

5. Cheremushnikova II, Vitun EV, Petrosienko ES, Notova SV. The capacities of Luscher test (eight-color) in diagnostics of character and behavior features of students with different physical state. *Vestnik of Orenburg State University* 2010; 12–1 (118): 108–10. Russian (Черёмушникова И.И., Витун Е.В., Петросиенко Е.С., Нотова С.В. Возможности теста Люшера (8-цветовой вариант) в диагностике характерологических и поведенческих особенностей студентов с различным уровнем физической подготовки. *Вестник ОГУ* 2010; 12–1 (118): 108–10).

6. Sobchik LN. Color test is a modification of eight-color Luscher test: Practical guidelines. SPb., 2006; 128 p. Russian (Собчик Л.Н. Метод цветových выборов — модификация восьмицветового теста Люшера: практ. рук-во. СПб., 2006; 128 с.)

7. Pelmenev VK, Gorelov AA, Rumba OG. A study of psycho-emotional state of female students from different health

groups using the Luscher color test. *Vestnik of Baltic Federal University n. a. I. Kant: Philosophy, Pedagogics, Psychology* 2009; 11: 80–7. Russian (Пельменёв В.К., Горелов А.А., Румба О.Г. Исследование психоэмоционального состояния студентов различных групп здоровья с помощью цветового теста Люшера. *Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта*. Сер.: Филология, педагогика, психология 2009; 11: 80–7).

8. Melnikov VI, Leontiev VG. Using of modified Luscher test for diagnosis of psychic conditions of a personality. *Psychopedagogics in Law Institutes* 2001; 2:112–4. Russian (Мельников В.И., Леонтьев В.Г. Применение модифицированного теста Люшера для диагностики психических состояний личности. *Психопедагогика в правоохранительных органах* 2001; 2: 112–4).

УДК 616.832–004.21:616–036.1

Обзор

### ПРЕДИКТОРЫ АКТИВНОСТИ И ПРОГРЕССИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (ОБЗОР)

**А. В. Захаров** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, кандидат медицинских наук; **Е. В. Хивинцева** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, кандидат медицинских наук; **И. Е. Повереннова** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии, профессор, доктор медицинских наук; **О. М. Баранова** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии.

### PREDICTORS OF ACTIVITY AND PROGRESSION OF MULTIPLE SCLEROSIS (REVIEW)

**A. V. Zakharov** — Samara State Medical University, Assistant Professor of Department of Neurology and Neurosurgery, PhD; **E. V. Khivintseva** — Samara State Medical University, Assistant Professor of Department of Neurology and Neurosurgery, PhD; **I. E. Poverennova** — Samara State Medical University, Head of Department of Neurology and Neurosurgery, Professor, DSc; **O. M. Baranova** — Samara State Medical University, Postgraduate Student of Department of Neurology and Neurosurgery.

Дата поступления — 15.01.2021 г.

Дата принятия в печать — 25.02.2021 г.

**Захаров А. В., Хивинцева Е. В., Повереннова И. Е., Баранова О. М.** Предикторы активности и прогрессии рассеянного склероза (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2021; 17 (1): 108–113.

Современная терапия рассеянного склероза (РС) основывается на большом выборе препаратов, изменяющих его течение (ПИТРС), назначение которых производится с учетом среднесрочной и долгосрочной перспективы их эффективности. Существует проблема поиска предикторов эффективности терапии. Остается не полностью изученным вопрос определения факторов риска возникновения достоверного РС после первой атаки демиелинизации. Проведен анализ исследований, опубликованных за период 2006–2020 гг., доступных к изучению по данным основных научных баз (46 литературных источников). Магнитно-резонансная томография (МРТ) продемонстрировала хорошие результаты в отношении прогноза эффективности терапии ПИТРС интерферонового ряда и в качестве надежного критерия вероятности трансформации в достоверный рассеянный склероз после первой атаки демиелинизации. Мультимодальные вызванные потенциалы (ВП) позволяют оценить процессы дегенерации с большей чувствительностью, чем МРТ. На данный момент только МРТ является наиболее надежным способом оценки прогрессии заболевания и рисков его феноконверсии. Мультимодальные ВП и иммунологические маркеры более чувствительны к оценке дегенерации. Комплексное использование результатов данных методов дает возможность получить предикторы с большей чувствительностью и специфичностью для прогноза течения РС.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, магнитно-резонансная томография, вызванные потенциалы, иммунология.

**Zakharov AV, Khivintseva EV, Poverennova IE, Baranova OM.** Predictors of activity and progression of multiple sclerosis (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2021; 17 (1): 108–113.

Modern therapy for multiple sclerosis (MS) is based on a large selection of disease-modifying treatment (DMT). The appointment of DMT is made taking into account the medium- and long-term prospects of their effectiveness. There is a problem of finding predictors of the effectiveness of therapy. The question of determining the risk factors for the onset of reliable MS after the first attack of demyelination remains not fully understood. The analysis of studies published for the period 2006–2020, available for study according to the main scientific bases, is carried out (46 literary sources). Magnetic resonance imaging (MRI) has shown good results in predicting the effectiveness of interferon DMT therapy. MRI as a reliable criterion for the likelihood of transformation into significant sclerosis after the first attack of demyelination. Multimodal evoked potentials (EP) allow assessing degeneration processes with greater sensitivity than MRI. At the moment, only MRI is the most reliable way to assess the progression of the disease and the risks of its phenoconversion. Multimodal evoked potentials and immunological markers allow more sensitive assessment of degeneration. The integrated use of the results of these methods will make it possible to obtain predictors with greater sensitivity and specificity for predicting the course of MS.

**Key words:** multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, evoked potentials, immunology.

**Введение.** Современные возможности терапии рассеянного склероза (РС) в настоящий момент основаны на использовании самых различных классов препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), относящихся к первой и второй линии, что позволяет оказывать эффективное терапевтическое воздействие при различных типах течения РС. Врач, принимая решение по назначению того или иного препарата, опирается на клиническую картину заболевания, степень инвалидизации пациента, тип течения заболевания, если он известен к моменту назначения препарата. При этом достаточно сложно предсказать эффективность назначения терапии в среднесрочной и долгосрочной перспективе. Существует проблема выбора и целесообразности назначения ПИТРС после первой атаки демиелинизации. Магнитно-резонансная томография (МРТ) дает достаточно важную информацию о структурных изменениях в центральной нервной системе, об активности процесса, что позволяет использовать ее в качестве объективного инструментального метода оценки эффективности проводимой терапии. МРТ используется в качестве метода оценки активности и прогрессирования заболевания при отсутствии динамики в клинической картине.

Значимость и востребованность нейрофизиологических методов, а именно мультимодальных вызванных потенциалов (ВП), представляются переоцененными в диагностике процесса демиелинизации по причине их низкой чувствительности по сравнению с МРТ. Однако мультимодальные ВП показали свою эффективность в качестве объективного метода оценки процесса нейродегенерации, играющей большую роль в формировании неврологической симптоматики при РС, особенно при прогрессирующих формах течения заболевания. Определенный импульс получил поиск иммунологических маркеров прогрессии заболевания и предикторов эффективности терапии ПИТРС в различной временной перспективе.

В задачи обзора входило изучение обнаруженных на текущий момент предикторов, обладающих высокой чувствительностью в отношении активности и прогрессии РС, а также освещение возможностей по изучению перспектив их поиска в дальнейшем.

Проведен анализ доступных для изучения статей, опубликованных с 2006 по 2020 г. в основных научных базах: MEDLINE (Ovid), Amed, EMBASE, CINAHL и PsycInfo. Большинство данных, включенных в обзор, являются результатом мультицентровых международных исследований по оценке эффективности и безопасности ПИТРС. Разнообразие клинических групп, применяющих терапию ПИТРС, не позволяет провести метаанализ. По этой же причине нет данных о влиянии на течение, риски феноконверсии либо среднесрочной или долгосрочной перспективы ПИТРС.

**Нейровизуализационные методы в качестве предикторов активности и прогрессии РС.** Судя по большому объему накопленных данных, МРТ продемонстрировала высокую чувствительность в качестве объективного метода диагностики РС после первой атаки демиелинизации, т.е. при клинически изолированном синдроме (КИС). Это сыграло роль для официального включения МРТ в диагности-

ческие критерии РС. Проведенное исследование MAGNIMS продемонстрировало, что количество гипертензивных Т2-очагов является надежным предиктором перехода КИС в клинически достоверный РС (КДРС), а также обнаружило корреляцию с выраженностью инвалидизации у пациентов в дальнейшем. Количество Т2-очагов является важным критерием постановки диагноза РС после первой атаки заболевания или КИС [1]. Согласно критериям MAGNIMS 2016 г., наличие трех перивентрикулярных очагов является фактором риска трансформации КИС в клинически достоверный рассеянный склероз (КДРС) [2]. В качестве дополнительных изменений на МРТ, характерных для высокого риска трансформации в КДРС, выступают наличие очага демиелинизации в спинном мозге [3], а также поражение серого вещества [4]. Наличие неактивных Т1-очагов не коррелирует с высоким риском второй клинической атаки при КИС [5].

Наличие атрофии серого вещества, особенно коры головного мозга, и расширение желудочковой системы продемонстрировали высокую степень корреляции с выраженностью инвалидизации и ее прогрессированием в течение последующих четырех лет после первой атаки демиелинизации. После трансформации КИС в КДРС значительно ускорились следующие изменения: появление новых или увеличение существующих Т2-очагов, снижение объема серого и белого вещества, увеличение объема боковых желудочков мозга [6].

МРТ демонстрирует значительную вовлеченность в патологический процесс серого вещества, что тесно коррелирует с выраженностью неврологического дефицита, а также прогрессированием его в последующем. Обнаруживаемое с помощью МРТ очаговое повреждение серого вещества позволяет сделать заключение, что при РС часть симптомов обусловлена именно поражением серого вещества. Например, атрофия гиппокампа формирует дефицит памяти [7], снижение концентрации гамма-аминомасляной кислоты в сенсомоторной области коррелирует с двигательными нарушениями [8], поражение серого вещества и очаги в спинном мозге коррелируют с выраженностью инвалидизации [9].

В отдельных многоцелевых исследованиях продемонстрировано, что выраженность инвалидизации больше связана с атрофией спинного мозга и наличием Т2-очагов в головном мозге, и меньше с атрофией серого вещества головного мозга [10]. В настоящий момент для оценки субпиальной демиелинизации (кортикальной демиелинизации) используется коэффициент передачи намагниченности, демонстрируя вовлеченность данных структур в патологический процесс [11]. МРТ-методика с определением коэффициента переноса намагниченности, а также количество очагов Т1 и Т2 позволяют использовать их в качестве предиктора прогрессивности течения и увеличения выраженности неврологического дефицита в последующем. Несколько многопараметрических исследований последовательно подтвердили идею совместного вклада повреждениям и белого, и серого вещества в определении клинической картины заболевания, в том числе когнитивных нарушений. В качестве одного из факторов, являющихся причиной когнитивных нарушений, выделяют нарушение таламокортикальных связей [12] или множественность поражения белого вещества [13].

У пациентов с КИС МРТ не смогла выявить значимого предиктора, коррелирующего с ответом на ле-

Ответственный автор — Захаров Александр Владимирович  
Тел.: +7 (917) 1620301  
E-mail: zakharov1977@mail.ru

чение [14]. Значительно повышается прогностическая значимость МРТ-предикторов при совместном использовании с клиническими данными. При рецидивирующем и рецидивно-ремитирующем РС (РРРС) более высокие эффекты лечения связаны с более высокой активностью накапливающих контраст Т2-очагов, молодым возрастом и низким уровнем инвалидизации пациентов. Данный вывод сделан на основе проведенного метаанализа шести исследований, где в качестве ПИТРС выступали natalizумаб и диметилфумарат, терифлуномид и фингалимод [15].

Исследование MAGNIMS, включавшее пациентов с РРРС, получавших лечение интерфероном-бета, и длительностью наблюдения в течение двух лет, продемонстрировало, что риск прогрессирования инвалидизации более высок у пациентов с одним рецидивом и с наличием не менее трех Т2-очагов. Прогрессирование инвалидизации за 3 года возрастало на 17% у пациентов без рецидивов и появлением менее трех новых Т2-очагов, и на 48% для пациентов с рецидивом и появлением более трех Т2-очагов. Метаанализ, направленный на поиск предикторов эффективности терапии, не позволил обнаружить значимых МРТ-маркеров, пригодных для прогноза эффективности терапии ПИТРС [16].

**Использование нейрофизиологических методов в оценке течения РС.** Область применения мультимодальных ВП, к которым в клинической практике относятся зрительные, слуховые, соматосенсорные и моторные вызванные ответы, обычно ограничивается обнаружением изменений в структурах, труднодоступных для МРТ-оценки. Кроме того, вызванные потенциалы широко используются для обнаружения скрытых поражений при РС. Хотя прогностическая ценность ВП у пациентов с РС продемонстрирована в нескольких исследованиях, МРТ в значительной степени заменила их использование. К ним в первую очередь относятся зрительный нерв и спинной мозг. Многочисленные исследования показали высокую корреляцию мультимодальных ВП с выраженностью инвалидизации при РРРС, что позволяет использовать их для среднесрочной и долгосрочной оценки прогрессирования инвалидизации [17]. Однако рутинное использование мультимодальных ВП имеет определенные трудности по причине их выраженной изменчивости при количественной оценке получаемых данных, т.е. оценки абсолютных значений латентностей и амплитуд основных пиков. Альтернативой количественному анализу являются полуколичественные и качественные методики оценки, что позволяет нивелировать индивидуальные особенности мультимодальных вызванных потенциалов и таким образом значительно увеличить их специфичность. Считается, что чем длиннее оцениваемый тракт при проведении ВП, тем более чувствительной является методика в выявлении демиелинизации. Таким образом, наиболее чувствительными являются зрительные и соматосенсорные вызванные потенциалы. Хорошей воспроизводимостью обладают зрительные ВП, что доказано в нескольких центральных и многоцентровых исследованиях [18].

Продемонстрировано, что использование зрительных ВП позволяет получить прогностическую информацию не только на ранних стадиях РС для среднесрочного и долгосрочного прогноза инвалидизации, но и для определения прогнозов при прогрессирующих формах течения заболевания [19]. ВП хорошо коррелируют со степенью инвалидизации,

даже если используются в качестве изолированной методики обследования. ВП продемонстрировали свою информативность в качестве предиктора восстановления двигательной функции у пациентов после выраженного обострения РС [20]. Следует отметить когнитивные вызванные потенциалы, которые являются одним из объективных инструментальных методов оценки когнитивных функций, а также синдрома утомляемости у пациентов с РС [21].

Вызванные потенциалы хорошо коррелируют со степенью клинического вовлечения оцениваемой функциональной системы [22]. При исследовании пациентов с прогрессирующими типами течения РС ВП коррелируют и предсказывают прогрессирование инвалидности, оцениваемой с помощью расширенной шкалы оценки степени инвалидизации (англ. Expanded Disability Status Scale, EDSS). Основываясь на опубликованных исследованиях с использованием этой методологии, можно сделать несколько выводов: существует сильная взаимосвязь между исходными отклонениями от нормы по данным ВП и степенью инвалидизации в будущем, измеряемой с помощью EDSS; прогностическая сила ВП более высока на ранних этапах рецидивно-ремитирующего РС и у пациентов с первично-прогредиентным типом течения РС по сравнению с КИС; определяется хорошая корреляция между каждой модальностью ВП и клиническими изменениями в соответствующей функциональной системе (согласно шкале EDSS), за исключением слуховых вызванных потенциалов и стволовых нарушений [23]. Однако поражение ствола мозга является основным независимым предиктором будущей инвалидности у людей КИС, и слуховые ВП в данной ситуации являются основным методом оценки [24]. Высокая чувствительность обнаружена у альтернативных ВП, позволяющих оценивать функцию ствола головного мозга, используя альтернативные методы стимуляции, например вестибулярный вызванный миогенный потенциал (англ. Vestibular Evoked Myogenic Potentials, VEMP). Из-за высокой чувствительности VEMP особенно подходит для использования в качестве средства мониторинга прогрессирования заболевания [25]. Соматосенсорные вызванные потенциалы демонстрируют корреляцию с подтвержденными по МРТ поражениями среднего мозга у пациентов с КИС [26]. При этом следует отметить, что реализованных прогностических моделей на основании комплексного использования ВП в изученной литературе не встречается, большинство исследований подробно освещают роль только одной модальности ВП в оценке течения и прогрессирования РС.

**Иммунологические предикторы активности и прогрессии РС.** На современном этапе большое внимание уделяется поиску иммунологических маркеров течения РС, рисков феноконверсии в КДРС после первой атаки демиелинизации и ответа на терапию ПИТРС. Акцент делается на легких (англ. Neurofilament Light chain, NfL) и тяжелых цепях (англ. Neurofilament Heavy chain, NfH) нейрофиламентов [27], хитиназа-3-подобном белке (англ. chitinase-3-like protein 1, CHI3L1), ферменте хитотриозидазе-1 (англ. chitotriosidase-1, CHIT1). К числу перспективных биомаркеров относят нейтрализующие антитела к ПИТРС, а именно: остеопонтин [28], лиганды к хемокинам [29].

Уровни нейрофиламентов в спинномозговой жидкости отражают степень повреждения аксонов, основанную на их высвобождении во внеклеточное про-

странство во время повреждения. Считается, что NfL отражают раннее острое воспалительное поражение аксонов, сильно коррелируя со степенью активности процесса демиелинизации и хуже с прогрессированием инвалидизации. Напротив, уровни NfH лучше коррелируют с прогрессированием заболевания и считаются отражением активности нейродегенеративного повреждения аксонов [30]. Демонстрируется высокая значимость уровней нейрофиламентов при первых атаках демиелинизации для определения последующего риска феноконверсии в КДРС и установления типа течения заболевания.

У пациентов с радиологическим изолированным синдромом (РИС) и КИС обнаружено сходство по уровню NfL. У пациентов с РИС уровень NfL в ликворе был связан с повышенным риском перехода в КИС (отношение риска (англ.) Hazardratio, HR=1,02 при увеличении на каждые 50 нг/л) и клинически достоверный РС (HR=1,03 при увеличении на каждые 50 нг/л). Уровень NfL в ликворе более 619 нг/л ассоциировался с ускорением феноконверсии в КИС ( $p=0,079$ ) [31]. Подтверждением возникновения нейроаксонального повреждения является увеличение в сыворотке NfL в период между доклинической и клинической фазами заболевания и связано с 12-кратным увеличением риска развития РС [32]. У пациентов с КИС высокий уровень NfL в спинномозговой жидкости был независимым прогностическим маркером более раннего перехода КИС к КДРС. Результаты исследований показывают, что повышенный NfL после первой атаки демиелинизации (превышающая значения 1150–1770 нг/л) может прогнозировать скорую феноконверсию в КДРС [33]. Повышенное количество NfL в спинномозговой жидкости коррелирует не только с воспалительными исходами (активными очагами по данным МРТ), переходом от КИС к РППС, но и предсказывает долгосрочные исходы в инвалидность [34].

В исследовании пациентов с КДРС высокий показатель в ликворе NfL коррелировал с более быстрым прогрессированием балла EDSS в течение следующих десяти лет, со средним увеличением EDSS за 5 лет на 0,5 балла на каждые 1000 нг/л NfL от их исходного уровня [35]. Продемонстрировано также, что уровень NfL в ликворе является независимым фактором риска феноконверсии во вторично прогрессирующий тип течения РС (ВППС): пациенты с РППС с изначально высоким уровнем NfL в ликворе ( $>386$  нг/л) имели значительно более высокий риск трансформации во вторично-прогрессирующий РС (ВППС) и более высокий балл по EDSS через 14 лет от начала заболевания [34].

Недавнее исследование показало, что исходные уровни сывороточного NfL не могут служить для прогноза вероятности активного течения заболевания (согласно критериям NEDA — англ. No Evidence of Disease Activity) в среднесрочной перспективе последующих четырех лет, однако его более низкие показатели ассоциируются с более высокой вероятностью достижения критериев NEDA в долгосрочной перспективе. При базовых значениях 14,2 нг/л сывороточного NfL чувствительность для определения рисков возникновения активности РС составила 76% в течение 1 года, 74% в течение 2 лет и 72% в течение 4 лет со специфичностью 50, 50 и 57% соответственно [36].

Пациенты с РППС с исходно высоким уровнем NfH в спинномозговой жидкости демонстрировали более выраженное прогрессирование по EDSS с те-

чением времени по сравнению с пациентами с нормальным уровнем NfH [37]. Степень атрофии мозга по данным МРТ продемонстрировала значительную связь с повышением уровня NfH [38].

Ретроспективный анализ подгруппы пациентов в исследовании 3-й фазы финголимода (FREEDOMS) показал снижение уровня NfL в спинномозговой жидкости после 12 месяцев лечения [39], что демонстрирует перспективы использования NfL в качестве количественного биомаркера аксонального повреждения при РС.

Среди хитиназ наиболее изучен белок CN3L1. Предполагается, что CN3L1 играет роль в хроническом воспалении и ремоделировании тканей [40]. Подтверждение роли CN3L1 как прогностического маркера в наступлении КДРС основывается на исследованиях, демонстрирующих повышение концентрации CN3L1 (более 100–189 нг/мл) в ликворе у пациентов с КИС с феноконверсией в КДРС [41]. Повышенный уровень CN3L1 коррелировал с быстрой конверсией КИС в КДРС, быстрым прогрессированием инвалидизации и более высокой вероятностью когнитивных нарушений в последующем [41]. Еще одним важным результатом недавних исследований является то, что ПИТРС, такие как натализумаб и финголимод, снижают уровни CN3L1 [42].

Неоднозначными являются результаты исследований, демонстрирующих различия в уровнях CN3L1 между пациентами с РППС и ВППС или между пациентами во время рецидива и во время ремиссии РС [43]. Обнаружена корреляция между повышенным уровнем CN3L1 в спинномозговой жидкости и количеством очагов, накапливающих гадолиний в T1- и T2-режимах, атрофией головного мозга, отражая связь CN3L1 с воспалением, а не с нейродегенерацией [43].

Прогностическая значимость CN1T1 на данный момент активно изучается. Повышение уровня CN1T1 коррелирует с клиническими переменными, такими как EDSS [44]. В некоторых исследованиях выявлены существенные различия, позволяющие проводить дифференцировку между прогрессирующими и рецидивирующе-ремитирующими формами, а также между пациентами с РС и контрольной группой, предполагая, что сывороточный CN1T1 можно использовать в качестве маркера [45]. Отмечено, что пациенты, не ответившие на лечение интерферонами-бета, имели более низкие уровни CN1T1 в сыворотке крови до начала лечения, хотя значимых различий между группами после лечения не было [46]. В целом в настоящее время противоречивые результаты исследований затрудняют использование CN1T1 в качестве биомаркера РС.

**Заключение.** Сегодня в арсенале врача при решении диагностических и терапевтических вопросов имеется достаточно большой спектр инструментальных и лабораторных методик, помогающих в принятии решений. МРТ и ВП традиционно более изучены по причине рутинности их использования у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями и большой длительностью клинического применения. МРТ выступает на первый план по причине надежности. Однако ВП имеют преимущество в оценке выраженности процесса дегенерации и демиелинизации на ранних стадиях демиелинизации, а также в качестве объективного метода регресса симптоматики после обострения при РППС. Использование новых видов стимулов для получения новых ВП направлено на увеличение чувствительности при выявлении

демиелинизации и дегенерации на различных стадиях заболевания при разных типах течения РС.

Использование биомаркеров на ранней стадии заболевания может значительно повлиять на выбор терапии, выявляя пациентов с высоким риском развития прогрессирующей инвалидизации. Потенциал нейтрофиламентов можно использовать в клинических исследованиях в качестве маркеров при прогрессирующем РС. Использование биомаркеров относится к новым перспективным направлениям, так как отражает процессы нейродегенерации и воспаления, ведущие к прогрессии заболевания, однако данные методы не имеют широкого применения в рутинной медицинской практике. В настоящее время не сформированы базы данных нормативных значений биомаркеров для получения референсных значений, являющихся необходимым условием для использования их в качестве стандартного биомаркера в клинической практике. Продолжается активный поиск новых биомаркеров, имеющих высокую чувствительность и специфичность в отношении рисков феноконверсии и эффективности того или иного ПИТРС.

Можно сделать заключение о выявлении достаточного количества инструментальных и лабораторных предикторов, которые могут быть использованы в качестве критерия в оценке рисков феноконверсии демиелинизации, прогрессирования инвалидизации. Продолжается поиск факторов, отвечающих за прогнозирование эффективности ПИТРС. Очевидно, что для столь сложного, многокомпонентного патологического процесса, к которому относится РС, характерна множественная зависимость от выявляемых предикторов. Следовательно, их комплексный анализ по мере накопления данных в будущем позволит решить существующую на данный момент задачу персонализированного подхода к назначению ПИТРС.

**Конфликт интересов.** Результаты получены в рамках реализации программы деятельности Лидирующего исследовательского центра, реализующего дорожную карту по «сквозной» цифровой технологии «Технологии виртуальной и дополненной реальности» при финансовой поддержке Минкомсвязи России и АО «РВК» (договор о предоставлении гранта № 003/20 от 17.03.2020 г.; идентификатор соглашения о предоставлении субсидии: 000000007119P190002).

### References (Литература)

- Kuhle J, Disanto G, Dobson R, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: a large multicentre study. *Mult Scler* 2015; 8: 1013–24.
- Ruet A, Arrambide G, Brochet B, et al. Early predictors of multiple sclerosis after a typical clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2014; 20: 1721–6.
- Sombekke MH, Wattjes MP, Balk LJ, et al. Spinal cord lesions in patients with clinically isolated syndrome: a powerful tool in diagnosis and prognosis. *Neurology* 2013; 80: 69–75.
- Filippi M, Rocca MA, Calabrese M, et al. Intracortical lesions: relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75: 1988–94.
- Mitjana R, Tintore M, Rocca MA, et al. Diagnostic value of brain chronic black holes on T1-weighted MR images in clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2014; 20: 1471–7.
- Uher T, Horakova D, Bergsland N, et al. MRI correlates of disability progression in patients with CIS over 48 months. *Neuroimage Clin* 2014; 6: 312–9.
- Longoni G, Rocca MA, Pagani E, et al. Deficits in memory and visuospatial learning correlate with regional hippocampal atrophy in MS. *Brain Struct Funct* 2015; 220: 435–44.
- Cawley N, Solanky BS, Muhlert N, et al. Reduced gamma-aminobutyric acid concentration is associated with physical disability in progressive multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138: 2584–95.
- Kearney H, Schneider T, Yiannakas MC, et al. Spinal cord grey matter abnormalities are associated with secondary progression and physical disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 608–14.
- Kearney H, Rocca MA, Valsasina P, et al. Magnetic resonance imaging correlates of physical disability in relapse onset multiple sclerosis of long disease duration. *Mult Scler* 2014; 20: 72–80.
- Samson RS, Cardoso MJ, Muhlert N, et al. Investigation of outer cortical magnetisation transfer ratio abnormalities in multiple sclerosis clinical subgroups. *Mult Scler* 2014; 20: 1322–30.
- Bisecco A, Rocca MA, Pagani E, et al. Connectivity-based parcellation of the thalamus in multiple sclerosis and its implications for cognitive impairment: a multicenter study. *Hum Brain Mapp* 2015; 36: 2809–25.
- Daams M, Steenwijk MD, Schoonheim MM, et al. Multi-parametric structural magnetic resonance imaging in relation to cognitive dysfunction in long-standing multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2016; 22 (5): 608–19.
- Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503–11.
- Signori A, Schiavetti I, Gallo F, Sormani MP. Subgroups of multiple sclerosis patients with larger treatment benefits: a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Neurol* 2015; 22: 960–6.
- Dobson R, Rudick RA, Turner B, et al. Assessing treatment response to interferon-β: Is there a role for MRI? *Neurology* 2014; 82: 248–54.
- Kallmann BA, Fackelmann S, Toyka KV, et al. Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 58–65.
- Narayanan D, Cheng H, Tang RA, Frishman LJ. Reproducibility of multifocal visual evoked potential and traditional visual evoked potential in normal and multiple sclerosis eyes. *Doc Ophthalmol* 2015; 130: 31–41.
- Schlaeger R, D'Souza M, Schindler C, et al. Electrophysiological markers and predictors of the disease course in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20: 51–6.
- Mori F, Kusayanagi H, Nicoletti CG, et al. Cortical plasticity predicts recovery from relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20: 451–7.
- Nagels G, D'hooghe MB, Vleugels L, et al. P300 and treatment effect of modafinil on fatigue in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 33–40.
- Hardmeier M, Leocani L, Fuhr P. A new role for evoked potentials in MS? Repurposing evoked potentials as biomarkers for clinical trials in MS. *Mult Scler* 2017; 23: 1309–19.
- Pelayo R, Montalban X, Minoves T, et al. Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndromes? *Mult Scler* 2010; 16: 55–61.
- Tintore M, Rovira A, Arrambide G, et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010; 75: 1933–8.
- Di Stadio A, Dipietro L, Ralli M, et al. The role of vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis-related vertigo: A systematic review of the literature. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 28: 159–64.
- Krbot Skoric M, Adamec I, Crnosija L, et al. Tongue somatosensory evoked potentials reflect midbrain involvement in patients with clinically isolated syndrome. *Croat Med J* 2016; 57: 558–65.
- Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. Current state-of-art of the application of serum neurofilaments in multiple sclerosis diagnosis and monitoring. *Expt Rev Neurother* 2020; 20: 747–69.
- Bornsen L, Khademi M, Olsson T, et al. Osteopontin concentrations are increased in cerebrospinal fluid during attacks of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17 (1): 32–42.
- Sellebjerg F, Bornsen L, Khademi M, et al. Increased cerebrospinal fluid concentrations of the chemokine CXCL13 in active MS. *Neurology* 2009; 73 (23): 2003–10.
- Teunissen CE, Khalil M. Neurofilaments as biomarkers in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18 (5): 552–6.
- Matute-Blanch C, Villar LM, Alvarez-Cermeno JC, et al. Neurofilament light chain and oligoclonal bands are prognostic

biomarkers in radiologically isolated syndrome. *Brain* 2018; 141 (4): 1085–93.

32. De Stefano N, Giorgio A, Tintore M, et al. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Mult Scler* 2018; 24 (2): 214–21.

33. Rocca MA, Battaglini M, Benedict RH, et al. Brain MRI atrophy quantification in MS: From methods to clinical application. *Neurology* 2017; 88 (4): 403–13.

34. Salzer J, Svenningsson A, Sundstrom P. Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16 (3): 287–92.

35. Bhan A, Jacobsen C, Myhr KM, et al. Neurofilaments and 10-year follow-up in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24 (10): 1301–7.

36. Hakansson I, Tisell A, Cassel P, et al. Neurofilament levels, disease activity and brain volume during follow-up in multiple sclerosis. *J Neuroinflamm* 2018; 15 (1): 209.

37. Petzold A. The prognostic value of CSF neurofilaments in multiple sclerosis at 15-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86 (12): 1388–90.

38. Petzold A, Steenwijk MD, Eikelenboom JM, et al. Elevated CSF neurofilament proteins predict brain atrophy: a 15-year follow-up study. *Mult Scler* 2016; 22 (9): 1154–62.

39. Kuhle J, Disanto G, Lorscheider J, et al. Fingolimod and CSF neurofilament light chain levels in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 84 (16): 1639–43.

40. Lee CG, Da Silva CA, Dela Cruz CS, et al. Role of chitin and chitinase/chitinase-like proteins in inflammation, tissue remodeling, and injury. *Annu Rev Physiol* 2011; 73: 479–501.

41. Borrás E, Canto E, Choi M, et al. Protein-based classifier to predict conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis. *Mol Cell Proteomics* 2016; 15 (1): 318–28.

42. Novakova L, Axelsson M, Khademi M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of inflammation and degeneration as measures of fingolimod efficacy in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; 23 (1): 62–71.

43. Burman J, Raininko R, Blennow K, et al. YKL-40 is a CSF biomarker of intrathecal inflammation in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2016; 292: 52–7.

44. Mollgaard M, Degn M, Sellebjerg F, et al. Cerebrospinal fluid chitinase-3-like 2 and chitotriosidase are potential prognostic biomarkers in early multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2016; 23 (5): 898–905.

45. Sotgiu S, Barone R, Arru G, et al. Intrathecal chitotriosidase and the outcome of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12 (5): 551–7.

46. Comabella M, Dominguez C, Rio J, et al. Plasma chitotriosidase activity in multiple sclerosis. *Clin Immunol* 2009; 131 (2): 216–22.

УДК 616.831-005-036.11 (470.44–21) Саратов (049.5)

Оригинальная статья

## ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ САРАТОВА ОБ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (ПО ДАННЫМ ОНЛАЙН-АНКЕТИРОВАНИЯ)

**О. А. Кирносова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студентка; **Г. Д. Бондарь** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студент; **Д. Ю. Филиппов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студент; **Е. В. Лукина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры неврологии им. К. Н. Третьякова, доцент, кандидат медицинских наук; **А. М. Колоколова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры неврологии им. К. Н. Третьякова, доцент, кандидат медицинских наук; **И. В. Ситкали** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры неврологии им. К. Н. Третьякова; **О. В. Колоколов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой неврологии им. К. Н. Третьякова, доцент, доктор медицинских наук.

### AWARENESS OF SARATOV RESIDENTS ABOUT ACUTE CEREBROVASCULAR DISORDERS: THE ONLINE SURVEY

**O. A. Kirnosova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Student; **G. D. Bondar** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Student; **D. Yu. Filippov** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Student; **E. V. Lukina** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor of Department of Neurology n. a. K. N. Tretiakoff, Associate Professor, PhD; **A. M. Kolokolova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor of Department of Neurology n. a. K. N. Tretiakoff, Associate Professor, PhD; **I. V. Sitkali** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant of Department of Neurology n. a. K. N. Tretiakoff; **O. V. Kolokolov** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Neurology n. a. K. N. Tretiakoff, Associate Professor, DSc.

Дата поступления — 15.01.2021 г.

Дата принятия в печать — 25.02.2021 г.

**Кирносова О. А., Бондарь Г. Д., Филиппов Д. Ю., Лукина Е. В., Колоколова А. М., Ситкали И. В., Колоколов О. В.** Осведомленность населения Саратова об острых нарушениях мозгового кровообращения (по данным онлайн-анкетирования). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2021; 17 (1): 113–121.

**Цель:** проанализировать уровень осведомленности населения Саратова об острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК) по результатам онлайн-анкетирования. **Материал и методы.** Проведено онлайн-анкетирование жителей Саратова с использованием платформы Google Forms. В опросе приняли участие 809 респондентов. **Результаты.** Большинство опрошенных считают факторами риска развития ОНМК артериальную гипертензию (94,2%), атеросклероз (86,2%), ожирение (85,7%), курение (84,1%), злоупотребление алкоголем (88,4%), высокий уровень холестерина в крови (85,5%), эмоциональные стрессы (88,4%), но недостаточно информированы о роли в развитии ОНМК сахарного диабета (75,6%), нарушений сердечного ритма (76,1%), депрессии (49,7%) и приема оральных контрацептивов (22,2%), недооценивают транзиторную ишемическую атаку как предиктор повторных ОНМК (55,0%). Значительная часть населения затрудняется с ответами на вопросы, касающиеся оказания помощи пациентам с ОНМК. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о недостаточном уровне информированности населения Саратова об ОНМК, что определяет необходимость формирования целевой аудитории в рамках реализации программы по повышению уровня осведомленности населения об ОНМК и развития стратегий профилактической медицины.

**Ключевые слова:** инсульт, острое нарушение мозгового кровообращения, онлайн-анкетирование, осведомленность, профилактическая медицина