

УДК 57.082.13:616.832-004.2-07

DOI: 10.22141/2224-0713.3.97.2018.133679

Негрич Н.О., Негрич Т.І.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Алгоритм використання комплексу лабораторних біомаркерів у хворих на розсіяний склероз із діагностичною та прогностичною метою

Резюме. Метою роботи було дослідити можливості використання високовалідних лабораторних біомаркерів при розсіяному склерозі (РС), а також розробити структуру сучасного лабораторного алгоритму цього захворювання із врахуванням можливості як діагностики самого захворювання, так і його окремих особливостей за допомогою лабораторних біомаркерів. **Матеріали та методи.** З метою пошуку валідних біомаркерів РС, відносно яких було здійснено як мінімум два незалежні дослідження, в яких реєструвались статистично значущі позитивні результати, було здійснено широкий огляд літератури за період 2007–2017 років. Для підвищення вірогідності правильного діагностичного та прогностичного результату при РС нами був розроблений комплексний алгоритм із використанням цілої групи специфічних лабораторних біомаркерів із зазначенням їх діагностичної та прогностичної сили. **Результати.** Для діагностики РС, оцінки ризику трансформації клінічно ізольованого синдрому у РС, визначення активності та прогресування захворювання, а також оцінки ефективності терапії запропоновано конкретний алгоритм лабораторних тестів із застосуванням біомаркерів для кожної окремої групи. Для кожного тесту визначено межу високого та низького ризиків або встановлено статистично верифіковану відсічну точку (cut-off point). Підсумовування результатів тестів визначеної групи відображає загальний діагностичний і прогностичний результат. **Висновки.** Більшість біомаркерів РС не використовується в повсякденній практиці лікарів-неврологів через брак доведеної високої валідності цих тестів. Досі немає єдиної клінічної ознаки або діагностичного тесту, достатніх для самостійної й абсолютно точної діагностики РС. Основна частина біомаркерів здатна характеризувати лише групу хворих загалом, маючи низькі діагностичні властивості при застосуванні окремого тесту в конкретного пацієнта. Тому з метою підвищення діагностичної ефективності необхідне використання комплексу специфічних лабораторних біомаркерів. Це є пріоритетним завданням на шляху впровадження індивідуалізованої медицини, що при РС дасть змогу прогнозувати ризик виникнення цієї недуги, абсолютно точно диференціювати РС від інших захворювань, правильно оцінити клінічні особливості й обрати ефективний засіб лікування, а також прогнозувати перебіг хвороби та появу небажаних побічних реакцій.

Ключові слова: розсіяний склероз; діагностика; біомаркери; лабораторний алгоритм

Вступ

Неухильне зростання та вдосконалення сучасних методів діагностики розсіяного склерозу (РС) із встановленням чітких критеріїв сприяють правильному та своєчасному розпізнаванню цього захворювання [1]. Однак досі середній час від виникнення його перших симптомів до встановлення діагнозу «клінічно вірогідний РС

(КВРС)» становить декілька років. Так, при ретроспективному мультицентровому аналізі даних установили, що після 4,31 року спостереження КВРС вдалось підтвердити лише в 59,5 % пацієнтів, які мали первинний епізод неврологічної симптоматики, типової для РС [2].

Станом на сьогодні немає єдиної клінічної ознаки або діагностичного тесту, достатніх для абсолютно точ-

ного виявлення РС. Чинні критерії діагнозу (McDonald, 2017) передбачають одночасну наявність неврологічних проявів захворювання та визначених змін на магнітно-резонансній томографії (МРТ) [3]. Однак для РС типова різноманітна, мультисимптомна клінічна картина, а результати МРТ часто є неспецифічними, що призводить до значних труднощів при диференціації цього захворювання від інших. Саме тому ведеться невпинний пошук нових визначальних ознак (маркерів) захворювання, що відображається регулярним переглядом та доповненням наявних критеріїв діагнозу РС. Так, зокрема, проведення додаткового лабораторного тесту з визначенням олігоклональних смуг у лікворі допомагає підтвердити діагноз РС при недостатніх клінічних чи радіологічних критеріях та зменшити частоту псевдопозитивних і псевдонегативних випадків цього захворювання [3].

Досі РС залишається діагнозом виключення інших захворювань. З одного боку, це вимагає високого професіоналізму неврологів та їхньої правильної суб'єктивної інтерпретації клінічної симптоматики пацієнтів, а з іншого — стимулює пошук об'єктивних ознак-маркерів.

Надважливу роль у розпізнаванні РС відводять об'єктивним результатам МРТ. Проте МРТ як основний радіологічний метод має цілу низку недоліків при РС. Найвагомими його недоліками є низькі прогностичні можливості, брак чутливості та специфічності на початковому етапі розвитку захворювання, труднощі при визначенні типу перебігу РС та оцінці відповіді на терапію [4].

З огляду на те, що в патогенезі РС ключова роль відводиться імунним (лабораторним) змінам, ймовірно, ці відхилення можна виявити за допомогою лабораторних тестів. Більше того, за причинно-наслідковим зв'язком виявлення подібних змін у лабораторних показниках повинно передувати виявленню наслідків процесу демієлінізації — вогнищ на МРТ. Саме тому останніми десятиліттями особливий інтерес становлять лабораторні біомаркери РС.

На сьогодні серед усіх лабораторних біомаркерів при РС у критеріях діагнозу імплементовано використання лише тесту з визначення олігоклональних антитіл у цереброспінальній рідині та індексу цих антитіл. Так, згідно з переглянутими критеріями McDonald (2017), проведення цих лабораторних тестів необхідне для підтвердження діагнозу «первинно-прогресуючий РС» [3]. Слід зазначити, що тест із виявлення олігоклональних антитіл має середню специфічність при диференціації РС з іншими запальними/дизимунними захворюваннями центральної нервової системи [5]. Взагалі досі не розроблено та не введено в практичну медицину чіткого протоколу використання цілого спектра лабораторних біомаркерів РС.

При РС перед біомаркерами ставляться конкретні та специфічні цілі. Вони повинні диференціювати захворювання від норми, вимірювати ступінь активності запальної відповіді, а також ступінь нейродегенерації, демієлінізації та ремієлінізації, щоб надавати більш точну картину статусу хвороби [6]. На жаль, досі не існує

уніфікованої та затвердженої класифікації лабораторних біомаркерів при РС.

Відповідно до поставлених діагностично-прогностичних завдань найдоцільніше біомаркери цього захворювання поділяти на *діагностичні біомаркери РС*, *біомаркери переходу клінічно ізольованого синдрому (КІС) у клінічно вірогідний РС*, *біомаркери активності хвороби*, *біомаркери прогресування захворювання та біомаркери терапевтичної відповіді* [6].

Діагностичні біомаркери використовуються для диференціації РС від інших захворювань, насамперед неврологічних чи аутоімунних, а також щоб відрізнити відносно здорових осіб. Найвідомішим діагностичним біомаркером при РС є виявлення олігоклональних антитіл у вигляді олігоклональних смуг, що утворюються під дією електрофорезу в гелі [5].

У більшості пацієнтів, яким установлювався діагноз КІС, протягом наступних десяти років підтверджують діагноз КВРС [7]. Однак не завжди КІС перетворюється в РС, а час такої трансформації залишається невизначеним. Саме тому важливим науковим напрямком при РС є пошук біомаркерів, які б виявляли осіб із підвищеним ризиком *перетворення* КІС у КВРС для своєчасного призначення препаратів хворобомодифікуючої терапії (ХМТ).

Впровадження Міжнародним консультативним комітетом із клінічних досліджень при РС термінів «активний», «неактивний», «прогресуючий» та «непрогресуючий» наголошує на необхідності встановлення таких якостей РС, як активність та прогресування [8]. Важливість правильного виявлення активності, прогресування та типу перебігу РС обумовлена насамперед подальшим вибором відповідного препарату ХМТ.

До показників, які клініцисти використовують для оцінки активності РС, належать клінічне загострення РС (поява нової або погіршення попередньої неврологічної симптоматики); наявність на МРТ вогнищ, що накопичують контраст; поява нових Т2-вогнищ; збільшення в розмірах старих Т2-вогнищ [8].

Водночас лабораторними *біомаркерами активності* РС, а саме ушкодження гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) та демієлінізації, на сучасному етапі вважаються тести з виявлення підвищеної концентрації білків церебрального походження в сироватці крові, компонентів ГЕБ (фрагментів ендотеліальних клітин, перицитів, периваскулярної мікроглії, астроцитів) чи мієліну, а також асоційованих із запаленням маркерів [9].

Через декілька років від початку захворювання або одразу на момент його виникнення, коли неврологічні прояви стають незворотними, а рівень інвалідності зростає, демієлінізуючий процес при РС починає доповнюватися нейродегенеративним [10]. Відомим є той факт, що частота трансформації рецидивуючо-ремітуючого (РР) РС у вторинно-прогресуючий (ВП) РС зростає з тривалістю захворювання: 24 % — через 5 років; 47 % — через 10 років; 59 % — через 15 років; 74 % — через 20 років; 78 % — через 25 років [10]. Однак для конкретного пацієнта час такої трансформації залишається невідомим. Досі встановлення діагнозу «первинно-про-

гресуючий РС», а також «вторинно-прогресуючий РС» залишається ретроспективним та базується на клінічному виявленні прогресуючої інвалідизації пацієнтів при відносній відсутності загострень хвороби [3].

Установленим показником прогресування (нейродегенерації) при РС вважають стійке клінічне погіршення неврологічного статусу пацієнта — стає зростання бала інвалідизації пацієнтів за шкалою EDSS ($\geq 0,5$ пункту при спостереженні не менше 12 місяців) [8].

Ступінь прогресування РС оцінюють за допомогою МРТ. МРТ-маркерами прогресування хвороби є визначення кількості та розміру «чорних дірок» на T1-зважених зображеннях, а також визначення рівня атрофії головного мозку [11]. Однак використання МРТ як інструментального маркера нейродегенерації має низку недоліків. Зокрема, його чутливість при оцінці прогресування РС у середньому не перевищує 80 %. Серед іншого — рівень чутливості МРТ прямо пропорційний рівню нейродегенерації. Тобто МРТ фіксує виражені зміни, що вже відбулися, а тому не підходить для ранньої діагностики та прогнозування нейродегенерації. Окрім того, для більшої точності результату необхідне динамічне зіставлення з попередніми МРТ-обстеженнями [4].

Тому значно зростає інтерес до пошуку та визначення інших, більш чутливих та специфічних лабораторних маркерів прогресування захворювання. Цю групу біомаркерів переважно формують компоненти аксонального цитоскелета або антитіла до них. Відомими представниками цієї групи є нейрофіламенти (НФ) [12]. Розрізняють НФ високої (НФВ), середньої (НФС) та низької (НФН) молекулярної маси. Доведено, що рівень НФВ корелює зі ступенем інвалідності хворих на РС, а також зі ступенем зменшення обсягу головного мозку [13].

Практичне застосування лабораторних біомаркерів нейродегенерації при РС полягає в прогнозуванні прогресивного перебігу захворювання, а також у його ранній діагностиці, що дасть змогу вчасно розпочати лікування або замінити препарат ХМТ на інший, що потенційно впливає на нейродегенерацію, а не лише на демієлінізацію.

Останню виділену групу біомаркерів РС становлять біомаркери терапевтичної відповіді. Їх завданням є визначення ефективності лікування РС конкретними засобами ХМТ, а також запобігання побічним ефектам від застосування цих ліків або раннє їх виявлення. Використання цієї групи біомаркерів відповідає принципу раціонального, персоналізованого ведення пацієнтів, що базується на прогнозуванні можливої користі та ризиків для конкретного пацієнта при призначенні конкретного засобу ХМТ.

Метою цього дослідження було дослідити можливості використання високовалідних лабораторних біомаркерів при РС, а також розробити структуру сучасного лабораторного алгоритму цього захворювання з врахуванням можливості як його діагностики, так і визначення окремих особливостей перебігу за допомогою лабораторних біомаркерів.

Матеріали та методи

З метою пошуку валідних біомаркерів РС, щодо яких були проведені як мінімум два незалежні дослідження, в яких реєструвались статистично значущі позитивні результати, було здійснено широкий огляд літератури за період 2007–2017 років. Для підвищення вірогідності правильного діагностично-прогностичного результату при РС нами було розроблено комплексний алгоритм із використанням цілої групи специфічних лабораторних біомаркерів із зазначенням їх діагностично-прогностичної сили.

Для встановлення меж високого та низького ризиків вибрано якісний або числовий показник, при якому була досягнута статистично значуща різниця між середніми значеннями порівнювальних груп, або використувувалась статистично верифікована відсічна точка (cut-off point) [14]. У разі коли числове значення знаходиться поміж межею встановленого високого та низького ризиків, ризик вважається середнім. Якісне або кількісне визначення біомаркерів у сироватці крові або лікворі, як правило, здійснювалось за допомогою ферментного імуносорбентного аналізу (ELISA) із використанням комерційних наборів із специфічними моноклональними антитілами [15]. Деталізований опис методики визначення кожного біомаркера поданий в оригінальних статтях, на які здійснено посилання в тексті роботи.

Результати та обговорення

Узагальнена структура запропонованого алгоритму використання високовалідних діагностично-прогностичних лабораторних біомаркерів РС. Перелік окремих тестів сформований відповідно до розподілу біомаркерів на специфічні класи.

З метою оцінки ризику виникнення РС, а також для диференціальної діагностики РС з іншими захворюваннями пропонується використання таких *діагностичних біомаркерів РС*.

Підрахунок кількості олігоклональних смуг у лікворі. Високий ризик РС — підвищений показник (≥ 4 смуг). Низький ризик РС — знижений показник (< 2 смуг) [16].

Розрахунок індексу олігоклональних антитіл (IgG ліквор/сироватка). Високий ризик РС — підвищений показник (> 1). Низький ризик РС — знижений показник ($< 0,28$) [16].

Тест із виявлення антитіл до калієвих каналів (анти-KIR4.1). Високий ризик РС — позитивний результат. Низький ризик РС — негативний результат [17].

Тест із виявлення антитіл до основного білка мієліну (анти-ОБМ). Високий ризик РС — позитивний результат. Низький ризик РС — негативний результат [18].

Тест із виявлення антитіл до мієлінолігдендроцитного глікопротеїну (анти-МОГ). Високий ризик РС — позитивний результат. Низький ризик РС — негативний результат [19].

Розрахунок індексу анти-МОГ антитіл (ліквор/сироватка). Високий ризик РС — підвищений показник ($> 0,7$). Низький ризик РС — знижений показник ($< 0,1$) [19].

Тест із визначення рівня IgM до глікану. Високий ризик РС — підвищений рівень ($> 10,6$ відносних флуоресцентних одиниць (ВФО)). Низький ризик РС — знижений рівень ($< 0,1$ ВФО) [20].

Тести з виявлення антитіл до Епштейна — Барр-вірусного ядерного антигена 1 (анти-EBNA-1) та 6-го герпесвірусу (анти-HHV-6). Високий ризик РС — позитивний результат. Низький ризик РС — негативний результат [21].

Тест із визначення рівня 48 кДа форми неконвенційного міозину 1с (48 кДа Myo 1с). Високий ризик РС — підвищений рівень ($> 3,42$ мкг/мл). Низький ризик РС — знижений рівень ($< 0,26$ мкг/мл) [22].

З метою оцінки ризику переходу КІС у КВРС пропонуються такі біомаркери трансформації КІС у РС.

Тест із виявлення олігоклональних IgG у лікворі. Високий ризик трансформації — позитивний результат. Низький ризик трансформації — негативний результат [5, 23].

Тест із виявлення олігоклональних IgM у лікворі. Високий ризик трансформації — позитивний результат. Низький ризик трансформації — негативний результат [24].

Тест із виявлення IgG до нейротропних вірусів (кору, краснухи та вітряної віспи). Високий ризик трансформації — позитивний результат. Низький ризик трансформації — негативний результат [25].

Розрахунок індексу κ -вільних легких ланцюгів (κ -ВЛЛ) імуноглобулінів (ліквор/сироватка). Високий ризик трансформації — підвищений показник ($> 140,74$). Низький ризик трансформації — знижений показник ($< 2,12$) [26].

Тест із виявлення анти-KIR4.1 антитіл. Високий ризик трансформації — позитивний результат. Низький ризик трансформації — негативний результат [27].

Тест із виявлення анти-МОГ антитіл. Високий ризик трансформації — позитивний результат. Низький ризик трансформації — негативний результат [28].

Тест із визначення рівня мікроРНК (hsa-miR-145). Високий ризик трансформації — підвищений рівень ($> 474,9$). Низький ризик трансформації — знижений рівень ($< 150,8$) [29].

Тест із визначення рівня 24-гідроксихолестеролу. Високий ризик трансформації — знижений рівень ($< 26,4$ нг/мг). Низький ризик трансформації — підвищений рівень ($> 28,3$ нг/мг) [30].

Тест із виявлення анти-ОБМ антитіл. Високий ризик трансформації — позитивний результат. Низький ризик трансформації — негативний результат [18].

Тест із визначення концентрації цитокину CXCL13 (англ. C-X-C motif chemokine ligand 13). Високий ризик трансформації — підвищений рівень (> 170 нг/мл). Низький ризик трансформації — знижений рівень (< 170 нг/мл) [31, 32].

Тест із визначення рівня НФН. Високий ризик трансформації — підвищений рівень (> 1770 нг/л). Низький ризик трансформації — знижений рівень (< 470 нг/л) [33, 34].

З метою визначення клінічного перебігу РС як активного чи неактивного пропонуються використання таких біомаркерів активності РС.

Тест із визначення рівня білка S100 β . Активний перебіг — підвищений рівень ($> 0,56$ мкг/л). Неактивний перебіг — знижений рівень ($< 0,03$ мкг/л) [35].

Тест із визначення рівня пентраксину-3 (незамінного компонента вродженої імунної системи). Активний перебіг — підвищений рівень ($> 3,78$ нг/мл). Неактивний перебіг — знижений рівень ($< 2,02$ нг/мл) [36].

Тест із визначення рівня остеопонтину (інтегринзв'язуючого ліганду глікопротеїнів). Активний перебіг — підвищений рівень (> 300 нг/мл). Неактивний перебіг — знижений рівень (< 210 нг/мл) [37].

Цитометричне дослідження частки CD4-клітин, що експресують на своїй поверхні костимулюючу молекулу PD-1. Активний перебіг — знижений показник ($< 12\%$). Неактивний перебіг — підвищений показник ($> 16\%$) [38].

Цитометричне дослідження частки CD8-клітин, що експресують на своїй поверхні костимулюючу молекулу PD-1. Активний перебіг — знижений показник ($< 11\%$). Неактивний перебіг — підвищений показник ($> 13\%$) [38].

Цитометричне дослідження частки CD14-клітин, що експресують на своїй поверхні костимулюючу молекулу PD-L1 (ліганд програмованої загибелі клітин). Активний перебіг — знижений показник ($< 5\%$). Неактивний перебіг — підвищений показник ($> 26,5\%$) [38].

Тест із визначення рівня матриксної металопротеїнази (ММП-9). Активний перебіг — підвищений рівень (> 311 нг/мл). Неактивний перебіг — знижений рівень (< 311 нг/мл) [39].

Тест із визначення рівня розчинного TNF-спорідненого апоптозіндукуючого ліганду (sTRAIL). Активний перебіг — знижений рівень (< 80 пг/мл). Неактивний перебіг — підвищений рівень (> 90 пг/мл) [40].

Тест із визначення рівня сурвівіну в мітогенстимульованих Т-клітинах. Активний перебіг — підвищений рівень (> 102 денситометричних одиниць). Неактивний перебіг — знижений рівень (< 60 денситометричних одиниць) [41].

Розрахунок абсолютної кількості мікровезикул мембранного походження CD61-клітин. Активний перебіг — підвищений рівень ($> 2,9$ /мкл). Неактивний перебіг — знижений рівень ($< 1,5$ /мкл) [42].

Тест із виявлення коротких ланцюгів (вільних молекул) мікроРНК. Активний перебіг — позитивний результат. Неактивний перебіг — негативний результат [43].

Тест із визначення рівня Ser-Pro-Cys пептиду. Активний перебіг — підвищений рівень ($> 0,51$ мг/мл). Неактивний перебіг — знижений рівень ($< 0,26$ мг/мл) [44].

Тест із виявлення гіперглікозильованих імуноглобулінів. Активний перебіг — позитивний результат. Неактивний перебіг — негативний результат [45].

З метою визначення клінічного перебігу РС як прогресуючого чи непрогресуючого пропонуються такі біомаркери прогресування РС.

Тест із визначення рівня НФН. Прогресуючий перебіг — підвищений рівень (> 386 нг/л). Непрогресуючий перебіг — знижений рівень (< 60 нг/л) [34, 46].

Тест із визначення рівня фосфорильованих НФВ. Прогресуючий перебіг — підвищений рівень ($> 0,33$ нг/мл). Непрогресуючий перебіг — знижений рівень ($< 0,08$ нг/мл) [47].

Тест із виявлення циркулюючих молекул мікроРНК (hsa-miR-92a-1). Прогресуючий перебіг — позитивний результат. Непрогресуючий перебіг — негативний результат [48].

Тест із визначення рівня N-ацетиласпартату. Прогресуючий перебіг — знижений рівень ($< 0,31$ мкмоль/л). Непрогресуючий перебіг — підвищений рівень ($> 0,31$ мкмоль/л) [34].

Тест із виявлення олігоклональних Ig класу M у лікворі. Прогресуючий перебіг — позитивний результат. Непрогресуючий перебіг — негативний результат [24].

Підрахунок кількості олігоклональних смуг у лікворі. Прогресуючий перебіг — > 4 смуг. Непрогресуючий перебіг — < 2 смуг [49, 50].

Тест із визначення рівня гліального фібрилярного кислого білка. Прогресуючий перебіг — підвищений рівень (> 300 нг/л). Непрогресуючий перебіг — знижений рівень (< 300 нг/л) [51].

Тест із визначення рівня білка CHI3L1. Прогресуючий перебіг — підвищений рівень (> 100 нг/мл). Непрогресуючий перебіг — знижений рівень (< 100 нг/мл) [52].

Тест із визначення рівня білка CCL2 (англ. C-C motif chemokine ligand 2). Прогресуючий перебіг — підвищений рівень (> 364 нг/мл). Непрогресуючий перебіг — знижений рівень (< 364 нг/мл) [52].

Тест із виявлення антитіл до білків теплового шоку (HSP60, HSP70). Прогресуючий перебіг — негативний результат. Непрогресуючий перебіг — позитивний результат [53].

Тест із визначення рівня розчинного рецептора II фактора некрозу пухлини. Прогресуючий перебіг — підвищений рівень (> 3000 пг/мл). Непрогресуючий перебіг — знижений рівень (< 2500 пг/мл) [54].

З метою оцінки ефективності застосування засобів ХМТ, а також для запобігання побічним ефектам лікування чи раннього їх виявлення пропонуються такі *біомаркери терапевтичної відповіді*.

У разі використання *інтерферонів- β* (ІФН- β) виконуються такі тести.

Тест із визначення титру (рівня) анти-ІФН- β антитіл. Нераціональна терапія — високий титр (> 400). Раціональна терапія — низький титр (< 20) [55].

Тест із визначення біологічної активності міксовірусрезистентного білка-A (МРБ-A). Нераціональна терапія — відсутня/знижена активність ($< 1,23$ нормалізованих одиниць (НО)). Раціональна терапія — збережена активність ($> 1,23$ НО) [55].

Тест із виявлення окремих генів (HLA-DRB1*0401, HLA-DRB1*0408, HLA-DRB1*1601). Нераціональна терапія — позитивний результат. Раціональна терапія — негативний результат [56].

Тест із визначення рівня sTRAIL. Нераціональна терапія — знижений рівень ($< 584,1$ нг/л). Раціональна терапія — підвищений рівень ($> 584,1$ нг/л) [57].

Тест із визначення рівня хемокіну MMP-8. Нераціональна терапія — знижений рівень ($< 32,8$ нг/мл). Раціональна терапія — підвищений рівень ($> 47,6$ нг/мл) [58].

Тест із визначення рівня хемокіну MMP-9. Нераціональна терапія — знижений рівень ($< 344,9$ нг/мл). Раціональна терапія — підвищений рівень ($> 432,1$ нг/мл) [58].

Тест із визначення рівня інтерлейкіну-12. Нераціональна терапія — знижений рівень ($< 244,7$ пг/мл). Раціональна терапія — підвищений рівень ($> 317,2$ пг/мл) [59].

Тест із визначення рівня інтерлейкіну-23. Нераціональна терапія — знижений рівень ($< 18,6$ пг/мл). Раціональна терапія — підвищений рівень ($> 40,0$ пг/мл) [59].

У разі використання *глатирамеру ацетату* виконуються такі тести.

Тест із визначення експресії мРНК фактора некрозу пухлини α у лейкоцитах периферійної крові. Нераціональна терапія — підвищений показник ($> 0,59$). Раціональна терапія — знижений показник ($< 0,18$) [60].

Тест із визначення експресії інтерлейкіну-4 мРНК у лейкоцитах периферійної крові. Нераціональна терапія — знижений показник ($< 0,05$). Раціональна терапія — підвищений показник ($> 0,24$) [61].

Тест із визначення експресії мРНК трансформуючого фактора росту β у лейкоцитах периферійної крові. Нераціональна терапія — знижений показник ($< 0,06$). Раціональна терапія — підвищений показник ($> 3,15$) [61].

У разі використання *наталізумабу* виконуються такі тести.

Тест із виявлення антитіл до наталізумабу. Нераціональна терапія — позитивний результат двох тестувань, проведених в інтервалі 6 місяців. Раціональна терапія — негативний результат [62, 63].

Тест із визначення рівня антитіл до наталізумабу. Нераціональна терапія — високий рівень ($> 1,01$ мкг/мл). Раціональна терапія — негативний результат (антитіла не виявляються) [62, 63].

Тест із виявлення антитіл до наталізумабу. Високий ризик ін'єкційнозалежних побічних реакцій, реакцій гіперчутливості — позитивний результат двох тестувань, проведених в інтервалі 6 місяців. Низький ризик ін'єкційнозалежних побічних реакцій, реакцій гіперчутливості — негативний результат (антитіла не виявляються) [62, 63].

Тест із виявлення анти-JCV антитіл. Високий ризик виникнення ПМЛ — позитивний результат. Низький ризик виникнення ПМЛ — негативний результат [64].

Тест із визначення індексу анти-JCV антитіл. Високий ризик виникнення ПМЛ — підвищений показник ($> 2,4$). Низький ризик виникнення ПМЛ — знижений показник ($< 1,4$) [64].

Цитометричне дослідження частки CD4-клітин, що експресують на своїй поверхні CD62L. Високий ризик виникнення ПМЛ — підвищений показник ($> 15\%$). Низький ризик виникнення ПМЛ — знижений показник ($< 15\%$) [65].

Отже, в кожному конкретному випадку (діагностика РС, оцінка ризику трансформації КІС у РС, визначення активності захворювання, визначення прогресування захворювання, оцінка ефективності терапії) пропонується виконати серію лабораторних тестів із застосуванням біомаркерів окремої групи та підсумувати отримані результати. Таким чином, чим більше лабораторних тестів із виділеної групи вдається виконати, тим вірогіднішим буде загальний результат.

Хоча імплементація принципу персоналізованої медицини досі не є широко розвинутою, однак вже є певні зрушення в цьому процесі. Зокрема, нещодавно в неврологічну практику при РС введено використання нових лабораторних біомаркерів, таких як тести з виявлення анти-JCV антитіл та нейтралізуючих антитіл до засобів ХМТ.

Висновки

Станом на сьогодні надзвичайно велика кількість біомаркерів РС не використовується в повсякденній практиці лікарів-неврологів через брак доведеної високої валідності цих тестів. Як правило, це пов'язано з труднощами при стандартизації досліджень із пошуку біомаркерів. Досі немає єдиної клінічної ознаки або діагностичного тесту, достатніх для самостійної й абсолютно точної діагностики РС й особливостей його перебігу. На додаток, велика частина біомаркерів здатна характеризувати лише групу хворих загалом, маючи низькі діагностичні якості при застосуванні тесту в індивідуальному порядку.

Саме тому пошук, валідація та використання комплексу специфічних лабораторних, інструментальних та клінічних біомаркерів є пріоритетним завданням на шляху впровадження індивідуалізованої медицини, що при РС дасть змогу прогнозувати ризик виникнення недуги, абсолютно точно диференціювати РС від інших захворювань, правильно оцінювати характеристики захворювання й обрати ефективний засіб лікування, а також прогнозувати перебіг захворювання та появу небажаних побічних реакцій.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Інформація про внесок кожного автора: Негрич Н.О. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; Негрич Т.І. — концепція і дизайн дослідження, написання тексту.

Список літератури

1. Негрич Т.І., Сорокін Б.В., Євтушенко С.К. Від вірогідної діагностики до ефективної терапії розсіяного склерозу // *Міжнародний неврологічний журнал*. — 2012. — № 3. — С. 152-158.
2. Kuhle J., Disanto G., Dobson R. et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: a large multicentre study // *Multiple Sclerosis Journal*. — 2015. — № 21(8). — P. 1013-1024. doi: 10.1177/1352458514568827.

3. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria // *The Lancet Neurology*. — 2017. — № 17(2). — P. 162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.

4. Aliaga E.S., Barkhof F. MRI mimics of multiple sclerosis // *Handbook of clinical neurology*. — Elsevier, 2014. — Vol. 122. — P. 291-316. doi: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00012-1.

5. Dobson R., Ramagopala S., Davis A., Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2013. — jnnp-2012. doi: 10.1136/jnnp-2012-304695.

6. D'Ambrosio A., Pontecorvo S., Colasanti T., Zamboni S., Francia A., Margutti P. Peripheral blood biomarkers in multiple sclerosis // *Autoimmunity reviews*. — 2015. — Vol. 14(12). — P. 1097-1110. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.014.

7. Marcus J.F., Waubant E.L. Updates on clinically isolated syndrome and diagnostic criteria for multiple sclerosis // *The Neurohospitalist*. — 2013. — Vol. 3(2). — P. 65-80. doi: 10.1177/1941874412457183.

8. Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A., Cutter G.R., Sørensen P.S., Thompson A.J., Bebo B. Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2013 revisions // *Neurology*. — 2014. — Vol. 83(3). — P. 278-286. doi:10.1212/WNL.0000000000000560.

9. Wang H., Wang K., Wang C., Zhong X., Qiu W., Hu X. Increased plasma levels of pentraxin 3 in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica // *Multiple Sclerosis Journal*. — 2013. — Vol. 19(7). — P. 926-931. doi: 10.1177/1352458512457845.

10. Hein K., Köhler A., Diem R. et al. Biological markers for axonal degeneration in CSF and blood of patients with the first event indicative for multiple sclerosis // *Neuroscience letters*. — 2008. — Vol. 436(1). — P. 72-76. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00964-0.

11. Filippi M., Rocca M.A., Ciccarelli O. et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines // *The Lancet Neurology*. — 2016. — Vol. 15(3). — P. 292-303. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00393-2.

12. Teunissen C.E., Dijkstra C., Polman C. Biological markers in CSF and blood for axonal degeneration in multiple sclerosis // *The Lancet Neurology*. — 2005. — Vol. 4(1). — P. 32-41. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00964-0.

13. Khalil M., Enzinger C., Langkammer C. et al. CSF neurofilament and N-acetylaspartate related brain changes in clinically isolated syndrome // *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. — 2013. — Vol. 19(4). — P. 436-442. doi: 10.1177/1352458512458010.

14. Hosmer Jr D.W. *Applied logistic regression* / Hosmer Jr D.W., Lemeshow S., Sturdivant R.X. — John Wiley & Sons, 2013. — Vol. 398.

15. Aydin S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA // *Peptides*. — 2015. — Vol. 72. — P. 4-15. doi: 10.1016/j.peptides.2015.04.012.

16. Link H., Huang Y.M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness // *Journal of neuroimmunology*. — 2006. — Vol. 180(1). — P. 17-28. doi: 10.1016/j.jneuroim.2006.07.006.

17. Srivastava R., Aslam M., Kalluri S.R. et al. Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis // *New England Journal of Medicine*. — 2012. — Vol. 367(2). P. 115-123. doi: 10.1056/NEJMoa1110740.

18. Husted C. Structural insight into the role of myelin basic protein in multiple sclerosis // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2006. — Vol. 103(12). — P. 4339-4340. doi: 10.1073/pnas.0601002103.
19. Mayer M.C., Meinl E. Glycoproteins as targets of autoantibodies in CNS inflammation: MOG and more // *Therapeutic advances in neurological disorders*. — 2012. — Vol. 5(3). — P. 147-159. doi: 10.1177/1756285611433772.
20. Schwarz M., Spector L., Gortler M. et al. Serum anti-Glc (α 1, 4) Glc (α) antibodies as a biomarker for relapsing-remitting multiple sclerosis // *Journal of the neurological sciences*. — 2006. — Vol. 244(1). — P. 59-68. doi: 10.1016/j.jns.2005.12.006.
21. Sundström P., Nyström M., Ruuth K., Lundgren E. Antibodies to specific EBNA-1 domains and HLA DRB11501 interact as risk factors for multiple sclerosis // *Journal of neuroimmunology*. — 2009. — Vol. 215(1). — P. 102-107. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.08.004.
22. Myronovkij S., Negrych N., Nehrych T., Redowicz M.J., Souchelnyskiy S., Stoika R., Kit Y. Identification of a 48 kDa form of unconventional myosin Ic in blood serum of patients with autoimmune diseases // *Biochemistry and biophysics reports*. — 2016. — Vol. 5. — P. 175-179. doi: 10.1016/j.bbrep.2015.12.001.
23. Petzold A. Intrathecal oligoclonal IgG synthesis in multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol.* — 2013. — Vol. 262. — P. 1-10. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.06.014.
24. Villar L.M., Masjuan J., Gonzalez-Porque P. et al. Intrathecal IgM synthesis predicts the onset of new relapses and a worse disease course in MS // *Neurology*. — 2002. — Vol. 59(4). — P. 555-559. doi: 10.1212/WNL.59.4.555.
25. Bretschneider J., Tumani H., Kiechle U. et al. IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome // *PLoS One*. — 2009. — Vol. 4(11). — P. e7638. doi: 10.1371/journal.pone.0007638.
26. Senel M., Tumani H., Lauda F. et al. Cerebrospinal fluid immunoglobulin kappa light chain in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9(4). — e88680. doi: 10.1371/journal.pone.0088680.
27. Marnetto F., Valentino P., Caldano M., Bertolotto A. Detection of potassium channel KIR4.1 antibodies in Multiple Sclerosis patients // *Journal of immunological methods*. — 2017. — Vol. 445. — P. 53-58. doi: 10.1016/j.jim.2017.03.008.
28. Reindl M., Di Pauli F., Rostásy K., Berger T. The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases // *Nat. Rev. Neurol.* — 2013. — Vol. 9. — P. 455-461. doi: 10.1038/nrneuro.2013.118.
29. Keller A., Leidinger P., Steinmeyer F. et al. Comprehensive analysis of microRNA profiles in multiple sclerosis including next-generation sequencing // *Multiple Sclerosis Journal*. — 2014. — Vol. 20(3). — P. 295-303. doi: 10.1177/1352458513496343.
30. Teunissen C.E., Dijkstra C.D., Polman C.H., Hoogerworst E.L.J., Von Bergmann K., Lütjohann D. Decreased levels of the brain specific 24S-hydroxycholesterol and cholesterol precursors in serum of multiple sclerosis patients // *Neuroscience letters*. — 2003. — Vol. 347(3). — P. 159-162. doi: 10.1016/S0304-3940(03)00667-0.
30. Bretschneider J., Czerwoniak A., Senel M. et al. The chemokine CXCL13 is a prognostic marker in clinically isolated syndrome (CIS) // *PLoS One*. — 2010. — Vol. 5(8). — e11986. doi: 10.1371/journal.pone.0011986.
31. Canto E., Tintore M., Villar L.M. et al. Chitinase 3-like 1: prognostic biomarker in clinically isolated syndromes // *Brain*. — 2015. — Vol. 138(4). — P. 918-931. doi: 10.1093/brain/awv017.
32. Norgren N., Sundström P., Svenningsson A., Rosengren L., Stigbrand T., Gunnarsson M. Neurofilament and glial fibrillary acidic protein in multiple sclerosis // *Neurology*. — 2004. — Vol. 63(9). — P. 1586-1590. doi: 10.1212/01.WNL.0000142988.49341.D1.
33. Trentini A., Comabella M., Tintore M. et al. N-acetylaspartate and neurofilaments as biomarkers of axonal damage in patients with progressive forms of multiple sclerosis // *Journal of neurology*. — 2014. — Vol. 261(12). — P. 2338-2343. doi: 10.1007/s00415-014-7507-4.
34. Barateiro A., Afonso V., Santos G. et al. S100B as a potential biomarker and therapeutic target in multiple sclerosis // *Molecular neurobiology*. — 2016. — Vol. 53(6). — P. 3976-3991. doi: 10.1007/s12035-015-9336-6.
35. Ummenthum K., Peferoen L.A., Finardi A. et al. Pentraxin-3 is upregulated in the central nervous system during MS and EAE, but does not modulate experimental neurological disease // *European journal of immunology*. — 2016. — Vol. 46(3). — P. 701-711. doi: 10.1002/eji.201545950.
36. Comabella M., Pericot I., Goertsches R. et al. Plasma osteopontin levels in multiple sclerosis // *Journal of neuroimmunology*. — 2005. — Vol. 158(1). — P. 231-239. doi: 10.1016/j.jneuroim.2004.09.004.
37. Trabattoni D., Saresella M., Pavecchi M. et al. Costimulatory pathways in multiple sclerosis: distinctive expression of PD-1 and PD-L1 in patients with different patterns of disease // *The Journal of Immunology*. — 2009. — Vol. 183(8). — P. 4984-4993. doi: 10.4049/jimmunol.0901038.
38. Mirshafiey A., Asghari B., Ghalamfarsa G., Jadidi-Niaragh F., Azizi G. The Significance of Matrix Metalloproteinases in the Immunopathogenesis and Treatment of Multiple Sclerosis // *Sultan Qaboos University Medical Journal*. — 2014. — Vol. 14(1). — P. 13-25. doi: 10.12816/0003332.
39. Moreno M., Sáenz-Cuesta M., Castilló J. et al. Circulating levels of soluble apoptosis-related molecules in patients with multiple sclerosis // *Journal of neuroimmunology*. — 2013. — Vol. 263(1). — P. 152-154. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.07.013.
40. Sharief M.K., Noori M.A., Douglas M.R., Semra Y.K. Up-regulated survivin expression in activated T lymphocytes correlates with disease activity in multiple sclerosis // *European journal of neurology*. — 2002. — Vol. 9(5). — P. 503-510. doi: 10.1046/j.1468-1331.2002.00454.x.
41. Verderio C., Muzio L., Turola E. et al. Myeloid microvesicles are a marker and therapeutic target for neuroinflammation // *Annals of neurology*. — 2012. — Vol. 72(4). — P. 610-624. doi: 10.1002/ana.23627.
42. Fenoglio C., Cantoni C., De Riz M. et al. Expression and genetic analysis of miRNAs involved in CD4+ cell activation in patients with multiple sclerosis // *Neuroscience letters*. — 2011. — Vol. 504(1). — P. 9-12. doi: 10.1016/j.neulet.2011.08.021.
43. Myronovkij S., Negrych N., Nehrych T., Tkachenko V., Souchelnyskiy S., Stoika R., Kit Y. Identification of SER-PRO-CYS Peptide in Blood Serum of Multiple Sclerosis Patients // *Protein and peptide letters*. — 2016. — Vol. 23(9). — P. 808-811. doi: 10.2174/0929866523666160622215628.
44. Negrych N., Myronovskija S., Nehrych T. et al. Identification of the unique properties of IgGs and their heavy chains in blood serum of multiple sclerosis patients // *Journal of Autoimmune Disorders*. — 2016. — Vol. 2. — P. 2. doi: 10.21767/2471-8513.100015.

45. Salzer J., Svenningsson A., Sundström P. Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis Journal*. — 2010. — Vol. 16(3). — P. 287-292. doi: 10.1177/1352458509359725.
46. Silber E., Semra Y.K., Gregson N.A., Sharief M.K. Patients with progressive multiple sclerosis have elevated antibodies to neurofilament subunit // *Neurology*. — 2002. — Vol. 58(9). — P. 1372-1381. doi: 10.1212/WNL.58.9.1372.
47. Fenoglio C., Ridolfi E., Cantoni C. et al. Decreased circulating miRNA levels in patients with primary progressive multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis Journal*. — 2013. — Vol. 19(14). — P. 1938-1942. doi: 10.1177/1352458513485654.
48. Koch M., Heersema D., Mostert J., Teelken A., Keyser J.D. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands and progression of disability in multiple sclerosis // *European journal of neurology*. — Vol. 14(7). — P. 797-800. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.01859.x.
49. Lourenco P., Shirani A., Saeedi J. et al. Oligoclonal bands and cerebrospinal fluid markers in multiple sclerosis: associations with disease course and progression // *Multiple Sclerosis Journal*. — 2013. — Vol. 19(5). — P. 577-584. doi: 10.1177/1352458512459684.
50. Martínez M.A.M., Olsson B., Bau L. et al. Glial and neuronal markers in cerebrospinal fluid predict progression in multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis Journal*. — 2015. — Vol. 21(5). — P. 550-561. doi: 10.1177/1352458514549397.
51. Petzold A., Eikelenboom M.J., Gveric D. et al. Markers for different glial cell responses in multiple sclerosis: clinical and pathological correlations // *Brain*. — 2002. — Vol. 125(7). — P. 1462-1473. doi: 10.1093/brain/awf165.
52. Quintana F.J., Farez M.F., Vigiotta V. et al. Antigen microarrays identify unique serum autoantibody signatures in clinical and pathologic subtypes of multiple sclerosis // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2008. — Vol. 105(48). — P. 18889-18894. doi: 10.1073/pnas.0806310105.
53. Fissolo N., Cantó E., Vidal-Jordana A., Castilló J., Montalban X., Comabella M. Levels of soluble TNF-RII are increased in serum of patients with primary progressive multiple sclerosis // *Journal of neuroimmunology*. — 2014. — Vol. 271(1). — P. 56-59. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.04.001.
54. Polman C.H., Bertolotto A., Deisenhammer F. et al. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis // *The Lancet Neurology*. — 2010. — Vol. 9(7). — P. 740-750. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70103-4.
55. Buck D., Cepok S., Hoffmann S. et al. Influence of the HLA-DRB1 genotype on antibody development to interferon beta in multiple sclerosis // *Archives of neurology*. — 2011. — Vol. 68(4). — P. 480-487. doi: 10.1001/archneuro.2011.65.
56. Zula J.A., Green H.C., Ransohoff R.M., Rudick R.A., Stark G.R., van Boxel-Dezaire A.H. The role of cell type-specific responses in IFN- β therapy of multiple sclerosis // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2011. — Vol. 108(49). — P. 19689-19694. doi: 10.1073/pnas.1117347108.
57. Comabella M., Río J., Espejo C. et al. Changes in matrix metalloproteinases and their inhibitors during interferon-beta treatment in multiple sclerosis // *Clinical Immunology*. — 2009. — Vol. 130(2). — P. 145-150. doi: 10.1016/j.clim.2008.09.010.
58. Axtell R.C., De Jong B.A., Boniface K. et al. T helper type 1 and 17 cells determine efficacy of interferon- β in multiple sclerosis and experimental encephalomyelitis // *Nature medicine*. — 2010. — Vol. 16(4). — P. 406. doi: 10.1038/nm.2110.
59. Waschbisch A., Atiya M., Linker R.A., Potapov S., Schwab S., Derfuss T. Glatiramer acetate treatment normalizes deregulated microRNA expression in relapsing remitting multiple sclerosis // *Plo Sone*. — 2011. — Vol. 6(9). — P. e24604. doi: 10.1371/journal.pone.0024604.
60. Rudick R.A., Ransohoff R.M., Lee J.C., Pepler R., Yu M., Mathisen P.M., Tuohy V.K. In vivo effects of interferon beta-1a on immunosuppressive cytokines in multiple sclerosis // *Neurology*. — 1998. — Vol. 50(5). — P. 1294-1300. doi: 10.1212/WNL.50.5.1294.
61. Calabresi P.A., Giovannoni G., Confavreux C. et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies Results from AFFIRM and SENTINEL // *Neurology*. — 2007. — Vol. 69(14). — P. 1391-1403. doi: 10.1212/01.wnl.0000277457.17420.b5.
62. Lundkvist M., Engdahl E., Holmén C. et al. Characterization of anti-natalizumab antibodies in multiple sclerosis patients // *Multiple Sclerosis Journal*. — 2013. — Vol. 19(6). — P. 757-764. doi: 10.1177/1352458512462920.
63. Plavina T., Subramanyam M., Bloomgren G. et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy // *Annals of neurology*. — 2014. — Vol. 76(6). — P. 802-812. doi: 10.1002/ana.24286.
64. Schwab N., Schneider-Hohendorf T., Posevitz V. et al. L-selectin is a possible biomarker for individual PML risk in natalizumab-treated MS patients // *Neurology*. — 2013. — Vol. 81(10). — P. 865-871. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a351fb.

Отримано 01.03.2018 ■

Негрич Н.О., Негрич Т.И.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Алгоритм использования комплекса лабораторных биомаркеров у больных рассеянным склерозом с диагностической и прогностической целью

Резюме. Целью работы было исследовать возможности использования высоковалидных лабораторных биомаркеров при рассеянном склерозе (РС), а также разработать структуру современного лабораторного алгоритма этого заболевания с учетом возможности как диагностики самого заболевания, так и его отдельных особенностей с помощью лабораторных биомаркеров. **Материалы и методы.** С целью поиска валидных биомаркеров РС, в отношении

которых были осуществлены как минимум два независимых исследования, в которых регистрировались статистически значимые положительные результаты, был осуществлен широкий обзор литературы за период 2007–2017 годов. Для повышения достоверности правильного диагностического и прогностического результата при РС нами был разработан комплексный алгоритм по использованию целой группы специфических лабораторных биомаркеров с указанием их

диагностической и прогностической силы. **Результаты.** Для диагностики РС, оценки риска трансформации клинически изолированного синдрома в РС, определения активности и прогрессирования заболевания, а также оценки эффективности терапии предложен конкретный алгоритм лабораторных тестов с применением биомаркеров для каждой отдельной группы. Для каждого теста определен предел высокого и низкого риска или установлена статистически верифицируемая отсечная точка (cut-off point). Суммирование результатов тестов определенной группы отражает общий диагностический и прогностический результат. **Выводы.** Большинство биомаркеров РС не используется в повседневной практике врачей-неврологов в связи с недостатком доказательств высокой валидности этих тестов. До сих пор нет единого клинического признака или диагностического теста, достаточных для

самостоятельной и абсолютно точной диагностики РС и его особенностей. Основная часть биомаркеров способна характеризовать группу больных в общем, имея низкие диагностические свойства при применении отдельного теста у конкретного пациента. Поэтому с целью повышения диагностической эффективности необходимо использование комплекса специфических лабораторных биомаркеров. Это является приоритетной задачей на пути внедрения индивидуализированной медицины, что при РС позволит прогнозировать риск возникновения этого заболевания, абсолютно точно его дифференцировать, правильно оценивать особенности и избрать эффективное средство лечения, а также прогнозировать течение болезни и появление нежелательных побочных реакций.

Ключевые слова: рассеянный склероз; диагностика; биомаркеры; лабораторный алгоритм

N.O. Negrych, T.I. Nehrych

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Algorithm of using a set of laboratory biomarkers in patients with multiple sclerosis with diagnostic and prognostic aim

Abstract. Background. The purpose of the work was to investigate the possibility of using high-reliable laboratory biomarkers in multiple sclerosis (MS), as well as to develop the structure of a modern laboratory algorithm for this disease, taking into account the possibility of both diagnosing the disease itself and its specific features using laboratory biomarkers. **Materials and methods.** In order to find valid MS biomarkers investigated in at least two independent studies with statistically significant positive results, a broad literature review was carried out for the period of 2007–2017. To increase the likelihood of a correct diagnostic and prognostic result in MS, we have developed a combined algorithm with the use of a whole group of specific laboratory biomarkers, with indication of their diagnostic and predictive power. **Results.** In order to diagnose MS, assess the risk of clinically isolated syndrome transformation into MS, determine the activity and progression of the disease, and also to evaluate therapeutic effectiveness, a specific algorithm was offered for laboratory tests using the biomarkers for every group. For each test, a high and low risk is defined, or a cut-off point is

established. The summing up of test results of a specified group reflects the general diagnostic and prognostic result. **Conclusions.** Extremely large number of MS biomarkers is not used in the daily practice of neurologists because of the lack of high validity of these tests. There is still no single clinical sign or diagnostic test sufficient for independent and absolutely accurate diagnosis of MS and its features. Most biomarkers can characterize only a group of patients in general, with low diagnostic properties when applying a separate test in a particular patient. Therefore, in order to increase diagnostic efficiency, it is necessary to use a set of specific laboratory biomarkers. This is a priority task on the way of the implementation of individualized medicine, which, in MS, will enable to predict the risk of the disease, precisely differentiate MS from other diseases, correctly evaluate the characteristics of the disease and choose an effective treatment, as well as to predict the course of the disease and the occurrence of undesirable side reactions.

Keywords: multiple sclerosis; diagnosis; biomarkers; laboratory algorithm