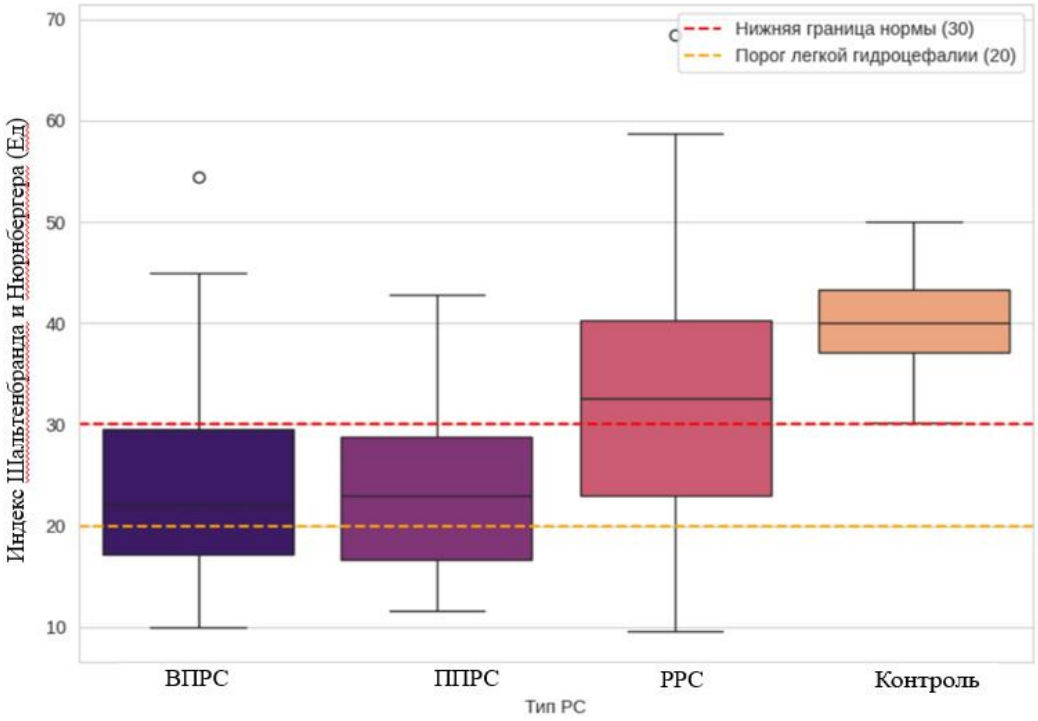


Рисунок 15. Индекс III желудочка у пациентов с различным типом течения РС и группы контроля

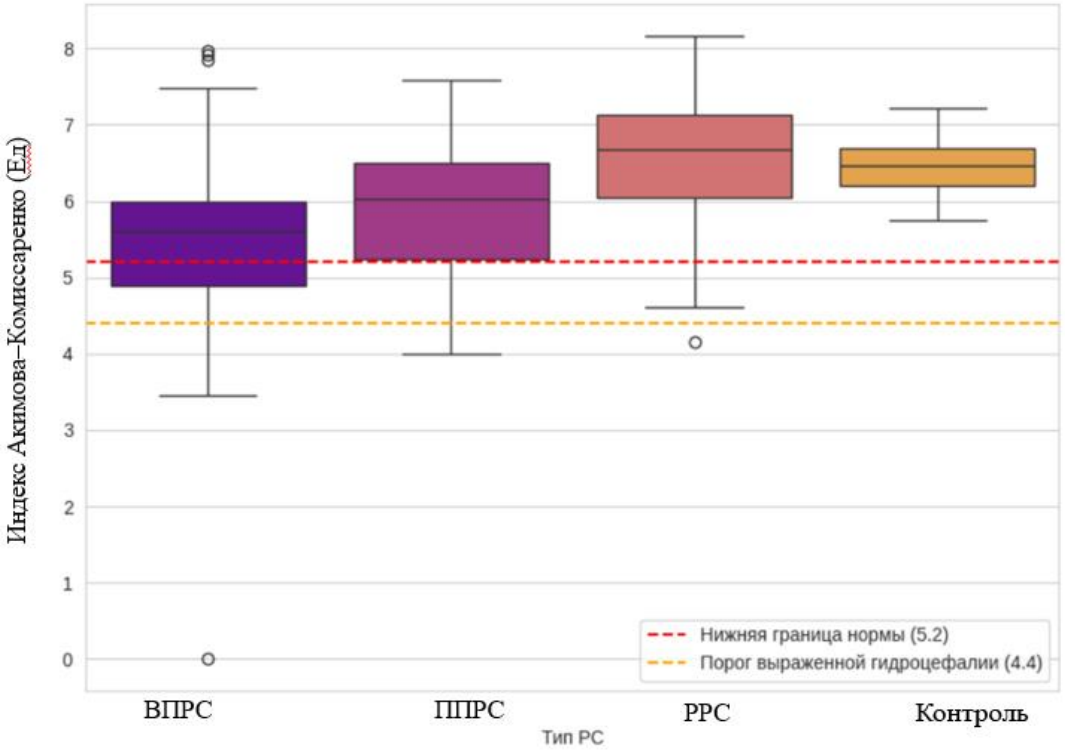


Рисунок 16. Индекс Акимова–Комиссаренко у пациентов с различным типом течения РС и группы контроля

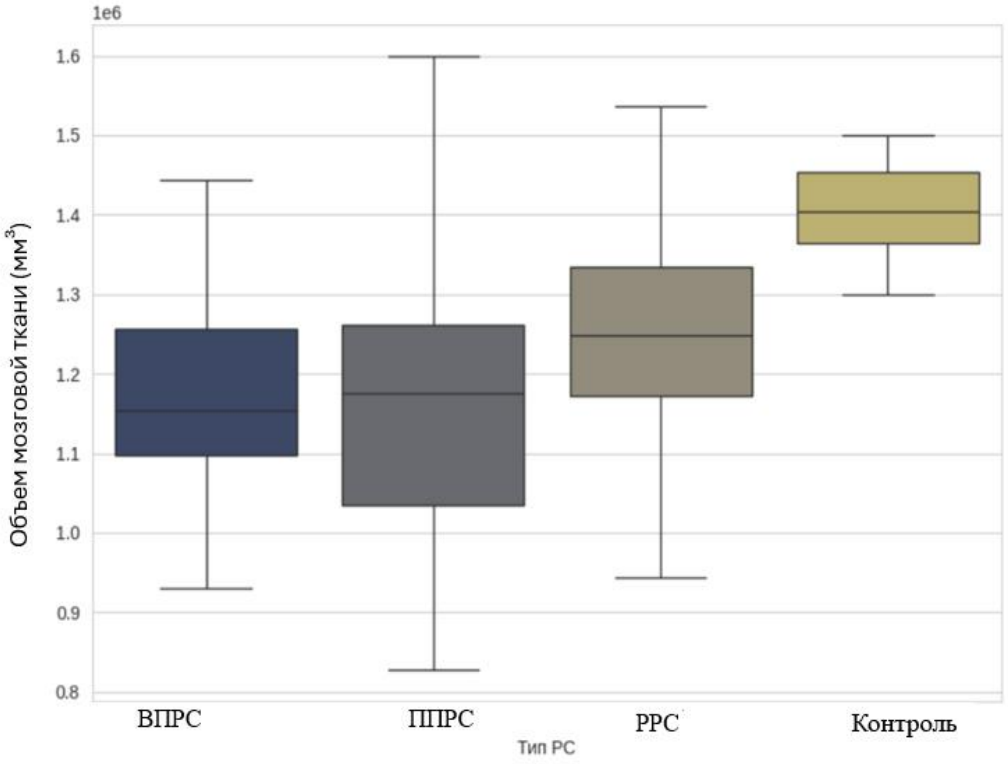


Рисунок 17. Объем мозговой ткани у пациентов с различным типом течения РС и группы контроля

Согласно полученным данным, индекс III желудочка оказался наиболее чувствителен к изменениям, наблюдаемым при прогредиентных формах РС, и был существенно меньше нижней границы нормы. Также снижался индекс Акимова–Комиссаренко, достигая своих минимальных значений при ППРС. Эти данные подтверждают наличие морфометрических изменений головного мозга, связанных с соотношением мозговая ткань / ликворные пространства, с преобладанием увеличения последних при прогредиентных формах течения РС.

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. 18.

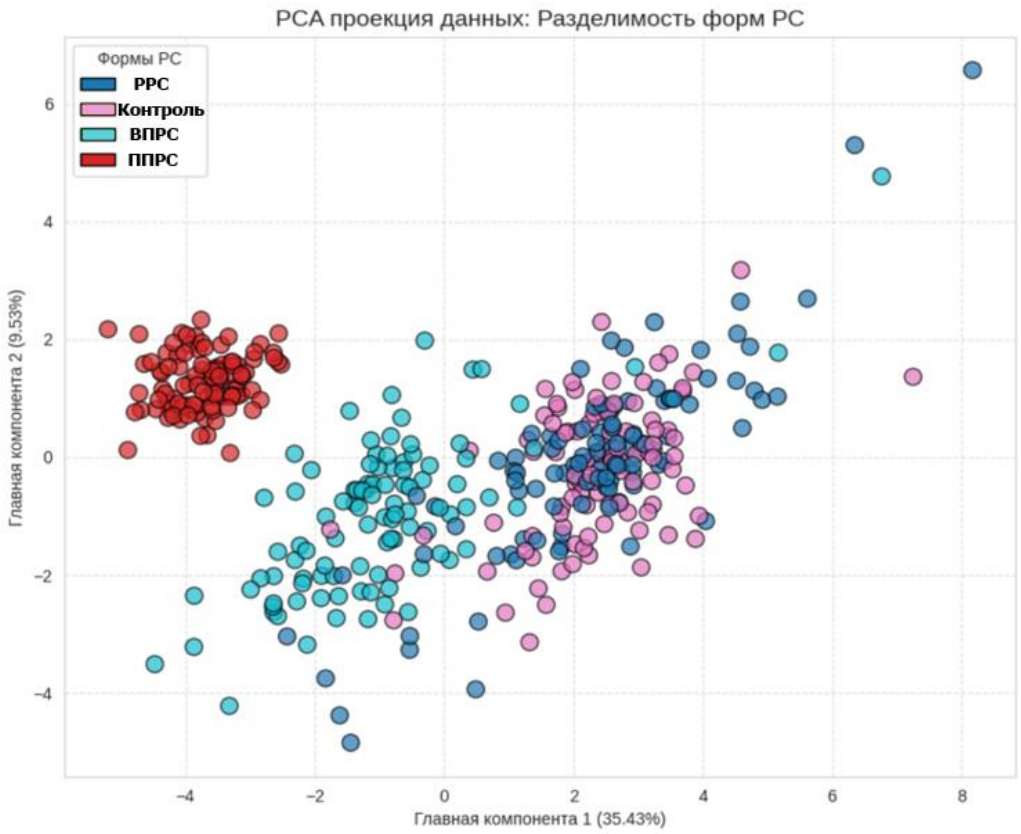


Рисунок 18. Анализ главных компонент у пациентов с различным типом течения РС и группы контроля

6.3. Модель многослойного перцептрона в комплексном анализе клинико-инструментальных данных

Для сравнения эффективности классического ансамблевого метода с современным подходом глубокого обучения выполнено обучение модели многослойного перцептрона (MLP). Формула прямого распространения для одного слоя многослойного перцептрона:

$$a^{(l)} = f^{(l)}(W^{(l)}a^{(l-1)} + b^{(l)})$$

Для всей сети (L слоёв):

$$\hat{y} = a^{(L)} = f^{(L)}(W^{(L)}(\dots f^{(1)}(W^{(1)}x + b^{(l)})\dots) + b^{(L)}$$

где:

- x – входной вектор,

– $W^{(l)}$ – матрица весов слоя l,

– $b^{(l)}$ – вектор смещений (bias),

– $f^{(l)}$ – функция активации (например, ReLU, сигмоид),

– $a^{(l)}$ – выход слоя l (для l = 0: $a^{(0)} = x$).

Архитектура MLP включала один скрытый слой со 100 нейронами и функцией активации ReLU (англ. Rectified Linear Unit: ReLU (z) = max (0, z)), выходной слой с softmax-активацией для многоклассовой классификации. Важно отметить, что в отличие от случайного леса MLP обучался на расширенной выборке (520 объектов), включающей синтетические данные, сгенерированные с помощью многомерного нормального распределения. Это было сделано для удовлетворения высокой потребности нейросетевых моделей в объеме данных. Результаты, представленные в табл. 21 и на рис. 19, продемонстрировали более низкие метрики качества модели.

Таблица 21

Результаты обучения многослойного перцептрона (MLP) на расширенной выборке и сравнение со случайным лесом

Модель	Accuracy (CV)	F1-Macro (CV)	Test Accuracy	Test F1-Macro
MLP	0,885 (+/- 0,031)	0,885 (+/- 0,031)	0,812	0,814
Random Forest	—	—	0,925	0,925

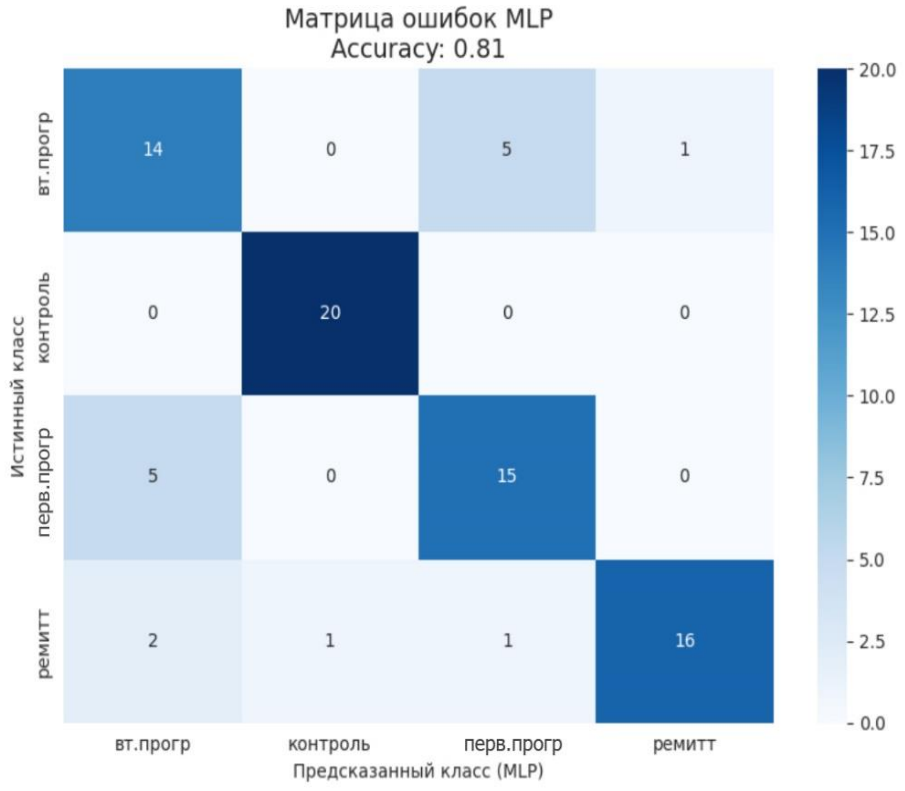


Рисунок 19. Матрица ошибок модели MLP

На кросс-валидации MLP показал F1-macro = 0,885 (± 0,031), а на тестовой выборке – лишь 0,814 (табл. 22).

Таблица 22

Результаты кросс-валидации моделей

Модель	Accuracy	F1-Score (Macro)	F1-Score (Weighted)
Random Forest	0,963 (+/- 0,024)	0,963 (+/- 0,024)	0,963 (+/- 0,024)
SVM (RBF)	0,885 (+/- 0,037)	0,883 (+/- 0,030)	0,814 (+/- 0,052)

Для сравнения случайный лес на той же тестовой выборке достиг F1-macro = 0,925. Отчет о классификации MLP показывает, что модель особенно плохо справляется с распознаванием прогрессирующих типов (ВПРС и ППРС), где F1-score составил всего 0,68 и 0,73 соответственно.

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. 20.

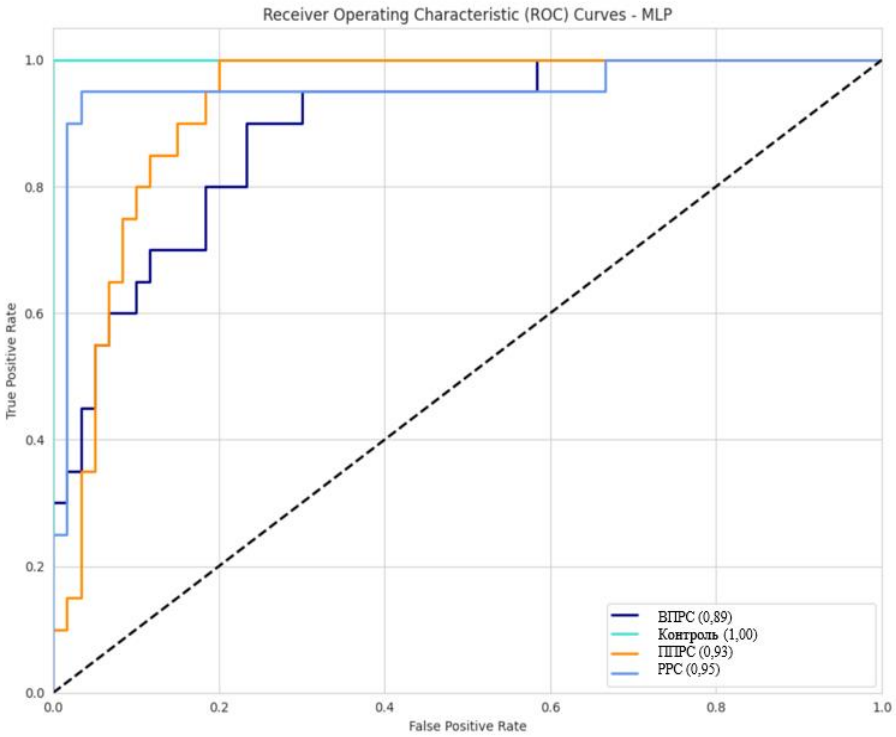


Рисунок 20. ROC-кривая для сравниваемых клинических групп на основе модели MLP

В мультиноминальной логистической регрессии, где одновременно различались все четыре класса, те же признаки сохранили высокую значимость. Кроме того, была построена множественная линейная регрессия для прогноза РШСИ на основе объема ликвора и длительности заболевания.

Коэффициент детерминации R^2 для этой модели составил 0,43, что означает, что почти половина вариации РШСИ объясняется этими двумя признаками. Уравнение статистически значимо ($p < 0{,}001$), $R^2 = 0{,}43$.

$$\widehat{\text{РШСИ}} = 1{,}24 + 3{,}7 \times 10^{-6} \cdot V_{\text{ликв}} + 0{,}087 \cdot T_{\text{длит}}$$

Наиболее значимые признаки для MLP – длительность заболевания, объем ликвора, МТА слева, РШСИ, индекс Эванса), определенные с помощью SHAP-анализа (рис. 21), в целом совпадают с ключевыми предикторами для случайного леса, однако качество классификации оказалось неприемлемо низким для клинического применения.

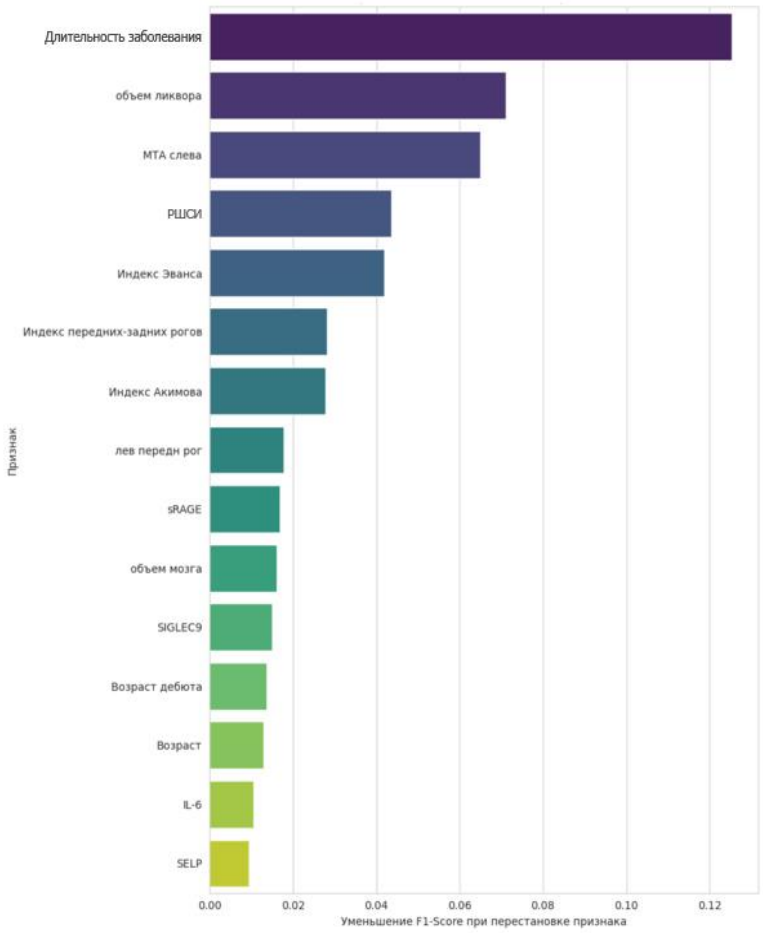


Рисунок 21. Значимость клинико-морфологических признаков модели MLP

Это убедительно демонстрирует преимущество ансамблевых методов, в частности, случайного леса, над нейросетевыми при работе с медицинскими выборками среднего объема, даже после применения техник увеличения данных.

Морфологические изменения по данным МРТ также являются наиболее значимыми признаками, влияющими на качество классификации типов течения РС. Так, например, статистический анализ объема ликворных пространств продемонстрировал наибольшее его увеличение у пациентов с ППРС, при этом группа пациентов с РРС н ВПРС практически не имеют отличий. Однако они статистически значимо отличаются от группы здоровых испытуемых ($p < 0{,}001$), как это видно на рис. 22.

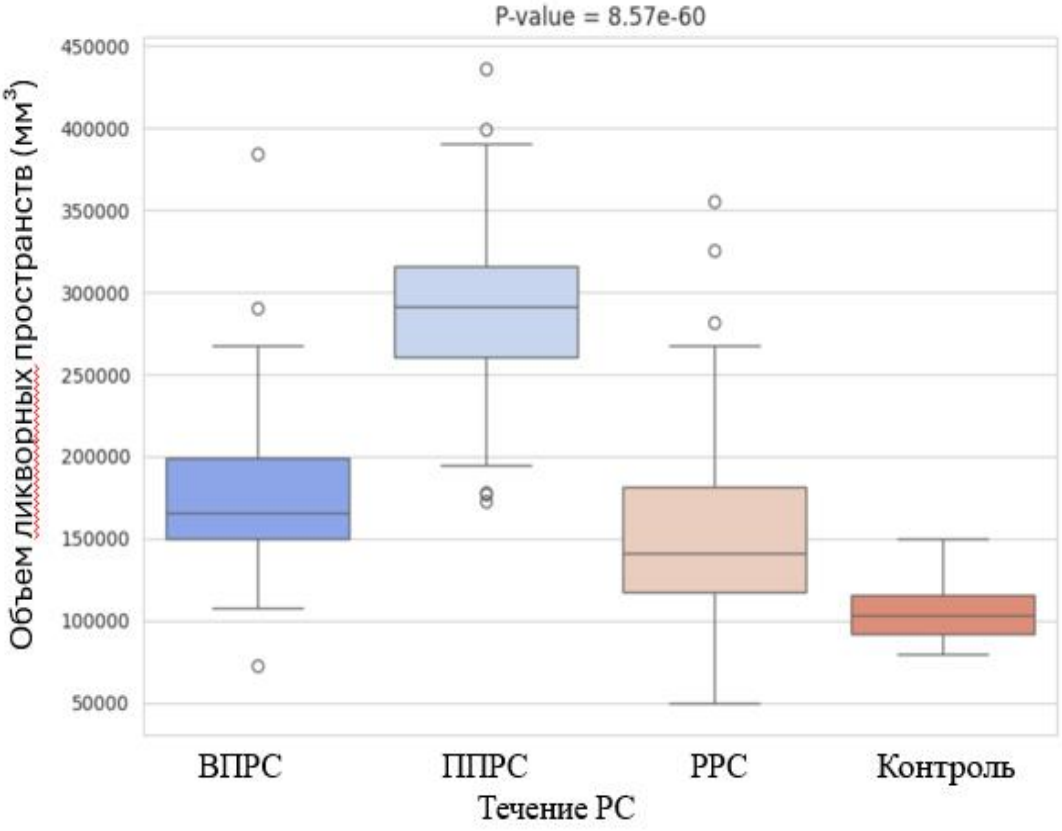


Рисунок 22. Объем ликворных пространств у пациентов с различным типом течения РС и группы контроля

6.4. Графовый анализ биомаркеров, инструментальных и клинических данных

Для оценки взаимосвязей между признаками был выполнен корреляционный анализ Спирмена и в последующем – анализ графа.

Формула графа:

$$G = (V, E)$$

где:

- V – множество вершин (узлов),

$-\ E \subseteq V \times V$ – множество рёбер (связей).

Матричное представление (матрица смежности):

$$A_{ij} = \begin{cases} 1 \text{ если } (i,j) \in E \\ 0 \text{ иначе} \end{cases}$$

Наиболее сильная отрицательная корреляция обнаружена между РШСИ и sRAGE (r = -0,760, p = 1,22e-76), что подтверждает предположение о нейропротекторной роли sRAGE: чем выше степень инвалидизации, тем ниже уровень этого биомаркера. Ожидаемо сильные положительные корреляции выявлены между РШСИ и объемом ликвора (r = 0,616), а также между РШСИ и длительностью заболевания (r = 0,533).

В свою очередь РШСИ отрицательно коррелирует с объемом мозга (r = -0,572) и индексом III желудочка (r = -0,598), отражая выраженность церебральной атрофии, сопровождающей прогрессирование заболевания. Эти корреляции, особенно сильные связи с клиническими шкалами, косвенно подтверждают валидность предсказаний, сделанных моделью случайного леса, и указывают на глубокую интеграцию клинических и нейровизуализационных данных, как это представлено в табл. 23: sRAGE положительно коррелирует с объемом мозга (r = 0,579), а также с SIGLEC9 (r = 0,554), что может свидетельствовать о синергичном действии этих молекул в защите нервной ткани. Отрицательная корреляция sRAGE с объемом ликвора (r = -0,508) дополнительно подчеркивает его протективную роль: чем выше уровень sRAGE, тем менее выражено расширение ликворных пространств. Продолжительность заболевания, как и ожидалось, имеет умеренную положительную связь с РШСИ (r = 0,533) и отрицательную – с sRAGE (r = -0,543), что отражает кумулятивный характер повреждения с течением времени.

Таблица 23

Корреляции клинико-инструментальных показателей

Переменная 1	Переменная 2	Коэфф. корреляции (r)	p-value
РШСИ	sRAGE	-0,760	p < 0,001
РШСИ	Объем ликвора	0,616	
РШСИ	Индекс III желудочка	-0,598	
sRAGE	объем мозга	0,579	
РШСИ	объем мозга	-0,572	
РШСИ	SIGLEC9	-0,567	
SIGLEC9	sRAGE	0,554	
Длит.заболевания	sRAGE	-0,543	
РШСИ	Длит. заболевания	0,533	
Индекс Акимова	Индекс передних-задних рогов	-0,529	
Индекс Эванса	Индекс Акимова	-0,518	
sRAGE	Индекс III желудочка	0,512	
sRAGE	объем ликвора	-0,508	
Индекс Эванса	Индекс передних-задних рогов	0,501	

Индекс Акимова отрицательно коррелирует с индексом передних-задних рогов (r = -0,529) и с индексом Эванса (r = -0,518). В свою очередь индекс Эванса положительно связан с индексом передних-задних рогов (r = 0,501). Эти закономерности отражают анатомические особенности расширения боковых желудочков при атрофии мозга: увеличение одних линейных размеров сопровождается относительным уменьшением других, что важно для комплексной оценки вентрикуломегалии.

Таким образом, представленные корреляции углубляют понимание патофизиологических механизмов прогрессирования рассеянного склероза и обосновывают выбор признаков для математического моделирования. Граф корреляций биомаркеров с клиническими и инструментальными показателями представлен на рис. 23.

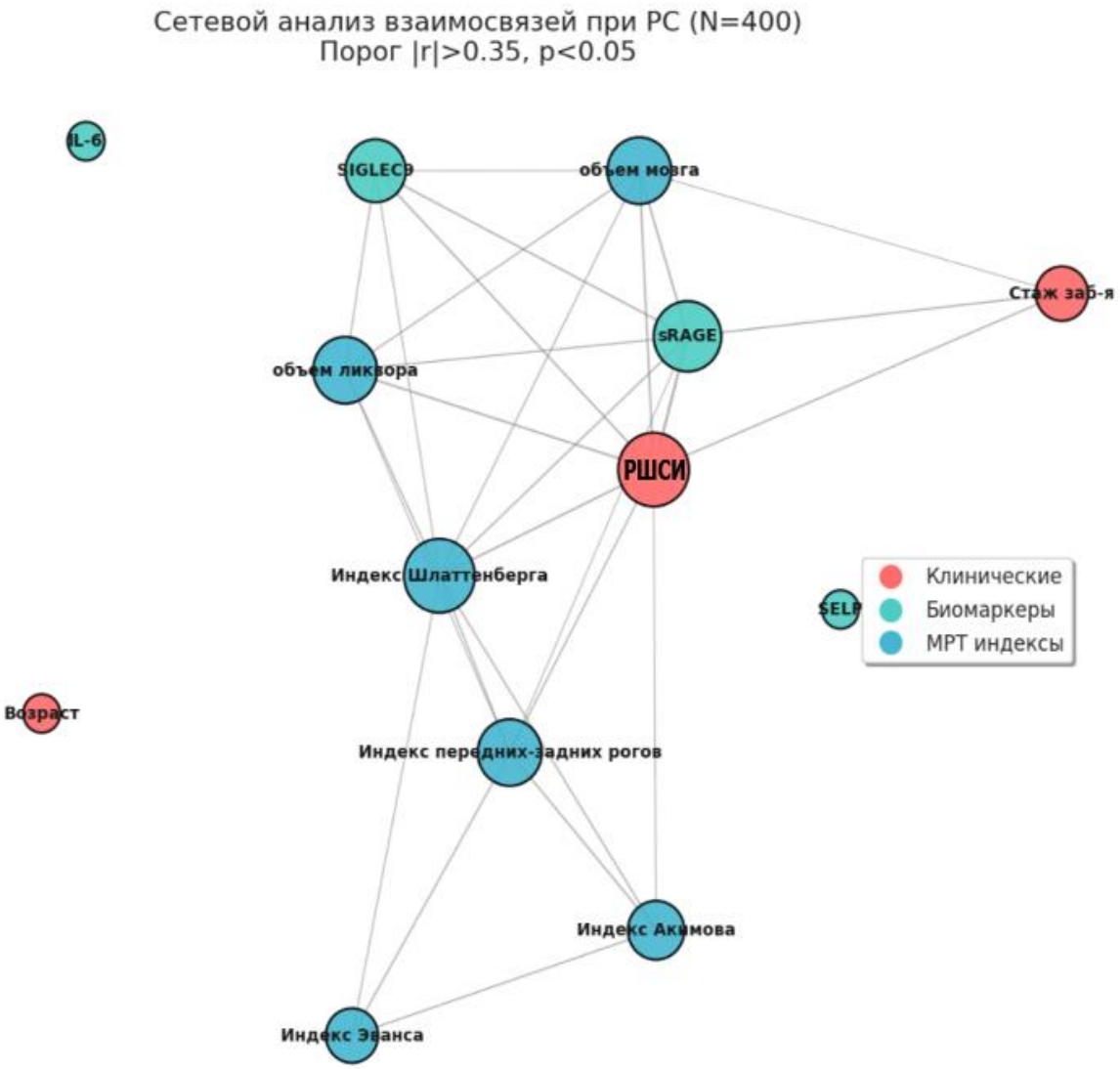


Рисунок 23. Граф корреляций биомаркеров с клиническими и инструментальными показателями

Р е з ю м е

Проведенное исследование показало, что ансамблевые методы, в частности, случайный лес значительно превосходят нейросетевые подходы при решении задач дифференциальной диагностики различных типов течения рассеянного склероза на основе мультимодальных данных.

В проведенном исследовании 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 валидирует полученные математические закономерности. Сравнение с MLP подчеркнуло, что для выборок объемом в несколько сотен наблюдений классические алгоритмы остаются более надежным и интерпретируемым инструментом, чем глубокие нейронные сети, даже с применением техник увеличения данных.

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассеянный склероз представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание ЦНС, характеризующееся неуклонно прогрессирующим течением, неизбежно развивающейся инвалидизацией и часто неблагоприятным исходом. Являясь самым распространенным после черепно-мозговой травмы органическим заболеванием ЦНС среди лиц молодого возраста, РС обозначается как одна из наиболее социально значимых медицинских и социальных проблем (Власов Я.В. и соавт., 2018; Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2020; Спирин Н.Н. и соавт., 2020; Лусевич А.И. и соавт., 2021; Жусупова А.Т. и соавт., 2022; Benjak T. et al., 2018; Briggs F.B., Hill E. et al., 2019; Swanberg K.M. et al., 2022; Haki M. et al., 2024; Niedziela N. et al., 2024).

Рассеянный склероз – прогрессирующее воспалительное заболевание ЦНС, возникающим в результате активации аутореактивных Т-клеток, проявляющих специфичность в отношении миелина, что приводит к поражению миелиновой оболочки, олигодендроцитов и аксонов ЦНС. Основным патоморфологическим проявлением РС является очаговый распад миелина волокон белого вещества ЦНС с деструкцией их аксонов (Завалишин И.А. и соавт., 2007; Гулевская Т.С., Моргунов В.А., 2011; Гурьянова О.Е. и соавт., 2012; Williams T. et al., 2021; Kuhlmann T. et al., 2023), заканчивающийся уплотнением бляшки – склерозом (Завалишин И.А. и соавт., 2007; Рузина Н.Д. и соавт., 2009; Иськив К.А., 2021; Ершова А.А., Котов А.С., 2023; Frohman E. et al., 2006; Miller D.H. et al., 2008; Yong V.W., 2022). Количество бляшек варьирует от единичных до двухсот и более. Бляшки чаще локализуются по ходу ликворных путей субэпендимально и субарахноидально и сосудов, преимущественно венозных, а также практически постоянно в зрительных нервах, их перекресте и в трактах, в спинном мозге, особенно часто в шейном его отделе. По мере прогрессирования заболевания количество бляшек увеличивается, объем мозгового вещества на церебральном и спинальном уровнях уменьшается, ликворосодержащие пространства расширяются, что соответствует атрофическому процессу (Гусев Е.И. и соавт.,

2004; Завалишин И.А. и соавт., 2007; Камоза Д.М. и соавт., 2023; Матросова М.С. и соавт., 2023; Bjartmar C. et al., 2003; Rijnsburger M. et al., 2021; Amin M. et al., 2024).

Клиническая диагностика рассеянного склероза в современных условиях базируется на основании критериев постановки диагноза, предложенных W. McDonald et al. в 2001 г., уточненных в 2005 г. и пересмотренных в 2010 г. и в 2017 г. В 2024 году опубликованы критерии нового пересмотра (McDonald W., 2024).

Клинические проявления РС отличаются значительным многообразием и полиморфизмом, обусловленным множественными очагами демиелинизации белого вещества ЦНС, а также развивающимся со временем поражением других отделов и церебральным атрофическим процессом. Неврологические симптомы могут иметь обратимый характер и нивелироваться за счет восстановления миелиновой оболочки нервного волокна, например, после первых атак рассеянного склероза. В дальнейшем неврологический дефицит приобретает стойкий характер. Также наряду с перманентно текущей симптоматикой могут отмечаться пароксизмальные проявления неврологических нарушений, а также транзиторные быстропроходящие паттерны (Гусев Е.И. и соавт., 2011; Минеев К.К. и соавт., 2020; Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., 2021; Акшулакова Г.Б., 2024; Polman C.H. et al., 2011; Glaser A. et al., 2019; Benedict R.H.B. et al., 2020; Ghosh R. et al., 2022).

При неврологическом осмотре пациента с РС и описании неврологической симптоматики используют общепринятую во всем мире шкалу клинической оценки функционального состояния проводящих систем при рассеянном склерозе J.F. Kurtzke (1983), которая включает семь разделов: поражение пирамидного тракта; поражение мозжечка и его связей; поражение черепных нервов, обусловленное демиелинизацией белого вещества мозгового ствола; поражение проводников чувствительности; нарушение функций тазовых органов; зрительные нарушения за счет поражения зрительных нервов; психопатологические симптомы. Кроме того, у пациентов могут регистрироваться и редкие проявления РС: вегетативные нарушения, поражения периферической нервной системы,

болевые синдромы, эпилептические припадки, острые психотические расстройства и др. Неврологический осмотр завершается оценкой в баллах по Расширенной шкале статуса инвалидизации РШСИ, согласно которой пациенты, имеющие от 1,0 до 4,5 баллов могут самостоятельно передвигаться и обслуживать себя, а результатам РШСИ более 7,0 баллов соответствует глубокая степень инвалидизации.

Сроки наступления инвалидности и длительность течения заболевания во многом определяются вариантом болезни, которая протекает в основном в трех формах: ремиттирующий рассеянный склероз (РРС), вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС), первично-прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС). Каждый вариант течения заболевания имеет свои закономерности и особенности, а также показания к назначению 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 (Малкова Н.А., Иерусалимский А.П., 2006; Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2010; Спирин Н.Н. и соавт., 2020; Пугачева М.Г., Щапкова М.М., 2021; Бойко А.Н. и соавт., 2024, 2025; Westerlind H. et al., 2016; Rojas J.I. et al., 2018; Salter A. et al., 2018; Ro L.S. et al., 2019; Enders M. et al., 2020; Cohan S.L. et al., 2021; Makhani N., Tremlett H., 2021). Решение вопроса о характере течения РС невозможно без учета динамики объективных показателей течения заболевания, к которым можно отнести баллы РШСИ, лабораторные анализы крови и ликвора, данные магнитно-резонансной томографии головного мозга.

Прогноз течения РС обусловлен целым рядом факторов. Современные исследования показали, что степень инвалидизации пациентов с РС предопределена темпом нарастания неврологического дефицита, при обсуждении механизмов формирования которого все большее внимание уделяется балансу между деструктивной и репаративной направленностью патологического демиелинизирующего процесса (Persson R. et al., 2019; Engelhard J. et al., 2022;

Zhou X., Li K., Chen S., 2022). Становится понятным, что именно нейродегенеративная природа патологического процесса приводит к формированию прогрессирующих форм РС (Гусев Е.И., Бойко А.Н., 2020; Спирин Н.Н. и соавт., 2020; Прокаева А.И. и соавт., 2024; Mycko M.P. et al., 2020; Ten G.J.A. et al., 2021; Docampo M.J. et al., 2022). Проводимые за последние годы фундаментальные и прикладные научные исследования посвящены изучению различных аспектов РС и других демиелинизирующих заболеваний. Вместе с тем, многие стороны, в частности, различные варианты течения заболевания и их своевременная и адекватная диагностика остаются недостаточно освещенными и разработанными. В этой связи значительный интерес представляет сравнительная характеристика течения различных форм рассеянного склероза и их трансформация, основанная на объективных клинико-инструментальных показателях.

Проанализировано течение заболевания и ряд объективных показателей у 135 больных с РС, среди которых РРС был у 71 больного (52,6%), ВПРС – у 49 (36,3%) и ППРС – у 15 пациентов (11,1%). У всех больных, включенных в исследование, рассматривался дебют и течение заболевания, показатель РШСИ и его динамика в различные периоды заболевания.

Ремиттирующий рассеянный склероз (РРС) – наиболее часто встречающийся тип течения РС, который наблюдается в начале заболевания у 85-90% больных. Наблюдался 71 пациент этой группы (52,6% включенных в исследование больных), 45 (63,4%) которых были женщинами. Возраст начала заболевания у большинства (33 наблюдения – 46,5%) был в пределах 20-30 лет. Продолжительность заболевания к моменту исследования варьировала от нескольких месяцев (менее 1 года) до 18 лет, а наибольшее число пациентов (21 наблюдение – 29,6%) имели продолжительность заболевания 7-9 лет. Отмечена зависимость увеличения продолжительности болезни и возрастания средней величины балла РШСИ у больных этой группы, особенно четко выраженная к десятому году от начала заболевания. Показатель РШСИ варьировал от 1,0 до 4,5 баллов и в среднем составил 2,4 балла.

По мере увеличения продолжительности заболевания рассеянный склероз из ремитирующего, как правило, переходит во вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС). Этот тип характеризуется постепенным нарастанием тяжести неврологического дефицита и, соответственно, инвалидизации пациента. В группу ВПРС было включено 49 пациентов. Среди них была 31 (63,3%) женщина и 18 (36,7%) мужчин в возрасте от 30 до 76 лет. Длительность заболевания от момента дебюта до момента включения в исследование была от 7 лет до 31 года. Наиболее часто – у 36,7% больных – продолжительность заболевания составляла 16-20 лет. Возраст начала заболевания у большинства пациентов этой группы (30 наблюдений) был в пределах 20-30 лет. Время перехода РС из ремиттирующего во вторично прогрессирующий колебалось от 7 до 13 лет от начала заболевания. ВПРС с обострениями отмечен у 26, а без обострений – у 23 пациентов. Прослеживается взаимосвязь увеличения продолжительности болезни и возрастания средней величины балла РШСИ у больных этой группы, особенно четко выраженная после 15 лет от начала заболевания. Средний показатель РШСИ по группе ВПРС составил 5,6 балла.

Если течение РС характеризуется прогрессирующим ухудшением уже с момента появления первых симптомов болезни, отсутствием ремиссий, диагностируется первично-прогрессирующий тип течения рассеянного склероза (ППРС). Достаточным считается непрерывное нарастание симптоматики в течение одного года. Проведены исследования у 15 больных этой группы, среди которых было 8 женщин и 7 мужчин в возрасте от 20 до 55 лет. Длительность заболевания от момента дебюта до включения в исследование была от 2 до 10 лет. ППРС характеризуется высокими значениями шкалы инвалидизации уже на небольших сроках продолжительности заболевания и выраженным увеличением показателя с прогрессированием заболевания. Средний балл РШСИ у больных этой группы – 5,9.

Сравнительный анализ течения заболевания по группам показал, что диагноз РРС устанавливается по критериям МакДональда, как правило, на первом году заболевания. Для РРС характерно длительное (на протяжении 20 и более лет) и

относительно мягкое течение заболевания, и при условиях постоянного наблюдения и проведения терапии РШСИ сохраняет свои значения в пределах 2-3 баллов. ВПРС диагностируется у больных РС в среднем через 7-10 лет от начала заболевания; общая длительность его достигает 30 лет и более. РШСИ к моменту установления диагноза ВПРС достигает 5-6 баллов и продолжает прогрессировать далее. Диагноз ППРС у большинства пациентов устанавливается на втором году заболевания, а РШСИ уже со второго-третьего года болезни высокий и неуклонно нарастает.

РРС, таким образом, является наиболее «легкой» формой поражения ЦНС, ВПРС – более тяжелой, а ППРС – самой выраженной степенью неврологического поражения. Наиболее часто встречающиеся симптомы – это пирамидные и мозжечковые нарушения, зрительные и стволовые расстройства и утомляемость, частота которых нарастает от РРС к ВПРС и далее к ППРС.

Новым перспективным направлением в диагностике и определении вариантов течения РС является исследование ряда показателей гликома у пациентов с РС. Анализ литературы показывает, что на протяжении последнего десятилетия исследования изменений гликома при рассеянном склерозе получили достаточно широкое распространение. Так, A. Cvetko, D. Kifer et al. (2020) при заболеваниях спектра рассеянного склероза выявили, что в иммуноглобулинах G наиболее выделялось фукозилированное ядро и обилие структур с высоким содержанием маннозы. В белках плазмы возрастало количество высокоразветвленных структур, несущих несколько остатков галактозы и сиаловой кислоты, в то же время количество низкоразветвленных структур уменьшалось. Некоторые N-гликаны и IgG показали высокую чувствительность и специфичность, на основании чего предполагалась зависимость вероятности РС от количества N-гликанов и IgG в плазме крови.

В исследованиях Peng Peng Ip et al. (2021) на 49 гликопротеинах сыворотки подсчитано количество 286 гликопептидов. Проведены сравнения у групп пациентов с РРС, с заболеваниями спектра оптикомиелита и у 6 здоровых лиц. Обнаружена разница в сайт-специфичных N-гликанах структур, участвующих в

воспалительном процессе. P. Dojesak et al. (2022) исследовали N-гликом в сыворотке крови больных РС женщин и сравнивали с группой контроля. Был отмечен более высокий уровень сиалирования, галактозилирования и маннозы в группе РС.

M. Wuhrer et al. (2015) провели исследование гликозилирования белков в 48 парах цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и сыворотки крови у 27 пациентов с различными формами РС и у 21 здорового добровольца. В результате исследования были сделаны выводы, что гликозилирование IgG1 различалось в ЦСЖ и сыворотке крови как при РС, так и у группы контроля. Максимум изменений фукозилирования и GlcNAc отмечался через 2-3 месяца после обострения РС, а гликозилирование IgG1 коррелировало со степенью синтеза интратекальных IgG и с цитозом в ЦСЖ.

J. Decker, R. Schomburg et al. (2016) было показано, что галактозилирование IgG в ликворе зависит от возраста и пола пациентов – отмечаются более высокие значения у мужчин и у больных в возрасте 25–50 лет. Снижение галактозилированных IgG коррелирует с прогрессией рассеянного склероза и возрастанием показателя по шкале ивалидизации РШСИ.

В настоящем исследовании была предпринята попытка определения зависимости уровня гликанов IL-6 и SELP от формы, длительности течения и тяжести РС, что выявило только значимую связь SELP с полом и длительностью течения заболевания для РРС.

Литературные данные показывают определенную специфичность изменений гликозилирования белков при рассеянном склерозе, что позволяет использовать эти показатели в качестве маркеров для диагностики различных форм рассеянного склероза и сходных с ним заболеваний. Несмотря на то, что в проведенном исследовании была выявлена значимая связь только у SELP и только с длительностью заболевания при ремиттирующей форме РС, не исключена возможность получения дополнительных результатов при увеличении количества включенных в исследование пациентов, а также при включении в исследование 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 рассеянного склероза.

Проведенное исследование МР-морфометрических характеристик у пациентов с различными вариантами течения РС позволило получить ряд научно обоснованных выводов, имеющих как теоретическое, так и прикладное значение для клинической неврологии. Была подтверждена ограниченная ценность рутинного подсчета количества демиелинизирующих очагов для дифференциальной диагностики форм течения, что согласуется с концепцией «клинико-радиологического парадокса». В качестве более надежного биомаркера прогрессирования был обоснован переход к оценке церебрального диффузного атрофического процесса. Использование полуавтоматической сегментации и расчет ликворно-мозгового отношения позволили объективизировать степень церебральной атрофии, исключив при этом статистически не значимое влияние объема интракраниальных сосудов на итоговые показатели.

Сравнительный анализ групп выявил четкую динамику нарастания церебральной атрофии. 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 достоверным ($p = 0,033$) ростом этого показателя до 0,14 (0,11; 0,17), что может служить количественным критерием трансформации заболевания. Наиболее выраженная дегенерация зафиксирована 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.

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

Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что интеграция клинических данных (РШСИ) и количественных параметров МР-морфометрии позволяет создать объективную систему мониторинга рассеянного склероза. Предложенная прогностическая модель является эффективным инструментом поддержки принятия врачебных решений, позволяя своевременно корректировать стратегию патогенетической терапии при выявлении признаков перехода заболевания в прогрессирующую стадию.

Дальнейшее расширение диагностического поиска в рамках методов машинного обучения позволило создать мультимодальную систему классификации. Проведено исследование данных с использованием методов машинного обучения и графового анализа. Для выбора наилучшей модели было выполнено обучение по двум алгоритмам: случайный лес (Random Forest), и многослойный перцептрон (Multi-Layer Perceptron MLP). Использование указанного подхода позволяет оценить степень вклада каждого из перечисленных параметров в принадлежность пациента к тому или иному типу течения РС.

Дифференциальная диагностика типов течения рассеянного склероза – ремиттирующего, вторично-прогрессирующего, первично-прогрессирующего – остается сложной задачей из-за нелинейных взаимодействий между признаками. Сравнительный анализ алгоритмов показал неоспоримое преимущество ансамблевых методов над нейросетевыми на выборках среднего объема. Модель

случайного леса (Random Forest), интегрирующая данные клинических шкал, МР-морфометрии и лабораторных биомаркеров (гликаны sRAGE и SIGLEC9), достигла предельно высокой точности классификации – 0,96 (F1-macro). Проведенный SHAP-анализ модели позволил иерархически выстроить значимость признаков, где наряду с общепринятыми клиническими маркерами (РШСИ, длительность заболевания) подтверждена критическая важность объема ликворных пространств и размеров желудочковой системы головного мозга. Статистический и корреляционный анализы выявили сильные и обоснованные взаимосвязи между признаками, что дополнительно валидирует полученные математические закономерности. Сравнение с моделью MLP подчеркнуло, что для выборок объемом в несколько сотен наблюдений классические алгоритмы остаются более надежным и интерпретируемым инструментом, чем глубокие нейронные сети, даже с применением техник увеличения данных.

Таким образом, разработанные алгоритмы представляют собой надежную основу для создания систем поддержки принятия врачебных решений, позволяя объективизировать диагностический процесс и своевременно корректировать терапевтическую стратегию.

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 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.

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акшулакова, Г. Б. Особенности тревожных и депрессивных расстройств у больных рассеянным склерозом на различных этапах болезни / Г. Б. Акшулакова // Вестник науки. – 2024. – Т. 2, № 5(74). – С. 935–942.
2. Алифирова, В. М. Анализ факторов риска развития рассеянного склероза в Томской области / В. М. Алифирова, М. А. Титова // Неврологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 20–22.
3. Анализ факторов риска и распространенности рассеянного склероза: обзор литературы / А. Т. Жусупова, Б. Б. Кадырова, Н. Т. Джапаралиева [и др.] // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2022. – Т. 22, № 5. – С. 121–126.
4. Аутоиммунные заболевания в неврологии : клиническое руководство. В 2 томах. Том 1 / под ред. И. А. Завалишина, М. А. Пирадова, А.Н. Бойко [и др.]. – Москва : Здоровье человека, 2014. – 400 с.
5. Аутоиммунные заболевания в неврологии : клиническое руководство. В 2 томах. Том 2 / под ред. И. А. Завалишина, М. А. Пирадова, А.Н. Бойко [и др.]. – Москва : Здоровье человека, 2014. – 192 с.
6. Бойко, А. Н. Анализ ассоциаций между наследственными факторами риска развития рассеянного склероза и изменениями показателей МРТ головного мозга / А. Н. Бойко, С. А. Сиверцева // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – № 1. – С. 84–88.
7. Бойко, А. Н. Злокачественные опухоли при рассеянном склерозе: риски коморбидности и влияние современной терапии / А. Н. Бойко // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 2, вып. 2. – С. 86–93.
8. Бойко, А. Н. Рассеянный склероз у детей и подростков: клиника, диагностика, лечение / А. Н. Бойко, О. В. Быкова, С. А. Сиверцева. – Москва : МИА, 2016. – 404 с.
9. Бойко, А. Н. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента / А. Н. Бойко, Е. И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017. – Т. 117, № 2, вып. 2. – С. 92–106.

10. Вариабельность гена MIR196A2 как фактор риска развития первично-прогрессирующего рассеянного склероза / И. С. Киселев, О. Г. Кулакова, Н. М. Баулина [и др.] // Молекулярная биология. – 2010. – Т. 53, № 2. – С. 282–289.
11. Варианты течения и прогноз при рассеянном склерозе / Е. И. Гусев, А. Н. Бойко, В. А. Силуянова [и др.] // Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / под ред. Е. И. Гусева, И. А. Завалишина, А. Н. Бойко. – Миклош. – 2004. – С. 158–180.
12. Взаимосвязь двигательных и когнитивных нарушений при рассеянном склерозе / К. К. Минеев, А. М. Петров, М. В. Вотинцева [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 23–28.
13. Влияние норадреналина на функционирование Th17 - клеток при рассеянном склерозе / М. В. Мельников, В. С. Роговский, А. А. Свиридова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 5. – С. 58–59.
14. Вопросы диагностики и лечения рассеянного склероза / И. А. Завалишин, А. В. Переседова, Н. И. Стойда [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 6. – С. 88–95.
15. Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз: новые подходы к диагностике и терапии / Н. Н. Спирин, Д. С. Касаткин, М. Д. Матсон [и др.] // Нервные болезни. – 2022. – № 3. – С. 10–15.
16. Генетический полиморфизм гена мозгового нейротрофического фактора и переносчика глутамата второго типа при рассеянном склерозе / А. А. Семкина, Д. З. Османова, В. М. Алифирова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 5. – С. 73.
17. Глиальный фибриллярный кислый белок: есть ли связь с течением рассеянного склероза и черепно-мозговой травмой до дебюта рассеянного склероза / Е. Ю. Ельчанинова, А. И. Афанасьева, И. В. Смагина, [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 10. – С. 80–84.
18. Гулевская, Т. С. Патоморфология рассеянного склероза и других демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы / Т. С. Гулевская, В. А. Моргунов // Рассеянный склероз : клиническое руководство / под ред. Е. И. Гусева, И. А. Завалишина, А. Н. Бойко. – Москва : Реал Тайм, 2011. – Т. 2. – С. 103–139.

19. Гусев, Е. И. Рассеянный склероз : научно-практическое руководство. В 2 томах. Том 1 / Е. И. Гусев, А. И. Бойко. – Москва : Здоровье человека, 2020. – 608 с.
20. Гусев, Е. И. Рассеянный склероз : научно-практическое руководство. В 2 томах. Том 2 / Е. И. Гусев, А. И. Бойко. – Москва : Здоровье человека, 2020. – 572 с.
21. Гусев, Е. И. Рассеянный склероз. Клиническое руководство / Е. И. Гусев, И. А. Завалишин, А. Н. Бойко. – Москва : Реал Тайм, 2011. – 528 с.
22. Гусев, Е. И. Эпидемиологические исследования рассеянного склероза. Методические рекомендации МЗ РФ №2003/82 / Е. И. Гусев, А. Н. Бойко, И. А. Завалишин. – Москва, 2003. – 80 с.
23. Данченко, И. Ю. Гипердиагностика рассеянного склероза. (Пример из практики центра РС ПК) / И. Ю. Данченко, Т. Н. Трушникова, Т. В. Байдина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2025. – Т. 125, № 7, вып. 2. – С. 112–113.
24. Демиелинизация и рассеянный склероз: современная концепция патогенеза и ее значение для клинической практики / Н. Д. Рузина, М. В. Кимова, Т. Е. Шмидт [и др.] // Архив патологии. – 2009. – № 3. – С. 48–52.
25. Джурабекова, А. Т. Особенности клиники, диагностики и лечения рассеянного склероза в Самаркандской области / А. Т. Джурабекова, Д. С. Шомуродова, С. С. Игамова // Re-Health Journal. – 2020. – № 2-2(6). – С. 68–78.
26. Динамика интерлейкина-17 у пациентов с рассеянным склерозом и двухфазная модель патогенеза заболевания / Т. В. Байдина, Н. В. Сурсякова, М. В. Данилова [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2021. – Т. 38, № 4. – С. 48–53.
27. Дисрегуляция цитокиновой сети у пациентов с рассеянным склерозом / М. М. Меламуд, Е. А. Ермаков, А. С. Бойко [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 125–127.
28. Дифференциальная диагностика рассеянного склероза и синдрома CADASIL / И. И. Хорошилова, О. В. Бойко, Е. П. Старых [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 8, вып. 2. – С. 169.
29. Ершова, А. А. Тяжелое течение рассеянного склероза под маской прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (клиническое наблюдение) / А. А. Ершова, А. С. Котов // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023. – Т. 7, № 10. – С. 687–692.

30. Жизнь с рассеянным склерозом. Руководство для пациентов, членов их семей и медицинских работников / А. Н. Бойко, М. Е. Гусева, С. А. Сиверцева [и др.]. – Москва : Практическая медицина, 2019. – 375 с.
31. Зарубина, Н. В. Особенности копинг-стратегий больных рассеянным склерозом с депрессией / Н. В. Зарубина, Н. Н. Спирин // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 31–35.
32. Исследование мозгового нейротрофического фактора и молекул адгезии при рассеянном склерозе / В. А. Быкова, Н. А. Ермоленко, А. В. Будневский [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2025. – Т. 31, № 2. – С. 111–119.
33. Иськив, К. А. Современные представления о морфологии и этиологии рассеянного склероза / К. А. Иськив // Forcipe. – 2021. – Т. 4, спец. вып. – С. 245.
34. Камоза, Д. М. Ангиогенез и патогенез рассеянного склероза / Д. М. Камоза, О. Р. Семеко, О. Д. Туева // Аллея науки. – 2023. – Т. 1, № 1(76). – С. 67–75.
35. Камоза, Д. М. Современные биомаркеры при рассеянном склерозе / Д. М. Камоза, О. Р. Семеко, О. Д. Туева // Аллея науки. – 2023. – Т. 1, № 1(76). – С. 527–540.
36. Касимова, Е. А. Вегетативно-сосудистые расстройства у больных рассеянным склерозом / Е. А. Касимова, А. И. Ермолаева // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – Т. 28, № 4. – С. 6–9.
37. Качество жизни пациентов с рассеянным склерозом в Смоленской области / Н. Н. Маслова, В. Е. Никитенкова, У. Е. Гапеева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 12. – С. 36–40.
38. Кичерова, О. А. Клинико-биохимические особенности рассеянного склероза в тюменской области: анализ 492 случаев с оценкой прогностических факторов и патогенетических механизмов / О. А. Кичерова, Л. И. Рейхерт // Эффективная фармакотерапия. – 2025. – Т. 21, № 43. – С. 6–9.
39. Кичерова, О. А. Рассеянный склероз / О. А. Кичерова, Л. И. Рейхерт, С. М. Быченко. – Тюмень : Сити-пресс, 2007. – 151 с.
40. Кишечный микробиом как фактор патогенеза рассеянного склероза / И. Н. Абдурасулова, Е. А. Тарасова, А. В. Суровцева [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2021. – № 3-4. – С. 16.

41. Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза в Российской Федерации / И. В. Бойнова, Д. В. Самарина, А. В. Каторова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 5. – С. 139.
42. Клинико-эпидемиологические характеристики рассеянного склероза и нейрооптикомиелита в Центральной Азии / Т. Н. Хайбуллин, Л. В. Кириллова, Р. М. Бикбаев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 2, вып. 2. – С. 12–17.
43. 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.
44. Клинический случай COVID-ассоциированной энцефалопатии у пациента с рассеянным склерозом / У. Ш. Кузьмина, А. В. Тухватуллин, О. В. Лютов [и др.] / Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 4. – С. 159–163.
45. Когнитивные нарушения у больных рассеянным склерозом (РС) / Н. Н. Спирин, Н. В. Зарубина, С. С. Молчанова [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – № S3. – С. 81–84.
46. Конарбаева, А. П. Этиопатогенетические аспекты рассеянного склероза / А. П. Конарбаева, Т. Э. Вербах, Е. С. Остапчук // Тюменский медицинский журнал. – 2023. – Т. 25, № 2(87). – С. 40–43.
47. Кротенкова, М. В. Состояние вещества головного мозга и ликворной системы при рассеянном склерозе : специальность 14.00.13 «Нервные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кротенкова Марина Викторовна. – Москва, 2002. – 28 с. : ил.
48. Лусевич, А. И. Рассеянный склероз / А. И. Лусевич, Е. С. Щербакова, Ю. П. Фаустова // Аллея науки. – 2021. – Т. 2, № 5(56). – С. 228–231.
49. Магнитно-резонансная томография в диагностике рассеянного склероза / И. А. Кротенкова, С. Н. Морозова, В. В. Брюхов [и др.] // Академия медицины и спорта. – 2021. – Т. 2, № 3. – С. 17–24.

50. Малкова, Н. А. Рассеянный склероз / Н. А. Малкова, А. П. Иерусалимский. – Новосибирск, 2006. – 198 с.
51. Молекулы-маркеры активации глии при нейровоспалении: новые возможности для фармакотерапии нейродегенерации / Н. А. Малиновская, С. В. Прокопенко, Ю. К. Комлева [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 5(89). – С. 5–15.
52. Молекулярно-генетические основы рассеянного склероза: ассоциация вариантов митохондриального генома с первично-прогрессирующей формой заболевания / М. С. Козин, О. Г. Кулакова, И. С. Киселев [и др.] // Молекулярная биология. – 2020. – Т. 54, № 4. – С. 596–602.
53. МРТ в диагностике рассеянного склероза / В. В. Брюхов, С. Н. Куликова, И. А. Кротенкова [и др.] // Медицинская визуализация. – 2014. – № 2. – С. 10–21.
54. МРТ-морфометрические показатели атрофии головного мозга при рассеянном склерозе / Н. Т. Джапаралиева, Н. А. Алтымышева, К. Э. Диканбаева [и др.] // Здравоохранение Кыргызстана. – 2021. – № 3. – С. 16–24.
55. Найденко, А. А. Коморбидные заболевания при рассеянном склерозе / А. А. Найденко // Молодежный инновационный вестник. – 2020. – Т. 9, № S2. – С. 183–185.
56. Невропатические болевые синдромы у больных с рассеянным склерозом: патогенез, диагностика, тактика ведения пациентов / Д. В. Киселев, Н. Н. Спирин, Н. С. Баранова [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, № 10. – С. 556–562.
57. Нейрорентгенология в диагностике лейкодистрофий / С. В. Серков, И. Н. Пронин, Л. М. Фадеева [и др.] // Медицинская визуализация. – 2003. – № 2. – С. 77–79.
58. Новые генетические маркеры риска неблагоприятного течения рассеянного склероза / В. И. Людыно, И. Н. Абдурасулова, И. Г. Никифорова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 5. – С. 56.
59. Омарова, М. А. Ось «кишечник – мозг» и рассеянный склероз (обзор) / М. А. Омарова, А. Н. Бойко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15, № 6. – С. 122–127.

60. Опросники для оценки функции руки у пациентов с рассеянным склерозом / А. Н. Бойко, А. Н. Белова, Е. М. Рахманова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 6. – С. 36–42.
61. Оптическая когерентная томография – ангиография при рассеянном склерозе / Е. П. Андрусякова, Е. Э. Иойлева, А. Ю. Сафоненко [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, № 4(88). – С. 92–95.
62. Основы гликобиологии. 4-е издание (Tssentials of Glycobiology, Fourth Edition) Издательство лаборатории Колд-Спринг-Харбор. – 2002. – 859 с.
63. Особенности гликозилирования белков при рассеянном склерозе / М. А. Елизаров, И. Е. Повереннова, В. И. Купаев [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2023. – Т. 23, № 3. – С. 13–16.
64. Особенности клеточного иммунитета у больных рассеянным склерозом, прервавших терапию ингибитором интегрина / Ю. А. Белова, Ю. Ю. Чуксина, С. В. Котов [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2024. – Т. 18, № 1. – С. 12–19.
65. Особенности течения первично-прогрессирующего рассеянного склероза в российской популяции пациентов / Е. В. Попова, Д. Н. Антипова, Н. Н. Бабичева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 2, вып. 2. – С. 76–77.
66. Оценка двигательных навыков верхних конечностей с использованием компьютерной кинетической системы у пациентов с рассеянным склерозом / И. Е. Шумаков, А. С. Лешонков, Е. А. Вехина [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2023. – Т. 51, № 1. – С. 45–52.
67. Параметры цитокинового статуса у больных рассеянным склерозом с коморбидным депрессивным расстройством / И. А. Гольдина, Б. Г. Гольдин, Е. В. Маркова [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2020. – № 1(106). – С. 5–13.
68. Первично прогрессирующий рассеянный склероз в России: медико-социологическое исследование с участием пациентов и неврологов / Я. В. Власов, М. В. Чураков, М. А. Курапов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 8, вып. 2. – С. 40–46.

69. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз: современное состояние проблемы своевременной постановки диагноза / Е. В. Попова, А. Н. Бойко, М. А. Барабанова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 10, вып. 2. – С. 35–40.
70. Поиск информативных предикторов развития и прогрессирования рассеянного склероза / Я. Р. Тимашева, Т. Р. Насибуллин, И. А. Туктарова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2025. – Т. 125, № 9. – С. 124–130.
71. Полигенный анализ полногеномных маркеров рассеянного склероза / Я. Р. Тимашева, Т. Р. Насибуллин, И. А. Туктарова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № S1. – С. 31–38.
72. Предикторы активности и прогрессии рассеянного склероза (обзор) / А. В. Захаров, Е. В. Хивинцева, И. Е. Повереннова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2021. – Т. 17, № 1. – С. 108–113.
73. Предикторы перехода ремиттирующего рассеянного склероза во вторично-прогрессирующий / М. А. Урбан, Н. В. Комиссарова, И. И. Хазиева [и др.] // Медицинский алфавит. – 2023. – № 14. – С. 40–44.
74. Применение алгоритма компьютерного зрения для определения очагов демиелинизации при рассеянном склерозе на МРТ-изображениях / Б. Н. Тучинов, В. Суворов, К. О. Моторин [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2024. – Т. 44, № 1. – С. 107–115.
75. Прогредиентное течение рассеянного склероза / И. А. Завалишин, М. Н. Захарова, А. В. Переседова [и др.] // Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / под ред. Е. И. Гусева, И. А. Завалишина, А. Н. Бойко. – Миклош, 2004. – С. 181–190.
76. Псевдотуморозное течение рассеянного склероза (клинико-морфологическое исследование) / И. А. Завалишин, Т. С. Гулевская, В. А. Моргунов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 4. – С. 79–83.
77. Псевдотуморозный вариант течения рассеянного склероза и острой очаговой демиелинизации / О. Е. Гурьянова, Т. С. Гулевская, В. А. Моргунов [и др.] // Нервные болезни. – 2012. – № 3. – С. 45–49.

78. Псевдотуморозный рассеянный склероз и концентрический склероз Бало – разные временные точки одного заболевания? / Е. В. Попова, В. В. Брюхов, М. В. Кротенкова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 8, вып. 2. – С. 155.
79. Пугачева, М. Г. Рассеянный склероз / М. Г. Пугачева, М. М. Щапкова // Academy. – 2021. – № 3(66). – С. 36–37.
80. Радиологически изолированный синдром (МРТ-критерии и тактика ведения больного) / В. В. Брюхов, Е. В. Попова, М. В. Кротенкова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 10(2). – С. 47–52.
81. Рассеянный склероз. Справочник терминов / Е. И. Гусев, А. Н. Бойко, И. Д. Столяров. – Москва : Здоровье человека, 2015. – 448 с.
82. Рассеянный склероз: механизмы нейродегенерации и инструментально выявляемые маркеры нейродегенерации (обзор литературы) / Е. А. Садовничук, М. П. Топузова, В. А. Малько [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 158–163.
83. 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.
84. Рейхерт, Л. И. Прогнозирование суицидального риска у пациентов с рассеянным склерозом / Л. И. Рейхерт, О. А. Кичерова // Академический журнал Западной Сибири. – 2021. – Т. 17, № 1(90). – С. 40–43.
85. Роль полиморфизма гена длинной некодирующей РНК PVT1 в развитии рассеянного склероза / Я. Р. Тимашева, В. Р. Фаттахова, Т. Р. Некрасова [и др.] // Биомика. – 2023. – Т. 15, № 1. – С. 54–59.
86. Роль регуляторных Т-клеток в развитии аутоиммунных нарушений при рассеянном склерозе / Д. Д. Елисеева, С. Н. Быковская, И. А. Завалишин [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 3. – С. 68–70.
87. Роль цереброваскулярных заболеваний в прогрессировании рассеянного склероза / С. А. Сиверцева, Н. Ю. Лащ, А. В. Зотов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 5. – С. 53–57.

88. Сиренев, И. М. Характеристики кардиоваскулярной дисфункции у пациентов с ремиттирующим типом рассеянного склероза в разные стадии болезни / И. М. Сиренев, Н. В. Сиренева, Л. И. Герасимова-Мейгал // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17, № 2-2. – С. 111–112.
89. Смещение репертуара генов зародышевой линии В-клеточных рецепторов при рассеянном склерозе / Я. А. Ломакин, Л. А. Овчинникова, М. Н. Захарова [и др.] // Acta Naturae (русскоязычная версия). – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 84–93.
90. Сочетанный вклад полиморфных вариантов некоторых митохондриальных и ядерных генов в формирование риска рассеянного склероза / М. С. Козин, О. Г. Кулакова, И. С. Киселева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 5. – С. 517–518.
91. Специальные методики магнитно-резонансной томографии в диагностике рассеянного склероза / И. А. Турчинская, С. Р. Шериев, А. Ю. Ефимцев [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. – 2024. – Т. 4, № 1. – С. 115–119.
92. Спирин, Н. Н. Нейрофиламент легких цепей: диагностические возможности при рассеянном склерозе / Н. Н. Спирин, Е. В. Киселева, Н. Н. Спирина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 6. – С. 12–17.
93. Спирина, Н. Н. Патогенетические механизмы отрицательного влияния курения при РС / Н. Н. Спирина, Н. Н. Спирин, А. Н. Бойко // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 8, вып. 2. – С. 85.
94. Статинова, Е. А. Актуальные аспекты этиологии и патогенеза рассеянного склероза / Е. А. Статинова, Н. В. Фоминова, В. С. Сохина // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 254–257.
95. Столяров, И. Д. Рассеянный склероз : практическое руководство / И. Д. Столяров, Б. А. Осетров. – Санкт–Петербург : ЭЛБИ-СПб., 2002. – 176 с.
96. Сходство и различия в генетической предрасположенности к первично-прогрессирующему и ремитирующему рассеянному склерозу: вклад вариабельности генов иммунного ответа / И. С. Киселев, М. С. Козин, Н. М. Баулина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 5. – С. 516.

97. Сывороточные легкие цепи нейрофиламентов в оценке течения рассеянного склероза / Е. М. Каменских, В. М. Алифирова, Д.В. Пашковская [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 1. – С. 89–93.
98. Участие микро РНК в иммунопатогенезе рассеянного склероза / О. Г. Кулакова, Н. М. Баулина, Е. В. Попова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 8, вып. 2. – С. 147.
99. Хачанова, Н. В. Агрессивный или высокоактивный рассеянный склероз – возможности выбора терапии моноклональными антителами / Н. В. Хачнова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 2, вып. 2. – С. 49–57.
100. Черняева, Г. Н. Качество алгоритмов искусственного интеллекта для выявления признаков рассеянного склероза на магнитнорезонансных томограммах (систематический обзор) / Г. Н. Черняева, С. П. Морозов, А. В. Владзимирский // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2021. – Т. 15, № 4. – С. 54–65.
101. Шарафутдинова, Г. М. Прогнозирование риска развития летального исхода у пациентов с рассеянным склерозом / Г. М. Шарафутдинова, Д. И. Марапов, С. А. Белов // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2025. – Т. 27, № 9. – С. 66–71.
102. Шмидт, Т. Е. Рассеянный склероз / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно. – Москва : Медпресс, 2010. – 267 с.
103. Эффективность и безопасность 48-недельного применения моноклонального антитела против CD20дивозилимаба у пациентов с рассеянным склерозом: результаты рандомизировванного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-4 / MIRANTIBUS / А. Р. Бойко, В. М. Алифирова, И. Г. Лукашевич [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 7. – С. 43–52.
104. Эффективность и безопасность двухлетней терапии дивозилимабом у пациентов с рассеянным склерозом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-4 / MIRANTIBUS / А. Н. Бойко, В. М. Алифирова, И. Г. Лукашевич [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 4. – С. 86–96.

105. Эффективность телереабилитации пациентов с рассеянным склерозом в условиях пандемии коронавирусной инфекции в 2020-2021 гг. / С. А. Сиверцева, К. С. Анфилофьева, А. В. Зотова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 3. – С. 75–81.
106. Янина, М. А. Дифференциальная диагностика рассеянного склероза с другими неврологическими заболеваниями у взрослых / М. А. Янина, И. М. Буланов // Children's Medicine of the North-West. – 2023. – Т. 11, № S. – С. 87–89.
107. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 acts directly on the T lymphocyte vitamin D receptor to inhibit experimental autoimmune encephalomyelitis / C. G. Mayne, J. A. Spanier, L. M. Relland [et al.] // European journal of immunology. – 2011. – Vol. 41. – P. 822–832.
108. A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging / C. Huttona, D. Bogdan, J. Ashburnera [et al.] // Neuroimage. – 2009. – Vol. 48(2-8). – P. 371–380.
109. A contemporary profile of primary progressive multiple sclerosis participants from the NARCOMS Registry / A. Salter, N. P. Thomas, T. Tyry [et al.] // Multiple Sclerosis. – 2018. – Vol. 24 (7). – P. 951–962.
110. A mixed methods approach towards understanding key disease characteristics associated with the progression from RRMS to SPMS: Physycian’s and patient’s views / N. Ziemssen, C. Tolley, B. Bennett [et al.]. – Text : electronic // Mult. Scler. Relat. Disort. – 2020. – Vol. 38. – 101861. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31865132/ (date accessed: 17.01.2026).
111. A prospective, observational study on conversion of clinically isolated syndrome to multiple sclerosis during 4-year period (MS NEO study) in Taiwan / J. I. Ro, S. S. Yang, R. K. Lyu [et al.]. – Text : electronic // PLoS One. – 2019. – Vol. 14(7). – e.02024453. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31306415/ (date accessed: 17.01.2026).
112. A significant decrease in diagnosis of primary progressive multiple sclerosis: A cohort study / H. Westerlind, I. Stawiarz, K. Fink [et al.] // Multiple sclerosis. – 2016. – Vol. 22(8). – P. 1071–1079.

113. A systematic review about the epidemiology of primary progressive multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean / J. I. Rojas, M. Romano, L. Patrucco [et al.] // Multiple Sclerosis Relat. Disord. – 2018. – Vol. 22. – P. 1–7.
114. Abdul Malik, N. A. Elicitor and receptor molecules: orchestrators of plant defense and immunity / N. A. Abdul Malik, I. S. Kumar, K. Nadarajan. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21(3). – 963. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32024003/ (date accessed: 17.01.2026).
115. Aberrant Immunoglobulin G Glycosylation in Multiple Sclerosis / P. G. E. Kennedy, M. Graner, T. Pointon [et al.] // J. Neuroimmune Pharmacol. – 2022. – Vol. 1-2. – P. 218–227.
116. Abnormal galactosylation of immunoglobulin G in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients / Y. Decker, R. Schomburg, E. Németh [et al.] // Mult. Scler. – 2016. – Vol. 14. – P. 1794–1803.
117. Adipokines as Immune Cell Modulators in Multiple Sclerosis / M. Rijnsburger, N. Djuric, I. A. Mulder [et al.]. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22(19). – 10845. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34639186/ (date accessed: 17.01.2026).
118. Agerelated total grey matter and white matterchanges in normal adult brain. Part II. Quantitative magnetization transfer ratio histogram analisis / Y. Ge, R. I. Grossman, J. S. Babb [et al.] // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 2002. – Vol. 23. – P. 1334–1341.
119. Analysis of site-specific glycan profiles of serum proteins in patients with multiple sclerosis or neuromyelitisoptica spectrum disorder – a pilot study / P. P. Ip, Q. Li, W. H. Lin [et al.] // Glycobiology. – 2021. – Vol. 9. – P. 1230–1238.
120. Andravizou, A. Brain atrophy in multiple sclerosis: mechanisms, clinical relevance and treatment options / A. Andravizou, E. Dardiotis, A. Artemiadis [et al.] // Auto Immun Highlights. – 2019. – 10 (1): 7. doi:10.1186/s13317-019-0117-5.
121. Artificial Intelligence and Multiple Sclerosis / M. Amin, E. Martínez-Heras, D. Ontaneda [et al.] // Curr. Neurol. Neurosci Rep. – 2024. – Vol. 24(8). – P. 233–243.
122. Ascherio, A. Epidemiology of multiple sclerosis: ftom risk factors to prevention-an update / A. Ascherio, K. L. Munger // Semin. Neurol. – 2016. – Vol. 36 (2). – P. 103–114.

123. Atypical multiple sclerosis: MRI findings and differential diagnosis / S. Bastianello, A. Pichiecchio, M. Spadaro [et al.] // Neurol. Sci. – 2004. – Vol. 25. – P. 356–360.
124. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target / R. Liu, S. Du, L. Zhao [et al.]. – Text : electronic // Front Immunol. – 2022. – Vol. 13. – 996469. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36211343/ (date accessed: 17.01.2026).
125. Biochemically altered myelin triggers autoimmune demyelination / A. V. Carpariello, J. A. Rogers, M. L. Morgan [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2018. – Vol. 115(21). – P. 5528–5533.
126. Bjartmar, C. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease / C. Bjartmar, J. Wujek, B. Trapp // Neurol. Science. – 2003. – Vol. 206. – P. 165–171.
127. Borhani Haghighi, A. Neuro-Behcet disease / A. Borhani Haghighi, R. Pourmand, A. R. Nikseresht // Neurologist. – 2005. – Vol. 11. – P. 80–89.
128. Briggs, F. B. Estimating the prevalence of multiple sclerosis using 56.6 million electronic health records from the United States / F. B. Briggs, E. Hill // Mult. Scler. – 2020. – Dec., vol. 26(14). – P. 1948–1952.
129. Cell-free mitochondrial DNA in progressive multiple sclerosis / H. Lowes, A. Pyle, M. Duddy [et al.] // Mitochondrion. – 2019. – Vol. 46. – P. 307–312.
130. Cerebrospinal fluid biomarkers as predictors of multiple sclerosis severity / M. Tolentino, F. Pace, D. C. Perantie [et al.]. – Text : electronic // Mult. Scler. Relat. Disord. – 2025. – Vol. 94. – 106268. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39832432/ (date accessed: 17.01.2026).
131. Cerebrospinal fluid proteome comparison between multiple sclerosis patients and controls / A. C. Kroksveen, A. Guldbrandsen, C. Vedeler [et al.] // Acta Neurol. Scand. Suppl. – 2012. – Vol. 195. – P. 90–96.

132. Cervical spinal cord atrophy: an early marker of progressive MS onset / B. Zeydan, X. Gu, E. J. Atkinson [et al.]. – Text : electronic // Neurol. Neuroimmunol. Neuroimflamm. – 2018. – Vol. 5(2). – e.435. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29435472/ (date accessed: 17.01.2026).
133. Cervical spinal cord lesions in multiple sclerosis : T1-weighted inversion-recovery MR imaging with phase-sensitive reconstruction / H. Poonawalla Aziz, P. Hou, F. A. Nelson [et al.] // Radiology. – 2008. – Vol. 246. – P. 258–264.
134. Chronic inflammatory diseases at secondary sites ensuing urogenital of pulmonary chlamydia infections / Y. Y. Cheok, C. Y. Lee, X. X. Cheong [et al.]. – Text : electronic // Microorganizms. – 2020. – Vol. 8(1). – 127. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31963395/ (date accessed: 17.01.2026).
135. Clinical and therapeutic challenges of smouldering multiple sclerosis / N. Niedziela, A. Kalinowska, A. Kułakowska [et al.] // Neurol. Neurochir. Pol. – 2024. – Vol. 58(3). – P. 245–255.
136. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues / R. H. B. Benedict, M. P. Amato, J. DeLuca [et al.] // Lancet Neurol. – 2020. – Vol. 19(10). – P. 860–871.
137. Comparison of a conventional cardiac–triggered dual spin-echo and a fast STIR sequence in detection of spinal cord lesions in multiple sclerosis / J. C. Bot, F. Barkhof, G. L. Lycklama [et al.] // Eur. Radiol. – 2000. – Vol. 10. – P. 753–755.
138. Complex N-glycan number and degree of branching cooperate to regulate cell proliferation and differentiation / K. S. Lau, E. A. Partridge, A. Grigorian [et al.] // Cell. – 2007. – Vol. 129. – P. 123–134.
139. Congenital Disorders of Glycosylation from a Neurological Perspective / J. Paprocka, A. Jezela-Stanek, A. Tylki-Szymańska [et al.]. – Text : electronic // Brain Sci. – 2021. – Jan. 11, vol. 11(1). – 88. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33440761/ (date accessed: 17.01.2026).
140. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis / A. Kutzelnigg, C. F. Lucchinetti, C. Stadeimann [et al.] // Brain. – 2005. – Vol. 128. – P. 2705–2712.

141. Dennis, J. W. Metabolism, cell surface organization, and disease / J. W. Dennis, I. R. Nabi, M. Demetriou // Cell. – 2009. – Vol. 139. – P. 1229–1241.
142. Detection of ventricular enlargement in patients at the earliest clinical stage of MS / P. A. Brex, R. Jenkins, N. C. Fox [et al.] // Neurology. – 2000. – Vol. 54. – P. 1689–1691.
143. Diagnosis and management of multiple sclerosis: MRI in clinical practice / V. Tomassini, A. Sinclair, V. Sawlani [et al.] // J. Neurol. – 2020. – Vol. 267(10). – P. 2917–2925.
144. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria / A. J. Thompson, B. L. Banwell, F. Barkhof [et al.] // Lancet Neurol. – 2018. – Vol. 17(2). – P. 162–173.
145. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria / C. H. Polman, S. C. Reingold, B. Banwell [et al.] // Ann. Neurol. – 2011. – Vol. 69. – P. 292–302.
146. Diagnostic delay of multiple sclerosis: prevalence, determinants and consequences / T. Uher, A. Adzima, S. Srpova [et al.] // Mult. Scler. – 2023. – Vol. 29(11-12). – P. 1437–1451.
147. Diaz, C. Highly active multiple sclerosis: An update / C. Diaz, L. A. Zarco, D. M. Rivera // Multiple Sclerosis Relat. Disord. – 2019. – Vol. 30. – P. 215–224.
148. Diet quality in not associated with late-onset multiple sclerosis risk – A Danish Cohort Study / U. M. Pommerich, R. O. Nielsen, K. Overvad [et al.] // Multiple Sclerosis Relat. Disord. – 2020. – Vol. 40. – P. 1019–1068.
149. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis : a consensus approach / D. H. Miller, B. G. Weinshenker, M. Filippi [et al.] // Mult. Scler. 2008. – Vol. 14. – P. 1157–1174.
150. Early development of multiple sclerosis in assotiatedwith progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes / C. M. Dalton, D. T. Chard, G. R. Davies [et al.] // Brain. – 2004. – Vol. 127. – P. 1101–1107.
151. Ebers, G. C. Envirolmental factors and multiple sclerosis / G. C. Ebers // Lancet Neurol. – 2008. – Vol. 7(3). – P. 268–277.

152. Enhancing patterns in multiple sclerosis: evolution and persistence / J. He, R. I. Grossman, Y. Ge [et al.] // AJNR. – 2001. – Vol. 22. – P. 664–669.
153. Evaluation of the central vein sign as a diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis / T. Sinnesker, M. A. Clarke, D. Meier [et al.] ; MAGNIMS study group // JAMA Neurol. – 2019. – Vol. 76(12). – P. 1446–1456.
154. Extracellular Vesicles in Multiple Sclerosis: Role in the Pathogenesis and Potential Usefulness as Biomarkers and Therapeutic Tools / M. D'Anca, C. Fenoglio, F. R. Buccellato [et al.]. – Text : electronic // Cells. – 2021. – Vol. 10(7). – 1733. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34359903/ (date accessed: 17.01.2026).
155. Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects / N. A. Patsopoulos, L. F. Barcellos, R. Q. Hintzen [et al.]. – Text : electronic // PLoS Genet. – 2013. – Vol. 9(11). – e1003926. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24278027/ (date accessed: 17.01.2026).
156. Freedman, S. N. The “Gut Feeling”: Breaking Down the Role of Gut Microbiome in Multiple Sclerosis / S. N. Freedman, S. K. Shahi, A. K. Mangalam // Neurotherapeutics. – 2018. – Vol. 15. – P. 109–125.
157. Frohman, E. Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis / E. Frohman, M. Raske, C. Raine // N. Ingl. J. Med. – 2006. – Vol. 354(9). – P. 942–955.
158. Genetic modifiers of multiple sclerosis progression, severity and onset / A. D. Sadovnick, A. L. Traboulsee, Y. Zhao [et al.] // Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 180. – P. 100–105.
159. GFAP and NfL as predictors of disease progression and relapse activity in fingolimod-treated multiple sclerosis / A. M. Maceski, P. Benkert, M. Einsiedler [et al.]. – Text : electronic // Brain. – 2025. – Nov. 14. – 2025. – awaf433. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41237262/ (date accessed: 17.01.2026).
160. Glycosylation Alterations in Multiple Sclerosis Show Increased Proinflammatory Potential / A. Cvetko, D. Kifer, O. Gornik [et al.]. – Text : electronic // Biomedicines. – 2020. – Vol. 8(10). – 410. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33065977/ (date accessed: 17.01.2026).

161. Gray and white matter. Changes 1 year after first clinical episode of multiple sclerosis / E. Raz, M. Cercignani, E. Sbardella [et al.] // MR imaging radiology. – 2010. – Vol. 257. – P. 448–454.
162. Gray matter pathology in multiple sclerosis / M. Vercellino, F. Plano, B. Votta [et al.] // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2005. – Vol. 64. – P. 1101–1107.
163. Grey and white matter volume changes in early primary progressive multiple sclerosis: a longitudinal study / J. Sastre-Garriga, G. T. Ingle, D. T. Chard [et al.] // Brain. – 2005. – Vol. 128. – P. 1454–1460.
164. Hecham, N. Descriptive epidemiology of MS patients followed in an Algerian University Hospital; in 26th Congress of ECTRIMS / N. Hecham. – Gotenburg, Sweden, 2010. – 381 p.
165. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination / C. Lucchinetti, W. Bruck, J. Paris [et al.] // Ann. Neurol. – 2000. – Vol. 47. – P. 707–717.
166. Hirabayashi, J. Glycome project: concept, strategy and preliminary application to Caenorhabditis elegans / J. Hirabayashi, Y. Arata, K. Kasai // Proteomics. – 2001. – Feb., vol. 1(2). – P. 295–303.
167. Huang, Y. Predictive factors for the progression of multiple sclerosis: a meta-analysis / Y. Huang // Neurol. Sci. – 2025. – Vol. 46(8). – P. 3765–3773.
168. Hudson, H. F. Genetic defects in the human glycome / H. F. Hudson // Nature Reviews Genetics. – 2006. – Vol. 7. – P. 537–551.
169. IgG glycosylation in autoimmune diseases / K. Kozlowska, M. Rydlewska, M. Ząbczynska [et al.] // Postępy Higienyi Medycyny Doświadczalnej. – 2018. – Vol. 72. – P. 975–990.
170. IgG glycozilation in autoimmune diseases / M. Zabczynska, K. Kozlovska // Postery Higieny: Medycyny Doswiadcralnej. – 2018. – Vol. 72. – P. 975–990.
171. Imaging of the spinal cord and brain in multiple sclerosis: a comparative study between fast FLAIR and fast spin-echo / V. L. Stevenson, M. L. Gawne-Cain, G. L. Barker [et al.] // J. Neurol. – 1997. – Vol. 244. – P. 119–124.

172. Impact of multiple sclerosis phenotypes on burden of disease in Finland / T. Purmonen, T. Hakkarainen, M. Tervomaa [et al.] // J. Med. Econ. – 2020. – Vol. 23(2). – P. 156–165.
173. Interferons and Multiple Sclerosis: Lessons from 25 Years of Clinical and Real-World Experience with Intramuscular Interferon Beta-1a (Avonex) / S. L. Cohan, B. A. Hendin, A. T. Reder [et al.] // CNS Drugs. – 2021. – Vol. 35(7). – P. 743–767.
174. Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging / J. J. Geurts, P. J. Pouwels, J. A. Castelijns [et al.] // Radiology. – 2005. – Vol. 236. – P. 254–260.
175. Intramedullary spinal cord metastasis: a clinical and imaging study of seven patients / M. Watanabe, T. Nomura, E. Toh [et al.] // J. Spinal Disort. Tech. – 2006. – Vol. 19. – P. 43–47.
176. Kalincik, T. The MSBase registry: informing clinical practice / T. Kalincik, H. Butzkueven // Multiple Sclerosis. – 2019. – Vol. 25(14). – P. 1828–1834.
177. Kurtzke, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. Expanded disability status scale (EDSS) / J. F. Kurtzke // Neurology. – 1983. – V. 33(11). – P. 1944–1952.
178. Kwon, H. S. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes / H. S. Kwon, S. H. Koh. – Text : electronic // Transl. Neurodegener. – 2020. – Nov. 26, vol. 9(1). – 42. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33239064/ (date accessed: 17.01.2026).
179. Landscape of MS patients cohorts and registries; recommendations for maximizing impact / B. F. Bebo, R. J. Fox, K. Lee [et al.] // Multiple Sclerosis. – 2017. – Vol. 24(5). – P. 579–586.
180. Lassmann, H. Multiple sclerosis pathology and its reflection by imaging technologies: introduction / H. Lasssmann // Brain Pathol. – 2018. – Vol. 28 (5). – P. 721–722.
181. Lassmann, H. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview / H. Lassmann, W. Bruck, C. F. Lucchinetti // Brein. Pathol. – 2007. – Vol. 17. – P. 210–218.

182. Lemieux L. Automatic segmentation of the brain and intracranial cerebrospinal fluid in T1-weighted volume MRI scans of the head, and its application to serial cerebral and intracranial volumetry / L. Lemieux, A. Hammers, T. Mackinnon // Magn. Reson. Med. – 2003. Vol. 49 (5). – P. 872-884. doi:10.1002/mrm.10436.
183. Low sun exposure increases multiple sclerosis risk both directly and indirectly / A. K. Hedstrom, T. Olsson, I. Kockum [et al.] // J. Neurol. 2020. – Vol. 267(4). – P. 1045–1052.
184. MAGNIMS study group. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis – establishing disease prognosis and monitoring patients / M. P. Wattjes, A. Rovira, D. Miller [et al.] // Nat. Rev. Neurol. – 2015. – Vol. 11. – P. 597–606.
185. Maillart, E. Multiple sclerosis in 2020: un bon cru / E. Maillart, C. Lubetzki // Lancet Neurol. – 2021. – Vol. 20(1). – P. 12–13.
186. Makhani, N. The multiple sclerosis prodrome / N. Makhani, H. Tremlett // Nat. Rev. Neurol. – 2021. – Vol. 17(8). – P. 515–521.
187. McGowan, J. C. Technical issues for MRI examination of the spinal cord / J. C. McGowan // J. Neurol. Sci. 2000. – Vol. 172(S. 1). – P. 27–31.
188. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance / D. H. Miller, F. Barkhof, J. A. Frank [et al.] // Brain. – 2002. – Vol. 125. – P. 1676–1695.
189. Mechanistic and Biomarker Studies to Demonstrate Immune Tolerance in Multiple Sclerosis / M. J. Docampo, A. Lutterotti, M. Sospedra [et al.]. – Text : electronic // Front Immunol. – 2022. – Vol. 12. – 787498. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35069562/ (date accessed: 17.01.2026).
190. MicroRNA and exosome profiling in multiple sclerosis / M. P. Mycko, S. E. Baranzini [et al.] // Mult Scler. – 2020. – Vol. 26(5). – P. 599–604.
191. Mohammed, E. M. A. Environmental influencers, microRNA and multiple sclerosis / E. M. A. Mohammed. – Text : electronic // J. Cent. Nerv. Syst. Dis. – 2020. – Vol. 12. – 1179573519894955. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32009827/ (date accessed: 17.01.2026).

192. Movement Disorders in Multiple Sclerosis: An Update / R. Ghosh, D. Roy, S. Dubey [et al.]. – Text : electronic // Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). – 2022. – May 4, vol. 12. – 14. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35601204/ (date accessed: 17.01.2026).
193. MRI criteria for MS in patients with clinically syndromes / X. Montalban, M. Tintore, J. Swanton [et al.] // Neurology. – 2010. – Vol. 74. – P. 427–434.
194. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines / M. Filippi, M. A. Rocca, O. Ciccarelli [et al.] : MAGNIMS Study Group // Lancet Neurol. – 2016. – Vol. 15. – P. 292–303.
195. MRI in subacute combined degeneration of spinal cord a case report and review of literature / S. G. Srikanth, P. N. Jajakumar, M. K. Vasudev [et al.] // Neurol India. – 2002. – Vol. 50. – P. 310–312.
196. Multidatabase study of multiple sclerosis: identification, validation and description of MS patients in two countries / R. Persson, S. Lee, M. U. Yood [et al.] // J. Neurol. – 2019. – Vol. 266 (5). – P. 1095–1105.
197. Multiple sclerosis / A. J. Thompson, S. E. Baranzini, J. Geurts [et al.] // Lancet. – 2018. – Vol. 391(10130). – P. 1622–1636.
198. Multiple sclerosis by phenotype in Germany / J. Engelhard, D. M. Oleske, S. Schmitting [et al.]. – Text : electronic // Mult. Scler. Relat. Disord. – 2022. – Vol. 57. – 103326. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35158442/ (date accessed: 17.01.2026).
199. Multiple sclerosis diagnosis and phenotype identification by multivariate classification of in vivo frontal cortex metabolite profiles / K. M. Swanberg, A. V. Kurada, H. Prinsen [et al.]. – Text : electronic // Sci Rep. – 2022. – Vol. 12(1). – 13888. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35974117/ (date accessed: 17.01.2026).
200. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility / International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. – Text : electronic // Science. – 2019. – Sep. 27, vol. 365(6460). – eaav7188. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31604244/ (date accessed: 17.01.2026).

201. Multiple sclerosis is linked to MAPKERK overactivity in microglia / G. J. A. Ten Bosch, J. Bolk, B. A. Hart [et al.] // J. Mol. Med. (Berl). – 2021. – Vol. 99(8). – P. 1033–1042.
202. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework / T. Kuhlmann, M. Moccia, T. Coetzee [et al.] // Lancet Neurol. – 2023. – Vol. 22(1). – P. 78–88.
203. Multiple sclerosis severity score in a cohort of Moroccan patients / A. Araqi-Houssaini, I. Lahlou, Y. Berkadmir [et al.] // Mult. Scler. – 2014. – Vol. 20(6). – P. 764–765.
204. Multiple scltrosis registries in Europe – An update mapping survey / A. Glaser, A. Stahmann, T. Meissner [et al.] // Multiple Sclerosis Relat. Disord. – 2019. – Vol. 27. – P. 171–178.
205. Neurosarcoidosis – review of imaging findings / K. M. Lury, J. K. Smith, M. G. Matheus [et al.] // Semin Roentgenol. – 2004. – Vol. 39. – P. 495–504.
206. Nglycan processing deficiency promotes spontaneous inflammatory demyelination and neurodegeneration / S. U. Lee, A. Grigorian, J. Pawling [et al.] // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282. – P. 33725–33734.
207. NH2-Functionalized Magnetic Nanoparticles for the N-Glycomic Analysis of Patients with Multiple Sclerosis / D. Dojcsak, A. M. Ilosvai, L. Vanyorek [et al.]. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23(16). – 9095. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36012360/ (date accessed: 17.01.2026).
208. O'Riordan, S. CADASIL imitating multiple sclerosis: the importance of MRI markers / S. O'Riordan, A. M. Nor, M. Hitchinson // Mult. Scler. – 2002. – Vol. 8. – P. 430–432.
209. Olsson, T. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis / T. Olsson, L. F. Barcellos, L. Alfredsson // Nat. Rev. Neurol. – 2017. – Vol. 13. – P. 25–36.
210. Pathogenesis of multiple sclerosis via environmental and genetic dysregulation of N-glycosylation / A. Grigorian, H. Mkhikian, C. F. Li [et al.] // Semin Immunopathol. – 2012. – May, vol. 34(3). – P. 415–424.
211. Philpott, C. Comparison of MRI sequences for evaluation of multipal sclerosis of the cervical spinal cord at 3 T / C. Philpott, P. Brotchie // European Journal of Radiology. – 2011. – Vol. 80(3). – P. 780–785.

212. Piryonesy, S. M. Predicting talls and injuries in people with multiple sclerosis using machine learning algorithms / S. M. Piryonesy, S. Rostampour, S. A. Piryonesy // Multiple Sclerosis and Related Disorders. – 2021. – Vol. 49. – P. 1027–1040.
213. Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria a retrospective study / M. Filippi, P. Preziosa, A. Meani [et al.] // Lancet Neurol. – 2018. – Vol. 17(2). – P. 133–142.
214. Predictors of Ability to Work in Multiple Sclerosis / G. J. Wellhagen, S. Ueckert, E. Nielsen [et al.] // CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. – 2025. – Vol. 14(12). – P. 2244–2251.
215. Prevalence of multipal sclerosis in Croatia: data from national and non-governmental organization registries / T. Benjak, V. Stefancic, Z. Drausnik [et al.] // Croat. Med. J. – 2018. – Vol. 59(2). – P. 65–70.
216. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair and restoration of function / D. Ontaneda, A. J. Tompson, R. J. Fox [et al.] // Lancet. – 2017. – Vol. 389(10076). – P. 1357–1366.
217. Pro–inflammatory pattern of IgG1 Fc glycosylation in multiple sclerosis cerebrospinal fluid / M. Wuhrer, M. H. Selman, L. A. McDonnell [et al.]. – Text : electronic // J. Neuroinflammation. – 2015. – Vol. 12. – 235. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26683050/ (date accessed: 17.01.2026).
218. Proteomics in Multiple Sclerosis: The Perspective of the Clinician / D. Sandi, Z. Kokas, T. Biernacki [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23(9). – P. 51–62.
219. Quantitative proteomic analysis of cerebrospinal fluid of women newly diagnosed with multiple sclerosis / E. Jankovska, D. Lipcseyova, M. Svedlikova [et al.] // Int. J. Neurosci. – 2022. – Vol. (7). – P. 724–734.
220. Ransohoff, R. M. Multiple sclerosis: role of meningeal lymphoid aggregates in progression independent of relapse activity / R. M. Ransohoff // Trends Immunol. – 2023. – Vol. 44(4). – P. 266–275.
221. Recent insights in migraine with aura: a narrative review of advanced neuroimaging / A. Russo, M. Silvestro, A. Tessitore [et al.] // Headache. – 2019. – Vol. 59(4). – P. 637–649.

222. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: from the International Panel of the Diagnosis of Multiple Sclerosis / W. I. McDonald, A. Compston, G. Edan [et al.] // Ann. Neurol. – 2001. – Vol. 50. – P. 121–127.
223. Remyelinated lesion in multiple sclerosis: magnetic resonance image appearance / F. Bankhof, W. Bruck, C. J. De Groot [et al.] // Arch. Neurol. – 2003. – Vol. 60. – P. 1073–1081.
224. Renfrew, D. L. Atlas of Spine Imaging / D. L. Renfrew. – New York : Saunders, 2003. – 199 p.
225. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology and treatment / M. Haki, H. A. Al-Biati, Z. S. Al-Tameemi [et al.]. – Text : electronic // Medicine (United States). – 2024. – Vol. 103(8). – e37297. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38394496/ (date accessed: 17.01.2026).
226. Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis / R. E. Tarlinton, E. Martynova, A. A. Rizvanov [et al.]. – Text : electronic // Viruses. – 2020. – Vol. 12(6). – 643. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32545816/ (date accessed: 17.01.2026).
227. Schachter, H. The 'yellow brick road' to branched complex N-glycans / H. Schachter // Glycobiology. – 1991. – Vol. 1(5). – P. 453– 461.
228. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Definition and Measurement / D. Plantone, F. De Angelis, A. Doshi [et al.] // CNS Druds. – 2016. – Vol. 30(6). – P. 517–526.
229. Seizures in multiple sclerosis / D. V. Sokic, N. Stojsavljevic, J. Drulovic [et al.] // Epilepsia. – 2001. – Vol. 42. – P. 72–79.
230. Semi-Supervised Learning for Predicting Multiple Sclerosis / S. Kotsiantis, G. Melagraki, V. Verykios [et al.]. – Text : electronic // J. Pers. Med. – 2025. – Vol. 15(5). – 167. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40423039/ (date accessed: 17.01.2026).
231. Serial isotropic three-dimensional fast FLAIR imaging: using image registration and subtraction to reveal active multiple sclerosis lesions / I. L. Tan, R. A. van Schijndel, P. J. Pouwels [et al.] // AJR Am. J. Roentgenol. – 2002. – Vol. 179. – P. 777–782.
232. Serum and cerebrospinal fluid biomarkers as predictors of cognitive impairment in multiple sclerosis: a systematic review of longitudinal studies / G. Restuccia, C. Susinna, G. Marafioti [et al.]. – Text : electronic // J. Neurol. – 2025. – Vol. 273(1). – 36. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41428098/ (date accessed: 17.01.2026).

233. Sormani, M.P. Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach / M.P. Sormani, L. Bonzano, L. Roccatagliata [et al.] // Ann Neurol. – 2009. – Vol. 65 (3). – P. 268-275. doi:10.1002/ana.21606.

234. Sospedra, M. Infections in MS: beneficial of harmful? / M. Sospedra // Int. MS J. 2006. – Vol. 13. – P. 39–40.

235. Spinal cord ring enhancement in multiple 36sclerosis / Eric C. Klawiter, T. Benzinger, A. Roy [et al.] // Arch. Neurol. – 2004. – Vol. 17. – P. 365–370.

236. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis / G. Lycklama, A. Thompson, M. Filippi [et al.] // Lancet Neurol. – 2003. – Vol. 2. – P. 555–562.

237. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers consensus quidelines / J. H. Simon, D. Li, A. Traboulsee [et al.] // Am. J. Neuroradiol. – 2006. – Vol. 27(2). – P. 455–461.

238. Storch-Hagenlocher, B. Multiple Sclerosis. Inflammatory diseases of the brain / B. Storch-Hagenlocher, M. Bendszus. – Springer-Verlag, 2009. – 236 p.

239. Strategies for Neuroprotection in Multiple Sclerosis and the Role of Calcium / M. Enders, T. Heider, A. Ludwig [et al.]. – Text : electronic // Int. J. Mo.l Sci. – 2020. – Vol. 21(5). – 1663. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32121306/ (date accessed: 17.01.2026).

240. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients / L. Bo, C. A. Vedeler, H. Nyland [et al.] // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2003. – Vol. 62. – P. 723–732.

241. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis / S. Meyer-Moock, Y. S. Feng, M. Maeurer [et al.]. – Text : electronic // BMC Neurology. – 2014. – Vol. 14. – 58. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24666846/ (date accessed: 17.01.2026).

242. The impact of Lifetime Alcohol and Cigarette Smoking Loads on Multiple Sclerosis Saverity / A. Ivashinka, M. Copetti, P. Naldi [et al.]. – Text : electronic // Front. Neurol. – 2019. – Vol. 10. – 866. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31456737/ (date accessed: 17.01.2026).

243. The incidence and prevalence, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis in China: a narrative review / D. Jia, Y. Zhang, C. Yang [et al.] // Neurol Sci. – 2022. – Vol. 43(8). – P. 4695–4700.

244. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force / J. S. Fisher, R. A. Rudick, G. R. Cutter [et al.] // Mult. Scler. 1999. – Vol. 5. – P. 244–250.

245. The Multiple Sclerosis Genomic Map: Role of peripheral immune cells and resident microglia in susceptibility / International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. – Text : electronic // bioRxiv. – 2017. – URL: https://www.academia.edu/144921802 (date accessed: 17.01.2026).

246. The Role of Diet and Interventions on Multiple Sclerosis: A Review / P. Stoiloudis, E. Kesidou, C. Bakirtzis [et al.]. – Text : electronic // Nutrients. – 2022. – Vol. 14(6). – 1150. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35334810/ (date accessed: 17.01.2026).

247. The search for the targetantigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4+ T-lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets / R. Hohlfeld, K. Dornmair, E. Meinl [et al.] // Lancet Neurol. – 2016. – Vol. 15. – P. 198–209.

248. T-helper cells: the modulators of inflammation in multiple sclerosis / M. Kunkl, S. Frascolla, C. Amormino [et al.]. – Text : electronic // Cells. 2020. – Vol. 9 (2). – 482. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32093011/ (date accessed: 17.01.2026).

249. Transected neurites, apoptptic neurons and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions / J. W. Peterson, L. Bo, S. J. Mork [et al.] // Ann. Neuril. – 2001. – Vol. 50. – P. 389–400.

250. Travers, B. S. Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis / B. S. Travers, B. K. Tsang, J. L. Barton // Aust J. Gen. Pract. – 2022. – Vol. 51(4). – P. 199–206.

251. Tumefactive demyelinating lesions: nine cases and a review of the literature / L. Xia, S. Lin, Z.-C. Wang [et al.] // Neurosurg. Rev. – 2009. – Vol. 32(2). – P. 171–179.

252. Tye central vein sing in radiologically isolated syndrome / S. Suthiphosuwan, P. Sati, M. Guenette [et al.] // Am. J. Neuroradiol. – 2019. – Vol. 40(5). – P. 776–783.

253. Understanding use and predictors of compensatory cognitive strategies in people with multiple sclerosis / J. Kim, S. L. Murphy, L. Abou [et al.]. – Text : electronic // Mult. Scler. Relat. Disord. – 2025. – Vol. 102. – 106710. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40907346/ (date accessed: 17.01.2026).
254. Unlocking Multiple Sclerosis Genetics: From Susceptibility to Severity / N. Sahi, O. Ciccarelli, H. Houlden [et al.]. – Text : electronic // Neurology. – 2025. – Vol. 105(8). – e214141. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41004698/ (date accessed: 17.01.2026).
255. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and the risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analisis / A. Mohammadi, A. Azamezhad, H. Khanbabaei [et al.]. – Text : electronic // Steroids. – 2020. – Vol. 158. – 108615. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32097613/ (date accessed: 17.01.2026).
256. Wearable technologies to measure clinical outcomes in multiple sclerosis: A scoping review / S. Alexander, G. Peryer, E. Gray [et al.] // Mult. Scler. – 2021. – Vol. 27(11). – P. 1643–1656.
257. Williams, T. Neurofilaments in progressive multiple sclerosis: a systematic review / T. Williams, H. Zetterberg, J. Chataway // J. Neurol. – 2021. – Vol. 268(9). – P. 3212–3222.
258. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis / M. N. Harirchian, E. Fatehi, P. Sarraf [et al.] // Multiple Sclerosis Relat. Disord. – 2018. – Vol. 20. – P. 43–47.
259. Yamout, B. I. Multiple Sclerosis / B. I. Yamout, R. Alroughani // Semin Neurol. – 2018. – Apr., vol. 38(2). – P. 212–225.
260. Yong, V. W. Microglia in multiple sclerosis: Protectors turn destroyers / V. W. Yong // Neuron. – 2022. – Vol. 110(21). – P. 3534–3548.
261. Zhou, X. Clinical application of transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis / X. Zhou, K. Li, S. Chen. – Text : electronic // Front Immunol. – 2022. – Vol. 13. – 902658. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36131925/ (date accessed: 17.01.2026).
262. Zivadinov, R. / R. Zivadinov, D. Jakimovski, S. Gandhi [et al.] // Clinical relevance of brain atrophy assessment in multiple sclerosis. Implications for its use in a clinical routine. Expert Rev Neurother. – 2016. Vol.16 (7). – P. 777-793. doi:10.1080/14737175.2016.1181543.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

1.1. Шкала повреждений функциональных систем по J.F. Kurtzke (Functional Systems - FS). По всем разделам 0 баллов – нет изменений

Зрительная функция (FS1)

1 – бледность диска и/или небольшая скотома и/или острота зрения (с коррекцией) на худшем глазу менее 30/30 (1,0 острота зрения – 10 строка таблицы оценки visus), но более 20/30 (0,67 -6 – 7 строка).

2 – на худшем глазу большая скотома и/или максимальная острота зрения (с коррекцией) на худшем глазу менее 20/30 до 20/59 (0,67-0,34 – 6 – 3 строка).

3 – на худшем глазу большая скотома или умеренное сужение поля зрения и/ или максимальная острота зрения (с коррекцией) от 20/60 до 20/99 (0,33-0,2 – 3-2 строка).

4 – на худшем глазу выраженное сужение поля зрения и/ или максимальная острота зрения (с коррекцией) от 20/100 до 20/200 (0,1-0,2 – 2 -1 строка); нарушения, перечисленные в п.3, и максимальная острота зрения на лучшем глазу не более 20/60(0,3 – 3 строка).

5 – на худшем глазу максимальная острота зрения (с коррекцией) менее 20/200 (ОД); нарушения, перечисленные в п.4, и максимальная острота зрения на лучшем глазу не более 20/60 (0,3 – 3 строка).

6 – нарушения, перечисленные в п.5, и максимальная острота зрения на лучшем глазу не более 20/60 (0,3- 3 строка).

Стволовые функции (FS2)

0 – норма

1 – признаки нарушений без инвалидизации (только патологические симптомы, о которых больной не знает).

2 – умеренный нистагм и/или другие лёгкие нарушения.

3 – выраженный нистагм и/или выраженная слабость глазодвигательных мышц и/или умеренное нарушение функций других черепно-мозговых нервов.

4 – выраженная дизартрия и/или другие выраженные нарушения.

5 – неспособность глотать и/или говорить.

Пирамидная система (FS3)

0 – норма.

1 – признаки нарушений без инвалидизации (только патологические симптомы, о которых больной не знает).

2 – минимальная инвалидизация, больной жалуется на утомляемость при ходьбе и/или нарушение 4-й степени в одной или двух мышечных группах.

3 – лёгкий или умеренный парапарез или гемипарез (обычно 4-й степени в более чем двух мышцах или 3-й степени в одной или двух мышцах), движения против силы тяжести в полном объёме; или тяжелый монопарез 2-й или меньшей степени в одной мышечной группе.

4 – выраженный парапарез или гемипарез (обычно 2-й степени в 2 конечностях) или умеренный тетрапарез (3-й степени в 3 или 4 конечностях) или моноплегия (0-й или 1-й степени в одной конечности).

5 – параплегия 0-й или 1-й степени во всех мышечных группах нижних конечностей или гемиплегия или выраженный тетрапарез (2-й или меньшей степени в 3 или 4 конечностях).

6 – тетраплегия (0-й или 1-й степени во всех мышечных группах верхних и нижних конечностей).

Мозжечковые функции (FS4)

0 – норма.

1 – признаки нарушений без инвалидизации (только патологические симптомы, о которых больной не знает).

2 – лёгкая атаксия (явный тремор и неловкость движений, лёгкие нарушения координации).

3 – умеренно выраженная туловищная атаксия и/или атаксия в конечностях (тремор или неловкость движений нарушают все виды движений).

4 – выраженная атаксия во всех конечностях и/или туловище (большинство двигательных функций трудно выполнимо).

5 — невозможность выполнения координированных движений в связи с атаксией

Функции чувствительности (FS5)

0 – норма.

1 – лёгкое снижение только вибрационной или двумерно-пространственной чувствительности в 1 или 2 конечностях.

2 – лёгкое снижение тактильной или болевой или мышечно-суставной чувствительности и/или умеренное снижение вибрационной чувствительности в 1 или 2 конечностях; или лёгкое снижение только вибрационной или двумерно-пространственной чувствительности в 3 или 4 конечностях.

3 – умеренное снижение тактильной и болевой или мышечно-суставной чувствительности и/или почти полная потеря вибрационной чувствительности в 1 или 2 конечностях; или лёгкое снижение тактильной или болевой и/или умеренное снижение всех видов проприоцептивной чувствительности в 3 или 4 конечностях.
4 – выраженное снижение тактильной или болевой или проприоцептивной чувствительности изолированно одновременно в 1 или 2 конечностях; или умеренное снижение тактильной или болевой и/или выраженное снижение всех видов проприоцептивной чувствительности более чем в 2 конечностях.
5 – потеря (почти полная) чувствительности в 1 или 2 конечностях; или умеренное снижение тактильной или болевой и/или потеря проприоцептивной чувствительности в большей части тела ниже головы.
6 – чувствительность почти полностью отсутствует во всем теле ниже головы.

Функции мочевого пузыря и кишечника (FS6)

0 – норма.
1 – небольшая неуверенность при мочеиспускании, императивные позывы и/или задержка стула.
2 – умеренная неуверенность при мочеиспускании и/или императивные позывы и/или редкое недержание и/или выраженная задержка стула.
3 – частое недержание мочи или периодическая самокатетеризация, постоянная необходимость в клизмах или ручных манипуляциях для опустошения кишечника.
4 – необходимость почти постоянной катетеризации.
5 – потеря функции мочевого пузыря, постоянный катетер, введенный чрезкожно или через мочеиспускательный канал.
6 – потеря функции кишечника и мочевого пузыря.

Церебральные функции (функции мышления) (FS7)

0 – норма.
1 – только колебания настроения/небольшая утомляемость (не влияют на балл EDSS).
2 – небольшое снижение когнитивных функций/умеренная или выраженная утомляемость.
3 – умеренное снижение когнитивных функций.
4 – выраженное снижение когнитивных функций.
5 – деменция либо некомпетентность больного.

Другие функции (какие-либо другие неврологические симптомы, связанные с РС)

А) Спастичность

0 – нет.
1 – лёгкие (выявляемые только при специальных пробах).
2 – умеренные (лёгкое нарушение функции).
3 – выраженные (выраженные нарушения функции).

б) Другие

0 – нет.
1 – указать какие-либо другие симптомы, связанные с РС.

При оценке ФС1 (зрительная функция) оценка проводится по худшему глазу. Перед определением степени повреждения данной функциональной системы, необходим осмотр окулиста с определением остроты зрения с коррекцией и без неё, осмотр глазного дна, определение полей зрения.
При оценке ФС3 (пирамидная функция) оценка производится по худшей из поражённых конечностей. При наличии жалоб, но отсутствии объективных изменений, поражение данной функциональной системы оценивается, как поражение 1 степени тяжести.
При оценке ФС5 (сенсорная функция) производится оценка не только болевой и температурной, но и проприоцептивной чувствительности. Для оценки вибрационной чувствительности используют камертоны с частотами 64- 128 Гц. В норме ощущение вибрации при частоте 128 Гц – 9-11 сек., 64 Гц – 18-22 сек.[6] Наиболее часто предъявляемые больными жалобы на парестезии в оценке степени поражения ФС5 не учитываются.
При оценке ФС7 (функция мышления) депрессия и эйфория приравниваются к 1 степени тяжести повреждения.
Проведенный анализ по функциональным системам лежит в основе оценки инвалидизации больных. Следующим этапом на основании степени выявленных нарушений по основным проводящим системам (шкала FS) оценивается инвалидизация больных по расширенной шкале инвалидизации по Куртцке (Expanded Disebility Status Scale, EDSS). Она же используется для оценки эффективности проводимой терапии. Таким образом, существует как бы «шкала в шкале», т.к., не проведя оценку по шкале FS, нельзя установить степень инвалидизации по EDSS. Минимальное значение этой шкалы (0 баллов) соответствует отсутствию неврологических симптомов. При значении EDSS от 1.0 до 4.5 больные рассеянным склерозом полностью способны к самообслуживанию, в то время как значение EDSS, равное 7.0 и более, соответствует глубокой степени инвалидизации пациентов. Неврологи всего мира, в том числе России, используют эту

шкалу для того, чтобы охарактеризовать состояние больного рассеянным склерозом в момент осмотра. Индекс EDSS, измеряемый при повторных посещениях врача, позволяет понять динамику заболевания, и оценить, насколько эффективно лечение, которое получает больной РС.

Основным показателем при подсчёте баллов по шкале EDSS является способность больного к самостоятельному передвижению. Если больной способен пройти без поддержки более 500 м, то суммируются все остальные функциональные системы. Если без поддержки больной может пройти меньше 500 м, на первый план выходит функция ходьбы (по шкале EDSS 4,5 балла и выше). Стадии EDSS ниже 4-х баллов характеризуют пациентов, способных проходить без поддержки более 500 м, а точная стадия определяется баллами оценки ФС. Стадии между 4,0 и 5,0 баллами определяются как баллами оценки ФС, так и пройденным расстоянием. Общее правило — балл определяется по самому низкому из этих двух показателей. Стадии 5,5-8,0 баллов определяются исключительно пройденным расстоянием, использованием кресла-коляски или необходимостью помощи при перемещении. Балл EDSS не должен быть ниже любого из баллов ФС (кроме зрения и ФС кишечника/мочевого пузыря). В определение стадий 6,0 и 6,5 баллов включено как описание необходимой поддержки, так и расстояние ходьбы. Если пациент может пройти более 100 м с двумя тростями или костылями, его состояние оценивается баллом 6,0. Если пациент может пройти значительно более 10 м, но не более 100 м с двумя тростями или костылями, его состояние оценивается баллом 6,5.

Алгоритм подсчёта EDSS:

Ходьба (проходимое расстояние)		Функциональные системы (ФС)	Балл EDSS
Без поддержки	С поддержкой		
>500м		0*	0
>500м		1 ФС* = 1	1
>500м		>1 ФС* = 1	1,5
>500м		1 ФС = 2 + другие ФС от 1 до 0	2
>500м		2 ФС = 2 + другие ФС от 1 до 0	2,5
>500м		1 ФС = 3 + другие ФС от 1 до 0 или 3-4 ФС = 2 + другие ФС от 1 до 0	3
>500м		1 ФС = 3 + 1-2 другие ФС = 2 или 2 ФС = 3 + другие ФС от 1 до 0 или 5 ФС = 2 + другие ФС от 1 до 0	3,5
>500м		1 ФС = 4 + другие ФС от 1 до 0 или более 2-х ФС = 3 + другие ФС от 1 до 0 или более 5-ти ФС = 2 + другие ФС от 1 до 0	4
>300м		1 ФС = 4 + другие ФС от 1 до 0 или 5 ФС менее 4, но сочетание меньших баллов по ФС превышает пределы EDSS=4	4,5
>200м		1 ФС = 5 + другие ФС от 1 до 0 или сочетание меньших баллов по ФС превышает пределы EDSS=4,5	5
>100м		пациент может пройти без отдыха или поддержки более 100м	5,5

	100м с односторонней поддержкой	односторонняя поддержка – трость или костыль	6
	20-100м с двухсторонней поддержкой	двухсторонняя поддержка – трости или костыли, а также помощь другого человека	6,5
	менее 20м с двухсторонней поддержкой	почти полностью привязан к креслу-коляске, вращает колёса и перемещается самостоятельно; активен в кресле-коляске около 12 часов в день	7
	может пройти несколько шагов с двухсторонней поддержкой	полностью привязан к креслу-коляске, иногда нуждается в помощи в передвижении и вращении колёс	7,5
		почти полностью привязан к постели или креслу, или перемещается в кресле-коляске, но проводит вне постели большую часть дня; сохранены многие функции самообслуживания, в основном эффективно пользуется руками	8
		почти полностью привязан к постели на протяжении большей части дня; может пользоваться рукой/руками; сохранены некоторые функции самообслуживания	8,5
		беспомощный лежачий больной; может общаться и принимать пищу	9
		совершенно беспомощный лежачий больной; не способный в достаточной мере общаться, принимать и проглатывать пищу	9,5
		смерть от РС	10

* Стадия 1 нарушений церебральных функций (функций мышления) не принимается во внимание при определении балла EDSS.

1.2. Расширенная шкала статуса инвалидизации (РШСИ)

Ключ (интерпретация): балл для каждой из 8 функциональных систем присваивается на основании данных неврологического осмотра и отражает степень нарушений. Полученные 8 оценок конвертируются в итоговый балл при помощи следующего алгоритма:

0	нормальный неврологический статус (0 во всех ФС)
1.0	нет инвалидизации, минимальные признаки нарушений в одной ФС (1 в одной ФС)
1.5	нет инвалидизации, минимальные признаки нарушений более чем в одной ФС (1 более чем в одной ФС)
2.0	минимальная инвалидизация в одной ФС (2 в одной ФС, в других 0 или 1)
2.5	минимальная инвалидизация в более чем одной ФС (2 в двух ФС, в остальных 0 или 1)

3.0	умеренная инвалидизация в одной ФС (3 в одной ФС, в других 0 или 1) при полной амбулаторности пациента; или лёгкая инвалидизация в трёх или четырёх ФС (2 в трёх/четырёх ФС, в остальных 0 или 1) при полной амбулаторности пациента
3.5	полностью амбулаторен, но с умеренной инвалидизацией в одной ФС (3 в одной ФС) и лёгкой инвалидизацией в одной или двух ФС (2 в одной/двух ФС, а в остальных 0 или 1); или полностью амбулаторен и 3 в двух ФС (в остальных 0 или 1); или полностью амбулаторен с 2 в пяти ФС (в остальных 0 или 1)
4.0	может пройти без опоры или отдыха ≥500метров; бодрствует и активен около 12 часов в день, несмотря на относительно тяжёлую инвалидизацию, включающую 4 в одной ФС (в других 0 или 1) или комбинации меньшего количества оценок в ФС, превышающие критерии предыдущих баллов РШСИ
4.5	может пройти без опоры или отдыха ≥300метров; бодрствует и активен большую часть дня, характеризуется относительно тяжёлой инвалидизацией, обычно включающую 4 в одной ФС и комбинацию меньшего количества оценок в других ФС, превышающие критерии предыдущих баллов РШСИ
5.0	может пройти без опоры или отдыха ≥200 метров (обычно равноценно наличию 5 как минимум в одной ФС, или комбинация меньшего количества оценок в других ФС, превышающих критерии 4.5 баллов)
5.5	может пройти без опоры или отдыха ≥100 метров
6.0	Односторонняя опора (трость или костыль) требуется для прохождения не менее100 метров с отдыхом или без
6.5	постоянная двусторонняя опора (трости или костыли) требуется для прохождения не менее 20 метров без отдыха
7.0	не может пройти 5 метров даже с опорой, существенно ограничен использованием инвалидной коляски; самостоятельно перемещается в инвалидной коляске и пересаживается; бодрствует в инвалидной коляске около 12 часов в день
7.5	не может сделать более нескольких шагов; ограничен использованием инвалидной коляски; может потребоваться некоторая помощь при пересаживании и перемещении в инвалидной коляске
8.0	Существенно ограничен кроватью или стулом или перемещается в инвалидной коляске с посторонней помощью, но большую часть дня проводит вне кровати; сохраняет многие функции самообслуживания; в целом эффективно пользуется руками
8.5	существенно ограничен кроватью большую часть дня; может совершать некоторые эффективные действия рукой/руками; сохраняет некоторые функции самообслуживания
9.0	беспомощный лежачий пациент; может общаться и питаться
9.5	полностью беспомощный лежачий пациент; не способен продуктивно общаться или питаться/ глотать
10	смерть вследствие РС

Пояснения: итоговый балл РШСИ присваивается, исходя из комбинаций оценок для каждой из 8 функциональных шкал. Общий балл РШСИ составлять от 0 до 10 баллов и объективно отражает степень неврологических нарушений.