

Предикторы перехода ремиттирующего рассеянного склероза во вторично-прогрессирующий

М. А. Урбан, Н. В. Комиссарова, И. И. Хазиева, И. И. Шамсутдинова

ФГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск

РЕЗЮМЕ

В настоящее время рассеянный склероз (РС) является второй по частоте причиной инвалидизации лиц молодого возраста после травмы [1]. Примерно 85% пациентов с РС имеют ремиттирующее течение, которое в половине случаев в течение 15–20 лет переходит в неуклонное прогрессирующее с сохранением активности или без нее в виде обострений или новых активных очагов. Диагностика вторично-прогрессирующего РС (ВПРС) затруднена, и диагноз ВПРС ставится ретроспективно. Поэтому мы в нашей статье рассматриваем варианты надежных и объективных биомаркеров, которые служат предикторами конверсии и являются источниками для перспективного прогнозирования заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ремиттирующий рассеянный склероз, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, предикторы, расширенная шкала инвалидности, Функциональный комплекс рассеянного склероза, биомаркер.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictors of transition from relapsing-remitting multiple sclerosis to secondary progressive

M. A. Urban, N. V. Komissarova, I. I. Khazieva, I. I. Shamsutdinova

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

SUMMARY

Currently, the multiple sclerosis (MS) is the second most common cause of disability in young people after injury [1]. Approximately 85% of patients with MS have a relapsing course, which in a half of cases occurs within 15–20 years, culminating in steady progression with or without activity remaining in the form of an exacerbation or new active foci. Diagnosis of secondary progressive MS (SPMS) is difficult and the diagnosis of SPMS is made retrospectively. Therefore, in our article, we considered options for reliable and objective biomarkers that are natural predictors of conversion and are sources for long-term prediction of diseases.

KEYWORDS: relapsing multiple sclerosis, secondary progressive multiple sclerosis, predictors, expanded disability status scale, multiple sclerosis functional complex, biomarker.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Несмотря на быстрые темпы развития современной медицины, обширные всесторонние исследования, изучение различных аспектов рассеянного склероза остается актуальной проблемой, медицинская и социальная значимость которой обусловлена высокой частотой встречаемости, заболеваемостью лиц молодого трудоспособного возраста, возможностью быстрого развития стойкой инвалидизации при недостаточной эффективности в ряде случаев существующих терапевтических средств.

Ремиттирующая форма рассеянного склероза имеет волнообразное течение с четко выделяющимися периодами обострений, после которых следует полное или частичное восстановление функций организма. Поэтому отсрочка перехода ремиттирующего рассеянного склероза во вторично-прогрессирующий является основной терапевтической целью.

На прогрессирующее течение рассеянного склероза указывают прогрессирующее ухудшение двигательные и (или) когнитивные функции, а также ключевые гистопатологические характеристики: наличие эктопических лимфоидных фолликулов в мозговых оболочках (примерно в 40% случаев ВПРС пациентов), демиелинизация серого вещества и атрофия головного мозга, диффузное повреждение белого вещества.

На сегодняшний день было исследовано несколько потенциальных клинических и параклинических биомаркеров для определения и прогнозирования конверсии из ремиттирующего рассеянного склероза во вторично-прогрессирующий: EDSS (расширенная шкала инвалидности), MSFS (функциональный комплекс рассеянного склероза), зрительная функция, обонятельная функция, биомаркеры в крови и спинномозговой жидкости.

Основные клинические характеристики перехода РС в ВПРС

Расширенная шкала инвалидности (EDSS)

В клинических исследованиях EDSS применяется для оценки прогрессирования инвалидности. Он состоит из 20 шагов в диапазоне от 0 до 10, которые оценивают нарушения при рассеянном склерозе на основе неврологического обследования (баллы менее 4,0), способности ходить (баллы 4,0–6,0) или других функциональных нарушений (баллы более 6,5) [4–7]. EDSS используется для оценки эффективности проводимой терапии. Ключевой момент в течении и диагностике вторично-

прогрессирующего типа рассеянного склероза – нарастание неврологической симптоматики в период между обострениями. Главным критерием прогрессирования является нарастание балла по шкале EDSS за 6 месяцев. Шкала EDSS позволяет очень четко и эффективно оценить степень инвалидизации пациента и отследить ухудшение неврологического статуса.

Но он не дает полную оценку всех клинически значимых факторов, которые могут привести прогрессированию инвалидности у пациентов с рассеянным склерозом, особенно нарушения функции верхних конечностей и когнитивной дисфункции [8].

Функциональный комплекс рассеянного склероза (MSFC)

Функциональный комплекс рассеянного склероза (MSFC) включает в себя два функциональных теста: функции нижних конечностей – 25-футовый тест ходьбы (Timed 25-Foot Walk Test, T25FW), функции верхних конечностей – тест с девятью колышками (9-Hole Peg Test, 9HPT).

T25FW и 9HPT измеряют время, которое необходимо для того, чтобы пройти 25 футов и вставить девять колышков в коробку с отверстиями и обратно достать из нее. Они способны выявлять прогрессирование инвалидности у пациентов с ВПРС чаще, чем EDSS [9–12]. 9HPT не является надежным клиническим тестом, так как участники учатся выполнять тест и с каждым повторением улучшают свои результаты. В таком случае T25FW является наиболее достоверным тестом [16–18]. В свою очередь, комплексный тест EDSS Plus (EDSS, T25FW, 9HPT) оказался в два раза чувствительнее, чем EDSS в выявлении прогрессирования инвалидности (59,5 % против 24,7%). Не проведя оценку по шкале MSFC, нельзя установить степень инвалидизации по EDSS [18].

Тест символично-цифрового кодирования (SDMT)

У 40–65 % пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом имеются когнитивные нарушения. Корреляция когнитивной функции по сравнению с показателями физических нарушений с качеством жизни еще больше, но часто недооценивается.

Со специфичностью 60 % и чувствительностью 91 % тест символично-цифрового кодирования (Symbol Digit Modalities Test, SDMT) представляет собой сторожевой тест для оценки когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом [19–22]. Тест символично-цифрового кодирования используется для оценки внимания, визуального сканирования, отслеживания и скорости движения. У испытуемого есть 90 секунд, чтобы соединить определенные числа с заданными геометрическими фигурами. Поскольку экзаменуемые могут давать как письменные, так и устные ответы, тест хорошо подходит для проведения с людьми, у которых есть двигательная инвалидность или нарушения речи. Прохождение всего теста занимает около 5 минут.

Однако, несмотря на такую сильную чувствительность и специфичность SDMT, последние исследования доказали, что показатели на протяжении наблюдения улучшаются и не отражают устойчивого снижения когнитивной функции,

которое имеется у пациентов с ВПРС. При повторном проведении теста отмечается улучшение результатов по сравнению с предыдущими на 6 баллов больше по письменному тесту и на 10 баллов – по устному [23, 24].

Еще одним препятствием в использовании существующих норм является тот факт, что с момента разработки SDMT исследователи выявили как гендерные различия, так и влияние уровня образования на показатели теста. Причем более высокие баллы по скорости обработки наблюдаются среди женщин и лиц с высшим образованием. В частности, были показаны значительные гендерные эффекты среди людей во втором, третьем и четвертом десятилетиях жизни. У женщин в третьем десятилетии жизни, когда обычно диагностируется рассеянный склероз, показатели оказались на 6 баллов выше, чем у мужчин в письменной версии, и на 7 баллов выше в устной версии [25].

Оценка зрительной функции

У 90 % пациентов с рассеянным склерозом поражается вторая пара черепных нервов. Перспективным методом оценки зрительной функции при РС является оценка низкоконтрастной четкости письма (Low-Contrast Letter Acuity, LCLA). LCLA показывает хорошую корреляцию как с атрофией сетчатки, так и с поражениями зрительного тракта [26–29]. Среди множества доступных показателей зрительной функции наиболее перспективным при РС является порог визуального контраста, определяемый как минимальное количество контраста, необходимое человеку для различения объекта на его фоне. Визуальный контраст оценивается с помощью диаграмм LCLA, которые основаны на диаграммах раннего лечения диабетической ретинопатии – высококонтрастная четкость зрения (High-Contrast Visual Acuity, HCLA), но используют серые буквы с уровнем контрастности 2,50 и 1,25 %, в отличие от черных букв (уровень контрастности 100%) [30–31]. Диаграммы представляют собой непрерывный показатель с семью буквами потери LCLA, которые считаются значимыми и превышают порог вариабельности при первом и повторном тестировании [32].

Было обнаружено, что LCLA изменяется у пациентов с рассеянным склерозом, даже когда HCLA кажется нормальным. Он показывает хорошую структурно-функциональную корреляцию как с атрофией сетчатки, так и с поражениями заднего зрительного пути. Поэтому были высказаны призывы к включению LCLA в MSFC для отражения зрительной функции [33–35]. Прогрессирующее нарушение зрения было предложено в качестве дополнительного способа определения конверсии ВПРС в клиническом отчете.

Оценка обонятельной функции

Способность правильно идентифицировать запахи (идентификация) и различать их (дискриминация) преимущественно поражается при прогрессирующем рассеянном склерозе [36].

Было показано, что суммарная оценка дискриминации и идентификации (DI score) коррелирует с длительностью заболевания, физической инвалидностью, снижением когнитивных функций. Поочередно проверяется проходимость носовых ходов, для чего врач зажимает одну

ноздрю и просит вдохнуть и выдохнуть воздух другой. Контролем служит движение бумажки струей воздуха. Также поочередно предлагается определить запах одной и другой ноздрей нерезко пахнущего ароматического вещества (резко пахнущее вещество, помимо обонятельного нерва, воспринимается V и VII парами ЧН). При проверке обоняния глаза и рот испытуемого должны быть закрыты. Для количественного исследования обоняния и установления порога восприятия используются специальные приборы ольфактометры [37].

Для ранних стадий заболевания и обострений (при активизации иммунного воспаления) характерна гипосмия с общим повышением порога восприятия запахов, в то время как для более поздних – нарушение идентификации запахов. Доказано, что степень выраженности нарушения идентификации запахов коррелирует с количеством и размерами очагов демиелинизации в белом веществе лобных и височных долей мозга (по данным МРТ) [38–40].

Характер обонятельного расстройства позволяет предположить вариант клинического течения и скорость прогрессирования РС. Идентификация запахов нарушена значительно чаще у пациентов со вторично-прогрессирующей формой РС, чем у пациентов с ремиттирующей рецидивирующей и другими формами.

Магнитно-резонансная томография

Еще один маркер нейродегенерации при РС – объем таламуса. В норме объем таламуса составляет 3 см³. Последние исследования показали, что у пациентов с ВПРС, в отличие от пациентов с РРС, атрофия ядер таламуса выражена сильнее. Степень атрофии левого переднего вентрального ядра выше на 25,6% при ВПРС, левого центрального медиального ядра – на 16,9%, левого медиального колленчатого ядра – на 16,8%, левого латерального колленчатого ядра – на 30,9%, левого латерального дорзального ядра – на 41,9%. Таламическая атрофия предсказывает более высокий риск повышения EDSS в течение 5 лет [47].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – это метод, который позволяет измерить толщину нервных волокон перипапиллярного слоя сетчатки (pRNFL) и внутреннего плексиформного слоя ганглиозных клеток (GCIPL), которые служат индикаторами нейроаксональной дегенерации. Доказано, что pRNFL и GCIPL снижаются у пациентов с рассеянным склерозом, вне зависимости от неврита зрительного нерва [49–51]. Ежегодная скорость истончения pRNFL более 1,5 мкм способна отличить ремиттирующий и прогрессирующий РС; риск увеличивается в 15 раз. Потеря GCIPL выше среза более 1 мкм в год является весомым предиктором клинического прогрессирования.

МРТ: лептоменингеальное контрастное усиление (КУ)

Феномен лептоменингеального КУ заключается в том, что контрастное вещество накапливается фолликулами и происходит усиление МР-сигнала в области субарахноидального пространства. Возможности МРТ дают визуализацию лептоменингеальных фолликулов размером более 1 мм.

У пациентов со вторично-прогрессирующим РС (ВПРС) был отмечен градиент корковой демиелинизации, активации микроглии, гибели нейронов коры и олигодендро-

глиоцитов, достигающий максимума в поверхностных слоях и уменьшающийся в более глубоких слоях коры. Тем не менее очаги демиелинизации в сером веществе коры больших полушарий не всегда сопровождаются наличием лептоменингеального КУ, а также нередко не визуализируются при МРТ вообще. В некоторых исследованиях связь между лептоменингеальным КУ и корковыми очагами демиелинизации не обнаруживается, однако сообщается о корреляции между выраженностью лептоменингеального КУ и количеством гиппокампальных очагов демиелинизации.

На МР-томографе лептоменингеальное КУ было разделено на узловое и распространенное; при этом узловое КУ наблюдается чаще у здоровых и у больных РС более молодого возраста на ранних стадиях заболевания, в то время как распространенное – на поздних стадиях РС.

Несмотря на отсутствие доказательств частоты распространения феномена лептоменингеального КУ у пациентов с различными типами течения, последние исследования сообщают о преобладании феномена лептоменингеального КУ у пациентов с прогрессирующими формами заболевания, особенно при ВПРС. Предполагается, что возникновение и рост новых эктопических В-клеточных фолликулов в мозговых оболочках продолжают в том числе на поздних стадиях заболевания, характеризующихся редкостью появления активных очагов демиелинизации в белом веществе.

Однако корреляция между выраженностью лептоменингеального КУ и числом очагов демиелинизации в белом веществе не обнаружена. Напротив, при выполнении МРТ в динамике выраженность лептоменингеального КУ остается стабильной [69].

Биомаркеры в крови и спинномозговой жидкости

Нейрофиламенты

В последнее время большое внимание в качестве биомаркера аксонального повреждения уделяется нейрофиламентам. Уровень нейрофиламентов в ликворе при постановке диагноза является ранним маркером перехода ремиттирующего рассеянного склероза во вторично-прогрессирующий. Наиболее чувствительным маркером нейродегенерации на ранних стадиях рассеянного склероза является уровень фосфорилированных тяжелых цепей нейрофиламентов в цереброспинальной жидкости. Повышение уровня фосфорилированных тяжелых цепей нейрофиламентов в цереброспинальной жидкости в периоды ремиссии и обострения отражает непрерывность нейродегенерации при ремиттирующем течении рассеянного склероза. Уровень легких цепей нейрофиламентов в цереброспинальной жидкости отражает нейродегенеративный процесс при боковом амиотрофическом склерозе, при рассеянном склерозе уровень данного маркера на ранних стадиях заболевания не меняется.

Но так как люмбальная пункция травматична и для ее проведения нужны строгие показания, сейчас используется новая технология Simoa – определение легких цепей нейрофиламентов в периферической крови. К сожалению, данный маркер не обладает специфичностью и не готов к внедрению в клиническую практику: в крови нейрофи-

ламенты увеличиваются и во время воспаления. Уровень нейрофиламентов в крови также зависит от индивидуальных особенностей человека: ИМТ оказывает влияние на уровень нейрофиламентов в крови, где при каждом увеличении индекса массы тела на 1 кг нейрофиламенты уменьшаются на 0,02 пг/мл [52–55].

Уровень бета-амилоида

Снижение уровня бета-амилоидов 1–40 и 1–42 в цереброспинальной жидкости в стадии обострения при РС подтверждает специфичность мембрано-ассоциированных метаболических процессов для активной фазы заболевания. Уровень исследованных маркеров не связан с проницаемостью гематоэнцефалического барьера, определенной по альбуминовому индексу. При рассеянном склерозе снижение соотношения уровня бета-амилоида 1–42 к уровню фосфорилированных тяжелых цепей нейрофиламентов может служить маркером начальной стадии нейродегенерации со специфичностью 83% и чувствительностью 70% [56–60].

Глиальный фибриллярный кислый белок

Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) является одним из главных белков астроцитов. У пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом наблюдаются более высокие уровни GFAP в ликворе по сравнению с пациентами ремиттирующим РС [61–63].

Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) является одним из основных промежуточных цитоскелетных белков астроцитов и представляет собой хорошо зарекомендовавший себя маркер реактивного астроглиоза. Повышение GFAP критически важно для формирования расширенных и утолщенных астроцитарных процессов, наблюдаемых при реактивном астроглиозе в месте повреждения. Последний не обязательно связан с формированием глиального рубца, и его ре- или демиелинизирующий потенциал зависит от ряда факторов, включая сроки после травмы, микроокружение поражения и его взаимодействие с другими типами клеток и факторами, влияющими на их активацию [64–66]. Однако обширный астроцитоз приводит к образованию астроглиального рубца, который играет роль в прогрессировании РС [67].

Пациенты с прогрессирующим рассеянным склерозом имеют значительно более высокие уровни GFAP в ликворе по сравнению с пациентами с клинически изолированным синдромом или ранним РС. Уровень GFAP в ликворе и сыворотке крови коррелирует с неврологической инвалидизацией (EDSS) и прогрессированием заболевания; среднегодовое увеличение GFAP значительно выше у пациентов с ВПРС по сравнению с РС и коррелирует с уровнем нейрофиламентов и количеством поражений МРТ, особенно у пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом [68, 69]. Фибриллярный кислый протеин в крови в норме не определяется, то есть его сывороточная концентрация находится в пределах 0 нг/мл. При процессах нейродегенерации белки поступают во внеклеточный матрикс и в дальнейшем через ГЭБ попадают в кровь.

Заключение

Наиболее перспективными клиническими биомаркерами для определения перехода РС в ВПРС являются

T25FW и SDMT, которые оценивают как функцию нижних конечностей, так и когнитивные способности, показывают хорошую корреляцию с другими биомаркерами РС-ассоциированной нейродегенерации. Среди параклинических биомаркеров атрофия таламуса, оценка уровня нейрофиламентов в цереброспинальной жидкости, ОКТ и снижение DI score представляют собой легкодоступный биомаркер в определении прогрессирования заболевания.

В связи с тем, что некоторые из этих исследований слишком дорогие, а другие не везде проводятся, определение биомаркеров перехода рассеянного склероза вызывает значительные трудности. Но самым доступным и недорогостоящим методом определения предикторов перехода РС в ВПРС является измерение объема таламуса, что можно внедрить в любые лечебные учреждения. Он представляет наиболее чувствительный инструмент для оценки прогрессирования заболевания.

Объективное и надежное определение ВПРС и оценка риска перехода РС в ВПРС позволили бы использовать новый подход к ведению пациентов с рассеянным склерозом: дозу препаратов можно было бы адаптировать или увеличить в более сжатые сроки, чтобы задержать или даже предотвратить конверсию ВПРС, а симптоматическое лечение могло бы быть усилено.

Список литературы / References

1. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol.* (2014) 13: 700–9. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70041-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70041-9)
2. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol.* (2015) 14: 263–73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70267-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70267-4)
3. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* (2015) 28: 193–205. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000206>
4. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* (1983) 33: 1444–52. <https://doi.org/10.1212/WNL.33.11.1444>
5. Cadavid D, Tang Y, O'Neill G. Responsiveness of the expanded disability status scale (EDSS) to disease progression and therapeutic intervention in progressive forms of multiple sclerosis. *Rev Neurol.* (2010) 51: 321–9. <https://doi.org/10.33588/rn.5106.2010390>
6. Hyland M, Rudick RA. Challenges to clinical trials in multiple sclerosis: Outcome measures in the era of disease-modifying drugs. *Curr Opin Neurol.* (2011) 24: 255–61. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283460542>
7. Rudick RA, Polman CH, Cohen JA, Walton MK, Miller AE, Confavreux C, et al. Assessing disability progression with the multiple sclerosis functional composite. *Mult Scler.* (2009) 15: 984–97. <https://doi.org/10.1177/1352458509106212>
8. Amato MP, Fratiglioni L, Groppi C, Siracusa G, Amaducci L. Interrater reliability in assessing functional systems and disability on the Kurtzke scale in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* (1988) 45: 746–8. <https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520310052017>
9. Demir S. Multiple Sclerosis Functional Composite. *Noro Psikiyatr Ars.* (2018) 55 (Suppl. 1): S66–S8. <https://doi.org/10.29399/npa.23349>
10. Bin Sawad A, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R, Turkistani F. Evaluation of the expanded disability status scale and the multiple sclerosis functional composite as clinical endpoints in multiple sclerosis clinical trials: Quantitative meta-analyses. *Curr Med Res Opin.* (2016) 32: 1969–74. <https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1222516>
11. Cadavid D, Cohen JA, Freedman MS, Goldman MD, Hartung HP, Havrdova E, et al. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* (2017) 23: 94–105. <https://doi.org/10.1177/1352458516638941>
12. Kragt JJ, van der Linden FA, Nielsen JM, Uitdehaag BM, Polman CH. Clinical impact of 20% worsening on timed 25-foot walk and 9-hole peg test in multiple sclerosis. *Mult Scler.* (2006) 12: 594–8. <https://doi.org/10.1177/1352458506070768>
13. Bosma LV, Kragt JJ, Brieve L, Khaleeli Z, Montalban X, Polman CH, et al. Progression on the multiple sclerosis functional composite in multiple sclerosis: what is the optimal cut-off for the three components? *Mult Scler.* (2010) 16: 862–7. <https://doi.org/10.1177/1352458510370464>
14. Rudick RA, Cuffer G, Reingold S. The multiple sclerosis functional composite: A new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Mult Scler.* (2002) 8: 359–65. <https://doi.org/10.1191/1352458502ms8450a>
15. Orbach R, Zhao Z, Wang YC, O'Neill G, Cadavid D. Comparison of disease activity in SPMS and PPMS in the context of multicenter clinical trials. *PLoS ONE.* (2012) 7: e45409. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045409>
16. Rosti-Ohtajarvi E, Hamalainen P, Koivisto K, Hakkanen L. The reliability of the MSFC and its components. *Acta Neurol Scand.* (2008) 117: 421–7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00972>
17. Solari A, Radice D, Manneschi L, Motti L, Montanari E. The multiple sclerosis functional composite: different practice effects in the three test components. *J Neurol Sci.* (2005) 228: 71–4. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.09.033>
18. Cohen JA, Cuffer GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kooijmans MF, et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology.* (2002) 59: 679–87. <https://doi.org/10.1212/WNL.59.5.679>
19. Kaib R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler.* (2018) 24: 1665–80. <https://doi.org/10.1177/1352458518803785>
20. Messinis L, Kosmidis MH, Lyros E, Papatathanopoulos P. Assessment and rehabilitation of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry.* (2010) 22: 22–34. <https://doi.org/10.3109/09540261003589372>

21. Hojsgaard Chow H, Schreiber K, Magyari M, Ammitzboll C, Borsen L, Romme Christensen J, et al. Progressive multiple sclerosis, cognitive function, and quality of life. *Brain Behav.* (2018) 8: e00875. <https://doi.org/10.1002/brb3.875>
22. Oreja-Guevara C, Ayuso Blanco T, Brieve Ruiz L, Hernandez Perez MA, Meca-Lallana V, Ramio-Torrenta L. Cognitive dysfunctions and assessments in multiple sclerosis. *Front Neurol.* (2019) 10: 581. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00581>
23. Manca R, Stabile MR, Bevilacqua F, Cadorin C, Piccione F, Sharrack B, et al. Cognitive speed and white matter integrity in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* (2019) 30: 198–207. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.02.021>
24. Eijlers AJC, van Geest Q, Dekker I, Steenwijk MD, Meijer KA, Hulst HE, et al. Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: A 5-year follow-up study. *Brain.* (2018) 141: 2605–18. <https://doi.org/10.1093/brain/awy202>
25. Van Schependom J, D'Hooghe M B, Cleynhens K, D'Hooghe M, Haelewyck MC, De Keyser J, et al. The symbol digit modalities test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* (2014) 21: 1219–25. <https://doi.org/10.1111/ene.12463>
26. Giordano A, Colombo B, Spinelli EG, Gelibter S, Guerrieri S, Leocani L, et al. Progressive visual function impairment as the predominant symptom of the transition phase to secondary progressive multiple sclerosis: A case report. *Mult Scler Relat Disord.* (2018) 24:69–71. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.06.011>
27. Ikuta F, Zimmerman HM. Distribution of plaques in seventy autopsy cases of multiple sclerosis in the United States. *Neurology.* (1976) 26 (Pt. 2): 26–8. https://doi.org/10.1212/wnl.26.6.part_2.26
28. Galetta KM, Balcer LJ. Measures of visual pathway structure and function in MS: clinical usefulness and role for MS trials. *Mult Scler Relat Disord.* (2013) 2: 172–82. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2012.12.004>
29. Beck RW, Maguire MG, Bressler NM, Glassman AR, Lindblad AS, Ferris FL. Visual acuity as an outcome measure in clinical trials of retinal diseases. *Ophthalmology.* (2007) 114: 1804–9. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.06.047>
30. Balcer LJ, Raynowska J, Nolan R, Galetta SL, Kapoor R, Benedict R, et al. Validity of low-contrast letter acuity as a visual performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* (2017) 23: 734–47. <https://doi.org/10.1177/1352458517690822>
31. Talman LS, Bisker ER, Sackel DJ, Long DA Jr, Galetta KM, et al. Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* (2010) 67: 749–60. <https://doi.org/10.1002/ana.22005>
32. Walter SD, Ishikawa H, Galetta KM, Sakai RE, Feller DJ, Henderson SB, et al. Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis. *Ophthalmology.* (2012) 119: 1250–7. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.11.032>
33. Reich DS, Smith SA, Gordon-Lipkin EM, Ozturk A, Caffo BS, Balcer LJ, et al. Damage to the optic radiation in multiple sclerosis is associated with retinal injury and visual disability. *Arch Neurol.* (2009) 66: 998–1006. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.107>
34. Balcer LJ, Baier ML, Cohen JA, Kooijmans MF, Sandrock AW, Nano-Schiavi ML, et al. Contrast letter acuity as a visual component for the multiple sclerosis functional composite. *Neurology.* (2003) 61: 1367–73. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000094315.19931.90>
35. Baier ML, Cutter GR, Rudick RA, Miller D, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, et al. Low-contrast letter acuity testing captures visual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* (2005) 64: 992–5. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000154521.40686.63>
36. Bsteh G, Hegen H, Ladstätter F, Berek K, Amprosi M, Wurth S, et al. Change of olfactory function as a marker of inflammatory activity and disability progression in MS. *Mult Scler.* (2019) 25: 267–74. <https://doi.org/10.1177/1352458517745724>
37. Carotenuto A, Costabile T, Moccia M, Falco F, Scala MR, Russo CV, et al. Olfactory function and cognition in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* (2019) 27: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.09.024>
38. Bsteh G, Berek K, Hegen H, Teuchner B, Auer M, Wurth S, et al. Smelling multiple sclerosis: different qualities of olfactory function reflect either inflammatory activity or neurodegeneration. *Mult Scler.* (2020) 26: 57–68. DOI: 10.1177/1352458518814113.
39. Silva AM, Santos E, Moreira I, Bettencourt A, Coutinho E, Goncalves A, et al. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: Association with secondary progression. *Mult Scler.* (2012) 18: 616–21. <https://doi.org/10.1177/1352458511427156>
40. Rolef A, Magnin E, Millot JL, Berger E, Vidal C, Sileman G, et al. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: Evidence of a decrease in different aspects of olfactory function. *Eur Neurol.* (2013) 69: 166–70. <https://doi.org/10.1159/000345482>
41. Sastre-Garriga J, Pareto D, Rovira A. Brain atrophy in multiple sclerosis: clinical relevance and technical aspects. *Neuroimaging Clin N Am.* (2017) 27: 289–300. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2017.01.002>
42. De Stefano N, Battaglini M, Smith SM. Measuring brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* (2007) 17 [Suppl. 1]: 10S–5S. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2007.00130>
43. Amir H, de Sitter A, Bendfeldt K, Battaglini M, Gandini Wheeler-Kingshoff CAM, Calabrese M, et al. Urgent challenges in quantification and interpretation of brain grey matter atrophy in individual MS patients using MRI. *Neuroimage Clin.* (2018) 19: 466–75. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.04.023>
44. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage.* (2002) 17: 479–89. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1040>
45. Smith SM, De Stefano N, Jenkinson M, Matthews PM. Normalized accurate measurement of longitudinal brain change. *J Comput Assist Tomogr.* (2001) 25: 466–75. <https://doi.org/10.1097/00004728-200105000-00022>
46. Smeets D, Ribbens A, Sina DM, Cambron M, Horakova D, Jain S, et al. Reliable measurements of brain atrophy in individual patients with multiple sclerosis. *Brain Behav.* (2016) 6: e00518. <https://doi.org/10.1002/brb3.518>
47. Durand-Dubief F, Belaroussi B, Armpach JP, Dufour M, Roggerone S, Vukusic S, et al. Reliability of longitudinal brain volume loss measurements between 2 sites in patients with multiple sclerosis: Comparison of 7 quantification techniques. *AJNR Am J Neuroradiol.* (2012) 33: 1918–24. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3107>
48. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ, Altmann DR, Tur C, Cardoso MJ, et al. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* (2018) 83: 210–22. <https://doi.org/10.1002/ana.25145>
49. Petzold A, Balcer LJ, Calabrese PA, Costello F, Frohman TC, Frohman EM, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* (2017) 16: 797–812. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30278-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30278-8)
50. Chawla S, Kister I, Wuerfel J, Brisset JC, Liu S, Sinnecker T, et al. Iron and iron-related characteristics of multiple sclerosis and neuromyelitis optica lesions at 7T MRI. *AJNR Am J Neuroradiol.* (2016) 37: 1223–30. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a4729>
51. Kornek B, Storch MK, Weisert R, Wallstroem E, Steffert A, Olsson T, et al. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: A comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol.* (2000) 157: 267–76. [https://doi.org/10.1016/s0021-9440\(10\)64537-3](https://doi.org/10.1016/s0021-9440(10)64537-3)
52. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gatteringer T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* (2018) 14: 577–89. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0058-z>
53. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelín Y, Schadelin S, Giardiello A, et al. Serum neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* (2017) 81: 857–70. <https://doi.org/10.1002/ana.24954>
54. Novakova L, Zetterberg H, Sundstrom P, Axelsson M, Khademi M, Gunnarsson M, et al. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology.* (2017) 89: 2230–7. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004683>
55. Bhan A, Jacobsen C, Myhr KM, Dalen I, Lode K, Farbu E. Neurofilaments and 10-year follow-up in multiple sclerosis. *Mult Scler.* (2018) 24: 1301–7. <https://doi.org/10.1177/1352458518782005>
56. Ferrazzano G, Crisafulli SG, Baione V, Tartaglia M, Cortese A, Frontoni M, et al. Early diagnosis of secondary progressive multiple sclerosis: Focus on fluid and neurophysiological biomarkers. *J Neurol.* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09964-4>
57. Kuhle J, Kropshofer H, Haering DA, Kundu U, Meinert R, Barro C, et al. Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response. *Neurology.* (2019) 92: e1007–15. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000007032>
58. Barro C, Benkert P, Disanto G, Tsagkas C, Amann M, Naegelín Y, et al. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain.* (2018) 141: 2382–91. <https://doi.org/10.1093/brain/awy154>
59. Selezberg F, Royen L, Soelberg Sorensen P, Olurai AB, Jensen PEH. Prognostic value of cerebrospinal fluid neurofilament light chain and chitinase-3-like-1 in newly diagnosed patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* (2019) 25: 1444–51. <https://doi.org/10.1177/1352458518794308>
60. Ferraro D, Guicciardi C, De Biasi S, Pinti M, Bedin R, Camera V, et al. Plasma neurofilaments correlate with disability in progressive multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand.* (2020) 141: 16–21. <https://doi.org/10.1111/ane.13152>
61. Kalatha T, Hatzifilippou E, Amaoutoglou M, Balogiannis S, Koutsouraki E. Glial and neuroaxonal biomarkers in a multiple sclerosis (MS) cohort. *Hell J Nucl Med.* (2019) 22 (Suppl. 2): 113–21.
62. Yang Z, Wang KK. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci.* (2015) 38: 364–74. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.04.003>
63. Williams A, Piaton G, Lubetzki C. Astrocytes – friends or foes in multiple sclerosis? *Glia.* (2007) 55: 1300–12. <https://doi.org/10.1002/glia.20546>
64. Correale J, Farez MF. The role of astrocytes in multiple sclerosis progression. *Front Neurol.* (2015) 6: 180. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00180>
65. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: Biology and pathology. *Acta Neuropathol.* (2010) 119: 7–35. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0619-8>
66. Novakova L, Axelsson M, Malmstrom C, Imberg H, Elias O, Zetterberg H, et al. Searching for neurodegeneration in multiple sclerosis at clinical onset: diagnostic value of biomarkers. *PLoS ONE.* (2018) 13: e0194828. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194828>
67. Axelsson M, Malmstrom C, Nilsson S, Haghighi S, Rosengren L, Lycke J. Glial fibrillary acidic protein: A potential biomarker for progression in multiple sclerosis. *J Neurol.* (2011) 258: 882–8. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5863-2>
68. Hogel H, Rissanen E, Barro C, Mattiainen M, Nylund M, Kuhle J, et al. Serum glial fibrillary acidic protein correlates with multiple sclerosis disease severity. *Mult Scler.* (2020) 26: 210–9. <https://doi.org/10.1177/1352458518819380>
69. Абрамова А. А., Закройщикова И. В., Кротенкова И. А., Кочергин И. А., Захарова М. Н. Эктопические лимфоидные В-клеточные фолликулы при рассеянном склерозе: роль в патогенезе заболевания и прогностическая значимость. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2019; 119 (10, вып. 2): 21–27. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911910221>
- Абрамова А. А., Закройщикова И. В., Кротенкова И. А., Кочергин И. А., Захарова М. Н. Ectopic lymphoid B-cell follicles in multiple sclerosis: Role in the pathogenesis of the disease and prognostic significance. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S. S. Korsakov.* 2019; 119 (10, No. 2): 21–27. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911910221>

Статья поступила / Received 06.03.23

Получена после рецензирования / Revised 15.05.23

Принята к публикации / Accepted 20.05.23

Сведения об авторах

Урбан Мария Анатольевна, аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики. ORCID: 0000-0001-8317-7060

Комиссарова Наталья Валерьевна, к.м.н., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики. ORCID: 0000-0002-7104-2377

Хазиева Илюса Ильсуровна, студентка V курса лечебного факультета. ORCID: 0000-0001-5733-8924

Шамсутдинова Ильнара Исасуровна, студентка V курса лечебного факультета. ORCID: 0000-0003-1972-4888

ФГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск

Автор для переписки: Хазиева Илюса Ильсуровна. E-mail: ilusax_2000@mail.ru

Для цитирования: Урбан М. А., Комиссарова Н. В., Хазиева И. И., Шамсутдинова И. И. Предицикторы перехода ремиттирующего рассеянного склероза во вторично-прогрессирующий. *Медицинский алфавит.* 2023; (14): 40–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-40-44>.

About authors

Urban Maria A., postgraduate student of Dept of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics. ORCID: 0000-0001-8317-7060

Komissarova Natalia V., PhD Med, head of Dept of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics. ORCID: 0000-0002-7104-2377

Khazieva Ilyusa I., 4th year student of Faculty of Medicine. ORCID: 0000-0001-5733-8924

Shamsutdinova Ilnara I., 4th year student of Faculty of Medicine. ORCID: 0000-0003-1972-4888

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Corresponding author: Khazieva Ilyusa I. E-mail: ilusax_2000@mail.ru

For citation: Urban M. A., Komissarova N. V., Khazieva I. I., Shamsutdinova I. I. Predictors of transition from relapsing-remitting multiple sclerosis to secondary progressive. *Medical alphabet.* 2023; (14): 40–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-40-44>.

