

Вторично-прогрессирующий склероз в России, медико-социальная характеристика пациентов и актуальные задачи терапии

Я. В. Власов^{1,2,5}, Н. В. Полярная³, Т. А. Фомина³, Н. Ю. Лашч⁴, М. Р. Гусева⁴, А. Н. Бойко^{4,5,6}

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара

²Общероссийская общественная организация инвалидов – больных рассеянным склерозом (ОООИБРС), Москва

³Центр гуманитарных технологий и исследований «Социальная Механика», г. Самара

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁵Общероссийская общественная организация «Российский комитет исследователей рассеянного склероза», Москва

⁶Институт клинической неврологии и отдел нейроиммунологии ФЦ мозга и нейротехнологий ФМБА, Москва

РЕЗЮМЕ

В настоящее время появилась возможность лечения вторично-прогрессирующего рассеянного склероза. Это наиболее неблагоприятный тип течения РС, и в статье проводится медико-социальный анализ этой группы пациентов. Получены данные, что эти пациенты являются высокоактивными членами общества, как правило семейными, поэтому их неучастие в общественно полезном труде существенно влияет на жизнь общества в целом. Многие из них получают препараты для патогенетического лечения РС, которые не действуют на данной стадии РС. Таким образом, большие затраты на закупку медикаментов не только не помогают этим пациентам, но и являются нерациональным расходом государственных средств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вторично прогрессирующий РС, социальная активность, качество жизни, лечение ВПРС, сипонимод.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Медико-социальный статус больных анализировался ООО «Социальная механика» при поддержке компании «Новартис», основные разделы исследования проводились без конфликта интересов.

Secondary progressive sclerosis in Russia, medical and social characteristics of patients and urgent tasks of therapy

Ya. V. Vlasov^{1,2,5}, N. V. Polyarnaya³, T. A. Fomina³, N. Yu. Lasch⁴, M. R. Guseva⁴, A. N. Boyko^{4,5,6}

¹Samara State Medical University, Samara, Russia

²All-Russian Public Organization of Disabled People – Patients with Multiple Sclerosis, Moscow, Russia

³Centre of Humanitarian technologies and research 'Social Dynamics', Samara, Russia

⁴Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

⁵Russian Committee of Researchers of Multiple Sclerosis, Moscow, Russia

⁶Institute of Clinical Neurology and Neuroimmunology Department of Federal Brain and Neurotechnologies Center, FMBA, Moscow, Russia

SUMMARY

Currently, it is possible to treat secondary progressive multiple sclerosis (SPMS). This is the most unfavorable type of multiple sclerosis (MS) and the article provides a medical and social analysis of MS course at this group of patients. There is evidence that these patients are highly socialized members of society, usually family members, so their non-participation in socially useful work significantly affects the whole life of society. Many of them receive pathogenetic treatment drugs that do not work at this stage of MS. That is, the large cost of purchasing medicines not only does not help these patients, but also is an irrational expenditure of public funds.

KEY WORDS: SPMS, social activity, quality of live, therapy of SPMS, siponimod.

CONFLICT OF INTEREST. The medical and social status of patients was analyzed by Social Mechanics LLC with the support of Novartis, the main sections of the study were conducted without conflicts of interest.

Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое воспалительное демиелинизирующее нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы с непредсказуемым клиническим течением и весьма вариабельными клиническими исходами [7]. Количество больных РС во всем мире неуклонно нарастает, что связано как с влиянием эпигенетических внешних факторов, так и улучшением диагностики и лечения [3, 8]. Неврологическая инвалидность, связанная с РС, обычно влияет на продуктивные годы жизни, чаще всего у молодых и средних взрослых [7, 23].

Условно выделяют три основных клинических течения (фенотипа) РС: ремиттирующий (РРС), вторично-прогрессирующий (ВПРС) и первично-прогрессирующий (ППРС).

Из-за отсутствия объективных критериев для разделения клинических фенотипов Фред Люблин и др. (2014) предложили классифицировать их на основе 1) активности заболевания на активные и неактивные формы (с учетом частоты обострений и результатов МРТ), и 2) прогрессирования заболевания или без прогрессирования (на основе показателя инвалидизации – EDSS) [16, 22]. Ключевые различия существуют между РРС и прогрессирующими формами РС, с точки зрения лежащих в основе патологических процессов, как показано на схеме развития РС от субклинических стадий (РИС – радиологически изолированный синдром) и первых клинических эпизодов (КИС – клинически изолированный синдром) к РРС

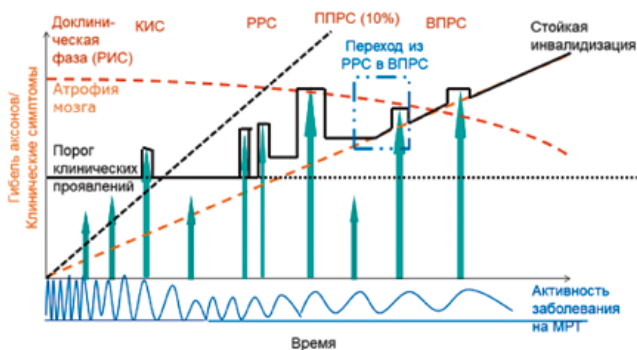
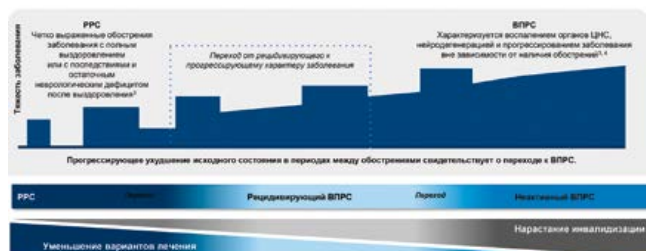


Рисунок 1. Варианты клинического течения РС (сплошная линия) от радиологически изолированного синдрома (РИС), клинически изолированного синдрома (КИС) до ремиттирующего РС (РРС) и вторично-прогрессирующего РС (ВПРС). Стрелками показаны субклинические и клинические проявляющиеся обострения, которые превышают порог клинических проявлений. Синими волнами показана активность на МРТ, которая не всегда совпадает с клиническими проявлениями. На этом фоне коричневым показана неуклонно нарастающая атрофия мозга. В течениях РС крайне важен этап: это переход из РРС в ВПРС, когда надо менять тактику лечения.



ЦНС – центральная нервная система; СМЖ – спинномозговая жидкость; РРС – ремиттирующий РС; ВПРС – вторично-прогрессирующий РС

Рисунок 2. Смена типа течения РС с РРС на ВПРС сопровождается уменьшением возможностей терапии, что делает крайне важным регистрацию переходного периода.

и затем к ВПРС. 10% пациентов имеют ППРС, диагностика и лечение которого также имеют ряд важных особенностей [1]. 75% больных с РРС по мере длительности болезни переходят в ВПРС, вначале ВПРС с обострениями, затем в ВПРС без обострений (рис. 1) [4, 23].

Прогрессирующие формы РС (ВПРС и ППРС) имеют некоторые общие клинические и патологические особенности [4, 14]. Их объединяют и более тяжелое течение, и трудности в лечении. Современные препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), показаны пациентам с РРС или только с ВПРС с обострениями. По мере перехода из РРС в ВПРС терапевтические возможности уменьшаются из-за:

- 1) нарастания нейродегенеративного процесса (рис. 2) [12];
- 2) феномена распространения аутоиммунных реакций (epitope spreading), когда аутоиммунно-воспалительная реакция на определенный антиген сменяется бурной поликлональной активацией [19, 24];
- 3) на данном этапе резервных возможностей мозга за счет нейропластичности и релокализации функций уже недостаточно, чтобы компенсировать поражения, и нарушения становятся необратимыми [21].

У многих пациентов при наступлении ВПРС воспалительная активность заболевания, проявляющаяся обострениями, может существенно снижаться или отсутствовать при сохраняющемся неуклонном прогрессировании инвалидизации. Большинство ранее проведенных исследований препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), не продемонстрировали однозначной эффективности в отношении влияния на прогрессирование инвалидизации при ВПРС [9, 10, 11], что сохраняет актуальность поиска новых препаратов для этой категории пациентов. В связи с этим постановка диагноза ВПРС часто запаздывала, так как не вызывала позитивных эмоций ни у пациентов и их родственников, ни у курирующих неврологов [5, 6].

Раннее выявление пациентов, переходящих на ВПРС, является одной из ключевых проблем, с которыми сталкиваются клиницисты. В частности, симптомы, которые преобладают во время поздних РРС и ранних ВПРС, неразличимы. Несмотря на последние достижения в нашем понимании этого заболевания, существует много трудностей, связанных с диагностикой и своевременным лечением ВПРС. Отсутствие общепринятого определения и диагностических критериев, биохимических и МРТ-маркеров ВПРС, ограниченные возможности лечения и географические различия являются одними из проблем, с которыми сталкиваются клиницисты в рутинной клинической практике.

В связи с этим важно наиболее полно охарактеризовать популяцию больных ВПРС в каждой стране. Это также связано и с тем, что недавно появился препарат, зарегистрированный в качестве патогенетического лечения ВПРС (с обострениями, и без них). В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы (EXPAND) по оценке эффективности и безопасности сипонимода при ВПРС продемонстрировано снижение риска подтвержденной в течение 3 месяцев инвалидизации (Зм-ППИ) среди пациентов с ВПРС на 21% по сравнению с группой плацебо [11]. Сипонимод был также эффективен в подавлении воспалительной активности РС, что подтверждено уменьшением количества очагов с контрастным усилением и темпов нарастания объема очагов демиелинизации, по данным МРТ [11] (рис. 3).

Подробная клинко-демографическая характеристика этой группы больных позволит четко спланировать потребности в разных видах лечения

Цель исследования: изучение текущего состояния здоровья и условий жизни пациентов со вторично прогрессирующим рассеянным склерозом (далее ВПРС); оценка эффективности и актуальных задач терапии ВПРС.

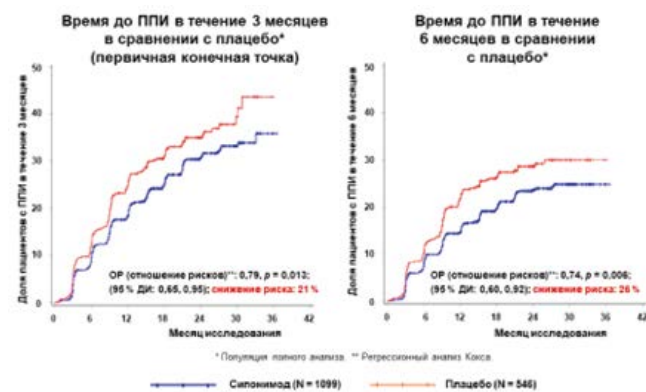


Рисунок 3.

Таблица 1
Территориальные группы опрошенных пациентов

Регион	Количество, чел.	Доля, %
Москва	36	7,2
Московская область	28	5,6
Санкт-Петербург	29	5,8
Ленинградская область	25	5,0
Волгоград	33	6,6
Казань	35	7,0
Новосибирск	33	6,6
Пермь	33	6,6
Ростов-на-Дону	30	6,0
Самара	45	9,0
Томск	33	6,6
Тюмень	34	6,8
Ульяновск	41	8,2
Уфа	32	6,4
Челябинск	33	6,6
Всего	500	100,0

Исследование проведено Общероссийской общественной организацией инвалидов – больных РС (ООО-ИБРС) при поддержке центра гуманитарных технологий и исследований «Социальная механика» и Российского комитета исследователей РС (РОКИРС). Использовался анкетный опрос пациентов с установленным диагнозом ВПРС и неврологов из того же региона, специализирующихся в области РС. Сбор информации осуществлялся с 01 мая по 01 октября 2020 года. Всего опрошено 500 пациентов, проживающих в 15 регионах РФ (табл. 1). В ходе исследования в 15 регионах РФ в качестве экспертов был опрошен 51 врач-невролог, специализирующийся в лечении РС. Ежегодно через этих врачей проходят: от 30 до 100 человек (27,5% опрошенных врачей указали эти рамки), от 100 до 500 человек (31,4% врачей), свыше 700 человек (33,3% опрошенных специалистов). Обработка результатов проводилась при помощи специализированного пакета обработки социологических данных IBM SPSS Statistics 26

Результаты исследования

1. Демографические и социальные характеристики

Среди опрошенных преобладали женщины (2/3), из них 73% в возрасте 40 лет и старше (рис. 4). Пациенты имели высокий образовательный уровень – образование преимущественно высшее и незаконченное высшее (52,7%) или среднее специальное (35,6%). Пациенты имели большой трудовой стаж и высокий профессиональный статус до болезни; в настоящее время преимущественно незанятые по причине инвалидности (71,6% не работают). Инвалидность имеют 92% пациентов, преимущественно второй группы (48,3%) (рис. 5). Статистика по инвалидности опрошенных пациентов с ВПРС коррелирует с представлениями о структуре инвалидности врачей-неврологов: в обоих случаях преобладающей является вторая группа инвалидности, за ней стоят третья и первая группы, доля не имеющих инвалидность не превышает 9,0%. Схожесть цифр

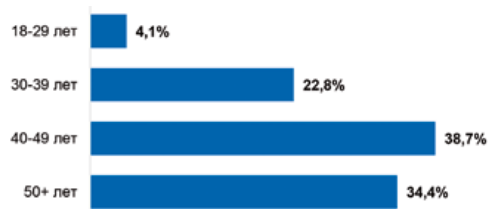


Рисунок 4. Возраст пациентов с ВПРС, включенных в исследование.



Рисунок 5. Динамика степени инвалидизации пациентов с ВПРС.

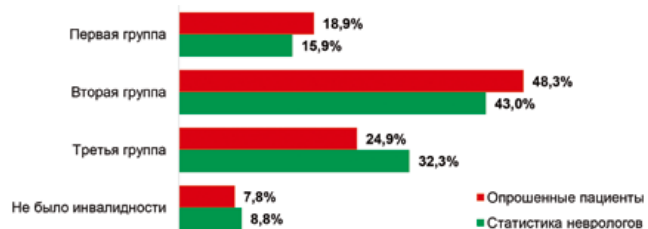


Рисунок 6. Стаж инвалидности пациентов с ВПРС в оценках пациентов и врачей.

по структуре инвалидности в ситуации ВПРС в оценках врачей и полученных в ходе опроса пациентов указывает на достоверность данных исследования (рис. 6).

В семье проживают подавляющее большинство опрошенных, одинокие составляют только 9,0%. Также у большинства есть дети: один (43,2%) ребенок, двое (25%) и более (5,7%). У 30,6% больных имеются несовершеннолетние дети. Таким образом, большинство пациентов с ВПРС – люди среднего возраста с высоким образованием, ведущие активную социальную жизнь, адекватное лечение и восстановление которых будет безусловно способствовать улучшению социальных и семейных отношений. То, что большинство из них имеют инвалидность, указывает на дополнительную нагрузку на них и членов их семей. Расходы на РС, как недавно было показано для 16 европейских стран, в том числе в России, обусловлены не столько прямыми затратами на лекарственные препараты, а с непрямыми и косвенными расходами из-за выбывания пациентов и членов их семей из трудовой жизни общества [2, 14].

2. Характеристики течения заболевания и клиническое состояние при ВПРС

ВПРС имеет менее благоприятное течение по сравнению с РС. Под прогрессированием неврологи понимают неуклонное нарастание неврологических нарушений, оцениваемое по расширенной шкале инвалидизации EDSS. В первое время обострения могут случаться, но с течением

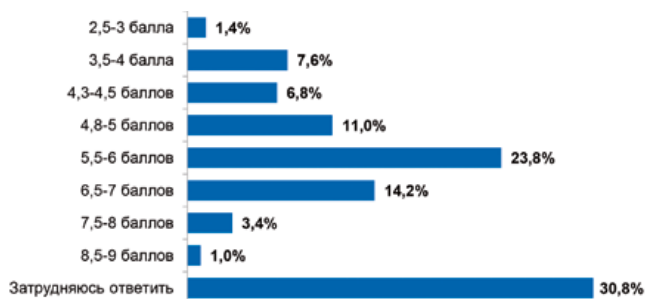


Рисунок 7. Тяжесть состояния пациентов по шкале EDSS при самооценке.



Рисунок 8. Самооценка пациентами динамики самочувствия за последний год.

времени полностью прекращаются. ВПРС характеризуется отсутствием обострений, симптомы медленно нарастают со временем. Это лежит в основе современного определения клинического термина ВПРС [15].

Больные ВПРС не всегда могут сами отслеживать формальные параметры в оценке своего состояния: почти треть (30,8%) опрошенных затруднились с ответом на вопрос о балле инвалидизации по шкале EDSS. Если ориентироваться на ответы участников исследования, чаще пациен-



Рисунок 9. Самооценка пациентами с ВПРС выраженности отдельных симптомов, распределение ответов по каждому симптому (в процентах).

ты с ВПРС имели 4,8–7,0 балла по шкале инвалидизации EDSS (5,5–6,0 балла – самый распространенный ответ [23,8%]; всего в интервале 4,8–7,0 балла оказалось 49,0% опрошенных) (рис. 7).

Врачи более четко знают динамику оценки по этой шкале. Но многие врачи указали, что ВПРС был поставлен этим пациентам при наличии инвалидизации в 4 балла и выше (80,4%), что уже указывает на определенную стойкую инвалидность при постановке ВПРС, а 7,8% неврологов оценивали тяжесть РС выше 7 баллов по EDSS, что означает постоянную постороннюю помощь при ходьбе или пользование коляской. К сожалению, врачи пока не используют в качестве одного из методов, позволяющих верифицировать наличие признаков прогрессирования у пациента, новый инструмент – онлайн-анкеты MSProDiscuss [26].

В рамках исследования пациентам было предложено дать общую оценку вектора изменений в самочувствии за последний год. Такая самооценка является косвенным показателем и качества жизни, и в некотором смысле эффективности проводимой терапии. Подавляющее большинство имеющих диагноз ВПРС негативно оценивают динамику собственного самочувствия за последний год. Общая доля отрицательных оценок достигает 70%, что более чем в два раза выше удельного веса оценок нейтральных и положительных (68,8 в сравнении с 28,4%) (рис. 8). При этом неблагоприятный вариант клинического течения ВПРС без обострений был у 37,4% больных.

Наиболее частые симптомы, доставляющие неудобства подавляющему большинству пациентов с ВПРС, – это трудности в передвижении и коммуникациях вне дома, нарушения равновесия и походки, трудности в передвижении по дому и в занятии домашними делами, быстрая усталость и недостаток энергии (более 55% опрошенных назвали симптомы как постоянные или частые). Симптомы, доставляющие неудобства значительному числу пациентов с ВПРС, касаются отдельных проявлений – трудностей с концентрацией, нарушений мочеиспускания, нарушений работы кишечника, головокружений (симптомы встречаются постоянно или часто у 35–50% пациентов). Реже отмечают пациенты с ВПРС нарушение памяти, ухудшение зрения, неприятные ощущения в теле, а также такие особенности психического состояния, как тревога, подавленность и тоска, нервозность и раздражительность (часто встречаются у 30%, время от времени – у 20–30% пациентов) (рис. 9).

По мнению пациентов, основные трудности, с которыми сталкиваются опрошенные в семейной жизни, касаются в первую очередь бытовых моментов – это затруднения в выполнении домашних обязанностей (36%) и трудности материального характера (27%) (рис. 10). При этом доля отмечающих, что постановка диагноза привела к охлаждению в отношениях с близкими, сравнительно невелика (7% опрошенных), однако именно ее важно принимать во внимание, ибо эта группа более других нуждается в психологической поддержке извне.

Как уже было сказано, трудовые траектории пациентов с ВПРС претерпели существенные изменения. Пациенты с ВПРС «на входе» в болезнь имеют значительный трудовой опыт и высокую квалификацию. Однако этот тип

рассеянного склероза для большинства влечет за собой завершение трудовой карьеры и (или) понижение профессионального статуса. По данным нашего исследования, работающих среди пациентов с ВПРС менее 30,0% (на продолжение трудовой деятельности указали 28,4% опрошенных). Это указывает на необходимость не только социальной поддержки, но и правильной трудовой ориентации этих относительно молодых пациентов. Почти все опрошенные указали, что основная причина отказа от трудовой деятельности – отсутствие возможности выполнять прежнюю работу из-за состояния здоровья (83,0% от всех ответов), но только 9,0% предпринимали усилия по поиску работы с подходящими условиями труда.

Пациенты с ВПРС в настоящее время острее всего нуждаются в эффективной инновационной терапии и улучшении медицинского обслуживания, в денежных выплатах и бесплатных лекарствах (30–48% ответов опрошенных). На втором месте по остроте стоят социальные потребности в сопричастности и реинтеграции: возможность ощущать себя полноправным членом общества, потребность в безбарьерной среде и во внимании со стороны окружающих (28% ответов опрошенных по каждому пункту).

Представления врачей о потребностях больных с ВПРС имеют свои акценты. На первом месте также доступность эффективной инновационной терапии: врачи и пациенты единодушны в выделении самой актуальной потребности людей с ВПРС (мнение 84% врачей). На втором месте по остроте, в представлениях врачей, стоят вопросы создания комфортной среды жизнедеятельности (потребности в специальных технических средствах для самообслуживания, передвижения и самостоятельного получения информации, потребность в безбарьерной среде), вопросы доступности консультаций специалистов по правовым и медицинским темам и потребности в бесплатных лекарствах (45–55% ответов врачей). Третье место среди потребностей больных ВПРС, по мнению врачей, занимают социальная потребность ощущать себя полноправным членом общества (33%), потребность в материальной поддержке за счет выплат и компенсаций (29%).

Дополнительно была оценена распространенность ситуации поздней диагностики ВПРС. Большинство неврологов оценивают эту ситуацию как редкую (29,4%) или относительно редкую (49,0%). Но 21,6% врачей-неврологов назвали такую ситуацию повсеместно распространенной. Их оценки указывают на сохраняющуюся актуальность вопроса технологии уточнения диагноза ВПРС. Проблема поздней диагностики ВПРС, по мнению специалистов, связана прежде всего с отсутствием четких критериев этого заболевания и его дифференциации по сравнению с текущим хроническим состоянием пациента (мнение 65,0% опрошенных), а также с отсутствием вариативности схем терапии при ВПРС (56,9% врачей указали на нехватку терапевтических опций). Сложность диагностики ВПРС во многом определяется недостаточной сфокусированностью неврологов поликлиник на проблеме вторичного прогрессирования РС (41,2%), а также неграмотностью самих больных, влекущей за собой позднее обращение к врачу с симптомами регрессии (33,0% опрошенных). Недостаток оборудования и методик для диагностики ВПРС называют



Рисунок 10. Трудности в семейной жизни пациентов, вызванные заболеванием, согласно самооценке.

в качестве причины позднего выявления осложнения 19,6% опрошенных врачей (рис. 11). Больные РС должны обладать определенной квалификацией в оценке собственного состояния и отслеживания симптомов, чтобы своевременно обращаться к врачу для коррекции терапии. Неграмотность самих больных вносит свой вклад в затягивание сроков диагностики заболевания. В этой связи повышается актуальность просветительской работы среди пациентов, вовлечение их в работу образовательных проектов (школ пациентов)

3. Оценка адекватности медицинской помощи больным с ВПРС.

Активность протекания патологического процесса является наиболее значимым фактором подбора терапии врачами-неврологами (26,8% ответов). Решающую роль играют длительность и темпы прогрессирования заболевания. Значимым критерием выбора лекарственной терапии, по словам врачей, являются характеристики фармацевтических препаратов: наличие показаний и противопоказаний, степень эффективности применения и терапевтические возможности (всего 23,5% ответов). При назначении специалисты учитывают безопасность применения отдельных лекарственных средств, возможные риски и побочное действие, а также переносимость препаратов пациентами. Индивидуальные особенности и условия жизни пациента указали среди критериев назначения терапии 17% врачей. При подборе лекарственной терапии неврологи также указывают на проведение комплексной оценки состояния пациента с учетом наличия сопутствующих заболеваний, оценки психофизиологического состояния пациента, в том числе степени его когнитивных и эмоциональных нарушений. Динамическая оценка состоя-



Рисунок 11. Факторы поздней диагностики ВПРС, по мнению неврологов – специалистов по РС.



Рисунок 12. Препараты, назначаемые пациентам с ВПРС (ответы врачей), на момент опроса и за время наблюдения.

ния больного на основании данных обследования позволяет подкрепить мнение врача о необходимости изменения схемы лечения и назначения лекарственных препаратов. В ответах специалистов есть указания на отслеживание состояния на основе данных лабораторных анализов крови и МРТ.

Динамическое наблюдение позволяет оценить эффективность предшествующей терапии, чтобы на основании этого выбрать наиболее подходящие схемы лечения с учетом индивидуальных реакций пациентов. В данном разделе мы приведем только один из аспектов по организации помощи больным ВПРС – оценку препаратов, которые они используют. В этой связи надо напомнить, что для лечения ВПРС с обострениями ранее был разрешен высокодозный интерферон-бета (ИФН-β), в редких случаях – недавно разрешенный в Российской Федерации окрелизумаб, имеется практика назначения митоксантрона по врачебной комиссии, но последний препарат используется все реже из-за риска острых лейкозов и поражения сердца [20, 25]. Препаратов из группы ПИТРС, которые могут быть назначены при ВПРС без обострений, вообще раньше не было. Эти проблемы могут быть решены при адекватном использовании сипонимода.

Из рисунка 12 видно, что более 60% больных получают ПИТРС вне рекомендаций и инструкций к препаратам. Такие препараты, как глатирамера ацетат (17,6%) диметилфумарат (9,8%), финголимод (17,6%), терифлуноמיד (19,6%) и тем более дорогостоящие алемтузумаб (19,6%) и натализумаб (25,5%) не должны назначаться пациентам с ВПРС независимо от присутствия или отсутствия обострений [17]. Врачи-неврологи сами невысоко оценивают эффективность используемой терапии. Подавляющее большинство, 76% врачей, считают ее недостаточно эффективной, еще 12% – совершенно неэффективной. 75% опрошенных врачей указали на высокую

потребность центров в эффективных лекарствах для лечения ВПРС. Таким образом, повышение качества специализированной помощи при ВПРС, помимо прочего, позволит более рационально использовать государственные средства.

Заключение

Успешность лекарственной терапии во многом зависит от мотивации пациентов, их приверженности терапии, осознания желаемого результата и готовности выполнять рекомендации врача. Комфорт пациента в процессе терапии повышает шансы на прохождение полноценного курса лечения, поэтому при назначении препаратов врачи обращают внимание на удобство использования лекарственных средств: здесь принимается во внимание простота разведения, дозирования и введения препарата. Квалифицированный невролог может и должен объяснить пациентам и их родственникам, почему назначается данный препарат: не потому, что больше ничего нет, а потому что в данном случае есть показания и нет противопоказаний. Появление в нашей стране препарата, который эффективен при ВПРС и значимо снижает скорость прогрессирования РС, позволит существенно улучшить помощь этой большой группе пациентов.

Список литературы / References

1. Власов ЯВ, Чураков МВ, Курапов МА, Громова ТН, Попова ЕВ, Бойко ОВ, Спирин НН, Сиверцева СА, Бельская ГН, Малкова НА, Хабиров ФА, Хайбуллин ТИ, Котов СВ, Грешнова ИВ, Ивашиненкова ЭИ, Бакалова МА, Бойко АН. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз в России: медико-социологическое исследование с участием пациентов и неврологов. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2018; 8 (2): 40–46. Vlasov YV, Churakov MV, Kurapov MA, Gromova TN, Popova EV, Boyko OV, Spirin NN, Sivertseva SA, Belskaya GN, Malkova NA, Habirov FA, Haybullin TI, Kotov SV, Greshnova IV, Ivashinenkova EI, Bakalova MA, Yampolskaya-Gosteva IA, Boyko AN. [Primary-progressive multiple sclerosis in Russia: a medical-sociological study involving patients and neurologists] Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakov. 2018; 8 (2): 40–46. DOI: 10.17116/jnevro201811808240. Russian.
2. Boyko A, Kobelt G, Berg J, Boyko O, Popova E, Capsa D, Eriksson J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Russia. Mult Scler 2017; 23 (2S): 155–165 DOI: 10.1177/1352458517708668.
3. Boyko A, Melnikov M. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies. Brain Sci. 2020; 10 (5). E305. DOI: 10.3390/brainsci10050305.
4. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008; 372 (9648): 1502–1517. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
5. Davies F, Edwards A, Brain K, Edwards M, Jones R, Wallbank R, Robertson NP, Wood F. 'You are just left to get on with it': qualitative study of patient and carer experiences of the transition to secondary progressive multiple sclerosis. BMJ Open. 2015; 5 (7): e007674.
6. Davies F, Wood F, Brain KE, Edwards M, Jones R, Wallbank R, Robertson NP, Edwards A. The Transition to Secondary Progressive Multiple Sclerosis: An Exploratory Qualitative Study of Health Professionals' Experiences. Int J MS Care. 2016; 18 (5): 257–264. DOI: 10.7224/11537-2073.2015-062.
7. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, Sormani M.P., Thalheim C., Traboulsee A., Vollmer T. Brain health: time matters in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2016, 9 Suppl 1, S5–S48. DOI: 10.1016/j.msard.2016.07.003.
8. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. Neurol Clin. 2016; 34 (4): 919–939. DOI: 10.1016/j.ncl.2016.06.016.
9. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F, Lucas N, Yu B, Arnold DL, Freedman MS, Goldman MD, Hartung HP, Havrdová EK, Jeffery D, Miller A, Sellberg F, Cadavid D, Mikol D, Steiner D; ASCEND investigators. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. Lancet Neurol. 2018; 17 (5): 405–415. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30069-3.
10. Kappos L, Weinschenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Dahlke F, Beckmann K, Polman C, McFarland H; European (EU-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board; North American (NA-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. Neurology 2004; 63 (10): 1779–1787. DOI: 10.1212/wnl.0000145561.08973.4f.
11. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström E, Dahlke F; EXPAND Clinical Investigators. Sponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet. 2018; 391 (10127): 1263–1273. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
12. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017; 88 (2): 137–145. DOI: 10.1136/jnnp-2016-313300.

13. Klineova S, Lublin FD. *Clinical Course of Multiple Sclerosis*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018; 8 (9): a028928. DOI: 10.1101/cshperspect.a028928.
14. Kobelt G, Thompson A., Berg J., Gannedahl M., Eriksson J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler* 2017; 23 (8), 1123–1136. DOI: 10.1177/1352458517694432.
15. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, Trojan M, Izquierdo G, Girard M, Duquette P, Prat A, Lugaresi A, Grand'Maison F, Grammond P, Hupperts R, Alroughani R, Sala P, Boz C, Pucci E, Lechner-Scott J, Bergamaschi R, Oreja-Guevara C, Luciano G, Van Pesch V, Granella F, Ramo-Tello C, Spitaleri D, Petersen T, Slee M, Verheul F, Ampapa R, Amato MP, McCombe P, Vucic S, Sánchez Menoyo JL, Cristiano E, Barnett MH, Hodgkinson S, Olascoaga J, Saladino ML, Gray O, Shaw C, Moore F, Butzkueven H, Kalincik T; MSBase Study Group. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2016; 139 (Pt 9): 2395–405. DOI: 10.1093/brain/aww173.
16. Lublin, F.D., Reingold, S.C., Cohen, J.A., Cutter, G.R., Sorensen, P.S., Thompson, A.J., Wolinsky, J.S., Balcer, L.J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Jr., Calabresi, P.A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R.J., Freedman, M.S., Goodman, A.D., Inglesse, M., Kappos, L., Kieseier, B.C., Lincoln, J.A., Lubetzki, C., Miller, A.E., Montalban, X., O'Connor, P.W., Peikau, J., Pozzilli, C., Rudick, R.A., Sormani, M.P., Stuve, O., Waubant, E., Polman, C.H. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014, 83 (3), 278–286. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560.
17. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018; 24 (2): 96–120. DOI: 10.1177/1352458517751049.
18. Panitch H, Miller A, Paty D, Weinschenker B. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004; 63 (10): 1788–1795. DOI: 10.1212/01.wnl.0000146958.77317.3e.
19. Quintana FJ, Patel B, Yeste A, Nyirenda M, Kenison J, Rahbari R, Fetco D, Hussain M, O'Mahony J, Magalhaes S, McGowan M, Johnson T, Rajasekharan S, Narayanan S, Arnold DL, Weiner HL, Banwell B, Bar-Or A; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Epitope spreading as an early pathogenic event in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2014; 83 (24): 2219–2226. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001066.
20. Rivera VM, Jeffery DR, Weinstock-Guttman B, Bock D, Dangond F. Results from the 5-year, phase IV RENEW (Registry to Evaluate Novantrone Effects in Worsening Multiple Sclerosis) study. *BMC Neurol*. 2013; 13: 80. DOI: 10.1186/1471-2377-13-80.
21. Stambanoni Bassi M, Iezzi E, Pavone L, Mandolesi G, Musella A, Gentile A, Gilio L, Centonze D, Buttari F. Modeling Resilience to Damage in Multiple Sclerosis: Plasticity Meets Connectivity. *Int J Mol Sci*. 2019; 21 (1): 143. DOI: 10.3390/ijms21010143.
22. Thompson, A.J., Banwell, B.L., Barkhof, F., Carroll, W.M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M.S., Fujihara, K., Galetta, S.L., Hartung, H.P., Kappos, L., Lublin, F.D., Marrie, R.A., Miller, A.E., Miller, D.H., Montalban, X., Mowry, E.M., Sorensen, P.S., Tintore, M., Traboulsee, A.L., Trojan, M., Uitdehaag, B.M.J., Vukusic, S., Waubant, E., Weinschenker, B.G., Reingold, S.C., Cohen, J.A., 2018a. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 17 (2), 162–173.
23. Thompson, A.J., Baranzini, S.E., Geurts, J., Hemmer, B., Ciccarelli, O. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018b, 391(10130), 1622–1636.
24. Vanderlugt CL, Miller SD. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2002; 2 (2): 85–95. DOI: 10.1038/nri724.
25. Woo DA, Collins RH, Rossman HS, Stuve O, Frohman EM. Mitoxantrone-associated leukemia in multiple sclerosis: case studies. *Int J MS Care*. 2008; 10: 41–46. DOI: 10.7224/1537-2073-10.2.41.
26. 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. DOI: 10.2196/16932.

Статья поступила / Received 09.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 11.03.2021

Принята к публикации / Accepted 13.03.2021

Сведения об авторах

Власов Ян Владимирович, д.м.н., проф. кафедры неврологии и нейрохирургии¹, вице-президент², президент³
<https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>

Полярная Наталья Геннадьевна, рук. сектора исследований Центра гуманитарных технологий и исследований³ <https://orcid.org/0000-0002-8181-4094>

Фомина Татьяна Алексеевна, зам. директора³
<https://orcid.org/0000-0003-1997-7746>

Лаш Наталия Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики⁴

Гусева Марина Раульевна, к.м.н., проф. кафедры офтальмологии⁴
<https://orcid.org/0000-0002-0015-4152>

Бойко Алексей Николаевич, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики⁴, президент⁵, директор⁶
<https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара

²Общероссийская общественная организация инвалидов – больных рассеянным склерозом (ОООИБРС), Москва

³Центр гуманитарных технологий и исследований «Социальная Механика, г. Самара

⁴ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁵Общероссийская общественная организация «Российский комитет исследователей рассеянного склероза», Москва

⁶Институт клинической неврологии и отдел нейроиммунологии ФЦ мозга и нейротехнологий ФМБА, Москва

Автор для переписки: Бойко Алексей Николаевич. E-mail: boykoan13@gmail.com

Для цитирования.

About the authors

Vlasov Yan V.^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>

Polyarnaya Natalya G.³ <https://orcid.org/0000-0002-8181-4094>

Fomina Tatiana A.I.³ <https://orcid.org/0000-0003-1997-7746>

Lasch Natalia Yu.⁴

Guseva Marina R.⁴ <https://orcid.org/0000-0002-0015-4152>

Boyko Alexey N.^{4,5,6} <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

¹Samara State Medical University, Samara, Russia

²All-Russian Public Organization of Disabled People – Patients with Multiple Sclerosis, Moscow, Russia

³Centre of Humanitarian technologies and research 'Social Dynamics', Samara, Russia

⁴Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

⁵Russian Committee of Researchers of Multiple Sclerosis, Moscow, Russia

⁶Institute of Clinical Neurology and Neuroimmunology Department of Federal Brain and Neurotechnologies Center, FMBA, Moscow, Moscow, Russia

Corresponding author: Boyko Alexey N. E-mail: boykoan13@gmail.com

For citation.

