

Первично-прогрессирующий рассеянный склероз: современное состояние проблемы своевременной постановки диагноза

Е.В. ПОПОВА^{1*}, А.Н. БОЙКО², М.А. БАРАБАНОВА³, Л.Н. АНТИПОВА⁴, К.З. БАХТИЯРОВА⁵, А.Н. БЕЛОВА⁶, В.С. СОЛОВЬЕВА⁷, Г.Н. БЕЛЬСКАЯ⁸, И.Г. ЛУКАШЕВИЧ⁹, Л.И. НИКОЛАЕВА¹⁰, Л.И. ВОЛКОВА¹¹, Е.Л. ТУРОВА¹², А.В. КРАЕВА^{12,13}, З.А. ГОНЧАРОВА^{13,14}, Н.А. МАЛКОВА^{15,16}, И.Е. ПОВЕРЕННОВА^{16,17}, С.А. СИВЕРЦЕВА¹⁸, А.В. ЖЕЛНИН¹⁹, Т.Н. ТРУШНИКОВА¹⁹, Ф.А. ХАБИРОВ²⁰, Т.И. ХАЙБУЛЛИН^{20,21}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения, Москва, Россия; ²ГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия; ⁴ГБУЗ «Краснодарская клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия; ⁵ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Росздрава, Уфа, Россия; ⁶ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ⁷ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №3», Нижний Новгород, Россия; ⁸Институт дополнительного последилового образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Минздрава России, Челябинск, Россия; ⁹МАУЗ ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница №1», Челябинск, Россия; ¹⁰Городской центр рассеянного склероза МАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1», Челябинск, Россия; ¹¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; ¹²ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия; ¹³Городской центр рассеянного склероза МБУЗ «Городская больница №7», Ростов-на-Дону, Россия; ¹⁴ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ¹⁵ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; ¹⁶ГБУЗ «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия; ¹⁷ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия; ¹⁸Центр рассеянного склероза ОАО «Медико-санитарная часть «Нефтяник», Тюмень, Россия; ¹⁹ГБУЗ «Пермская краевая клиническая больница», Пермь, Россия; ²⁰Казанская государственная медицинская академия Филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Казань, Россия; ²¹ГАУЗ «Республиканский клинический неврологический центр» Минздрава РТ, Казань, Россия

В статье представлен обзор результатов международных исследований, касающихся первично-прогрессирующего рассеянного склероза с анализом ряда факторов, которые снижают выявляемость этой формы заболевания на территории ряда регионов РФ.

Ключевые слова: первично-прогрессирующий рассеянный склероз, распространенность рассеянного склероза.

Primary progressive multiple sclerosis: current issues of timely diagnosis

E.V. POPOVA, A.N. BOYKO, M.A. BARABANOVA, L.N. ANTIPOVA, K.Z. BAKHTIYAROVA, A.N. BELOVA, V.S. SOLOVIEVA, G.N. BELSKAYA, I.G. LUKASHEVICH, L.I. NIKOLAEVA, L.I. VOLKOVA, E.L. TUROVA, A.V. KRAEVA, Z.A. GONCHAROVA, N.A. MALKOVA, I.E. POVERENNOVA, S.A. SIVERTSEVA, A.V. ZHELNIN, T.N. TRUSHNIKOVA, F.A. KHABIROV, T.I. KHAIBULLIN

City Clinical Hospital №24, Moscow, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; Krasnodar Clinical Hospital №2, Krasnodar, Russia; Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; Volga Federal Medical Research Center, Nizhny Novgorod, Russia; City Clinical Hospital №3, Nizhny Novgorod, Russia; South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; City Clinical Hospital №1, Chelyabinsk, Russia; City Center of Multiple Sclerosis of City Clinical Hospital №1, Chelyabinsk, Russia; Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, Yekaterinburg, Russia; City Center of Multiple Sclerosis, Rostov-on-Don, Russia; Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; Novosibirsk State Regional Hospital, Novosibirsk, Russia; Samara State Medical University, Samara, Russia; Center of Multiple Sclerosis, Tyumen, Russia; Perm Regional Clinical Hospital, Perm, Russia; Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia; Republican Clinical Neurologic Center, Kazan, Russia

This article presents a review of international data on primary progressive multiple sclerosis (PPMS) and an analysis of factors influencing timely diagnosis of PPMS in a number of regions of the Russian Federation.

Keywords: primary progressive multiple sclerosis, prevalence of multiple sclerosis.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое, инвалидизирующее заболевание ЦНС, характеризующееся выраженным клиническим разнообразием и не всегда предсказуемым течением. История активного изучения РС начинается со второй половины XIX века, когда впервые французским патологоанатомом Ж. Крювелье в атласе патанатомии состояние было описано как «пятнистый» склероз (цит. по [1]).

С XX века начали проводиться эпидемиологические исследования, направленные на изучение распространенности и заболеваемости РС как за рубежом, так и на территории России. На основании проведенных исследований принято выделять три зоны, отличающиеся по распространенности РС: зона высокого риска (распространенность более 50 случаев на 100 000 населения) — страны Северной и Центральной Европы, северные штаты США, юг Канады, юг Австралии, Новая Зеландия; зона среднего риска (распространенность от 10 до 49 случаев на 100 000 населения) — страны Южной и Восточной Европы, южные штаты США, остальная часть Австралии; зона низкого риска (распространенность менее 10 случаев на 100 000 населения) — большинство территорий Южной и Центральной Америки, Африка и страны Океании [2]. Большинство регионов России относятся к зоне среднего и высокого рисков развития РС с показателями распространенности от 30 до 70 случаев на 100 000 населения [3]. Однако для северо-западных территорий России характерна зона высокого риска (более 50 случаев на 100 000 населения) согласно результатам одного из самых первых крупных эпидемиологических исследований РС [4] на территории России, которое было проведено в период с 1948 по 1957 г.

В 2011 г. опубликованы результаты еще одного крупного эпидемиологического исследования [5], проведенного на территории РФ, в ходе которого был выявлен рост показателей распространенности РС. К причинам этого роста относят не только истинное увеличение заболеваемости, но и внедрение клинических и нейровизуализационных критериев постановки диагноза, принятие унифицированных диагностических шкал, систематизацию данных по единому образцу и уменьшение потерь информации, улучшение качества проведения эпидемиологических исследований. Кроме того, увеличилось число случаев длительного течения заболевания в связи с применением препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), усилением возможностей симптоматической и антибактериальной терапии, улучшением качества жизни и медико-трудовой адаптации больных.

Основная масса проведенных к настоящему времени зарубежных эпидемиологических исследований посвящена РС в целом, без подразделения на типы течения. Но есть исследования, в которых были определены клинко-эпидемиологические ха-

рактеристики первично-прогрессирующего РС (ППРС) и ремиттирующего РС (РРС), ППРС и вторично-прогрессирующего РС (ВПРС). Так, например, имеются данные, что частота ППРС составляет от 7,9 до 21,7% от общей популяции больных РС [6, 7]. Возраст больных ко времени дебюта ППРС в среднем на 10 лет позже, чем РРС, и находится в возрастном интервале между 37,3 и 42,7 года. Отмечена равная частота дебютов у женщин и у мужчин, и заболевание практически не встречается в детском возрасте. При наблюдении за естественным течением РС у 2837 больных (Великобритания, Колумбия, Канада) [8] было отмечено, что в 12,4% случаев (352 больных) диагностирован ППРС со средним возрастом больных к периоду дебюта болезни в 40 лет, с практически равным соотношением по полу и длительностью заболевания в среднем 17 лет; в 75% случаев у больных уже через 7—8 лет заболевания был отмечен выраженный неврологический дефицит (EDSS 6,0 балла).

Более детальное сравнительное исследование 1844 больных ППРС и ВПРС было проведено французскими исследователями [9]: возраст пациентов в периоде перехода РРС в ВПРС в среднем составил 40 лет и дебют ППРС также в среднем происходил в 40 лет. Несмотря на то что клинические характеристики дебюта заболевания сильно варьировали в двух группах больных, между ними отмечалось сходство в темпах нарастания прогрессирования заболевания. Было отмечено, что прогрессирование неврологического дефицита происходит за счет поражения преимущественно в одной функциональной системе.

Последние 5—10 лет достаточно активно ведутся исследования по изучению эпидемиологии ППРС. В 2016 г. были опубликованы [10] данные крупного когортного эпидемиологического исследования, в ходе которого выявилось снижение числа больных ППРС среди общей популяции пациентов с РС. Это послужило поводом для проведения дополнительного анализа данных многих регистров с целью определения причин такого снижения. Были выявлены следующие возможные причины: активное внедрение ПИТРС, что привело к неуклонному снижению частоты постановки диагноза ППРС у молодых пациентов с 1996 по 2000 г.; ошибочная постановка диагноза ВПРС у возрастных пациентов; улучшение доступности медицинской помощи (внедрение новых методов обследования); изменение критериев постановки диагноза ППРС (повысились их чувствительность и специфичность).

В современной медицине постановка диагноза должна подкрепляться соответствующими критериями, что, безусловно, способствует адекватному ведению больного. Именно чувствительность и специфичность критериев являются одним из ведущих факторов, которые влияют на выявляемость заболе-

вания. История активной разработки критериев постановки диагноза РС начинается с середины прошлого столетия: в 1954 г. были предложены критерии R. Allison [11], затем в 1974 г. были внедрены критерии G. Schumacher [12], а 1977 г. — критерии W. McDonald и A. Halliday [13]. Начиная с 1983 г. в течение 20 лет использовались критерии С. Poser [14]. В основе постановки диагноза ППРС, согласно критериям С. Poser, лежит верификация прогрессирования без обострений/ремиссий, хотя еще в конце прошлого столетия F. Lublin и S. Reingold [15] начали обсуждать, что и при прогрессировании заболевания с начала дебюта может отмечаться активность не только по клиническим данным, но и по результатам МРТ. Согласно данным критериям достаточно жестко лимитируется возраст больного к дебюту ППРС — до 59 лет. В итоге большое число пациентов с ППРС, не подходящие под критерии, могли оставаться без правильного диагноза. Начиная с 2001 г. произошло активное внедрение критериев McDonald, которые пересматривались в 2005 и 2010 гг., а также в настоящее время периодически пересматриваются группой экспертов MAGNIMS (последний пересмотр в 2016 г.) [16—19]. В 2001 г. в критерии McDonald для постановки диагноза ППРС было внесено дополнение: обязательное наличие прогрессирования в течение одного года, а также наличие двух из трех критериев: 9 Т2-гиперинтенсивных очагов в головном мозге; 2 Т2-гиперинтенсивных очага в спинном мозге; выявление интратектального синтеза олигоклональных IgG в ликворе. Эти критерии акцентируют внимание на важном вкладе в диагностику ППРС очагового поражения спинного мозга и олигоклональных IgG, что в итоге повышает специфичность критериев для постановки диагноза. Однако в рутинной практике достаточно часто отмечается меньшее очаговое поражение при ППРС по сравнению с РС, что также может влиять на своевременность постановки диагноза. В итоге очередной пересмотр критериев привел к

следующей их модификации (наличие двух критериев из трех): 1) наличие 1 и/или более гиперинтенсивных очагов в Т2-режиме, по крайней мере, в 1 из 3 типичных локализаций (перивентрикулярно, субкортикально, субтенториально); 2) наличие 1 и/или более гиперинтенсивных очагов в Т2-режиме в спинном мозге; 3) наличие интратектального синтеза олигоклональных антител IgG в ликворе.

В связи с рассматриваемыми критериями важно подтверждение прогрессирования инвалидизации проспективно или ретроспективно в течение года. Все используемые критерии ранее и в настоящее время делают акцент на то, что верификация очагового поражения при помощи МРТ и выявление интратектального синтеза олигоклональных IgG нацелены на постановку диагноза РС, но тип течения может быть определен только клинически.

На территории России эпидемиология ППРС до настоящего времени детально не изучалась. В связи с этим в 2014 г. в центре РС Москвы были собраны данные по больным с диагнозом ППРС и выявлено, что с таким диагнозом наблюдались 83 пациента, что на тот момент составляло 1,5% от общего числа больных московского сегмента Федерального регистра по РС. Полученные результаты послужили причиной для изучения этого вопроса и в ряде других регионов России. В течение 2016—2017 гг. был проведен сбор и анализ данных в следующих регионах: Тюменской, Новосибирской областях, Республике Татарстан, Нижегородской, Самарской областях, Ростове-на-Дону, Краснодарском крае и Пермском крае, Свердловской области, Республике Башкортостан, Челябинске (табл. 1). Всего в анализ вошли данные 23 728 пациентов с РС, в том числе 1258 пациентов с первично-прогрессирующей формой заболевания. Оказалось, что в 12 обозначенных регионах в регистрах РС доля пациентов с ППРС варьирует от 1,5 до 10,9%, средневзвешенное значение доли пациентов с ППРС составило 5,3% (стандартное отклонение 3,4%). Таким образом, в проанализи-

Таблица 1. Число пациентов с РС с ППРС и доля пациентов с ППРС в общем числе больных РС в 12 регионах Российской Федерации

Регион	Год	Число пациентов с РС, абс.	Число больных с ППРС, абс.	Доля пациентов с ППРС от всех пациентов с РС, %
Москва	2014	5527	83	1,5
Тюменская область	2016	811	52	6,4
Новосибирская область	2016	2142	162	7,6
Республика Татарстан	2017	1971	163	8,3
Нижегородская область	2017	2300	40	1,7
Самарская область	2017	1868	148	7,9
Ростов-на-Дону	2017	640	46	7,2
Краснодарский край	2017	1416	91	6,4
Пермский край	2017	1298	85	6,5
Свердловская область	2017	2856	310	10,9
Республика Башкортостан	2017	1770	55	3,1
Челябинск	2017	1129	23	2

Таблица 2. Клинические особенности течения заболевания у больных ППРС

Регион	Год	Среднее время с момента первых симптомов до постановки диагноза ППРС, мес	Средний балл EDSS на момент постановки диагноза, баллы	Среднее время, за которое пациент достигает EDSS 6 баллов и более с момента дебюта заболевания, годы
Москва	2014	24	3,5	7,5
Тюменская область	2016	18	2,5	8,6
Новосибирская область	2016	42	4,5	5,5
Республика Татарстан	2017	48	5	6
Нижегородская область	2017	20	3,5	6,5
Самарская область	2017	19	2,5	5
Ростов-на-Дону	2017	21	3,5	5
Краснодарский край	2017	24	3,5	4,6
Пермский край	2017	78	4	9
Свердловская область	2017	28	4,5	5
Среднее значение ± стандартное отклонение по анализируемым данным		36±18	3,8±0,9	6,1±1,4

зированных территориях также, как и у зарубежных коллег, отмечается более низкий показатель постановки диагноза ППРС, что, безусловно, не могло не обратить на себя внимание.

Учитывая, что на 2016 г. в России было зарегистрировано 82 700 пациентов с РС [20] и экстраполируя полученные данные, можно предположить, что в нашей стране примерно у 4500 пациентов отмечается именно ППРС.

Были также проанализированы клинические особенности течения заболевания у больных с ППРС по ряду территорий: среднее время до постановки диагноза с момента появления первых симптомов, уровень неврологического дефицита на момент постановки диагноза ППРС, а также скорость достижения 6 баллов и более по шкале EDSS с момента возникновения первых симптомов (табл. 2).

Согласно полученным данным, постановка диагноза с момента появления первых симптомов происходит в среднем через 3 года (от 1,5 до 6,5 года) и неврологический дефицит по шкале EDSS на этот момент уже в среднем достигает 3,8 балла (2,5—5,0 балла). Следовательно, в среднем больной ППРС обращается в специализированное учреждение, где и происходит постановка диагноза, уже с неврологическим дефицитом более 3,0 балла по шкале EDSS. В настоящее время известно, что при достижении 3,0 балла нарастание инвалидизации у больных РС идет с одинаковой скоростью [11]. При более детальном анализе было отмечено, что среднее время, за которое больной ППРС достигает 6 баллов по шкале EDSS, составляет 6 лет (5—9 лет), т.е. наблюдается достаточно быстрый темп прогрессирования инвалидизации у этой категории пациентов с РС. В Свердловской области доля пациентов с ППРС, которые имеют уровень инвалидизации бо-

лее 6,5 балла, от всех пациентов с ППРС составляет 28,9%, в Республике Татарстан — 38,6%. Это означает, что примерно 1/3 пациентов с ППРС тяжело инвалидизированы, т.е. не могут ходить без посторонней помощи или двусторонней опоры. При этом 2/3 пациентов с ППРС (примерно 3000 пациентов) в России, которые на данный момент имеют уровень инвалидизации от 0 до 6,5 балла, при сохраняющихся темпах прогрессирования заболевания могут достигнуть того же уровня тяжести заболевания в среднем спустя 6 лет.

Одной из основных причин низкой выявляемости больных ППРС является поздняя диагностика в связи с несвоевременным обращением пациентов к специалисту по РС, что в первую очередь обусловлено тем, что симптоматика развивается постепенно, часто пациенты склонны не обращать на нее внимания (табл. 3). Большое значение имеет и постановка ошибочного диагноза при первичном обращении пациента к смежным специалистам или к неврологам, что также увеличивает время до обращения пациента в центр РС. Ошибочный диагноз прежде всего связан с недостаточной информированностью и настороженностью неврологов лечебно-профилактических учреждений первого уровня. Актуальной является и проблема с недооценкой данных МРТ: выявленные изменения в ЦНС неверно трактуются как проявления других заболеваний. В последующем, уже после постановки диагноза РС, возникают трудности в определении правильного типа течения, потому что у такого пациента могут диагностировать ВПРС или РРС в связи с выявлением активности заболевания (активность по данным МРТ и/или клиническая активность). В основе этого, как уже обсуждалось выше, лежит устаревшее представление, что при ППРС признаков прогрессирования

Таблица 3. Распределение специалистов различного профиля, впервые заподозривших РС и направивших пациента в специализированный центр РС, %

Регион	Год	Невролог	Терапевт	Офтальмолог	Нейрорентгенолог	Другие специалисты
Москва	2014	87	1	1	10	1
Тюменская область	2016	83	2	10	5	0
Новосибирская область	2016	80	8	10	0	2
Республика Татарстан	2017	60	10	2	20	8
Нижегородская область	2017	85	1	2	10	2
Самарская область	2017	85	0	7	11	2
Ростов-на-Дону	2017	93	0	2	5	0
Краснодарский край	2017	74	2	6	18	0
Пермский край	2017	90	0	4	5	1
Свердловская область	2017	85	7	5	3	0
Среднее значение \pm стандартное отклонение по анализируемым данным		79 \pm 10	4,0 \pm 3,8	5,3 \pm 3,3	9,9 \pm 7,0	2,8 \pm 2,5

заболевания в виде активных очагов демиелинизации по данным МРТ или клинической активности не должно отмечаться. Но предложенная классификация прогрессирующих форм РС в 2014 г. Lublin и соавт. (цит. по [21]) заставила пересмотреть данную точку зрения и в настоящее время можно утверждать, что и ППРС может сопровождаться активностью и по данным МРТ, и клинически.

Проведенный анализ по изучению ППРС позволил выявить ряд проблем в ряде территорий России. Среди них ведущие позиции занимают позднее обращение самого пациента за медицинской помощью в связи с медленно нарастающей симптоматикой и несвоевременное направление пациентов неврологами и смежными специалистами первичного

амбулаторного звена в специализированные центры из-за низкой настороженности в отношении РС.

Четкое следование критериям постановки диагноза ППРС с учетом последней классификации прогрессирующих форм РС Lublin (2014) позволяет свести к нулю риски диагностических ошибок в отношении типа течения заболевания. Своевременная диагностика заболевания с определением правильного типа течения является очень важной, поскольку, как и при РС, лечение больных с ППРС должно начинаться на ранних этапах развития заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bosch X. Multiple Sclerosis History. *JAMA*. 2005;294(3):374. <https://doi.org/10.1001/jama.294.3.376-b>
- Kurtzke J. MS epidemiology world wide. One view of current status. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1995;91(161):23-33. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1995.tb05853.x>
- Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: достижения десятилетия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (спец. выпуск «Рассеянный склероз»)*. 2007;107:4:4-14. [Gusev EI, Boyko AN. Multiple sclerosis: the progress over the past decade. *Neuroscience and behavioral physiology (special edition «Multiple sclerosis»)*. 2007;107:4:4-14. (In Russ.)].
- Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от новых знаний к новым методам лечения. *Рос мед журн*. 2001;1:4-10. [Gusev EI, Boyko AN. Multiple sclerosis: knowledge for therapy. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2001;1:4-10. (In Russ.)].
- Рассеянный склероз. Клиническое руководство*. Под ред. Гусева Е.И., Завалишина И.А., Бойко А.Н. М.: Реал Тайм; 2011. [*Multiple sclerosis. Clinical guideline*. Edited by Gusev E.I., Zavalishin I.A., Boyko A.N. M.: Real Time; 2011. (In Russ.)].
- Montalban X. Primary progressive multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*. 2005;18(3):261-266. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000169742.37159.e9>
- Ebers G. Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2004;10(1 suppl):8-15. <https://doi.org/10.1177/135245850401000103>
- Tremlett H, Paty D, Devonshire V. The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. *Neurology*. 2005;65(12):1919-1923. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000188880.17038.1>
- Confavreux C, Vukusic S. Reply to: Age at disability milestones in multiple sclerosis and history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 2006;129(12):57-57. <https://doi.org/10.1093/brain/awl1313>
- Westerlind H, Stawiarz L, Fink K, Hillert J, Manouchehrinia A. A significant decrease in diagnosis of primary progressive multiple sclerosis: A cohort study. *Mult Scler*. 2016;22(8):1071-1079. <https://doi.org/10.1177/1352458516643394>
- Allison R, Millar J. Disseminated Sclerosis. *BMJ*. 1955;1(4926):1389-1390. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4926.1389-d>
- Schumacker GA. Critique of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Neurology*. 1974;24(11):1010-1010. <https://doi.org/10.1212/wnl.24.11.1010>
- McDonald WI, Halliday AM. Diagnosis and classification of multiple sclerosis. *British Medical Bulletin*. 1977;33(1):4-8. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a071393>
- Poser CM, Paty D.W, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*. 1983;13(3):227-231. <https://doi.org/10.1002/ana.410130302>
- Lublin F, Reingold S. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology*. 1996;46(4):907-911. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.4.907>

16. McDonald W, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H, Lublin F, McFarland H, Paty D, Polman C, Reingold S, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, Van Den Noort S, Weinshenker B, Wolinsky J. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2001;50(1):121-127. <https://doi.org/10.1002/ana.1032>
17. Polman C, Wolinsky J, Reingold S. Multiple sclerosis diagnostic criteria: three years later. *Multiple Sclerosis Journal*. 2005;11(1):5-12. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms11350a>
18. Polman C, Reingold S, Banwell B, Clanet M, Cohen J, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin F, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson A, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky J. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011;69(2):292-302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>
19. Filippi M, Rocca M, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, Rovira A, Sastre-Garriga J, Tintore M, Frederiksen J, Gasperini C, Palace J, Reich D, Banwell B, Montalban X, Barkhof F. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet Neurology*. 2016;15(3):292-303. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00393-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00393-2)
20. Евдошенко Е.П., Солодун И.Ю., Башлакова Е.Е., Холонья М.А., Полякова К.И., Покатило А.Г., Хачанова Н.В., Давыдовская М.В., Скоромец А.А. Анализ влияния предполагаемого включения препарата терифлуномид (Абдажио) в программу «7 высокочастотных нозологий» на бюджеты федеральных и региональных органов государственной власти Российской Федерации в сфере охраны здоровья для обеспечения лиц, больных рассеянным склерозом. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2016;4(1):39-46. [Evdoshenko EP, Solodun IYu, Bashlakova EE, Holownia MA, Polyakova KI, Pokatilo AG, Khachanova NV, Davidovskaya MV, Skoromets AA. Budget impact analysis of teriflunomide (aubagio) proposed inclusion into the programme «7 high-cost nosologies» on the budgets of russian federation federal and regional public authorities in the field of healthcare to ensure treatment of multiple sclerosis patients. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2016;4(1): 39-46. (In Russ.)].
21. Jacques F, Lublin F. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2015;84(9):963-963. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000462309.76486.c5>