

Опыт использования



СИПОНИМОДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО ВТОРИЧНО-ПРОГРЕССИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Белова Ю.А., Пешкин А.Н., Якушина Т.И., Лиждвой В.Ю.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-клинический институт им. М.Ф. Владимиরского», Москва
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Сипонимод является модулятором рецептора сфингозин-1-фосфата, одобренным в большинстве стран для терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза (ВПРС) с активностью. В исследовании EXPAND было показано, что препарат эффективно воздействует как на снижение активности заболевания на периферическом уровне, препятствуя выходу аутореактивных иммунных клеток из лимфатических узлов, так и на процессы нейродегенерации, ограничивая развитие центрального воспаления и способствуя выживаемости олигодендроцитов. Для более полной оценки терапевтического влияния сипонимода необходимо проведение анализа эффективности и безопасности применения препарата в реальной клинической практике.

Цель исследования – оценить влияние сипонимода на активность и прогрессирование заболевания у пациентов с ВПРС в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Проведено ретроспективно-проспективное наблюдательное когортное исследование в условиях реальной клинической практики, включавшее 162 пациентов, получающих сипонимод и наблюдающихся в Центре рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (ЦРС), организованном на базе Московского областного научно-клинического института им. М.Ф. Владимира.

Результаты. У пациентов с активным течением РС стабилизация состояния через 24 мес отмечена в 76,7% случаев. Число обострений при ВПРС снизилось в 3 раза на фоне терапии сипонимодом. Комплементными ко второму году терапии остались 86,7% пациентов. Нежелательных явлений, потребовавших отмены терапии препаратом сипонимод по медицинским показаниям, в обследованной группе пациентов не было зарегистрировано.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и благоприятном профиле безопасности сипонимода и соответствуют данным клинических исследований. Стабилизация состояния, минимум побочных эффектов, пероральный прием и удобный режим дозирования повышают комплаентность пациентов при использовании данного препарата.

Ключевые слова: сипонимод; вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза.

Контакты: Александр Николаевич Пешкин; kornef_alex@icloud.com

Для цитирования: Белова Ю.А., Пешкин А.Н., Якушина Т.И., Лиждвой В.Ю. Опыт использования сипонимода для лечения пациентов со вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в Московской области. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(6):69–74. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-69-74>

Experience with siponimod for treating patients with secondary progressive multiple sclerosis in the Moscow Region

Belova Yu.A., Peshkin A.N., Yakushina T.I., Lizhdvoy V.Yu.

M.F. Vladimirsy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

61/2, Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Siponimod is a sphingosine-1-phosphate receptor modulator approved in most countries for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) with activity. The EXPAND study showed that the drug effectively reduces disease activity at the peripheral level by preventing autoreactive immune cells from leaving the lymph nodes, as well as reducing neurodegeneration by limiting the development of central inflammation and promoting oligodendrocyte survival. To more fully assess the therapeutic effect of siponimod, it is necessary to analyse the efficacy and safety of the drug in real-world clinical practice.

Objective. To evaluate the effect of siponimod on disease activity and progression in patients with SPMS in real-world clinical practice.

Material and methods. A retrospective-prospective observational cohort study was conducted in real-world clinical practice, involving 162 patients receiving siponimod and monitored at the Centre for Multiple Sclerosis and Other Neuroimmunological Diseases (CMS), organised on the basis of the M.F. Vladimirsy Moscow Regional Scientific and Clinical Institute.

Results. In patients with active MS, stabilisation of the condition was observed in 76.7% of cases after 24 months. The number of exacerbations in SPMS decreased threefold with siponimod therapy. 86.7% of patients remained compliant with therapy in the second year. No adverse events requiring discontinuation of siponimod therapy for medical reasons were reported in the study group.

Conclusion. The results obtained demonstrate the high efficacy and favourable safety profile of siponimod and are consistent with data from clinical trials. Stabilisation of the condition, minimal side effects, oral administration and a convenient dosing regimen increase patient compliance when using this drug.

Keywords: siponimod; secondary progressive multiple sclerosis; disease-modifying treatments.

Contact: Alexander Nikolaevich Peshkin; kornev_alex@icloud.com

For citations: Belova YuA, Peshkin AN, Yakushina TI, Lizhdvoy VYu. Experience with siponimod for treating patients with secondary progressive multiple sclerosis in the Moscow Region. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2025;17(6):69–74 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-69-74>

У большинства пациентов в начале заболевания рассеянный склероз (РС) характеризуется ремиттирующим течением, при котором за периодами обострений следуют ремиссии с полным или частичным восстановлением неврологического дефицита [1]. Со временем на первый план выступают процессы нейродегенерации, проявляющиеся постепенным нарастанием инвалидизации вне зависимости от обострений, РС переходит во вторично-прогрессирующую течение. При вторично-прогрессирующем РС (ВПРС) могут сохраняться типичные обострения заболевания, между которыми наблюдается прогрессирование неврологических дисфункций и/или сохраняется активность по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), в таких случаях диагностируют активный ВПРС [2].

Таким образом, ВПРС диагностируется после периода ремиттирующего РС и характеризуется наличием подтвержденного прогрессирования инвалидизации по Расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ) в течение 6 мес [3]. С точки зрения патофизиологии при ремиттирующем РС на первый план выступают процессы аутоиммунного воспаления, протекающего на периферии и обусловленного активной пролиферацией Т- и В-лимфоцитов в лимфатических узлах, которые затем попадают в кровоток и через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) проникают в центральную нервную систему (ЦНС). При переходе в ВПРС превалируют процессы демиелинизации, аксональной дегенерации, сопровождающиеся гибелью олигодендроцитов и истощением механизмов ремиелинизации, а также хроническим компартментализованным воспалением, протекающим непосредственно в ЦНС [4]. В настоящее время считается, что накоплению инвалидизации при РС способствуют не только активные очаги, состоящие из аутореактивных Т- и В-лимфоцитов и макрофагов, проникших через ГЭБ, но и лептоменингальные фолликулы, медленно увеличивающиеся очаги («тлеющие бляшки»), астроциты и активированная микроглия [5]. Лептоменингальные фолликулы представляют собой воспалительные инфильтраты, расположенные в лептоменингальных оболочках и состоящие из В-клеток, Т-клеток, дендритных клеток, макрофагов, плазматических клеток и стромальных клеток, напоминающих фолликулярные дендритные клетки [6]. Таким образом в ЦНС формируются третичные лимфоидные образования, которые активно продуцируют провоспалительные интерлейкины, способствуют поддержанию аутоиммунного воспаления и демиелинизации и не зависят от воспалительных процессов, протекающих на периферии за пределами ГЭБ [7]. Медленно увеличивающиеся очаги, или «тлеющие бляшки», характеризуются наличием ободка из активированной микроглии, также продуцирующей провоспалительные цитокины и способствующей накоплению инвалидизации и увеличению скорости атрофии мозга [8]. Кроме того, активированная микроглия и астроциты усиленно продуцируют провоспалительные факторы, способствуя

щие снижению плотности миелина и усилиению аксонального повреждения [9].

Исходя из современных взглядов на патогенез заболевания, лечение пациентов с ВПРС должно быть направлено как на периферическое, так и на центральное звено воспаления, на замедление процессов нейродегенерации в ЦНС. Для достижения максимального терапевтического эффекта необходимо, чтобы препарат свободно проникал через ГЭБ, оказывая влияние на компартментализированные лимфоциты в лептоменингальных фолликулах, на снижение активности микроглии и способствовал процессам ремиелинизации и нейропротекции [10].

Сипонимод является модулятором рецептора сфингоzin-1-фосфата (S1P). Он селективно связывается с двумя из пяти типов рецепторов S1P, сопряженных с G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCR), а именно – S1P1 и S1P5. Выступая как функциональный антагонист рецепторов S1P1 на поверхности лимфоцитов, сипонимод препятствует их выходу из лимфатических узлов. Это приводит к снижению рециркуляции Т-лимфоцитов в периферической крови, проникновению их в ЦНС и, таким образом, ограничивает развитие центрального воспаления [11, 12]. Кроме того, сипонимод легко проникает через ГЭБ, оказывая прямое влияние на нервные клетки путем воздействия на S1P1 на астроцитах и S1P5 на олигодендроцитах, способствуя процессам ремиелинизации [13, 14]. Также, проникая через ГЭБ, сипонимод уменьшает объем третичной лимфоидной ткани в виде лептоменингальных фолликулов и количество В- и Т-клеток в мозговых оболочках. Таким образом, в отличие от других препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), сипонимод обладает плейотропным эффектом на все известные процессы, лежащие в основе «компартментализованного» в головном мозге воспаления и приводящие к клинической картине вторичного прогрессирования [10, 15].

Эффективность и безопасность применения сипонимода у пациентов с ВПРС были оценены в исследовании EXPAND. Сипонимод показал превосходство над плацебо, снижая риск развития подтвержденного прогрессирования инвалидизации в течение 6 мес на 22,3% [16, 17].

В европейских странах показанием для назначения сипонимода является ВПРС с продолжающейся активностью, в США – рецидивирующие формы РС, включая клинически изолированный синдром, ремиттирующее и активное вторично-прогрессирующее течение. Согласно инструкции, в России сипонимод показан взрослым пациентам с ВПРС независимо от активности заболевания [18].

Для более полной оценки терапевтического влияния любого препарата важны постмаркетинговые исследования в реальной клинической практике, которые зачастую вносят корректиды при последующем применении данного вида терапии. В Московском областном научно-клиническом институте (МОНИКИ) им. М.Ф. Владимировского проведено

исследование эффективности и безопасности применения сипонимода у пациентов как с активным ВПРС, так и с ВПРС без обострений.

Цель исследования – оценить влияние сипонимода на активность процесса и прогрессирование заболевания у пациентов с ВПРС в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Проведено ретроспективно-проспективное наблюдательное когортное исследование в условиях реальной клинической практики, в которое были включены 162 пациента, получающих сипонимод и наблюдающихся в Центре рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (ЦРС), организованном на базе МОНИКИ им. М.Ф. Владимиরского. Исследование проводили в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, Международного совета по гармонизации и местного законодательства.

В соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с РС эффективность терапии оценивали по динамике неврологического статуса с использованием шкал Куртцке: Шкалы функциональных систем и РШСИ проводился анализ наличия обострений; показателей активности при МРТ-исследовании (появление новых и/или контраст-позитивных очагов).

Безопасность терапии определялась в соответствии с общей шкалой токсичности: оценивались изменения уровня лимфоцитов и печеночных показателей. Критерием безопасности, на котором основывалась коррекция дозы сипонимода, служил уровень лимфоцитов в периферической крови через 3, 6 и 12 мес: при абсолютном количестве лимфоцитов $<0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ежедневную дозу сипонимода снижали до 1 мг; если наблюдалось абсолютное количество лимфоцитов $<0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ у пациентов, уже получавших сипонимод в дозе 1 мг, временно прекращали лечение, пока уровень лимфоцитов не восстанавливался до $0,6 \cdot 10^9/\text{л}$.

Анализировались данные пациентов на момент старта терапии и в течение следующих 24 мес.

Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения SPSS Statistics v. 23 (IBM Corp.). Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$), категориальные порядковые данные – в виде медианы и квартилей (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Нормальность распределения оценивали при помощи критерия Пирсона. При анализе качественных порядковых данных, распределенных по закону, отличному от нормального закона распределения, для попарного сравнения зависимых выборок применяли непараметрический тест Вилкоксона, для сравнения независимых выборок – тест Манна–Уитни. Для сравнения бинарных показателей использовали критерий χ^2 .

Результаты. Обследовано 162 пациента, из них мужчин – 58 (35,8%), женщин – 104 (64,2%), в возрасте 48,57 [45,95; 51,17] года, с длительностью заболевания 14,93 [12,29; 17,59] года. Обобщенные данные пациентов на момент старта терапии препаратом сипонимод представлены в табл. 1.

Таким образом, основу наблюданной группы составляли пациенты среднего возраста с длительным течением РС. С момента появления первых симптомов до подтверж-

ждения диагноза РС проходило от 1 года до 15 лет, но чаще диагноз устанавливался в течение 4,03 года. Длительность периода «без диагноза РС» в основном обусловлена низкой обращаемостью пациентов за медицинской помощью, так как состояние оставалось относительно стабильным. Один пациент 10 лет игнорировал свое заболевание, пока не отметил нарастающее ухудшение состояния в течение 2 лет.

Начиная дообследование при явном клиническом ухудшении, пациенты к моменту визита в ЦРС имели длительность стадии вторичного прогрессирования почти 3 года (2,92 года), а балл по РШСИ в среднем составлял $5,93 \pm 0,75$. Активность РС (клиническая и по данным МРТ) при вторичном прогрессировании сохранялась почти у каждого третьего пациента – в 30% случаев.

Несмотря на длительность РС и постоянный контакт с лечащими врачами, часть пациентов прерывали назначенную ранее терапию, обосновывая это ее неэффективностью, «бесполезностью» или объясняя отмену «стабильным состоянием, не требующим медикаментозной поддержки» (табл. 2).

На момент старта терапии препаратом сипонимод не получали лечения 26,7% пациентов, сюда не вошли пациенты с «отмывочным периодом» после терапии определенными ПИТРС, что расценено как снижение комплантности; период без ПИТРС продолжался 12,7 [1,53; 23,89] мес. Пациенты, получавшие ПИТРС с умеренной активностью (63,3%) и натализумаб (6,7%), переводились на сипонимод вследствие изменения типа течения РС, у 3,3% перевод с окрелизумаба связан с сохраняющейся активностью РС.

Пациенты обследуемой группы ($n=162$) на момент исследования продолжали прием сипонимода от 3 до 48 мес, в среднем 20 [14,19; 26,01] мес (табл. 3).

Таблица 1. *Характеристики пациентов с ВПРС ($n=162$) на момент старта терапии препаратом сипонимод*

Table 1. *Characteristics of patients with SPMS ($n=162$) at the start of therapy with siponimod*

Показатель	Значение
Возраст пациентов, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	48,57 [45,95; 51,17]
Длительность РС, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,93 [12,29; 17,59]
Время с момента появления первых симптомов до установки диагноза РС, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,03 [2,69; 5,44]
Продолжительность стадии вторичного прогрессирования, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,92 [2,24; 3,58]
Оценка по РШСИ на момент старта терапии, баллы, $M \pm SD$	$5,93 \pm 0,75$
Доля пациентов с ВПРС с активностью, %	30
Доля пациентов с ВПРС без активности, %	70

Ожидаемый срок эффективности сипонимода – 12 мес; таким образом, на момент исследования у 43,2% пациентов еще не достигнут срок ожидаемого эффекта.

Таблица 2. *Характер используемой терапии у пациентов с ВПРС (n=162) до назначения сипонимода*
Table 2. *The character of the therapy used in patients with SPMS (n=162) before the appointment of siponimod*

Предшествующая терапия РС	Доля пациентов, %
Без ПИТРС	26,7
Интерфероны бета-1b	30
Пэгинтерферон бета-1a	6,7
Глатирамера ацетат	6,7
Терифлуномид	16,7
Финголимод	3,3
Натализумаб	6,7
Окрелизумаб	3,3

Таблица 3. *Продолжительность терапии препаратом сипонимод у пациентов с ВПРС (n=162)*
Table 3. *Duration of siponimod therapy in patients with SPMS (n=162)*

Длительность терапии сипонимодом	Доля пациентов, %
До 6 мес	29,9
7–12 мес	13,3
13–24 мес	30
Более 25 мес	26,6

Таблица 4. *Оценка по критериям NEDA-3 на фоне терапии препаратом сипонимод у пациентов с ВПРС (n=162)*
Table 4. *Evaluation according to the NEDA-3 criteria for siponimod therapy in patients with SPMS (n=162)*

Длительность терапии сипонимодом	МРТ, активные очаги, %	Обострение, %	Нарастание балла по РШСИ, %
До 6 мес	10	6,7	3,1
7–12 мес	0	0	3,3
13–24 мес	3,3	3,3	5,1
Более 25 мес	0	0	5,2
Всего случаев	13,3	10	16,7

Активность РС сохранялась у обследованной группы в течение первых 12 мес (табл. 4).

Активность на МРТ (13,3% случаев) и обострения (10% случаев) сохранялись в течение первых 24 мес терапии, что связано, скорее всего, с реализацией терапевтического эффекта сипонимода. Прогрессирование РС, не зависящее от наличия обострений, отмечено в 16,7% случаев, что, вероятно, обусловлено длительностью заболевания и поздней коррекцией терапии у пациентов с тяжелым течением РС. Кроме того, в 13,4% случаев зарегистрирована низкая комплаентность пациентов, которые самостоятельно прерывали терапию, «не видя улучшений от лечения», из них половина в дальнейшем продолжили прием сипонимода (рис. 1).

Клинические обострения до старта терапии сипонимодом отмечались в 20% случаев, во время лечения этот показатель снизился до 6,7% за первые 6 мес терапии и до 3,3% у пациентов, получавших сипонимод в течение 2 лет. Стабилизация состояния, удобство формы приема препарата повысили приверженность терапии, некомплаентными оставались 13,4%, а до назначения сипонимода режим использования ПИТРС нарушал примерно каждый четвертый (26,7%).

Прогрессирование РС привело к утяжелению течения заболевания, значения по РШСИ приведены в табл. 5.

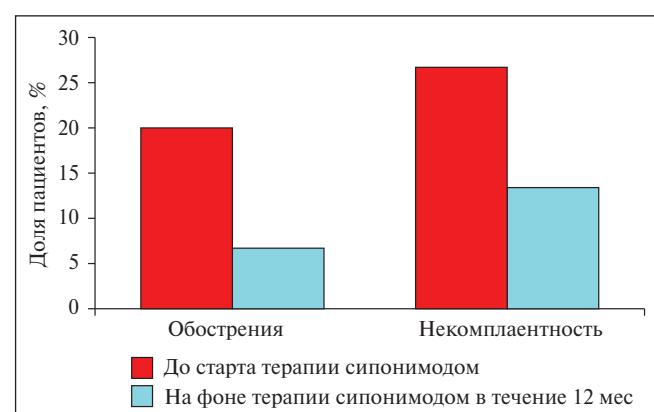


Рис. 1. Активность РС и приверженность терапии у пациентов с ВПРС (n=162)

Fig. 1. MS activity and adherence to therapy in patients with SPMS (n=162)

Таблица 5. *Оценка статуса инвалидизации у пациентов с ВПРС (n=162)*
Table 5. *Assessment of disability status in patients with SPMS (n=162)*

Длительность терапии сипонимодом	РШСИ, баллы, M±σ
На старте терапии сипонимодом	5,93±0,75
Через 6 мес	5,95±0,70
Через 12 мес	6,05±0,94
Через 24 мес	6,10±0,93

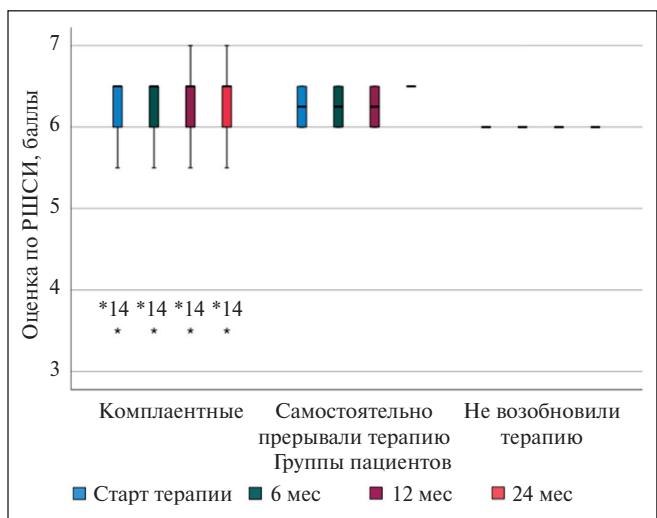


Рис. 2. Динамика неврологического статуса в зависимости от приверженности терапии у пациентов с ВПРС (n=162)

Fig. 2. Dynamics of neurological status depending on adherence to therapy in patients with SPMS (n=162)

Обнаружена прямая значимая связь между оценкой по РШСИ на старте терапии и значением через 12 и 24 мес ($r=0,991$; $p<0,001$). Кроме того, выявлено, что, несмотря на прерывание частью пациентов (13,4%) по субъективным соображениям терапии сипонимодом на срок от 2,7 [0,37; 5,02] мес, неврологический статус оставался неизменным, что, вероятно, связано с пролонгированным эффектом сипонимода (рис. 2). По медицинским показаниям сипонимод не был отменен ни в одном случае.

Согласно полученным данным, стабильный статус инвалидизации по РШСИ наблюдался у 76,6% пациентов, в 6,7% случаев отмечалось снижение неврологического дефицита.

Нежелательные явления в виде изменения клинико-лабораторных показателей отмечены в 70% случаев. На первом году терапии пяти пациентам (3,1%) потребовалось снижение дозы сроком на 6 мес вследствие снижения абсолютного количества лимфоцитов $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$. В остальных

случаях показатели абсолютного содержания лимфоцитов через 6 мес соответствовали 0,66 [0,57; 0,75] $\cdot 10^9/\text{л}$, через 12 мес – 0,62 [0,53; 0,71] $\cdot 10^9/\text{л}$, а при дальнейшем наблюдении – оставались стабильными, не требовавшими коррекции дозы. В 10% случаев в обследованной группе отмечалось увеличение уровней трансаминаз до 2-й степени токсичности по общей шкале токсичности, что не потребовало коррекции терапии.

Обсуждение. Тяжесть состояния пациентов с РС в обследованной группе обусловлена длительностью заболевания, активностью процесса и сроками назначения терапии препаратом сипонимод. У пациентов с активным течением РС стабилизация состояния через 24 мес отмечена в 76,7% случаев. Число обострений при ВПРС снизилось на фоне терапии сипонимодом в 3 раза (с 20% до лечения до 6,7% в первые 2 года лечения). Это согласуется с данными опубликованных исследований о результатах лечения сипонимодом в дозе 2 мг с относительным снижением активности по данным МРТ на 70% по сравнению с плацебо и снижением среднегодовой частоты обострений до 0,2 по сравнению с 0,58 в группе плацебо [19].

Комплаентными ко второму году терапии оставались 86,7% пациентов. Нежелательных явлений, потребовавших отмены терапии препаратом сипонимодом по медицинским показаниям, в обследованной группе пациентов зарегистрировано не было.

Ряд авторов приводят данные о более положительном влиянии сипонимода на клинические исходы у пациентов с активным ВПРС, чем в общей популяции исследования EXPAND. Возможно, это является результатом комбинированного воздействия как периферического противовоспалительного, так и центрального компонента сипонимода [20, 21]. Эти данные в сочетании с профилем безопасности подтверждают ценность сипонимода для лечения пациентов с ВПРС.

Заключение. Стабилизация состояния пациентов на фоне купирования клинической и радиологической активности РС, удобные форма приема и режим дозирования, благоприятный профиль безопасности повышают комплаентность пациентов к лечению препаратом сипонимод. Эффективность терапии повышается при раннем назначении сипонимода пациентам с ВПРС для контроля над активностью и прогрессированием заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. *P T*. 2012;37:175-84.
2. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, et al. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol*. 2006;5(4):343-54.
3. Клинические рекомендации «Расseyянный склероз». Доступно по ссылке: https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/739_2
4. Bierhansl L, Hartung HP, Aktas O, et al. Thinking outside the box: non-canonical targets in multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(8):578-600.
5. Baker D, Marta M, Pryce G, et al. Memory B Cells are Major Targets for Effective Immunotherapy in Relapsing Multiple Sclerosis. *EBioMedicine*. 2017;16:41-50.
6. Zuo M, Wang AA, Gommerman JL. Follicle on the Roof: Tertiary Lymphoid Structures in Central Nervous System Autoimmunity. *Immunol Rev*. 2025;332(1):e70045.
7. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozi R, et al. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2004;14(2):164-74.
8. Preziosa P, Pagani E, Meani A, et al. Slowly Expanding Lesions Predict 9-Year Multiple Sclerosis Disease Progression. *Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9(2):e1139.
9. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. 2020;133(12):1380-90.e2.
10. Yong HYF, Yong VW. Mechanism-based criteria to improve therapeutic outcomes in progressive multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(1):40-55.

11. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*. 2004;427:355–60.
12. 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;167:1035–47.
13. O'Sullivan C, Schubart A, Mir AK, et al. The dual S1PR1/S1PR5 drug BAF312 (siponimod) attenuates demyelination in organotypic slice cultures. *J Neuroinflammation*. 2016;13:31.
14. Gentile A, Musella A, Bullitta S, et al. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2016;13:207.
15. Ward LA, Lee DS, Sharma A, et al. Siponimod therapy implicates Th17 cells in a preclinical model of subpial cortical injury. *JCI Insight*. 2020;5(1):e132522. doi: 10.1172/jci.insight.132522
16. Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, et al. Siponimod and cognition in secondary progressive multiple sclerosis: EXPAND secondary analyses. *Neurology*. 2020;96:e376–e386.
17. Arnold DL, Fox R, Bar-Or A, et al. Effect of siponimod on cortical grey matter and thalamic volume in patients with secondary progressive multiple sclerosis – results of the EXPAND study. In: 35th ECTRIMS Congress; 11–13 September 2019; Stockholm, Sweden; 2019. P382.
18. Инструкция по медицинскому применению препарата Кайендра®. Доступно по ссылке: https://grls.menzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=24823e95-0c35-4f8e-8b10-ed32c3947292
- Instructions for the medical use of Kiendra® (In Russ.). Available at: https://grls.menzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=24823e95-0c35-4f8e-8b10-ed32c3947292
19. Selmaj K, Li DK, Hartung HP, et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol*. 2013;12:756–67.
20. Ksiazek-Winiarek DJ, Szpakowski P, Glabinski A. Neural plasticity in multiple sclerosis: the functional and molecular background. *Neural Plast*. 2015;2015:307175.
21. Dahlke F, Arnold DL, Aarden P, et al. Characterisation of MS phenotypes across the age span using a novel data set integrating 34 clinical trials (NO.MS cohort): age is a key contributor to presentation. *Mult Scler*. 2021;27:2062–76.

Поступила / отрецензирована / принятa к печати

Received / Reviewed / Accepted

11.09.2025 / 28.11.2025 / 01.12.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Белова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0003-1509-9608>

Пушкин А.Н. <https://orcid.org/0009-0009-9726-7679>

Якушина Т.И. <https://orcid.org/0000-0002-2245-309X>

Лиждвой В.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-0367-8282>