

Клинические маркеры неблагоприятного течения рассеянного склероза

М.С. Матросова¹, Г.Н. Бельская¹, В.В. Брюхов¹, Е.В. Попова^{2,3}, М.В. Кротенкова¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 ДЗМ», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Аннотация

Цель исследования — изучение возможных клинических маркеров, ассоциированных с неблагоприятным течением рассеянного склероза (РС) и его переходом в прогрессирующую форму.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены пациенты с ремиттирующим, вторично-прогрессирующим, первично-прогрессирующим РС и здоровые добровольцы. Для комплексной клинической оценки обследуемые проходили тест на оценку времени прохождения 25 футов (T25-FW), тест с 9 отверстиями (9-HPT), тест на сопоставление символов и цифр (SDMT), тест на оценку уровня утомленности (Fatigue), заполняли анкеты MSProDiscuss, после чего было проведено межгрупповое сравнение результатов.

Результаты. Выявлены значимые различия в выполнении большинства тестов испытуемыми разных групп и предложен объединённый клинический показатель, включающий в себя результаты тестов T25-FW, SDMT и 9-HPT (выполнялся как правой, так и левой рукой).

Обсуждение. Объединённый клинический показатель может стать полезным инструментом в клинической практике для оценки более вероятного типа течения РС у пациента в конкретный момент времени.

Ключевые слова: рассеянный склероз; ремиттирующий рассеянный склероз; прогрессирующий рассеянный склероз; объединённый клинический показатель

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 9-8/20 от 25.11.2020).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: matrosova@neurology.ru. Матросова М.С.

Для цитирования: Матросова М.С., Бельская Г.Н., Брюхов В.В., Попова Е.В., Кротенкова М.В. Клинические маркеры неблагоприятного течения рассеянного склероза. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023;17(3):41–48.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.5>

Поступила 05.05.2023 / Принята в печать 31.05.2023 / Опубликовано 25.09.2023

Clinical Markers for Unfavorable Course of Multiple Sclerosis

Mariya S. Matrosova¹, Galina N. Belskaya¹, Vasilij V. Bryukhov¹, Ekaterina V. Popova^{2,3}, Marina V. Krotenkova¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To study possible clinical markers associated with the unfavorable course of multiple sclerosis and its transition to a progressive subtype.

Materials and methods. This prospective study included healthy volunteers and patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), secondary progressive multiple sclerosis (SPMS), primary progressive multiple sclerosis (PPMS). For a comprehensive clinical evaluation, the participants completed the Timed 25-Foot Walk Test (T25-FW), Nine-Hole Peg Test (9-HPT), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Fatigue test, and MSProDiscuss questionnaires. Then we compared the results between the groups.

Results. We found significant differences between the groups in regard to most of the tests. Furthermore, we proposed a composite clinical score (CCS) based on T25-FW, SDMT, and 9-HPT results (for both hands).

Discussion. Our CCS can be a useful clinical tool to determine the most likely course of multiple sclerosis at a certain timepoint.

Keywords: multiple sclerosis; relapsing-remitting multiple sclerosis; progressive multiple sclerosis; composite clinical score

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 9-8/20, November 25, 2020).

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: matrosova@neurology.ru. Matrosova M.S.

For citation: Matrosova M.S., Belskaya G.N., Bryukhov V.V., Popova E.V., Krotenkova M.V. Clinical markers for unfavorable course of multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(3):41–48. (In Russ.)
DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.5>

Received 05.05.2023 / Accepted 31.05.2023 / Published 25.09.2023

Введение

Несмотря на тот факт, что рассеянный склероз (РС) является одним из наиболее распространённых и активно изучаемых заболеваний центральной нервной системы, не существует чётких критериев перехода ремиттирующего РС (ПРС) во вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) [1–4]. Прогрессирование заболевания устанавливается на основании клинической картины, стойкого нарастания неврологического дефицита, что характеризуется повышением балла по расширенной шкале оценки инвалидности EDSS (Expanded Disability Status Scale) вне связи с обострением заболевания, в течение минимум 6 мес от появления неврологических нарушений [5, 6]. Тем не менее обострения могут встречаться и при ВПРС, а шкала EDSS больше связана со способностью пациента к передвижению и самообслуживанию, но плохо учитывает функцию верхних конечностей и когнитивную деятельность, что также может затруднять диагностику ВПРС [7, 8]. Это приводит к тому, что в стандартной клинической практике диагноз ВПРС ставится чаще всего ретроспективно, не ранее чем через 12 мес от его начала [6, 9].

В клинической практике зачастую используются дополнительные клинические тесты, позволяющие предположить наличие прогрессирования заболевания точнее, чем шкала EDSS [5, 8]: тест оценки времени прохождения 7,62 м, или 25 футов (T25-FW) — для оценки функций нижних конечностей, тест с 9 отверстиями (9-HPT) — для оценки функции верхних конечностей и мелкой моторики, а также тест на сопоставление символов и цифр (Symbol-Digit Modality Test — SDMT), тест на быстрый устный счёт (Paced Auditory Serial Addition Test — PASAT), которые выявляют снижение когнитивных функций [6, 8, 11, 12]. T25-FW, 9-HPT и PASAT являются частью составной функциональной шкалы при РС, балл по которой рассчитывается как сумма средних показателей времени выполнения первых двух тестов и количества правильных ответов PASAT, делённая на 3 [13]. PASAT достаточно сложен для выполнения, занимает много времени и требует подготовки, в то время как SDMT достаточно прост в выполнении и показал хороший результат в выявлении прогрессирования когнитивного дефицита даже у педиатрических пациентов [12, 14, 15].

Пациенты с РС очень часто жалуются на общую слабость и повышенную утомляемость, что также более характерно для ВПРС, поэтому существуют анкеты для их выявления — шкала оценки утомлённости (Fatigue Impact Scale, Fatigue) и её вариации [16, 17]. Относительно недавно

была разработана онлайн-анкета MProDiscuss (Multiple Sclerosis Progression Discussion Tool), которая рассчитывает риск развития прогрессирования РС как низкий, средний или высокий, опираясь на возраст пациента, балл EDSS, клиническую и МРТ-картину, наблюдающуюся у пациента в течение последних 6 мес [18, 19].

Таким образом, несмотря на большое количество существующих тестов, рекомендованных для выявления прогрессирования РС, все они требуют длительного динамического контроля и комплексной оценки для подтверждения ухудшения неврологического статуса, в то время как ранняя диагностика прогрессирующего течения РС (ПРС) может быть крайне важна для пациента [20, 21]. Поиск возможных инструментов, позволяющих выявлять ВПРС на ранних стадиях, может сыграть важную роль в диагностике ПРС и способствовать своевременному переходу на более высокоэффективную терапию.

Цель исследования — изучение возможных клинических маркеров, ассоциированных с неблагоприятным течением РС и его переходом в прогрессирующую форму.

Материал и методы

Пациенты

Все пациенты были заранее осведомлены о предстоящем исследовании и подписали добровольное информированное согласие на его проведение. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 9-8/20 от 25.11.2020).

Общий объём исследуемой выборки составил 133 участника: 50 человек (из них 37 женщин) в возрасте 18–57 лет (здесь и далее: медиана [1-й; 3-й квартили]) — 34 [27; 41]) были включены в группу ПРС; 17 (из них 10 женщин) в возрасте 37–61 лет (46,0 [43,0; 54,0]) — в группу первично прогрессирующего РС (ППРС); 23 (из них 15 женщин) в возрасте 24–66 лет (49 [39; 55]) — в группу ВПРС; 43 (из них 31 женщина) в возрасте 23–58 лет (33 [27; 46]) — в контрольную группу. Испытуемые из группы контроля были сопоставимы по полу и возрасту с пациентами группы ПРС, не имели жалоб со стороны центральной нервной системы и структурной патологии головного мозга при МРТ.

Критериями включения во все группы был возраст от 18 лет, для включения в основные группы, помимо этого, требовалось наличие установленного диагноза РС с уточнением типа течения заболевания.

Клиническая оценка

Для всех пациентов были известны возраст и балл по EDSS. Всем испытуемым были пройдены следующие тесты и шкалы:

- тест T25-FW для оценки функций нижних конечностей;
- тест 9-HPT, выполненный поочерёдно доминантной (9-HPT D) и недоминантной (9-HPT ND) руками, — для оценки функции верхних конечностей;
- тест SDMT — для оценки когнитивных функций;
- анкета MSProDiscuss — для оценки вероятности прогрессирования заболевания;
- анкета Fatigue — для оценки утомляемости.

Протокол МРТ

Всем испытуемым было проведено МРТ-исследование головного мозга на магнитно-резонансном томографе «Siemens Magnetom Prisma» с величиной магнитной индукции 3 Тл, оснащённом 64-канальной головной катушкой. МРТ-протокол включал в себя стандартные режимы T2 и T2-FLAIR (с подавлением МР-сигнала от свободной жидкости), а также дополнительный режим T1-MP2RAGE со следующими параметрами: TR/TE = 5000/2,98 мс, T1/TI2 = 700/2500 мс, FA1/FA2 = 4°/5°, TF = 176, FOV = 256 мм, толщина среза 1,0 мм, размер вокселя 1,0 × 1,0 × 1,0 мм, ширина полосы пропускания 240 Гц/пиксель, TA = 8 мин 22 с.

На основе режима T1-MP2RAGE было осуществлено морфометрическое исследование. Сегментация головного мозга каждого пациента проводилась на основе режима T1-MP2RAGE с использованием программы «Statistical Parametric Mapping» на базе MathLab. Объем серого и белого вещества для каждого пациента был рассчитан с помощью инструмента «Computational Anatomy Toolbox» [22]. Кроме того, отдельно был рассчитан объем подушек таламуса с двух сторон. Для анализа использовался относительный объем белого вещества (относительно всего интракраниального объема) и относительный объем подушек таламуса (относительно объема серого вещества).

Статистическая обработка

Статистический анализ проводился с применением программного пакета «SPSS Statistics v. 23.0» («IBM»).

Во всех случаях использовались двусторонние варианты статистических критериев. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$ (при апостериорных попарных сравнениях — при скорректированном уровне значимости $p_{adj} < 0,05$). Тип распределения количественных показателей оценивали путём анализа частотных гистограмм. Для описания количественных переменных использовали медиану и квартили, а также среднее и стандартное отклонение (при нормальном распределении). Для описания категориальных переменных использовали частоту и долю (в процентах).

Сравнение групп по количественным переменным проводили с помощью параметрических методов. Для сравнения 3 и более групп по количественным переменным с нормальным распределением использовали дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорными попарными сравнениями. При апостериорных попарных сравнениях для поправки на множественные сравнения применяли метод Бонферрони или Даннетта.

Связь между двумя количественными переменными или между категориальной и количественной переменной с поправкой на возраст оценивали с помощью общей линейной модели, между двумя категориальными переменными — с помощью множественной логистической регрессии.

Результаты

Группы значимо различались по всем оцениваемым клиническим характеристикам: баллу по шкалам EDSS и Fatigue, результатам тестов T25-FW, 9-HPT D, 9-HPT ND, SDMT, результатам опросника MSProDiscuss. После введения поправки на возраст выявленные различия сохраняли статистическую значимость.

Апостериорный анализ показал, что все группы при попарных сравнениях значимо отличались друг от друга по шкале EDSS. Различия по шкале Fatigue были значимыми между группами ВППС и РРС, а также ВППС и контроля. Различия результатов теста T25-FW оказались значимыми при всех попарных сравнениях групп, за исключением сравнения групп ПППС и ВППС. Различия результатов тестов 9-HPT D, 9-HPT ND и SDMT были значимыми при всех попарных сравнениях, за исключением сравнения групп ПППС и ВППС, а также сравнения групп РРС и контроля (рис. 1).

Несмотря на выявленные различия между группами, данные тесты не могут быть использованы по отдельности для выявления признаков прогрессирования РС, поскольку заболевание характеризуется вариабельностью клинической картины и может задействовать разные функциональные системы, что требует комплексной неврологической оценки [1]. В качестве инструмента для комплексной клинической оценки РС был создан объединённый клинический показатель (ОКП). Он учитывал результаты оценки когнитивного статуса (тест SDMT), двигательных функций верхних (тесты 9-HPT D и 9-HPT ND) и нижних (тест T25-FW) конечностей. При общей клинической оценке РС благоприятным вариантом считалось нахождение участника в группе РРС. Неблагоприятным течением считалось нахождение в группе ПРС, объединяющей пациентов с ПППС и ВППС.

Для снятия ограничений, связанных с различиями единиц измерения вышеуказанных показателей, была проведена их стандартизация по формуле:

$$Z = \frac{(\text{значение для данного пациента}) - (\text{среднее значение})}{\text{стандартное отклонение}} \quad (1)$$

Среднее значение и стандартное отклонение каждого показателя были рассчитаны для исследуемой выборки пациентов с РС, после чего были получены формулы стандартизации отдельных показателей и рассчитаны коэффициенты для каждого показателя.

Расчёт ОКП РС производился путём суммирования Z-значений отдельных показателей. Поскольку сравнения групп РРС и ПРС показали, что пациенты с ПРС имеют более высокие баллы тестов T25-FW, 9-HPT D, 9-HPT ND, но менее высокий балл SDMT, последний добавляли в формулу с инверсией знака:

$$\text{ОКП РС (исходный расчёт)} = Z_{T25-FW} + Z_{9-HPT D} + Z_{9-HPT ND} - Z_{SDMT} \quad (2)$$

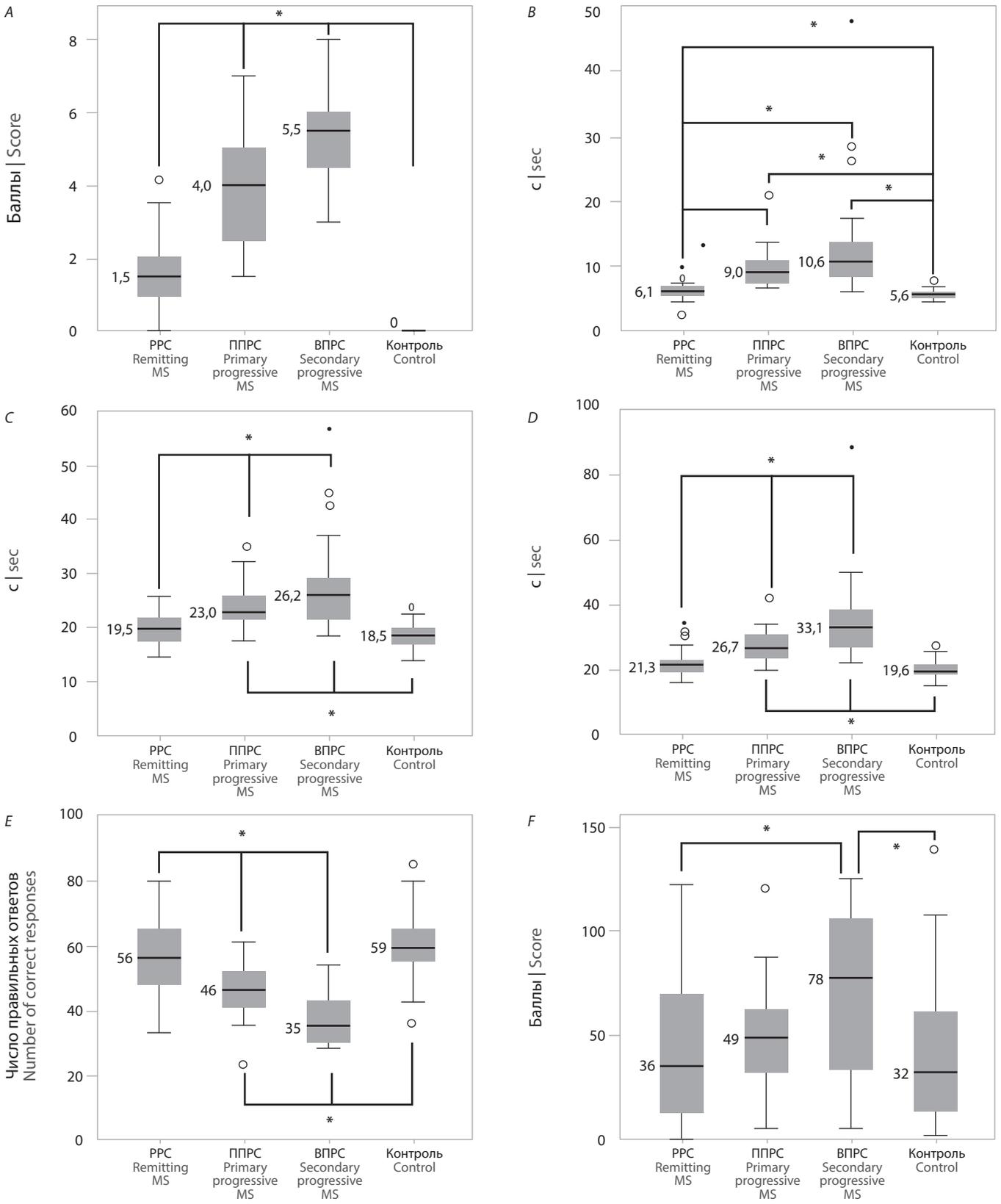


Рис. 1. Результаты оценки обследуемых по шкале EDSS (A), тесту T25-FW (B), тесту 9-HPT D (C), тесту 9-HPT ND (D), тесту SDMT (E); шкале Fatigue (F);
 * $p < 0,05$. * и • — отдельные результаты измерений, выделяющиеся из общей выборки.
Fig. 1. Testing results: EDSS score (A), N25-FW test (B), 9-HPT D test (C), 9-HPT ND test (D), SDMT test (E); Fatigue Severity scale (F).
 * $p < 0,05$. * and • stand for the outliers in overall population.

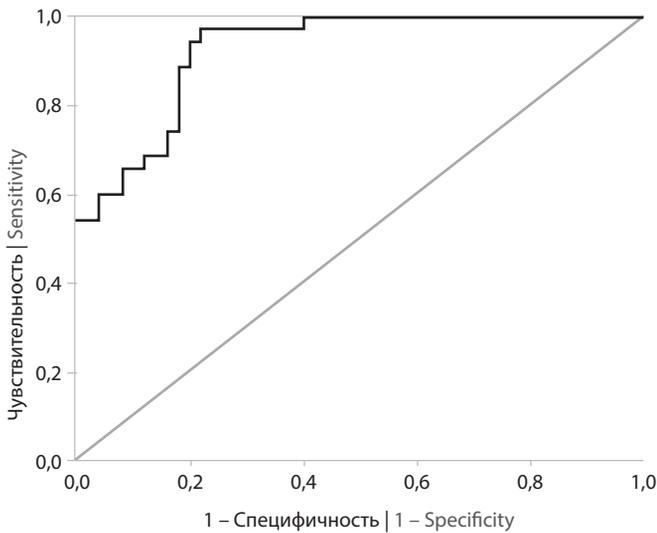


Рис. 2. ROC-кривая для объединённого клинического показателя РС.
Fig. 2. ROC curve: composite clinical score for the multiple sclerosis.

Путём преобразования вышеуказанной формулы исходный расчёт ОКП приобрёл вид:

$$\text{ОКП РС (исходный расчёт)} = 0,168 \times \text{T25-FW (c)} + 0,153 \times 9\text{-НРТ D (c)} + 0,102 \times 9\text{-НРТ ND (c)} - 0,075 \times \text{SDMT (число правильных ответов)} - 3,935. \quad (3)$$

Для облегчения интерпретации в итоговой формуле к показателю «ОКП РС (исходный расчёт)» прибавили коэффициент, который сместил порог к нулевому значению:

$$\text{ОКП} = \text{ОКП РС (исходный расчёт)} + 0,886. \quad (4)$$

Путём преобразования итоговая формула расчета ОКП РС приобрела вид:

$$\text{ОКП} = 0,168 \times \text{T25-FW (c)} + 0,153 \times 9\text{-НРТ D (c)} + 0,102 \times 9\text{-НРТ ND (c)} - 0,075 \times \text{SDMT (число правильных ответов)} - 3,049. \quad (5)$$

Для оценки возможностей использования ОКП РС в качестве маркера течения заболевания (PPC/ПРС) применяли

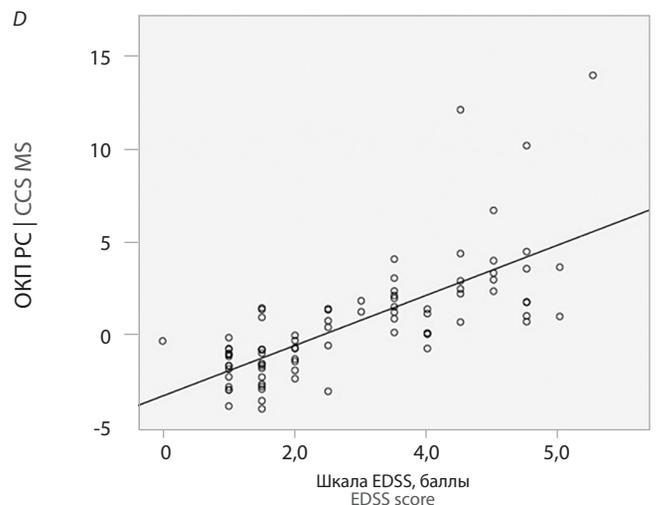
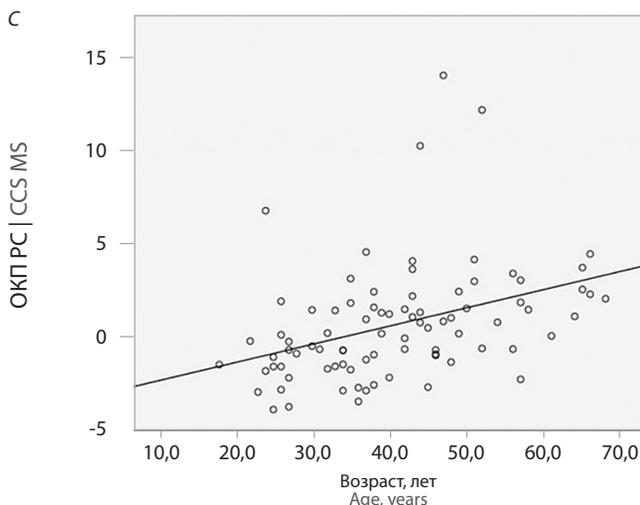
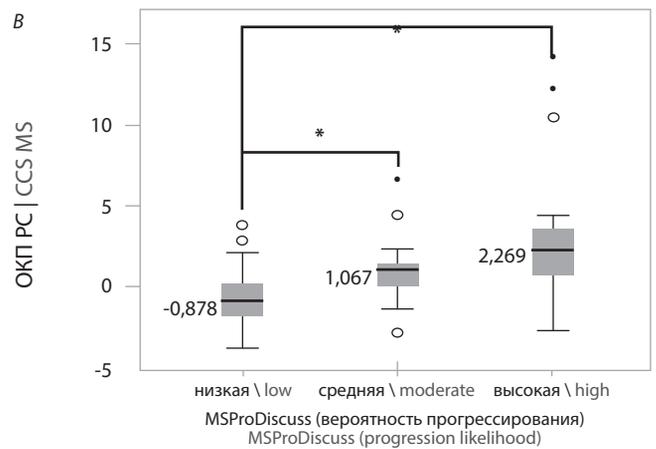
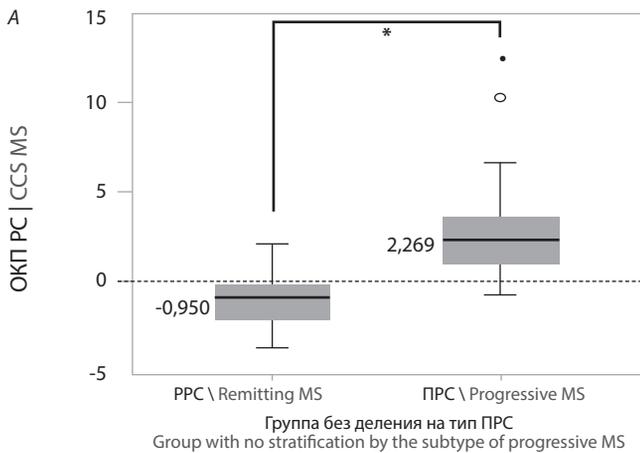


Рис. 3. Различия ОКП РС между группами пациентов с PPC и ПРС (A), связь результата ОКП РС с вероятностью прогрессирования по шкале MSProDiscuss (B), возрастом пациентов (C) и баллом по шкале EDSS (D).

* $p < 0,05$; ° и ● (на верхних графиках) — отдельные результаты измерений, выделяющиеся из общей выборки; ° (на нижних графиках) — каждое отдельное измерение.

Fig. 3. Differences in CCS MS between the RRMS and PPMS groups (A). Correlation between CCS MS and probability of MS progression according to the MSProDiscuss score (B), patient's age (C), and EDSS score (D).

* $p < 0.05$; ° and ● stand for the outliers in overall population (upper charts)/every individual result (lower charts).

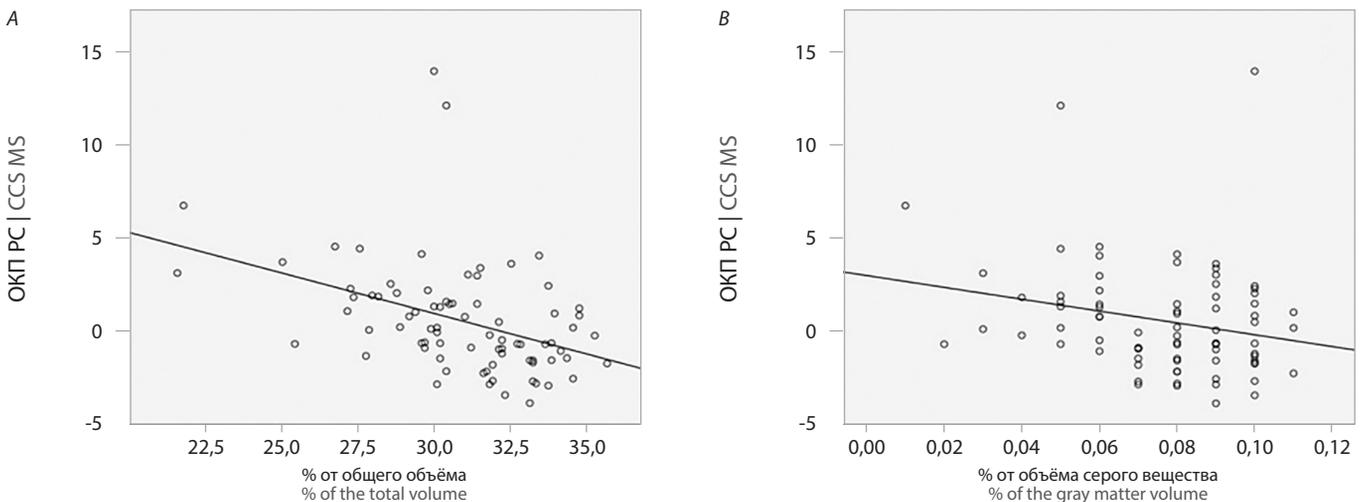


Рис. 4. Связь ОКП РС с относительным объёмом белого вещества (А) и с относительным объёмом подушки таламуса (В).
Fig. 4. CCS MS correlation with the relative volume of white matter (A) and with the relative volume of the pulvinar (B).

метод ROC-анализа (рис. 2). Пороговое значение определяли по максимальному индексу Йодена, который рассчитывается как сумма чувствительности и специфичности минус 1. Оптимальное пороговое значение для показателя «ОКП РС» было определено на уровне 0,00 (вероятность попадания в группу ПРС повышается при значении показателя $\geq 0,00$). Чувствительность и специфичность для этой точки составили 97,0% и 78,0% соответственно.

Площадь под кривой для ОКП РС оказалась большей, чем для большинства отдельных показателей, лежащих в основе ОКП РС (тестов 9-НРТ D, 9-НРТ ND и SDMT): 0,926 [0,874; 0,977]. Отличия ROC кривой от диагональной опорной линии были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Медиана итогового ОКП у пациентов с ПРС составила $-0,95$ [$-2,14; -0,21$] (диапазон значений $-3,84-2,03$). Медиана итогового ОКП у пациентов с ПРС составила $2,27$ [0,94; 3,68] (диапазон значений $-0,68-13,87$) (рис. 3, А). При этом была выявлена связь с результатами опросника MSProDiscuss. Апостериорный анализ показал, что различия были значимы между низкой и средней, а также низкой и высокой вероятностью прогрессирования РС (рис. 3, В). Кроме того, ОКП РС оказался значимо связанным с возрастом пациентов (коэффициент корреляции Спирмена = 0,491; $p < 0,001$) и баллом по шкале EDSS (коэффициент корреляции Спирмена = 0,781; $p < 0,001$) (рис. 3, С, D).

При сопоставлении с данными МРТ (рис. 4) выявленная корреляция ОКП с относительным объёмом белого вещества и относительным объёмом подушки таламуса оказалась статистически значимой (коэффициенты корреляции Спирмена $-0,476$ и $-0,236$; $p = 0,003$ и $p < 0,001$ соответственно).

Обсуждение

Результаты выполнения клинических тестов ожидаемо показали значимые различия между группами, однако частую различий между группой ПРС и группой контроля не выявлено, вероятно, по причине слабо выраженного неврологического дефицита у пациентов с ПРС. При этом наименее существенные различия между группами продемонстрировала шкала Fatigue, что может быть связано с

её субъективностью. Так, большую роль может играть снижение критики пациентов с РС к своему состоянию, и, наоборот, повышенная утомляемость испытуемых из группы контроля, большинство из которых являются лицами трудоспособного возраста, в связи с преимущественным выполнением теста в вечернее время. В связи с данным фактом шкала не была включена в расчёт ОКП.

Тест SDMT был выбран нами как более простой и специфический, по сравнению с PASAT, тест на оценку когнитивных нарушений. Кроме того, именно SDMT рекомендуется в качестве инструмента когнитивного мониторинга во многих клинических исследованиях [12, 23].

В нашем исследовании ROC-анализ показал, что ОКП может оказаться удобным и полезным инструментом для одномоментной оценки состояния пациентов с РС и определения наиболее вероятного типа течения заболевания в конкретный момент времени, однако он не может быть использован в качестве предиктора прогрессирования заболевания в будущем, поскольку для этого требуется проведение продольных исследований. Кроме того, важно учитывать, что исследование проводилось на небольшой выборке (50 пациентов с ПРС и 40 пациентов с РС), что также может влиять на точность полученных коэффициентов в уравнении, поэтому необходимо проведение дальнейших исследований ОКП на большей выборке пациентов. Тем не менее сопоставимость результатов данной шкалы с результатами анкеты MSProDiscuss и корреляция с баллом по шкале оценки инвалидности EDSS позволяет судить о возможности применения показателя в клинической практике. При этом, чем ближе результат пациента к пороговому (которое было определено на уровне 0,00), тем осторожнее следует относиться к его интерпретации, поскольку нельзя исключить, что более высокие значения будут выявлены у пациентов с агрессивным РС, а также в период обострения, в связи с чем при обострении использовать показатель не рекомендуется [9]. Кроме того, достаточно сложная для запоминания и расчёта формула ОКП ограничивает его применение в стандартной клинической практике, в связи с чем представляется полезным разработать онлайн-калькулятор, позволяющий автоматически рассчитывать ОКП для каждого пациента.

Согласно данным литературы, помимо глобальной атрофии вещества головного мозга, характерной для ПРС, отдельное внимание уделяется оценке объёма таламуса, который является одной из первых структур, подвергающихся атрофи-

ческим изменениям при РС [24]. В связи с этим выявленная корреляция ОКП с данными морфометрии является показательной с точки зрения соответствия клинической оценки МРТ-признакам прогрессирования заболевания.

Список источников / References

1. Захарова М.Н., Абрамова А.А., Аскарова Л.Ш. и др. Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения. М.; 2018. Zakharova M.N., Abramova A.A., Askarova L.Sh. et al. Multiple sclerosis: issues of diagnosis and treatment. Moscow; 2018. DOI: 10.25697/MM.2018.01.11
2. Mahad D.H., Trapp B.D., Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):183–193. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70256-X
3. Kutzelnigg A., Lassmann H. Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. *Handb. Clin. Neurol.* 2014;122:15–58. DOI: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00002-9
4. Katz Sand I., Krieger S., Farrell C., Miller A.E. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2014;20(12):1654–1657. DOI: 10.1177/1352458514521517
5. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444. DOI: 10.1212/WNL.33.11.1444
6. Хачанова Н.В., Бойко А.Н., Бахтиярова К.З. и др. Рекомендации экспертного совещания «Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз: нерешенные вопросы и перспективы». *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(4):172–175. Khachanova N.V., Boyko A.N., Bakhtiyarova K.Z. et al. Recommendations from the Expert Meeting «Secondary progressive multiple sclerosis: unresolved issues and prospects». *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(4):172–175. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-172-175
7. Rudick R.A., Polman C.H., Cohen J.A. et al. Assessing disability progression with the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult. Scler.* 2009;15(8):984–997. DOI: 10.1177/1352458509106212
8. Meyer-Moock S., Maeurer Y.S., Feng M. et al. 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. *BMC Neurol.* 2014;14:58. DOI: 10.1186/1471-2377-14-58
9. Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278–286. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560
10. Sikes E.M., Cederberg K.L., Sandroff B.M. et al. Quantitative Synthesis of Timed 25-Foot Walk Performance in Multiple Sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2020;101(3):524–534. DOI: 10.1016/j.apmr.2019.08.488
11. Benedict R.H., DeLuca J., Phillips G. et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2017;23(5):721–733. DOI: 10.1177/1352458517690821
12. Strober L., DeLuca J., Benedict R.H. et al. Symbol Digit Modalities Test: a valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2019;25(13):1781–1790. DOI: 10.1177/1352458518808204
13. Fischer J.S., Rudick R.A., Cutter G.R., Reingold S.C. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult. Scler.* 1999;5(4):244–250. DOI: 10.1177/135245859900500409
14. Orbach R., Zhao Z., Wang Y.C. et al. Comparison of disease activity in SPMS and PPMS in the context of multicenter clinical trials. *PLoS One.* 2012;7(10):e45409. DOI: 10.1371/journal.pone.0045409
15. Brenton J.N., Koshiya H., Woolbright E., Goldman M.D. The Multiple Sclerosis Functional Composite and Symbol Digit Modalities Test as outcome measures in pediatric multiple sclerosis. *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 2019;5(2):2055217319846141. DOI: 10.1177/2055217319846141
16. Лащ Н.Ю., Бойко А.Н. Утомляемость при рассеянном склерозе и возможности ее коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(1):82–85. Lashch N.Yu., Boiko A.N. Multiple sclerosis-related fatigue and possibilities of its correction. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(1):82–85. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-1-82-85
17. Beckerman H., Eijssen I.C., van Meeteren J. et al. Fatigue profiles in patients with multiple sclerosis are based on severity of fatigue and not on dimensions of fatigue. *Sci. Rep.* 2020;10:4167. DOI: 10.1038/s41598-020-61076-1
18. Ziemssen T., Piani-Meier D., Bennett B. et al. A physician-completed digital tool for evaluating disease progression (multiple sclerosis progression discussion tool): validation study. *J. Med. Internet Res.* 2020;22(2):e16932. DOI: 10.2196/16932
19. Волков А.И., Попова Е.В. Новые инструменты для раннего выявления прогрессирования рассеянного склероза. Опросник MSProDiscuss. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* Спецвыпуск. 2020;120(7–2):43–47. Volkov A.I., Popova E.V. New tools for early detection of multiple sclerosis progression: MSProDiscuss questionnaire. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(7–2):43–47. DOI: 10.17116/jnevro202012007243
20. Hamdy E., Talaat F., Ramadan I. et al. Diagnosing 'transition' to secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): a step-by-step approach for clinicians. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022;60:103718. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103718
21. Симанив Т.О., Захарова М.Н. Сложность дифференциальной диагностики первично-прогрессирующего рассеянного склероза. *Medica mente.* 2018;4(1):29–32. Simaniv T.O., Zakharova M.N. Difficulty of differential diagnosis in primary-progressive multiple sclerosis. *Medica Mente.* 2018;4(1):29–32. DOI: 10.25697/MM.2018.01.07
22. Gaser C., Dahnke R., Thompson P.M. et al. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. CAT — a computational anatomy toolbox for the analysis of structural MRI data. *bioRxiv.* 2022.06.11.495736. DOI: 10.1101/2022.06.11.495736
23. Sumowski J.F., Benedict R., Enzinger C. et al. Cognition in multiple sclerosis: state of the field and priorities for the future. *Neurology.* 2018;90(6):278–288. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004977
24. Кротенкова И.А., Брюхов В.В., Переседова А.В., Кротенкова М.В. Атрофия центральной нервной системы при рассеянном склерозе: данные МРТ-морфометрии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск.* 2014;114(10-2):50–56. Krotenkova I.A., Briukhov V.V., Peresedova A.V., Krotenkova M.V. Atrophy of the central nervous system in multiple sclerosis: MRI-morphometry results. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(10-2):50–56.

Информация об авторах

Матросова Мария Сергеевна — врач-рентгенолог, аспирант ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4604-7288>

Бельская Галина Николаевна — д.м.н., профессор, зав. многопрофильным клинико-диагностическим центром ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>

Брюхов Василий Валерьевич — к.м.н., врач-рентгенолог, с.н.с., ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1645-6526>

Попова Екатерина Валериевна — д.м.н., зав. межкрупного отделения рассеянного склероза ГБУЗ «ГКБ 24 ДЗМ», Москва, Россия; доцент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>

Кротенкова Марина Викторовна — д.м.н., г.н.с., рук. отдела лучевой диагностики, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

Вклад авторов. *Матросова М.С.* — проведение исследования, анализ данных; *Бельская Г.Н.* — создание концепции исследования, курирование данных, руководство научно-исследовательской работой; *Брюхов В.В.* — курирование данных, руководство научно-исследовательской работой; *Попова Е.В.* — курирование данных; *Кротенкова М.В.* — курирование данных, руководство научно-исследовательской работой.

Information about the authors

Mariya S. Matrosova — radiologist, PhD student, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4604-7288>

Galina N. Belskaya — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Multidisciplinary clinical and diagnostic center, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>

Vasily V. Bryukhov — Cand. Sci. (Med.), radiologist, senior researcher, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1645-6526>

Ekaterina V. Popova — D. Sci. (Med.), Head, Multiple sclerosis center, City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia; Assoc. Prof., Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>

Marina V. Krotenkova — D. Sci. (Med.), main researcher, Head, Department of radiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

Author contribution. *Matrosova M.S.* — conducting research, data analysis; *Belskaya G.N.* — creation of the research concept, data curation, research work management; *Bryukhov V.V.* — curation of data, management of research work; *Popova E.V.* — curation of data; *Krotenkova M.V.* — curation of data, management of research work.