Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2020, т. 120, № 7, вып. 2, с. 43-47
https://doi.org/10.17116/jnevro202012007243

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2020, vol. 120, no 7, issue 2, pp. 43-47
https://doi.org/10.17116/jnevro202012007243

Новые инструменты для раннего выявления прогрессирования рассеянного склероза. Опросник MSProDiscuss

© А.И. ВОЛКОВ[1], Е.В. ПОПОВА[2]

[1]ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия;
[2]ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

Резюме

Диагностика вторично прогрессирующего течения рассеянного склероза (РС) основывается на ретроспективном выявлении признаков неуклонного нарастания неврологической симптоматики в течение 6—12 мес без обострений после первоначально ремиттирующего течения болезни. При отсутствии надежных МРТ, иммунологических и клинических маркеров трудно добиться объективности в определении перехода ремиттирующего РС в прогрессирующую стадию. Это нередко приводит к длительному периоду диагностической неопределенности, что препятствует принятию своевременных терапевтических решений. Из широкого перечня симптомов болезни и факторов образа жизни, отражающих прогрессирование РС и полученных на основании анализа большого объема клинических данных (3294 историй болезни), а также опроса пациентов и специалистов, были отобраны значимые, которые ранжированы по категориям с учетом совокупного мнения экспертов. Разработана математическая модель и проведена ее валидация, создана электронная версия опросника MSProDiscuss. Чувствительность теста в отношении диагностики ВПРС составила 0,82, специфичность — 0,84, воспроизводимость результатов между различными специалистами — 0,95. Среднее время, требуемое для заполнения опросника, занимало 2,16 мин на пациента. Опросник MSProDiscuss может быть полезен не только в дифференциальной диагностике ремиттирующего и вторично прогрессирующего РС, но и для определения рисков перехода РС в прогрессирующую стадию, что имеет важное клиническое значение.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, ремиттирующее и вторично прогрессирующее течение, опросник MSProDiscuss.*

Информация об авторах:
Волков А.И. — https://orcid.org/0000-0001-5362-9695; e-mail: ai-volkov@yandex.ru
Попова Е.В. — https://orcid.org/0000-0003-2676-452X
Автор, ответственный за переписку: Волков А.И. — e-mail: ai-volkov@yandex.ru

Как цитировать:
Волков А.И., Попова Е.В. Новые инструменты для раннего выявления прогрессирования рассеянного склероза. Опросник MSProDiscuss. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7 вып. 2):43–47. https://doi.org/10.17116/jnevro202012007243

New tools for early detection of multiple sclerosis progression: MSProDiscuss questionnaire

© A.I. VOLKOV[1], E.V. POPOVA[2]

[1]Federal Center of Brain and Neurotechnology of Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;
[2]City Clinical Hospital №24 of the Department of health of Moscow», Moscow, Russia

Abstract

Diagnosis of secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) is based on a history of gradual worsening of neurological symptoms within 6—12 months without exacerbations following an initial relapsing-remitting (RRMS) disease course. In the absence of reliable MRI, immunological and clinical markers, it is hardly possible to achieve objectivity in determining the transition of MS to a progressive stage. This often leads to a long period of diagnostic uncertainty, which prevents timely therapeutic decisions. Physicians expressed an unmet need for a tool that could be used in routine clinical practice to assess the risks of progression to SPMS quickly and reliably, in an easy-to-interpret output for a joint discussion with the patient. From a wide range of disease symptoms and lifestyle factors reflecting the progression to SPMS and obtained by analysis of large clinical data (3294 cases) and a survey of patients and specialists, significant were identified and ranked by categories according to combined expert opinion. A mathematical model was developed and validated, and an electronic version of the MSProDiscuss questionnaire created. Test sensitivity for SPMS diagnosis is 0.82, specificity 0.84, interrater reliability 0.95. Median time for completion of the questionnaire was 2.16 minutes per patient. Physicians of the Russian Federation who used the questionnaire confirmed its high feasibility. Thus, the methodology of the questionnaire development based on the combined opinion of patients and physicians, along with the large clinical data, made it possible to obtain high sensitivity, specificity and reproducibility of the test and takes little time with a clear output. MSProDiscuss may be useful not only in the differential diagnosis of RRMS and SPMS, but also to determine the risks of progression to SPMS, which is of great clinical importance.

Keywords: *multiple sclerosis, relapsing-remitting and secondary progressive course, MSProDiscuss questionnaire.*

Information about authors:
Volkov A.I. — https://orcid.org/0000-0001-5362-9695; e-mail: ai-volkov@yandex.ru
Popova E.V. — https://orcid.org/0000-0003-2676-452X
Corresponding author: Volkov A.I. — e-mail: ai-volkov@yandex.ru

To cite this article:
Volkov AI, Popova EV. New instruments for the early detection of multiple sclerosis progression: MSProDiscuss questionnaire. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(7 vyp. 2):43–47. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202012007243

Рассеянный склероз (РС) является второй по частоте причиной инвалидизации лиц молодого возраста после травмы [1]. Примерно 85% пациентов с РС имеют ремиттирующее течение, которое в $^1/_2$ случаев в течение 15—20 лет переходит в неуклонное прогрессирование с сохранением активности или без нее в виде обострений или новых активных очагов [2, 3]. Диагностика вторично-прогрессирующего РС (ВПРС) затруднена отсутствием общепринятых клинических, радиологических, иммунологических или патоморфологических критериев, позволяющих определить, когда именно происходит конверсия ремиттирующего РС (РРС) в ВПРС [4—6]. Диагноз ВПРС ставится ретроспективно на основании наличия в анамнезе постепенного прогрессирования заболевания без обострений за 6—12 мес после первоначального ремиттирующего течения заболевания [6]. Индивидуальные особенности течения заболевания отличаются гетерогенностью, но при этом неясно, какие именно факторы выступают триггерами перехода в ВПРС [7]. Это и приводит к затягиванию постановки диагноза ВПРС на 3—4 года [4, 8, 9]. Важным обстоятельством, способствующим смещению сроков диагностирования ВПРС, является также высокая ответственность врача в отношении необходимости смены алгоритма лечения или даже отмены получаемой пациентом иммуномодулирующей терапии, так как лишь некоторые препараты, эффективные при РРС, продемонстрировали эффект и при ВПРС с обострениями, и при единичных ВПРС без обострений. Однако если сложившаяся практика связана с более поздней диагностикой ВПРС, то совершенствование методов лечения требует выявления как можно более ранних стадий прогрессирования болезни. Переход в ВПРС может быть следствием исчерпания функциональных возможностей ЦНС в отношении компенсации тканевого повреждения [7, 10, 11]. Поэтому можно говорить о наличии оптимального окна терапевтических возможностей, пропуск которого существенно ограничивает подходы к воздействию на долгосрочные исходы при РС [12]. Поддержание и оптимальное использование такого функционального резерва ЦНС требует новой парадигмы лечения, помимо существующей, которая основана преимущественно на воздействии на воспалительную активность в ЦНС. В клинической практике пациенты, особенно длительно болеющие РС, нередко обращаются с жалобами на снижение работоспособности, общей двигательной активности, качества досуга и появление затруднений в самообслуживании. К сожалению, в шкале EDSS практически не учтены эти важнейшие аспекты функционального состояния нервной системы, тогда как другие тесты требуют больших временных затрат и малоприменимы в клинической практике. Ответом на необходимость создания быстрого и в то же время стандартизированного и клинически валидного инструмента для раннего выявления прогрессирования РС стала разработка опросника для врачей MSProDiscuss.

Опросник MSProDiscuss представляет собой онлайн-платформу, в которой врач в обезличенной форме вводит параметры пациента, такие как возраст, уровень EDSS, наличие обострений и степень восстановления функций за последние 6 мес, наличие признаков новой активности по данным МРТ, динамику неврологических симптомов по функциональным системам и их влияние на субъективные параметры качества жизни пациента. Последние включают подвижность, уход за собой, другую повседневную активность, хобби и проведение досуга, оплачиваемую и неоплачиваемую работу. Интерфейс прост и интуитивно понятен. При этом требуется не ввод конкретных данных, а лишь выбор из предложенных вариантов. Заполнение опросника занимает в среднем чуть более 2 мин. В результате выдается результат в отношении прогрессирования болезни соответственно трем уровням настороженности — низкого, среднего и высокого.

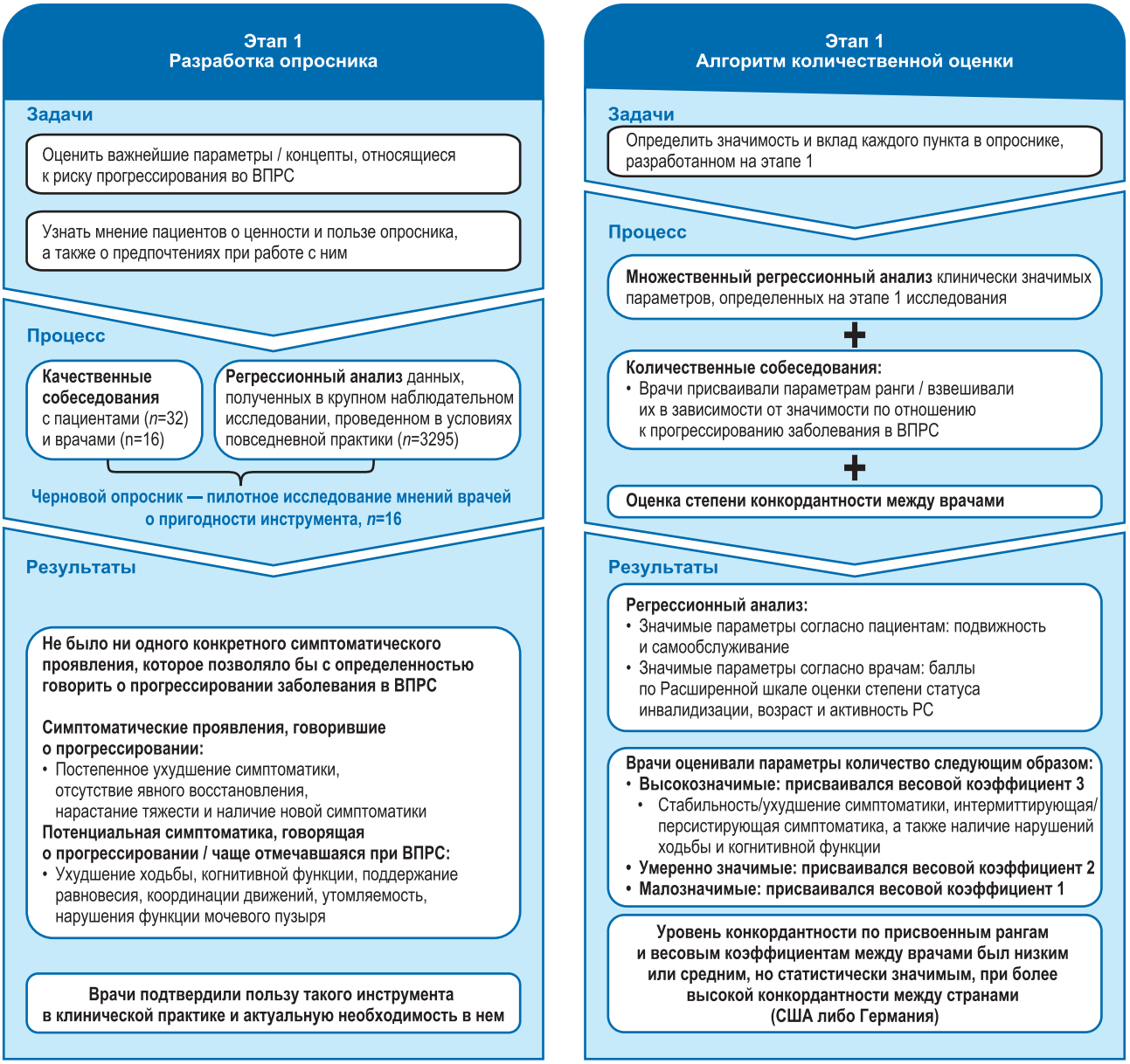
В разработке этого опросника впервые использовался смешанный подход с оценкой количественных и качественных признаков, полученных при анализе медицинских документов и интервью пациентов и врачей, математического моделирования и статистики **(см.рисунок на цв. вклейке).**

Диагноз РС определялся согласно пересмотренным критериям МакДональда от 2010 г. [13]; ВПРС ставился при факте прогрессирующего нарастания инвалидизации (длительностью не менее 6 мес) в отсутствие обострений либо независимо от обострений и предшествующего анамнеза РС в соответствии с пересмотренными критериями МакДональда от 2010 г. [13]. Фаза перехода определялась как наличие подтвержднного диагноза РС согласно упомянутым выше критериям, если при этом на основании последних клинических проявлений врач считал возможным переход заболевания в ВПРС.

Количественный анализ проводился по данным 3294 пациентов с РС в США, включая 2003 пациентов, которым был поставлен диагноз РРС, и 401 пациента с диагнозом ВПРС [14]. Была установлена достоверная корреляция ряда параметров, таких как возраст, количество Т2-очагов по данным МРТ, наличие двигательных нарушений, расстройств координации и функций мочевого пузыря, отсутствие трудоустройства, необходимость в посторонней помощи в повседневной деятельности, с ранними стадиями ВПРС.

Исследование качественных признаков включало собеседования с пациентами (n=32) и врачами (16 опытных неврологов) в США и Германии. Пациенты описывали симптомы и их влияние на образ жизни. Врачи сообщали о симптомах, имеющих, на их взгляд, значение для выявления прогрессирования заболевания. Записи интервью

К статье А.И. Волкова и соавт. **«Новые инструменты для раннего выявления прогрессирования рассеянного склероза. Опросник MSProDiscuss»**



Обзор процесса разработки опросника MSProDiscuss.
Overview of the MSProDiscuss questionnaire development process.

переводились в текстовый формат, который впоследствии подвергался тематическому анализу. Количество собеседований определялось концептуальным насыщением, т.е. точкой, когда ответы уже переставали давать какую-либо значимую информацию. На основании полученных данных была разработана модель, отражающая течение заболевания при РРС и ВПРС.

Наиболее часто прогрессирование сопровождали жалобы пациентов на усугубление нарушений ходьбы (n=10), мышечной слабости (n=8), нарушений зрения (n=5), утомляемости и симптоматики со стороны мочевого пузыря (n=4), хотя у каждого пациента были собственные уникальные особенности ухудшения той или иной симптоматики при прогрессировании заболевания. Врачи чаще всего отмечали нарушения зрения (n=10), когнитивные нарушения (n=10), расстройства координации (n=8) и ходьбы (n=7).

При переходе заболевания в ВПРС пациенты отмечали нарастание тяжести имевшейся симптоматики (n=13), снижение частоты обострений (n=6), а также появление новой симптоматики (n=5). При этом врачи рассматривали широкий спектр факторов, включая постепенное нарастание симптоматики (n=13), отсутствие отчетливого восстановления (n=10), увеличение тяжести симптомов (n=9) и появление новой симптоматики (n=9).

По мнению врачей, разработка инструмента, который способствовал бы оценке ранних признаков прогрессирования заболевания, принесла бы пользу в клинической практике [14]. Данный инструмент не должен быть основанием для постановки диагноза ВПРС, однако должен способствовать принятию решения о проведении дополнительных оценок с целью более глубокого обследования и подтверждения прогрессирования. По мнению врачей, предпочтительно было бы работать с валидированным и электронным инструментом, который подсчитывает количество баллов, процент или выдает результат в графическом формате. Затем на основании данных, полученных в ходе количественной и качественной фаз исследования, и пожеланий врачей был разработан пилотный опросник и проведено его первичное тестирование 16 неврологами в рамках своей повседневной клинической практики. В целом врачи признали актуальность и адекватность содержимого опросника, сообщив, что цифровой инструмент принес бы пользу в клинической практике [14].

На следующем этапе проводилась разработка алгоритма анализа выявленных в предыдущем исследовании показателей [15]. Для этого 8 опытных неврологов (по 4 из США и Германии) проходили интервью, в ходе которого они ранжировали показатели по значимости в отношении перехода в ВПРС. Наиболее значимыми для прогрессирования были выделены показатели, описывающие природу симптомов (преходящие или постоянные, стабильные или нарастающие, наличие или присутствие обострений), и симптомы, связанные с двигательной активностью, функцией ходьбы и когнитивными нарушениями. К умеренным были отнесены показатели, связанные с характеристиками обострений (восстановление после последнего обострения, количество обострений в течение последних 6 мес и симптомы в ходе обострения, в частности наличие двигательных, координаторных и речевых нарушений), наличие признаков активности РС по данным МРТ, а также влияние на повседневную активность. Такие показатели, как повышенная утомляемость, влияние на хобби и досуг, а также наличие симптомов нарушения зрения, рассматривали как симптомы низкой значимости, так как они были субъективными или общими для РС либо неспецифичными для перехода в ВПРС. При этом следует отметить, что уровень совпадения ответов среди неврологов составлял всего лишь 0,278 (p<0,01).

Показателям были присвоены баллы от 1 до 3 в соответствии с уровнем значимости. Такие признаки, как отсутствие обострений, наличие двигательных и когнитивных симптомов, нарушение ходьбы, постоянное ухудшение любого симптома РС, получали максимальные баллы в алгоритме подсчета. Баллы за каждый вопрос умножались на значимость каждого ответа для получения результата по каждому вопросу. Определяли сумму баллов за вопросы и выражали (в %) относительно максимальной суммы баллов. Впоследствии, путем сопоставления результатов заполнения опросника неврологами (n=20) с данными медицинской документации пациентов (n=198) были определены пороговые значения для оптимального разграничения между пациентами с РРС и ВПРС [16]. Включение двух пороговых уровней в предусмотренный алгоритм (в частности, верхний пороговый уровень для РРС и нижний пороговый уровень для ВПРС) позволило определить отдельную группу «пациентов, находящихся в фазе перехода», у которых потенциально могут иметься признаки прогрессирования заболевания. После заполнения опросника для конкретного пациента в окне с визуализацией результатов наглядно отображалось стандартизированное общее значение, привязанное к системе светофорных сигналов, что также использовалось и для учета мнений врачей о пользе данного инструмента в клинической практике.

Чувствительность теста при использовании алгоритма с учетом EDSS для пациентов с РРС составила 0,82, специфичность — 0,84, для ВПРС — 0,82—0,84 соответственно. Сопоставимый уровень чувствительности (0,76) и специфичности (0,86) был получен для ВПРС и без использования шкалы EDSS. Пилотная версия инструмента продемонстрировала превосходную воспроизводимость результатов между различными специалистами, проводившими оценки (корреляционный коэффициент в пределах одного класса =0,95). Среднее время, требуемое для заполнения опросника, составило 2,16 мин на 1 пациента (n=83; медиана 1,59, с разбросом от 0,48 до 6,58).

Опросник оценил в ходе исследования реальной клинической практики 301 врач из 34 стран. При этом было проведено анкетирование 6974 пациентов, включая 160 пациентов из России. Время на заполнение опросника колебалось от 1 до 4 мин, как и было отмечено 98% врачей. Среди опрошенных специалистов 92% согласились, что инструмент удобный и 86% были готовы интегрировать опросник в клиническую практику в дальнейшем. Согласились с утверждением, что опросник MSProDiscuss был полезен в обсуждении симптомов РС с пациентом и их влияния на ежедневные активности пациента 92% специалистов. Среди врачей стран Центральной и Восточной Европы, включая Россию, протестировавших MSProDiscuss, 100% специалистов были согласны, что время, потраченное на заполнение опросника, было приемлемым [16].

Обсуждение

РС — это континуум непрерывно сменяющих друг друга патологических состояний, имеющих выраженные ин-

дивидуальные характеристики. В связи с этим выделение вторично прогрессирующего типа течения болезни — один из самых неоднозначно трактуемых аспектов классификации РС. С одной стороны, существуют объективные патофизиологические данные, что РС прогрессирует с самого начала заболевания, и этот процесс явно не проявляется клинически на ранних стадиях благодаря наличию значимого компенсаторного резерва ЦНС. С другой стороны, существует альтернативная классификация [4], в которой предложено совсем исключить понятие ВПРС и вместо этого отдельно выделить прогрессирующий вариант РС, с активностью или без. Не вполне ясно, какие инструменты следует использовать для объективизации прогрессирования. Для анализа клинических симптомов предложено сочетание шкал EDSS и MSFC — Multiple Sclerosis Functional Composite [17, 18]. Последняя дополняет шкалу EDSS в отношении оценки функции верхних и нижних конечностей и когнитивных нарушений, однако требует не менее 20—30 мин для выполнения и пространства для ходьбы на расстояние 25 футов, что в амбулаторном учреждении в присутствии других пациентов вызывает явные затруднения. MSFC входит в большинство современных протоколов клинических исследований лекарственных средств при РС, но редко используется в клинической практике. Для оценки прогрессирования РС предложен также ряд инструментальных маркеров, в частности анализ атрофии вещества головного мозга, базальных ганглиев или шейного отдела спинного мозга в отдельности, а также ряд биомаркеров, в частности легкие цепи нейрофиламентов [19, 20]. Общепринятой является клиническая классификация ВПРС, которая основывается на выявлении факта постепенного нарастания симптомов без обострений за 6—12 мес после первоначального РРС [6]. Однако даже среди опытных клиницистов отсутствует единое понимание: нарастание каких именно симптомов следует расценивать как переход в прогрессирующую фазу. Так, в процессе составления опросника MSProDiscuss совпадение ответов неврологов относительно наиболее важных симптомов и их значимости в прогрессировании РС составляло всего 0,278 (p<0,01) [15]. Вместе с тем подход в лечении РС становится все более пациентоориентированным, что требует как можно более полного учета как неврологических симптомов, так и влияния РС на все аспекты качества жизни больных. Опрос неврологов показал, что с этой целью был бы полезен стандартизированный инструмент, позволяющий быстро оценить риски прогрессирования и совместно с пациентом обсудить дальнейшую тактику лечения [14]. Такой инструмент был создан. При этом современные методы обработки большого объема как клинических (количественных), так и качественных (мнений пациентов и врачей) данных гарантирует высокую валидность результатов опросника. Особый интерес представляет не только сам инструмент, но и результат совокупного мнения пациентов и врачей, полученный путем тематического анализа интервью и ранжирования ответов по степени значимости. Так, свидетельством перехода в ВПРС, помимо очевидных признаков, например нарушения ходьбы или двигательных и координаторныхрасстройств, может быть набор таких симптомов, как снижение общей двигательной активности, снижение качества досуга и появление затруднений в самообслуживании, редко анализируемые в клинической практике и не учитываемые в шкале EDSS.

Заключение

Опросник MSProDiscuss представляет собой инструмент, полученный в результате обработки обширного клинического материала и совокупного мнения пациентов и врачей с помощью современных методов статистического и тематического речевого анализа. Такие характеристики опросника, как короткое время заполнения (чуть более 2 мин), высокая чувствительность и специфичность, а также превосходная воспроизводимость результатов между различными специалистами, являются предпосылками для его успешного применения в клинической практике. Опросник получил положительные отзывы неврологов нашей страны.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):520-532. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70064-8
2. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain.* 2006;129(Pt 3):584-594. https://doi.org/10.1093/brain/awh721
3. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain.* 2006;129(Pt 3):606-616. https://doi.org/10.1093/brain/awl007
4. Tremlett H, Yinshan Zhao, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008;14(3):314-324. https://doi.org/10.1177/1352458507084264
5. Inojosa H, Proschmann U, Akgun K, Ziemssen T. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J Neurol.* 2019 : 45-49;1. https://doi.org/10.1007/s00415-019-09489-5
6. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):183-193. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70256-X
7. Katz Sand I, Krieger S, Farrell C, Miller AE. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;20(12):1654-1657. https://doi.org/10.1177/1352458514521517
8. Skoog B, Tedeholm H, Runmarker B, Oden A, Andersen O. Continuous prediction of secondary progression in the individual course of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(5):584-592. https://doi.org/10.1016/j.msard.2014.04.004
9. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(11):647-656. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.168
10. Larochelle C, Uphaus T, Prat A, Zipp F. Secondary progression in multiple sclerosis: neuronal exhaustion or distinct pathology? *Trends Neurosci.* 2016;39(5):325-339. https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.02.001

11. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, Sormani MP, Thalheim Ch, Traboulsee A, Vollmer T. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;9(suppl 1):5-48. [FREE Full text]
https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.07.003

12. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302.
https://doi.org/10.1002/ana.22366

13. Ziemssen T, Tolley C, Bennett B, Kilgariff S, Jones E, Pike J, Tomic D, Lahoz R. A mixed methods approach towards understanding key disease characteristics associated with the progression from RRMS to SPMS: Physicians' and patients' views. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;38:101861.
https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101861

14. Tolley C, Piani-Meier D, Bentley S, Bennett B, Jones E, Pike J, Dahlke F, Tomic D, Ziemssen T. A Novel, Integrative Approach for Evaluating Progression in Multiple Sclerosis: Development of a Scoring Algorithm. *JMIR Med Inform.* 2020;8(4):e17592.
https://doi.org/10.2196/17592

15. Ziemssen T, Piani-Meier D, Bennett B, Johnson Ch, Tinsley K, Trigg A, Hach Th, Dahlke Fr, Tomic D, Tolley Ch, Freedman MS. A Physician-Completed Digital Tool for Evaluating Disease Progression (Multiple Sclerosis Progression Discussion Tool): Validation Study. *J Med Internet Res.* 2020;22(2):e16932. Published 2020 Feb 12.
https://doi.org/10.2196/16932

16. Ziemssen T, Giovannoni G, Alvarez E, Bhan V, Hersh CM, Hoffmann O, Oreja-Guevara C, Cedeño RR, Trojano M, Vermersch P, Dobay P, Khwaja M, Stadler B, Hach Th, Piani-Meier D, Burton J. Real-World Findings of Usability and Usefulness of Multiple Sclerosis Progression Discussion Tool: A Physician-Completed Digital Tool to Evaluate Early Signs of Disease Progression. *International Journal of MS Care.* 2020;22:2:86.
https://doi.org/10.7224/1537-2073-22.s2.1

17. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. 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. Published 2014 Mar 25.
https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-58

18. Rocca MA, Battaglini M, Benedict RH, De Stefano N, Geurts JJ, Henry RG, Horsfield MA, Jenkinson M, Pagani E, Filippi M. Brain MRI atrophy quantification in MS: From methods to clinical application. *Neurology.* 2017;88(4):403-413.
https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003542

19. Pontillo G, Cocozza S, Lanzillo R, Russo C, Stasi MD, Paolella C, Vola EA, Criscuolo C, Borrelli P, Palma G, Tedeschi E, Morra VB, Elefante A, Brunetti A. Determinants of Deep Gray Matter Atrophy in Multiple Sclerosis: A Multimodal MRI Study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40(1):99-106.
https://doi.org/10.3174/ajnr.A5915

20. Barro Ch, Benkert P, Disanto G, Tsagkas Ch, Amann M, Naegelin Y, Leppert D, Gobbi C, Granziera Cr, Yaldizli O, Michalak Z, Wuerfel J, Kappos L, Parmar K, Kuhle J. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain.* 2018;141(8):2382-2391.
https://doi.org/10.1093/brain/awy154

Поступила 11.06.2020
Received 11.06.2020
Принята в печать 07.07.2020
Accepted 07.07.2020