

От патогенеза и исследований к терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза в условиях клинической практики: переход с терапии препаратом анти-CD20- моноклональных антител на сипонимод (клинический случай)



Попова Е.В.

ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва
Россия, 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, 10

Патогенез рассеянного склероза многогранен и не до конца изучен, но к настоящему времени уже понятно, что каждому пациенту свойственно свое соотношение степени выраженности воспаления и нейродегенерации. С учетом имеющейся доказательной базы, понимания патогенеза, лежащего в основе вторичного прогрессирования, и накопленного клинического опыта важно не только своевременно поставить диагноз и назначить адекватную терапию, но и не пропустить продолжение прогрессирования для пересмотра лечения с целью предотвращения инвалидизации пациентов. В данной публикации описан клинический случай пациента с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ВПРС), получавшего терапию инфузионным препаратом анти-CD20-моноклональных антител. У пациента наблюдались полное подавление активности и отсутствие обострений, однако, несмотря на это, отмечалось постепенное прогрессирование по шкале EDSS с 4,5 до 6,0 балла за 3 года терапии. В связи с этим пациент был переведен на терапию препаратом сипонимод, на фоне которой отмечено снижение прогрессирования до 5,5 балла в течение нескольких месяцев. На момент публикации этот показатель остается стабильным на протяжении 3 лет, что свидетельствует о достижении основной цели терапии при ВПРС – предотвращения вторичного прогрессирования.

Таким образом, при ведении пациентов с ВПРС и продолжающимся вторичным прогрессированием, даже при полном подавлении активности и отсутствии обострений, в том числе на фоне инфузионной терапии препаратами анти-CD20-моноклональных антител, необходимо рассмотреть перевод на терапию препаратом сипонимод.

Ключевые слова: рассеянный склероз; сипонимод; нейродегенерация; нейрофиламенты.

Контакты: Екатерина Валериевна Попова; ani_retake1@mail.ru

Для цитирования: Попова ЕВ. От патогенеза и исследований к терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза в условиях клинической практики: переход с терапии препаратом анти-CD20-моноклональных антител на сипонимод (клинический случай). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(5):81–86. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-81-86>

*From pathogenesis and research to the treatment of secondary progressive multiple sclerosis
in clinical practice: switching from anti-CD20 monoclonal antibody therapy to siponimod (clinical case)*

Popova E. V.

*City Clinical Hospital No. 24, Moscow City Healthcare Department, Moscow
10, Pistoynaya St., Moscow 127015, Russia*

The pathogenesis of multiple sclerosis is multifaceted and not fully investigated, but it is now clear that each patient has their own ratio of inflammation and neurodegeneration severity. Given the available evidence base, understanding of the pathogenesis underlying secondary progression, and accumulated clinical experience, it is important not only to make a timely diagnosis and prescribe adequate therapy, but also to monitor for continued progression in order to revise treatment with the aim of preventing patient disability. This publication describes a clinical case of a patient with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) who received therapy with an anti-CD20 monoclonal antibody infusion. The patient showed complete suppression of activity and no exacerbations, but despite this, there was a gradual progression on the EDSS scale from 4.5 to 6.0 points over 3 years of therapy. In this regard, the patient was transferred to therapy with siponimod, against which a decrease to 5.5 points was noted within a few months. At the time of publication, this indicator has remained stable for 3 years, indicating that the main goal of therapy for SPMS – preventing secondary progression – has been achieved.

Therefore, when treating patients with SPMS and ongoing secondary progression, even with complete suppression of activity and no exacerbations, including against the background of infusion therapy with anti-CD20 monoclonal antibody drugs, it is necessary to consider switching to siponimod therapy.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(5):81–86

Keywords: multiple sclerosis; siponimod; neurodegeneration; neurofilaments.

Contact: Ekaterina Valeryevna Popova; ani_retake1@mail.ru

For citation: Popova EV. From pathogenesis and research to the treatment of secondary progressive multiple sclerosis in clinical practice: switching from anti-CD20 monoclonal antibody therapy to siponimod (clinical case). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025; 17(5):81–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-81-86>

История активного изучения патогенеза рассеянного склероза (РС) начинается с XIX в. и отражает преобразование представлений о данном заболевании [1]. Наиболее раннее упоминание о симптомах РС отмечено в дневниках принца Августа д'Эсте (1794–1848), который подробно описывал симптомы своего заболевания (оптический неврит, нижний парапарез и ремиттирующее течение). Первые клинические и морфологические описания относятся к временному интервалу 1856–1868 гг.: французский невролог Жан-Мартен Шарко впервые провел систематизацию симптомов РС, что позволило объединить их в отдельную нозологическую форму. В 1896 г. В.М. Бехтерев опубликовал результаты проведенного детального анализа различий между классическим РС и сифилитическим поражением центральной нервной системы (ЦНС), отметив такие ключевые отличия, как отсутствие нистага, быстрое прогрессирование паралича и чувствительность к противосифилитической терапии, при сифилисе. В 1901 г. М.Н. Жуковский обратил внимание на наличие диссоциаций между разнообразной клинической симптоматикой и локализацией очагов в ЦНС, в том числе в стволе мозга, что подтвердило сложность патогенеза РС. Благодаря научно-техническому прогрессу в XX в. активно начали изучаться иммунологические процессы, лежащие в основе развития заболевания. Согласно результатам ряда исследований, долгое время считалось, что РС обусловлен исключительно аутоагрессивными Т-лимфоцитами, которые атакуют миелиновую оболочку нервных волокон. Именно эта гипотеза относительно долго доминировала в терапии РС, что проявлялось в активной разработке препаратов, нацеленных на подавление Т-клеточного ответа. В начале 2000-х годов было отмечено, что В-лимфоциты являются одним из ключевых «игроков» в патогенезе заболевания, а именно: продуцируют олигоклональные иммуноглобулины в ликворе, участвуют в презентации антигенов Т-клеткам и поддержании уровня провоспалительных цитокинов, а также образуют В-клеточные фолликулы в мозговых оболочках, что в большей степени выявляется при прогрессирующих формах РС.

В современной медицине РС рассматривается как полигенное заболевание, при котором именно сочетание генетической предрасположенности и факторов среды запускает агрессивный аутоиммунный каскад реакций, что и приводит к поражению ЦНС [2, 3]. Открытие новых «игроков» в патогенезе заболевания позволило разработать препараты, которые избирательно воздействуют на В-клетки, что в свою очередь также подтвердило их ключевое значение в развитии заболевания.

Долгое время считалось, что в основе заболевания РС лежат активные воспалительные процессы в ЦНС. По мере разработки и внедрения препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), с активным противовоспалительным эффек-

том стало понятно, что с самого начала болезни идут и процессы нейродегенерации, которые с течением времени приобретают ведущее значение в нарастании инвалидизации за счет необратимого повреждения аксонов. Именно данные процессы и начинают играть ключевую роль при переходе из ремиттирующего РС (РРС) во вторично-прогрессирующий РС (ВПРС).

В итоге в настоящее время перед неврологом стоит задача своевременно диагностировать не только РС, но и его переход во вторично-прогрессирующее течение, так как это имеет важное значение для адекватного подбора ПИТРС у каждого конкретного пациента. В практике специалиста по РС появляется все больше пациентов, получающих терапию препаратами, которые эффективно подавляют воспалительный компонент заболевания, но незначительно влияют на процессы нейродегенерации, что проявляется в неуклонном нарастании инвалидизации. Современная терапия РС подразумевает персонализированный подход к лечению, что стало возможным при регистрации препаратов для лечения не только РРС (глатирамера ацетат, интерфероны, терифлуномид, диметилфумарат, натализумаб, анти-СД20-препараты, финголимод, кладрибин и алемтузумаб), но и ВПРС (сипонимод).

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 41 года, дебют РС в 1993 г., диагноз установлен в 2000 г. в период очередного обострения — степень неврологического дефицита по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) составляла 4,5 балла. Проведена терапия метилпреднизолоном 1000 мг в течение 5 дней с регрессом неврологического дефицита до 3,5 балла. С момента постановки диагноза и до 2016 г. у пациентки зарегистрировано несколько обострений с максимальной степенью инвалидизации до 4,5 балла и регрессом до 3,5 балла после гормональной терапии. До 2016 г. пациентка воздерживалась от терапии ПИТРС. С 2016 г. начата терапия препаратом глатирамера ацетат, однако клиническая активность в виде обострений сохранялась, в связи с этим было проведено несколько курсов терапии препаратом митоксантрон. С 2017 г. активности по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлено не было, но отмечено медленное нарастание неврологического дефицита с 3,5 до 4,5 балла по EDSS. В связи с изменением типа течения на вторично-прогрессирующий в 2018 г. пациентка переведена на терапию препаратом окрелизумаб, на фоне чего при стабильной МРТ-картине отмечалось продолженное прогрессирование до 6,0 балла по EDSS к 2021 г., и с начала 2022 г. пациентка была переведена на терапию препаратом сипонимод 2 мг/сут. На фоне данной терапии уже через несколько месяцев отмечен регресс до 5,5 балла по EDSS, который сохраняется на протяжении 3 лет (на момент написания публикации).

Обсуждение

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует важность отслеживания течения заболевания на фоне применяемых ПИТРС с целью своевременного пересмотра алгоритма лечения при продолжающемся прогрессировании болезни. К настоящему времени в базе данных межотделного отделения рассеянного склероза ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы» накоплено восемь случаев успешного перевода пациентов с терапии инфузионным препаратом анти-CD20-моноклональных антител на препарат сипонимод именно из-за продолжающегося прогрессирования.

Нейродегенерация при РС является сложным многофакторным процессом, который включает хроническое воспаление, демиелинизацию, митохондриальную дисфункцию и гибель нейронов [4–6]. Согласно современным представлениям о патогенезе РС, к основным этапам нейродегенерации относят следующие.

Хронический воспалительный и аутоиммунный процессы. При активации аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, которые проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), иммунная система атакует миелиновую оболочку нервных волокон в ЦНС, что приводит к демиелинизации и последующему повреждению самого нервного волокна. При хроническом воспалении происходит активация микроглии и астроглии, что усиливает оксидативный стресс и гипоксию, усугубляя повреждение нейронов.

Процесс демиелинизации и повреждение аксонов. Нарушение целостности миелина приводит к сбою проведения нервного импульса, аксоны становятся более уязвимыми к последующему повреждению, что ведет к накоплению аксональных повреждений и гибели нейронов. Повышение уровня белка легкой цепи нейрофиламентов (NfL) в ликворе и крови отображает аксональное повреждение и сопоставимо с активностью РС.

Митохондриальная дисфункция. Одна из ключевых ролей в процессе нейродегенерации при РС отводится митохондриям. Нарушение работы митохондрий приводит к энергетическому дефициту, усиливающему дисбаланс ионного гомеостаза, активации кальций-зависимых протеаз и апоптозу нейронов. Также выявлено, что генетические вариации митохондриальной ДНК могут влиять не только на предрасположенность к РС, но и на степень выраженности нейродегенерации. Гипоксия, развивающаяся в результате митохондриальной дисфункции, приводит к усилению процессов нейродегенерации.

Оксидативный стресс. В результате хронического воспаления и активации микроглии происходит накопление реактивных форм кислорода, что приводит к оксидативному стрессу и дальнейшему повреждению нервных клеток, в том числе и олигодендроцитов.

Нарушение ремиелинизации. При хроническом аутоиммунном воспалительном процессе и накоплении продуктов распада миелина происходит нарушение дифференцировки олигодендроцитов, что препятствует восстановлению миелиновой оболочки. В ликворе при этом можно выявить повышение уровня глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и белка S100β, что отображает процесс активации астроглии и может рассматриваться как маркер нейродегенерации.

Лептоменингеальное воспаление. В-клеточные лептоменингеальные фолликулы — важный элемент хронического воспалительного процесса при РС, особенно при прогрессирующих формах заболевания. Выявление В-клеточных фолликулов коррелирует с более агрессивным течением заболевания; также они могут служить резервуаром аутореактивных В-клеток, которые мигрируют в паренхиму мозга, усиливая тем самым повреждение.

Нейродегенеративные процессы при РС являются результатом комбинации иммуновоспалительных, метаболических и клеточных нарушений. Более детальное изучение этих механизмов играет важную роль в разработке новых ПИТРС, действие которых будет направлено не только на подавление воспаления, но и на торможение нейродегенерации и стимуляцию процессов ремиелинизации. Для отслеживания эффективности применяемой терапии, а также динамики течения самого заболевания важно иметь в арсенале невролога соответствующие маркеры. Все больше внимания в современной медицине уделяют маркерам нейродегенерации при РС, которые играют одну из ключевых ролей как в понимании механизмов развития самого заболевания, так и в прогнозировании его течения и оценке эффективности терапии (см. таблицу). Исследование маркеров нейродегенерации при РС, таких как NfL, бета-амилоиды и GFAP, позволяет глубже понять механизмы прогрессирования заболевания. Наиболее перспективным направлением является комбинация биохимических и иммунологических маркеров с методами нейровизуализации (например, QSM) для персонализированного подхода к лечению.

При изучении многогранного патогенеза РС становится понятно, что каждому пациенту свойственно свое соотношение интенсивности процессов воспаления и нейродегенерации, что в сочетании с индивидуальным набором неврологической симптоматики и формирует разнородное клиническое картины РС. Согласно современной практике ведения пациентов с РС патогенетическая терапия назначается сразу после постановки диагноза, а современные критерии отслеживания эффективности применяемой терапии позволяют в достаточно сжатые временные рамки производить смену алгоритма лечения, что приводит к увеличению числа пациентов, свободных от обострений в течение длительного времени. Однако существуют определенные трудности в выявлении возможной активности у пациентов, получающих терапию ПИТРС, что в настоящее время активно обсуждается специалистами [14]. Большинство пациентов с РРС на момент перехода в ВПРС получают терапию ПИТРС, которые эффективно подавляют активность заболевания, что затрудняет отбор пациентов для перевода на ПИТРС при ВПРС (нет возможности исключить отсутствие активности). Обсуждаются барьеры, препятствующие обнаружению активности у таких пациентов. Согласно данным ряда исследований, пациентам с ВПРС реже выполняют МРТ с целью отслеживания динамики, что существенно снижает выявление активности заболевания. Кроме того, в обычной клинической практике МРТ спинного мозга выполняется не регулярно и обнаружение новых/увеличивающихся поражений на T2-взвешенных изображениях является сложным, особенно когда уже имеется большой объем поражения. Сами пациенты с течением времени могут в меньшей степени обращать

Основные маркеры диагностики и прогноза течения РС Key markers for diagnosis and prognosis of MS

Маркеры	Комментарий
<i>Маркеры аксонопатии и повреждения нейронов</i>	
NfL и фосфорилированные тяжелые цепи	Относятся к белкам цитоскелета нейронов, которые высвобождаются при повреждении аксонов. Повышение уровней данных маркеров в ликворе и крови сопоставляется с активным воспалением и нейродегенерацией при РС. NfL являются одним из наиболее перспективных маркеров для динамического отслеживания прогрессирования РС [7, 8]
Бета-амилоиды	Продукты метаболизма белка — предшественника амилоида. При РС отмечается их дисбаланс, который отображает нарушение нейропротекторных механизмов
Микро-РНК (miR-92a-1-3p, miR-337-3p, miR-181c-5p, miR-326-5p, miR-27a-3p, miR-633-5p, miR223-3p, miR-145-5p, let-7d, let-7c)	Дисрегуляция микро-РНК может указывать на переход РРС в ВПРС [9]
<i>Маркеры активации микроглии</i>	
Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP)	GFAP продуцируется астроцитами при повреждении ЦНС. Повышенный уровень в ликворе характерен для РРС и может прогнозировать переход в прогрессирующую форму
Белок S100β	Связывающий кальций белок, который ассоциирован с глиальными клетками. Отмечается повышение уровня данного белка при прогрессирующих формах РС [10]
<i>Иммунологические маркеры</i>	
MRZ-реакция	Инtrateкальный синтез антител к вирусам кори (М), краснухи (R) и ветряной оспы (Z). Специфичность MRZ-реакции для диагностики РС превышает 95% [11]
Инtrateкальный синтез IgG	Отражает активность аутоиммунного воспаления при РС [12]
<i>Визуализационные маркеры</i>	
QSM — количественная оценка магнитной восприимчивости	Метод МРТ, который позволяет выявлять накопление железа в подкорковых структурах, например в скорлупе, при ВПРС, а как маркер нейродегенерации — при накоплении в таламусе [13]

внимание на симптомы и сообщать о минимальных симптомах или не признавать их актуальными. Врачи не всегда четко могут дифференцировать истинное и ложное обострение.

Безусловно, внедрение в рутинную практику маркеров прогрессирования и активности позволит в более короткие сроки пересматривать алгоритм терапии. Кроме того, как можно более раннее назначение ПИТРС с одновременным активным подавлением воспаления и торможением процессов нейродегенерации может привести к существенному замедлению инвалидизации. К таким препаратам относится сипонимод — селективный модулятор сфингозин-1-фосфатных рецепторов (S1P1 и S1P5), одобренный для лечения ВПРС*. Влияние препарата на прогрессирование заболевания подтверждено клиническими исследованиями, включая фазу III исследования EXPAND [15, 16]. Сипонимод снижает риск подтвержденного прогрессирования инвалидизации через 3–6 мес на 21–29% в сравнении с плацебо, а у пациентов с активной формой ВПРС риск подтвержденного прогрессирования инвалидизации снижается на 37,3%. Препарат увеличивает

скорость обработки информации (тест символьно-цифрового кодирования — Symbol Digit Modalities Test, SDMT) на 40,6% против 30,2% в группе плацебо, что приводит к снижению рисков когнитивного ухудшения в 23–33% случаев. Эффективность препарата сипонимод подтверждается и данными МРТ: отмечаются уменьшение количества активных очагов в сравнении с плацебо, а также замедление атрофии мозга на 0,15% за 12–24 мес наблюдения. Также доказано, что препарат проникает через ГЭБ, воздействуя на астроциты и олигодендроциты, что способствует ремиелинизации. Длительный прием препарата характеризуется устойчивым эффектом, а именно — отмечается снижение частоты обострений до 0,07 в год. Кроме того, более раннее назначение препарата снижает риск рецидивов на 39,7% в сравнении с поздним переходом на терапию.

Сипонимод — препарат с доказанной способностью замедлять прогрессирование ВПРС, особенно у пациентов с активной формой заболевания. Его действие включает не только иммуномодуляцию, но и нейропротекцию, что делает его перспективным для ранней терапии. Действие препарата сипонимод в ЦНС включает несколько ключевых механизмов, направленных на подавление воспаления и нейродегенерации [17–19]. Подавление нейровоспаления происходит за счет блокады миграции лимфоцитов и снижения активности астроцитов. С другой стороны, препарат обла-

*ОХЛП и ЛВ препарата Сипонимод из Единого реестра медицинских изделий Евразийского экономического союза на портале ЕАЭС доступны по ссылке: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/MedicalProductDetails.aspx> (дата обращения 22.08.2025).

дает нейротропным действием и способствует ремиелинизации через воздействие на рецепторы S1P₅ олигодендроцитов.

Заключение

Учитывая многогранность патогенеза РС и вариативное соотношение воспалительных и нейродегенеративных процессов у всех пациентов, а также у каждого больного в разные временные точки за весь период болезни, специалистам по РС важно своевременно пересматривать алгоритм терапии с целью предотвратить усугубление инвалидизации пациентов. В настоящее время для лечения пациен-

тов с РС зарегистрировано большое количество ПИТРС не только с разными механизмами действия, но и с разной способностью проникновения в ЦНС, где находится целый ряд «игроков» патогенеза РС. Все больше внимания уделяется разработке препаратов, которые могут проникать через ГЭБ и воздействовать не только на клетки иммунной системы, но и на нейроны. В связи с этим пациенты с ВПРС при сохранении прогрессирования инвалидизации на фоне терапии инфузионным препаратом анти-CD20-моноклональных антител должны рассматриваться как кандидаты для перевода на терапию препаратом сипонимод при отсутствии противопоказаний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Михайленко АА, Бисага ГН, Гусева НА, Скулябин ДИ. Вклад неврологов Академии в изучение множественного склероза (К 140-летию со дня рождения Б.С. Дойникова). *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2019;38(3S):105-8. doi: 10.17816/rmmar26148
2. Mikhailenko AA, Bisaga GN, Guseva NA, Skulyabin DI. Contribution of the Academy's neurologists to the study of multiple sclerosis (On the 140th anniversary of B.S. Doynikov's birth). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;38(3S):105-8. (In Russ.) doi: 10.17816/rmmar26148
3. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015 Nov;64:13-25. doi: 10.1016/j.jaut.2015.06.010
4. Huynh JL, Casaccia P. Epigenetic mechanisms in multiple sclerosis: implications for pathogenesis and treatment. *Lancet Neurol*. 2013 Feb;12(2):195-206. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70309-5
5. Елисеева ДД, Захарова МН. Механизмы нейродегенерации при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(7-2):5-13. doi: 10.17116/jnevro20221220725
6. Eliseeva DD, Zakharova MN. Mechanisms of Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(7-2):5-13. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20221220725
7. Козин МС, Кулакова ОГ, Фаворова ОО. Участие митохондрий в развитии нейродегенерации при рассеянном склерозе. *Биохимия*. 2018;83(7):813-30. doi: 10.1134/S0006297918070052
8. Kozin MS, Kulakova OG, Favorova OO. Participation of mitochondria in the development of neurodegeneration in multiple sclerosis. *Biochemistry*. 2018;83(7):813-30. (In Russ.) doi: 10.1134/S0006297918070052
9. Ельчанинова ЕЮ, Афанасьева АИ, Смагина ИВ, Ельчанинова СА. Актуальность и перспективы практического использования лабораторных биомаркеров течения рассеянного склероза. *Терапия*. 2023;(5). doi: 10.18565/therapy.2023.5.71-76
10. Elchaninova EYu, Afanasyeva AI, Smagina IV, Elchaninova SA. Relevance and prospects of practical use of laboratory biomarkers of the course of multiple sclerosis. *Therapy*. 2023;(5). (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2023.5.71-76
11. Thebault S, Abdoli M, Fereshtehnejad SM, et al. Serum neurofilament light chain predicts long term clinical outcomes in multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2020 Jun 25;10(1):10381. doi: 10.1038/s41598-020-67504-6
12. Sun M, Liu N, Xie Q, et al. A candidate biomarker of glial fibrillary acidic protein in CSF and blood in differentiating multiple sclerosis and its subtypes: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jun;51:102870. doi: 10.1016/j.msard.2021.102870
13. Mosora O, Maier S, Manu D, et al. Exosomal microRNAs as Early Transition Biomarkers from Recurrent-Remissive to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2025 Apr 20;26(8):3889. doi: 10.3390/ijms26083889
14. Koch M, Mostert J, Heersema D, et al. Plasma S100beta and NSE levels and progression in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2007 Jan 31;252(2):154-8. doi: 10.1016/j.jns.2006.11.012
15. Мошникова АН, Горбачева АВ, Лапин СВ и др. Диагностическая значимость интратекального синтеза иммуноглобулинов против вирусов кори, краснухи и ветряной оспы в дифференциальной диагностике демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(2):15-22. doi: 10.25692/ACEN.2020.2.2
16. Moshnikova AN, Gorbacheva AV, Lapin SV, et al. Diagnostic value of intrathecal synthesis of immunoglobulins against measles, rubella, and varicella viruses in the differential diagnosis of demyelinating diseases of the central nervous system. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020;14(2):15-22. (In Russ.) doi: 10.25692/ACEN.2020.2.2
17. Назаров ВД, Лапин СВ, Суркова ЕА и др. Диагностическая информативность показателей интратекального синтеза свободных легких цепей иммуноглобулинов при рассеянном склерозе. *Медицинская иммунология*. 2015;17(3):235-44. doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-235-244
18. Nazarov VD, Lapin SV, Surkova EA, et al. Diagnostic information value of intrathecal synthesis of free light chains of immunoglobulins in multiple sclerosis. *Medical Immunology*. 2015;17(3):235-44. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-235-244
19. Матросова МС, Брюхов ВВ, Попова ЕВ и др. Количественная оценка магнитной восприимчивости (QSM) в подкорковых структурах головного мозга как маркер нейродегенерации при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе. *Медицинская визуализация*. 2023;27(2):12-22. doi: 10.24835/1607-0763-1256
20. Matrosova MS, Bryukhov VV, Popova EV, et al. Quantitative assessment of magnetic susceptibility (QSM) in subcortical structures of the brain as a marker of neurodegeneration in relapsing-remitting and secondary-progressive multiple sclerosis. *Medical Visualization*. 2023;27(2):12-22. (In Russ.) doi: 10.24835/1607-0763-1256
21. Brieve L, Calles C, Landete L, Oreja-Guevara C. Current challenges in secondary progressive multiple sclerosis: diagnosis, activity detection and treatment. *Front Immunol*. 2025 Mar 21;16:1543649. doi: 10.3389/fimmu.2025.1543649
22. Cree BA, Arnold DL, Fox RJ, et al. Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis: Analysis of EXPAND core and extension data up to >5 years. *Mult Scler*. 2022 Sep;28(10):1591-605. doi: 10.1177/13524585221083194
23. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6

17. Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D, et al. The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *Br J Pharmacol.* 2012;167(5):1035-47. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02061.x

18. Gentile A, Musella A, Bullitta S, et al. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental e sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2016;13(1). doi: 10.1186/s12974-016-0686-4

19. Kappos L, Li DKB, Stüve O, et al. Safety and Efficacy of Siponimod (BAF312) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2016;73(9):1089. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1451

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

18.06.2025 / 09.09.2025 / 10.09.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Новартис». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The article is sponsored by Novartis. The conflict of interests did not affect the results of the study. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Попова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>