

УДК 614.2

DOI 10.24412/2312-2935-2021-2-301-321

КЛИНИКО – ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ПРОБЛЕМЫ СБОРА ИНФОРМАЦИИ И ДИАГНОСТИКИ ОПТИКОНЕВРОМИЕЛИТА, БОЛЕЗНИ ДЕВИКА

Т.О. Симанив¹, Н. Ш. Арзуманян², Н. А. Малкова³, Д.С. Коробко³, Н. Ю. Лац⁴, Е. В. Попова⁵, Е. А. Дубченко⁶, Т.И. Хайбуллин⁷, А. А. Соколова⁸, О. В. Зеленова⁹, С.И. Абрамов⁹, Ю.И. Оськов⁹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр неврологии" ФГБНУ НЦН., Москва, РФ

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента Здравоохранения города Москвы». ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ»

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области "Государственная Новосибирская областная клиническая больница" г. Новосибирск.

⁴Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

⁵Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №24, ГБУЗ ГКБ №24 ДЗМ г. Москва

⁶Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы» ГБУЗ ГКБ им Вересаева В. В. ДЗМ г. Москва

⁷Государственное автономное учреждение здравоохранения (ГАУЗ) "Республиканский клинический неврологический центр", Казань, Россия

⁸Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа-Югры Ханты-Мансийская государственная медицинская академия

⁹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно – исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» (ФГБУ ЦНИИОИЗ) Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Исследования по распространённости орфанных заболеваний, к которым, несомненно, можно отнести оптиконевромиелит или болезнь Девика, имеют ряд особенностей и трудностей. Отсутствие данных в формах государственной статистики и отсутствие клинических регистров пациентов затрудняют понимание о потенциале таких заболеваний. Если изначально оптиконевромиелит рассматривался как особая форма рассеянного склероза, в клинической картине которой преобладали оптические невриты (поражения зрительных нервов) и миелиты (поражения спинного мозга с формированием пара- и тетрапарезов, нарушением чувствительности по проводниковому типу и тазовых нарушений), то с выявлением специфического биомаркера – антител к аквапорину-4 данные состояния были выделены в самостоятельную нозологическую единицу. Практическая значимость дифференцировки двух демиелинизирующих заболеваний заключается в том, что подходы к их лечению принципиально отличаются: препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

(ПИТРС), могут ухудшить состояние пациентов с ЗСОНМ, провоцируя развитие обострений у них, поэтому важным этапом стало формирование диагностических критериев ОНМ.

Цель. Проведение эпидемиологического исследования по распространенности и заболеваемости пациентов с орфанным заболеванием – заболевания спектра оптиконевромиелита (оптиконевромиелит, болезнь Девика) (ЗСОНМ) с анализом пациентов каждого типа по возрасту и полу, возрасту дебюта заболевания, анализ на наличие антител к аквапорину, наличие олигоклональных антител в сыворотке и ликворе, основные клинические проявления, проводимое лечение: базисная иммуносупрессивная терапия, анти-В-клеточная терапия, анти-ИЛ6-терапия, терапия глюкокортикостероидами.

Материалы и методы. В исследование включены 142 пациента, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «Научный центр неврологии», в межкрупных отделениях рассеянного склероза г. Москвы, в региональных центрах демиелинизирующих заболеваний Ленинградской, Новосибирской области, республик Марий Эл, Татарстан, Ханты-Мансийского автономного округа. Все пациенты соответствовали диагностическим критериям ЗСОНМ 2015 г., на основании чего и был установлен диагноз. Проведен анализ по критериям, описанных в цели исследования.

Результаты. ЗСОНМ является актуальной проблемой неврологии, так как затрагивает в основном лиц молодого, трудоспособного возраста, доля пациентов от 18 до 49 лет суммарно составила 77%. Чаще болеют женщины, актуальными остаются вопросы планирования семьи у пациентов с ЗСОНМ. Большинство пациентов являются серопозитивными по антителам к аквапорину-4, однако достаточно высокий процент пациентов с ЗСОНМ серонегативны (33%), что обуславливает поиск других биомаркеров демиелинизирующих заболеваний. Необходимо также проведение комплексного клинического, лабораторного и нейровизуализационного обследования каждого конкретного пациента с целью диагностики в соответствии с актуальными диагностическими критериями, так как в противном случае до трети пациентов могут получить неверные диагнозы.

Ключевые слова. Ключевые слова: оптиконевромиелит, заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), рассеянный склероз (РС), антитела к аквапорину-4, антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину, демиелинизирующие заболевания, эпидемиология.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF RARE DISEASES. PROBLEMS OF COLLECTING INFORMATION AND DIAGNOSING OPTICONEUROMYELITIS, DEVICK'S DISEASE

T. O. Simaniv.¹, N. S. Arzumanyan², N. A. Malkova.³, D. S. Korobko³, N. Y. Lasch⁴, E. V. Popova⁵, E. A. Dubchenko⁶, I. T. Khaibullin⁷, A. A. Sokolova⁸, O. V. Zelenova⁹, S. I. Abramov⁹, Y. I. Oskow.⁹

¹ Research Center of Neurology (RCN, Res Ctr Neurol) Moscow

² State Budgetary Healthcare Institution "V. M. Buyanov City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department". GBUZ "State Design Bureau named after V. M. Buyanov DZM»

³ State budgetary institution of health care of the Novosibirsk region "State Novosibirsk Regional Clinical Hospital" Novosibirsk

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University

⁵ State Budgetary Healthcare Institution " City Clinical Hospital No. 24, GBUZ GKB No. 24 DZM Moscow. GBUZ GKB No. 24 DZM Moscow

⁶ *State Budgetary Institution of Healthcare of the City of Moscow "V. V. Veresaev City Clinical Hospital of the Department of Healthcare of the City of Moscow»GBUZ GKB named after Veresaev V. V. DZM Moscow*

⁷ *State Autonomous Healthcare Institution "Republican Clinical Neurological Center", Kazan, Russia
GAU "Republican Clinical Neurological Center", Kazan, Russia*

⁸ *Budget Institution of Higher Education of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra Khanty-Mansi State Medical Academy. GBVO Khanty-Mansi State Medical Academy*

⁹ *FGBU "Central Research Institute of Healthcare Organization and Informatization" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow*

Relevance. Studies on the prevalence of orphan diseases, which undoubtedly include opticoneuromyelitis or Devick's disease, have a number of features and difficulties. The lack of data in the forms of state statistics and the lack of clinical patient registers make it difficult to understand the potential of such diseases. If initially opticoneuromyelitis was considered as a special form of multiple sclerosis, in the clinical picture of which optical neuritis (lesions of the optic nerves) and myelitis (lesions of the spinal cord with the formation of para - and tetraparesis, impaired sensitivity to the conductor type and pelvic disorders) prevailed, then with the identification of a specific biomarker – antibodies to aquaporin-4, these conditions were isolated into an independent nosological unit. The practical significance of the differentiation of the two demyelinating diseases lies in the fact that the approaches to their treatment are fundamentally different: drugs that change the course of multiple sclerosis (PITRS) can worsen the condition of patients with ZSONM, provoking the development of exacerbations in them, so an important stage was the formation of diagnostic criteria for ONM.

Goal. Conducting an epidemiological study on the prevalence and morbidity of patients with orphan disease – diseases of the opticoneuromyelitis spectrum (opticoneuromyelitis, Devick's disease) (ZSONM) with an analysis of patients of each type by age and gender, age of disease onset, analysis for the presence of antibodies to aquaporin-4, the presence of oligoclonal antibodies in serum and cerebrospinal fluid, the main clinical manifestations, treatment: basic immunosuppressive therapy, anti-B-cell therapy, anti-IL6-therapy, therapy with glucocorticosteroids.

Materials and methods. The study included 142 patients who were on inpatient treatment in the Federal State Budgetary Institution "Scientific Center of Neurology", in the intercircular departments of multiple sclerosis in Moscow, in the regional centers of demyelinating diseases of the Leningrad, Novosibirsk region, the Republics of Mari El, Tatarstan, and the Khanty-Mansi Autonomous Okrug. All patients met the diagnostic criteria of the 2015 ZSONM, on the basis of which the diagnosis was made. The analysis was carried out according to the criteria described in the purpose of the study.

Results. ZSONM is an urgent problem of neurology, as it mainly affects people of young, working age, the share of patients from 18 to 49 years of age totaled 77%. Women are more often ill, and family planning issues remain relevant in patients with ZSONM. Most patients are seropositive for antibodies to aquaporin-4, but a fairly high percentage of patients with ZSONM are seronegative (33%), which leads to the search for other biomarkers of demyelinating diseases. It is also necessary to conduct a comprehensive clinical, laboratory and neuroimaging examination of each individual patient in order to diagnose in accordance with the current diagnostic criteria, since otherwise up to a third of patients may receive incorrect diagnoses.

Keywords: neuromyelitis optica (NMO), neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD), myelin oligodendrocyte glycoprotein immunoglobulin G antibodies (MOG-IgG), multiple sclerosis, aquaporin-4 immunoglobulin G antibodies (AQP4-IgG), demyelinating diseases, epidemiology.

Актуальность. Оптиконевромиелит (ОНМ, neuromyelitis optica, NMO) и заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ, NMOSD), являются иммуноопосредованными воспалительными состояниями центральной нервной системы (ЦНС), которые преимущественно поражают зрительные нервы и спинной мозг [1-3]. Ранее считалось, что головной мозг при данных состояниях в патологический процесс либо не вовлекается совсем, либо остаётся относительно сохранным как минимум на ранних стадиях заболевания, однако данные положения в настоящее время пересмотрены [4,5]. По мере накопления знаний о патогенезе ЗСОНМ концепция данной нозологической формы была существенно пересмотрена [6]. Если изначально оптиконевромиелит рассматривался как особая форма рассеянного склероза, в клинической картине которой преобладали оптические невриты (поражения зрительных нервов) и миелиты (поражения спинного мозга с формированием пара- и тетрапарезов, нарушением чувствительности по проводниковому типу и тазовых нарушений), то с выявлением специфического биомаркера – антител к аквапорину-4 данные состояния были выделены в самостоятельную нозологическую единицу [7,8]. Практическая значимость дифференцировки двух демиелинизирующих заболеваний заключается в том, что подходы к их лечению принципиально отличаются: препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), могут ухудшить состояние пациентов с ЗСОНМ, провоцируя развитие обострений у них, поэтому важным этапом стало формирование диагностических критериев ОНМ [9-10].

Критерии диагностики, внедрённые в 2015 году в практику врачей, наблюдающих пациентов с ЗСОНМ позволили ставить диагноз на самых ранних этапах заболевания, в том числе в момент проявления первых симптомов [11]. В рамках данных критериев отдельно рассматриваются серопозитивные (в сыворотке которых обнаружены антитела к аквапорину-4 методом непрямой иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена) и серонегативные пациенты. Для последних помимо клинических проявлений необходимо соответствие дополнительным подтверждающим МРТ-критериям. Таким образом, для серопозитивных пациентов: не менее одного основного клинического проявления; положительный тест на антитела к аквапорину-4 при использовании наиболее информативного из существующих методов обнаружения антител (рекомендуется использование метода непрямой иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена); исключение альтернативных диагнозов. Для серонегативных пациентов: не менее 2 основных клинических проявлений, явившихся результатом одного или нескольких клинических

обострений; отрицательный тест на AQP4-IgG при использовании наиболее информативного из существующих методов обнаружения антител, либо невозможность проведения теста; исключение альтернативных диагнозов. Основные клинические синдромы, которые диагностируются у пациентов: оптический неврит, острый миелит, синдром поражения area postrema: эпизод икоты или тошноты/рвоты, который не объясняется иными причинами, острый стволовой синдром, симптоматическая нарколепсия или острый диэнцефальный клинический синдром с наличием на МРТ типичных для ЗСОНМ очагов поражения диэнцефальной области, симптоматический церебральный синдром с наличием на МРТ типичных для ЗСОНМ очагов поражения.

Дополнительные требования к МРТ у негативных по антителам к аквапорину-4 пациентов (или при невозможности выполнения исследования):

1. Острый оптический неврит:

- МРТ головного мозга должна соответствовать норме или обнаруживать лишь неспецифические очаги в белом веществе, либо
- в зрительном нерве должны обнаруживаться или T2-гиперинтенсивные, или накапливающие гадолиний на T1-взвешенных изображениях очаги поражения протяженностью более 1/2 длины зрительного нерва, либо вовлекающие область зрительного перекреста (хиазмы).

2. Острый миелит: на МРТ спинного мозга должны обнаруживаться интрамедуллярный очаг протяженностью ≥ 3 смежных сегментов, либо локальная атрофия ≥ 3 смежных сегментов спинного мозга у пациентов с наличием в анамнезе острого миелита.

3. Синдром поражения area postrema: должны выявляться очаги поражения в дорсальных отделах продолговатого мозга/area postrema.

4. Острый стволовой синдром: должны выявляться очаги поражения в периепендимальных отделах ствола мозга.

Цель. Проведение эпидемиологического исследования по распространенности и заболеваемости пациентов с орфанным заболеванием – заболевания спектра оптиконевромиелита (оптиконевромиелит, болезнь Девика) (ЗСОНМ) с анализом пациентов каждого типа по возрасту и полу, возрасту дебюта заболевания, анализ на наличие антител к аквапорину, наличие олигоклональных антител в сыворотке и ликворе, основные клинические проявления, проводимое лечение: базисная иммуносупрессивная терапия, анти-В-клеточная терапия, анти-ИЛ6-терапия, терапия глюкокортикостероидами.

Материалы и методы. В исследование включены 142 пациента, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «Научный центр неврологии», в межкрупных отделениях рассеянного склероза г. Москвы, в региональных центрах демиелинизирующих заболеваний Ленинградской, Новосибирской области, республик Марий Эл, Татарстан, Ханты-Мансийского автономного округа. Все пациенты соответствовали диагностическим критериям ЗСОНМ 2015 г., на основании чего и был установлен диагноз. Были оценены следующие параметры: пол, возраст начала заболевания, наличие или отсутствие антител к аквапорину-4, наличие основных клинических проявлений, определение олигоклональных IgG, терапия по лечению обострений и профилактике обострений, а также соответствие диагностическим критериям 2006 года.

Таким образом, диагностические и клинические переменные, которые подвергались анализу следующие: пол, возраст дебюта заболевания, антител к аквапорину-4, наличие олигоклональных антител в сыворотке и ликворе, основные клинические проявления ЗСОНМ, такие как оптический неврит, поперечный миелит, поражение area postrema. Проанализирована лекарственная терапия, которая была доступна пациентам и соответствие пациентов с ЗСОНМ диагностическим критериям оптиконевромиелита 2006 года.

Результаты и обсуждение. Эпидемиология. В рамках проведенного в России первого наблюдательного эпидемиологического исследования по определению заболеваемости и распространенности заболеваний спектра оптиконевромиелита, были собраны не только данные по формам государственной статистики, но и клинические переменные из нескольких регионов. В ходе исследования был проведен анализ информации, использованной при составлении формы № 12 Федерального Статистического Наблюдения «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», были выделены записи с кодом МКБ-10: G36.0 Оптиконевромиелит (болезнь Девика): сведения о количестве пациентов с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системой, G35 – G37, строки 7.5. Полученные данные были стратифицированы по возрасту, полу; на наличие антител к аквапорину-4, наличие инвалидности 1-3 группы, степень по расширенной шкале инвалидизации EDSS. Проведен анализ текущего проводимого лечения: иммуносупрессивная терапия, анти-В-клеточная терапия, анти-интерлейкин-6-терапия. Кроме этого, выделялись пациенты, которые не имеют установленного диагноза, если у них нет возможности самостоятельно оплачивать анализ на наличие антител к аквапорину-4. Выводы, полученные

в ходе исследования, следующие: в РФ заболеваемость ЗСОНМ составляет 0,5 [0,45-0,56] на 100 000. Женщины болеют в 3 раза чаще мужчин, диагностика на антитела к аквапориному-4 проводится только у 35% пациентов, т.к. исследование не включено в перечень медицинских услуг и не входит в программу государственных гарантий. 72% пациентов, которым проводился анализ на антитела к аквапориному-4, имели положительный диагноз и 28% отрицательный. 34% пациентов не имеют инвалидности, 66% имеют различные группы инвалидности. 53% имеют балл меньше 7 по EDSS, 12% - больше 7 баллов по EDSS. В 74% случаев региональные главные внештатные специалисты по неврологии не представили данные о проводимой терапии наблюдаемых у них пациентов, 22% получают иммуносупрессивную терапию, 3% пациентов получали анти-В-клеточную терапию и только 1% - анти-интерлейкин-6- терапию [12].

Таблица 1

Соотношение пациентов ЗСОНМ по полу (в абс.числах, %)

<i>Пол</i>	<i>Количество пациентов</i>
Женский	115 (81%)
Мужской	27 (19%)

В таблице 1 представлено соотношение женщин и мужчин, которое составляет 4,26:1, что соотносится с мировыми данными о значительном преобладании женщин среди пациентов с ЗСОНМ.

Соотношение пациентов по возрасту дебюта заболевания представлено в таблице 2. Пациенты были разделены на несколько когорт согласно возрасту, когда возникло первое клиническое проявление ЗСОНМ. При этом диагноз мог не обязательно мог быть установлен после первого клинического проявления.

Таблица 2.

Распределение пациентов ЗСОНМ по возрасту дебюта заболевания.

<i>Возраст</i>	<i>Количество пациентов</i>
До 18 лет	7 (5%)
18-29 лет	51 (36%)
30-39 лет	34 (24%)
40-49 лет	25 (17%)
50-59 лет	17 (12%)
Старше 60 лет	8 (6%)

По возрасту дебюта заболевания преобладали три группы, 18-29 лет, 30-39 лет и 40-49 лет. В большинстве исследований сообщается о более позднем начале заболевания, в промежутке от 30 до 40 лет, в то время как, согласно нашим данным, дебют преобладает у пациентов более молодого возраста. Также в нашем исследовании принимали участие центры, большинство из которых работает со взрослым населением, поэтому нельзя исключить, что доля ЗСОНМ в детском возрасте, возможно, выше.

Диагностика.

Таблица 3.

Выявление антител к аквапорину-4 у пациентов с ЗСОНМ

Антитела к аквапорину-4	Количество пациентов
AQP4-IgG+	95 (67%)
AQP4-IgG–	47 (33%)

В таблице 3 представлены данные о выявлении у пациентов антител к аквапорину-4. Большинство пациентов были серопозитивными, однако их число было несколько ниже в сравнении с мировыми данными. К серонегативным пациентам в нашем исследовании были также отнесены те пациенты, которым исследование не проводилось или проводилось методом ИФА. Анализ на антитела к аквапорину-4 отдельным пациентам может быть не доступен по организационным причинам, поэтому серопозитивных пациентов, возможно, больше. Это подчёркивает необходимость разработки стандартов оказания медицинской помощи пациентам с ЗСОНМ.

Таблица 4.

Наличие олигоклональных антител в сыворотке и ликворе пациентов с ЗСОНМ

Олигоклональные антитела	Количество пациентов
Тип синтеза 1 (отрицательны)	10 (7%)
Тип синтеза 2 (положительны в ликворе)	64 (45%)

В таблице 4 представлены данные о наличии олигоклональных антител в сыворотке и ликворе пациентов с ЗСОНМ, исследование выполнялось не всем пациентам, так как является необязательным для постановки диагноза. У большинства пациентов с ЗСОНМ олигоклональные IgG в ликворе и сыворотке не определяются, однако у 10 пациентов был

выявлен интратекальный синтез олигоклональных IgG. Это подчёркивает тот факт, что обнаружение данных антител хоть и свойственно для РС, но не исключает наличие ЗСОНМ.

Таблица 5.

Основные клинические проявления ЗСОНМ

Синдром	Количество пациентов
Оптический неврит	102 (72%)
Поперечный миелит	124 (87%)
Поражение area postrema	29 (20%)

У подавляющего большинства пациентов выявлялось поражение и зрительных нервов, и спинного мозга, причем, зачастую, сочетанное, что представлено в таблице 5. Доля поражения area postrema оказалась достаточно высокой (20%), данный синдром встречался примерно у каждого пятого пациента с ЗСОНМ, что указывает на необходимость тщательного сбора анамнеза.

Таблица 6.

Соответствие пациентов с ЗСОНМ диагностическим критериям оптиконевромиелита 2006 года

	Количество пациентов
Соответствуют	94 (66%)
Не соответствуют	48 (34%)

При пересмотре клинических и нейровизуализационных данных выяснено, что у примерно трети пациентов диагноз оптиконевромиелит не мог бы быть поставлен согласно диагностическим критериям 2006 года. В основном это те пациенты, у которых не было как минимум одного из первых двух основных клинических проявлений – оптического неврита и продольно распространенного поперечного миелита, в том числе у пациентов с единственным клиническим проявлением. Это подчеркивает важность и значимость применения консенсусных диагностических критериев 2015 года на ранних стадиях заболевания.

Лечение ЗСОНМ.

Пациенты с клиническим фенотипом ЗСОНМ, у которых отсутствуют антитела к аквапорино-4, представляют в настоящее время особый интерес, поскольку в течении

заболевания и клинических проявлениях существуют определённые закономерности [2, 13]. Также в клинических исследованиях препаратов, направленных на предупреждение обострений ЗСОНМ (инебилизумаб, сатрализумаб, экулизумаб), наибольшая эффективность была продемонстрирована в подгруппе тех пациентов, в сыворотке которых определялись антитела к аквапорину-4 [14-16]. У серонегативных пациентов выявляют другие биомаркеры, наиболее часто – антитела к миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину (MOG). Нельзя исключить, что в перспективе данные синдромы, ассоциированные с антителами к MOG, также могут быть выделены в самостоятельное заболевание, однако их окончательные диагностические критерии на текущий момент пока что не определены [17,18].

Таблица 7.

Терапевтические подходы, доступные для пациентов во время обострений ЗСОНМ

Терапия	Количество пациентов
Глюкокортикостероиды: метилпреднизолон, преднизолон, дексаметазон	117 (92%)
Плазмаферез	38 (30%)
Отсутствовала патогенетическая терапия	10 (8%)
Всего	127

Терапия обострений, по предоставленным отдельными центрами данным, как правило включала в себя проведение пульс-терапии метилпреднизолоном. Высокообъемный плазмаферез проводился пациентам с ЗСОНМ всего лишь в 30% случаев. Несмотря на то, что этот метод оправдан для лечения обострений и в большинстве случаев обострений ЗСОНМ необходим, он остается относительно недоступным. Что немаловажно, 8% пациентам проводилась лишь нейрометаболическая терапия, что снижает вероятность хорошего восстановления после обострения.

В настоящее время пациентам доступна и патогенетическая терапия, которая включает в себя несколько таргетных препаратов, гормональные средства и цитостатики. В анализ включены все препараты, которые были применены у пациентов с ЗСОНМ, в том числе один пациент мог получать несколько препаратов.

Таблица 8.

Патогенетическая терапия: лекарственные препараты, направленные на предупреждение обострений ЗСОНМ

МНН	Количество пациентов
Глюкокортикостероиды: метилпреднизолон, преднизолон, дексаметазон	52 (36,6%)
Азатиоприн	32 (22,5%)
Ритуксимаб	53 (37,3%)
Инебилизумаб	8 (5,6%)
Экулизумаб	4 (2,8%)
Микофенолата мофетил	5 (3,5%)
Метотрексат	5 (3,5%)
Митоксантрон	12 (8,4%)
Внутривенный иммуноглобулин	1 (0,7%)

В настоящее время ни один препарат с доказанной эффективностью в отношении предупреждения обострений ЗСОНМ не зарегистрирован на территории РФ. Наиболее распространены иммуносупрессивные препараты, ритуксимаб и азаиоприн, которые применяются off-label. Соответственно, для лечения пациента данными препаратами необходимо проведение врачебной комиссии. Другим ограничивающим фактором является относительно высокая стоимость данных лекарственных средств.

Заключение. ЗСОНМ является актуальной проблемой неврологии, так как затрагивает в основном лиц молодого, трудоспособного возраста, доля пациентов от 18 до 49 лет суммарно составила 77%. Чаще болеют женщины, актуальными остаются вопросы планирования семьи у пациентов с ЗСОНМ. Большинство пациентов являются серопозитивными по антителам к аквапорино-4, однако достаточно высокий процент пациентов с ЗСОНМ серонегативны (33%), что обуславливает поиск других биомаркеров демиелинизирующих заболеваний. Необходимо также проведение комплексного клинического, лабораторного и нейровизуализационного обследования каждого конкретного пациента с целью диагностики в соответствии с актуальными диагностическими критериями, так как в противном случае до трети пациентов могут получить неверные диагнозы.

В настоящее время качество диагностики ЗСОНМ в российской популяции неуклонно повышается, однако далеко не всегда это происходит своевременно. Для уточнения этих данных необходимо выполнение следующих условий: включение анализа на антитела к аквапорину-4 методом непрямой иммунофлуоресценции в перечень медицинских услуг, которые оказываются гражданам России, разработка обоснования включения алгоритма диагностики ЗСОНМ с определением антител к аквапорину-4 в клинические рекомендации, которые необходимо утвердить в Минздраве России, подготовка клинико-эпидемиологических и экономических обоснований включения исследования на антитела к аквапорину-4 в программу государственных гарантий по оказанию бесплатной медицинской помощи гражданам РФ.

Отдельным вопросом является организация лечения пациентов с ЗСОНМ. Согласно полученным данным даже при установленном диагнозе далеко не все пациенты получают адекватную патогенетическую терапию. Также перспективным является создание единого регистра пациентов с ЗСОНМ для повышения качества и своевременности оказания медицинской помощи.

Список литературы

1. Симанив Т. О., Васильев А. В., Аскарова Л. Ш., Захарова М. Н. Оптиконейромиелит и заболевания спектра оптиконейромиелита. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спец выпуски. 2019;119(10-2):35-48. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191191035>
2. Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. Current Opinion in Neurology. 2019;32(3):385-394 <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000694>
3. Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A. Neuromyelitis optica spectrum disorders. Clin Med (Lond). 2019 Mar;19(2):169-176. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.19-2-169>
4. Бакулин И. С., Симанив Т. О., Коновалов Р. Н., Захарова М. Н. Поражение area postrema как причина неукротимой икоты, тошноты и рвоты при заболеваниях оптикомиелитного спектра (наблюдение из практики). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017;117(10-2):20-23. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711710220-23>
5. Juryńczyk M, Tackley G, Kong Y, Geraldес R, Matthews L, Woodhall M, Waters P, Kuker W, Craner M, Weir A, DeLuca GC, Kremer S, Leite MI, Vincent A, Jacob A, de Sèze J, Palace J.

Brain lesion distribution criteria distinguish MS from AQP4-antibody NMOSD and MOG-antibody disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017 Feb;88(2):132-136. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314005>

6. de Seze J, Lebrun C, Stojkovic T, Ferriby D, Chatel M, Vermersch P. Is Devic's neuromyelitis optica a separate disease? A comparative study with multiple sclerosis. Mult Scler. 2003 Oct;9(5):521-5. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms947oa>

7. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet. 2004 Dec 11-17;364(9451):2106-12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17551-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17551-X)

8. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. J Exp Med. 2005 Aug 15;202(4):473-7. <https://doi.org/10.1084/jem.20050304>

9. Palace J, Leite MI, Nairne A, Vincent A. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. Archives of neurology. 2010;67(8):1016-7. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.188>

10. Kira JI. Unexpected exacerbations following initiation of disease-modifying drugs in neuromyelitis optica spectrum disorder: Which factor is responsible, anti-aquaporin 4 antibodies, B cells, Th1 cells, Th2 cells, Th17 cells, or others? Mult Scler. 2017 Aug;23(9):1300-1302. <https://doi.org/10.1177/1352458517703803>

11. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015 Jul 14;85(2):177-89. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729>

12. Стародубов В.И., Зеленова О.В., Абрамов С.И., Стерликов С.А., Оськов Ю.И., Беякова Н.В. Первое обсервационное эпидемиологическое исследование по определению заболеваемости и распространенности заболеваний спектра оптиконевромиелита (оптиконевромиелит, болезнь Девика) на территории Российской Федерации. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2021;1: 130 <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2021-00007>

13. Wang X, Chen X, Zhu C, Ma H, Wang F, Qin L, Li W. A multi-facet comparative analysis of neuromyelitis optica spectrum disorders in patients with seropositive and seronegative AQP4-IgG. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(48):e13100. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013100>
14. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, Gianella-Borradori A, Garren H, Weinshenker BG. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):402-412. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30078-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30078-8)
15. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Fujihara K, Paul F, Cutter GR, Marignier R, Green AJ, Aktas O, Hartung HP, Lublin FD, Drappa J, Barron G, Madani S, Ratchford JN, She D, Cimbora D, Katz E; N-MOmentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1352-1363. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31817-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31817-3)
16. Palace J, Wingerchuk DM, Fujihara K, Berthele A, Oreja-Guevara C, Kim HJ, Nakashima I, Levy M, Terzi M, Totolyan N, Viswanathan S, Wang KC, Pace A, Yountz M, Miller L, Armstrong R, Pittock S; PREVENT Study Group. Benefits of eculizumab in AQP4+ neuromyelitis optica spectrum disorder: Subgroup analyses of the randomized controlled phase 3 PREVENT trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jan;47:102641. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102641>
17. Narayan R, Simpson A, Fritsche K, Salama S, Pardo S, Mealy M, Paul F, Levy M. MOG antibody disease: A review of MOG antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Oct;25:66-72. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.07.025>
18. Елисеева Д.Д., Васильев А.В., Шабалина А.А., Симанив Т.О., Захарова М.Н. Энцефаломиелиты, ассоциированные с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2020;120(7-2):13-23. [Eliseeva DD, Vasiliev AV, Shabalina AA, Simaniv TO, Zakharova MN. Myelin oligodendrocyte glycoprotein immunoglobulin G-associated encephalomyelitis. S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry (special issues). 2020;120(7-2):13-23.(In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007213>

Referense

1. Simaniv T. O., Vasil'ev A. V., Askarova L. SH., Zaharova M. N. Optikonejromielit i zabolevaniya spektra optikonejromielita. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Specvypuski. 2019;119(10-2):35-48. [Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders. S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry (special issues). 2019;119(10-2):35-48. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro20191191035>
2. Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. Current Opinion in Neurology. 2019;32(3):385-394 <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000694>
3. Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A. Neuromyelitis optica spectrum disorders. Clin Med (Lond). 2019 Mar;19(2):169-176. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.19-2-169>
4. Bakulin I. S., Simaniv T. O., Konovalov R. N., Zaharova M. N. Porazhenie area postrema kak prichina neukrotimoy ikoty, toshnoty i rvoty pri zabolevaniyah optikomieliitnogo spektra (nablyudenie iz praktiki). Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Specvypuski. 2017;117(10-2):20-23. [Area postrema lesion as a cause of intractable nausea, vomiting and hiccups in neuromyelitis optica spectrum disorders. S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry (special issues). 2017;117(10-2):20-23. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro201711710220-23>
5. Juryńczyk M, Tackley G, Kong Y, Geraldles R, Matthews L, Woodhall M, Waters P, Kuker W, Craner M, Weir A, DeLuca GC, Kremer S, Leite MI, Vincent A, Jacob A, de Sèze J, Palace J. Brain lesion distribution criteria distinguish MS from AQP4-antibody NMOSD and MOG-antibody disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017 Feb;88(2):132-136. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314005>
6. de Seze J, Lebrun C, Stojkovic T, Ferriby D, Chatel M, Vermersch P. Is Devic's neuromyelitis optica a separate disease? A comparative study with multiple sclerosis. Mult Scler. 2003 Oct;9(5):521-5. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms947oa>
7. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet. 2004 Dec 11-17;364(9451):2106-12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17551-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17551-X)

8. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005 Aug 15;202(4):473-7. <https://doi.org/10.1084/jem.20050304>
9. Palace J, Leite MI, Nairne A, Vincent A. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Archives of neurology*. 2010;67(8):1016-7. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.188>
10. Kira JI. Unexpected exacerbations following initiation of disease-modifying drugs in neuromyelitis optica spectrum disorder: Which factor is responsible, anti-aquaporin 4 antibodies, B cells, Th1 cells, Th2 cells, Th17 cells, or others? *Mult Scler*. 2017 Aug;23(9):1300-1302. <https://doi.org/10.1177/1352458517703803>
11. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729>
12. Starodubov V.I., Zelenova O.V., Abramov S.I., Sterlikov S.A., Os'kov YU.I., Belyakova N.V. Pervoe observacionnoe epidemiologicheskoe issledovanie po opredeleniyu zabolevaemosti i rasprostranennosti zabolevanij spektra optikonevromielita (optikonevromielit, bolezni Devika) na territorii Rossijskoj Federacii. *Sovremennye problemy zdravooohraneniya i medicinskoj statistiki* 2021;1: 130-141 [The first observational epidemiological study to determine the incidence and prevalence of diseases range of neuromyelitis optica (Devik's disease) on the territory of the Russian Federation. *Current problems of health care and medical statistics* 2021;1: 130-141 (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2021-00007>
13. Wang X, Chen X, Zhu C, Ma H, Wang F, Qin L, Li W. A multi-facet comparative analysis of neuromyelitis optica spectrum disorders in patients with seropositive and seronegative AQP4-IgG. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(48):e13100. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013100>
14. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, Gianella-Borradori A, Garren H, Weinshenker BG. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):402-412. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30078-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30078-8)

15. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Fujihara K, Paul F, Cutter GR, Marignier R, Green AJ, Aktas O, Hartung HP, Lublin FD, Drappa J, Barron G, Madani S, Ratchford JN, She D, Cimbora D, Katz E; N-MOmentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1352-1363. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31817-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31817-3)
16. Palace J, Wingerchuk DM, Fujihara K, Berthele A, Oreja-Guevara C, Kim HJ, Nakashima I, Levy M, Terzi M, Totolyan N, Viswanathan S, Wang KC, Pace A, Yountz M, Miller L, Armstrong R, Pittock S; PREVENT Study Group. Benefits of eculizumab in AQP4+ neuromyelitis optica spectrum disorder: Subgroup analyses of the randomized controlled phase 3 PREVENT trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jan;47:102641. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102641>
17. Narayan R, Simpson A, Fritsche K, Salama S, Pardo S, Mealy M, Paul F, Levy M. MOG antibody disease: A review of MOG antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Oct;25:66-72. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.07.025>
18. Eliseeva D.D., Vasil'ev A.V., SHabalina A.A., Simaniv T.O., Zaharova M.N. Encefalomyelity, associirovannye s antitelami k mielin-oligodendrocitarnomu glikoproteinu. *ZHurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. Specvypuski*. 2020;120(7-2):13-23. [Myelin oligodendrocyte glycoprotein immunoglobulin G-associated encephalomyelitis. *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry (special issues)*. 2020;120(7-2):13-23.(In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007213>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Симанив Тарас Олегович – кандидат медицинских наук. Научный сотрудник, врач-невролог
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр неврологии"
(ФГБНУ НЦН). РФ, Москва, Волоколамское шоссе, 80, 125367. tarassimaniv@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-7256-2668, SPIN-код: 6243-8805

Арзуманян Наринэ Шагеновна – кандидат медицинских наук. Заведующая межотделением рассеянного склероза ГБУЗ ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ г. Москва, Бакинская, 26, 115516, e-mail; naraar@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7952-9390

Малкова Надежда Алексеевна - д.м.н., руководитель Центра, профессор кафедры, Областного Центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», кафедра клинической неврологии и нейрогериатрии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130. e-mail: yadan1@mail.ru, ORCID 0000-0002-1255-8525. SPIN-код: 9185-2596

Коробко Денис Сергеевич, кандидат медицинских наук. Врач-невролог областного Центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (ГБУЗ НСО ГНОКБ). 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130. e-mail: denis.s.korobko@gmail.com, ORCID 0000-0002-7938-3782. SPIN-код: 1847-9159

Лаш Наталия Юрьевна - к. м. н, доцент, заведующая межотделением рассеянного склероза ГБУЗ города Москвы «ГКБ им МЕ Жадкевича. Департамента здравоохранения города Москвы», 121374, Россия, Москва, Можайское шоссе, д.14, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И.Пирогова МЗ РФ», г. Москва, ул. Островитянова, д.1. e-mail: lashn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2826-0560 SPIN код : 5019-3996

Попова Екатерина Валериевна – Доктор медицинских наук, заведующая межотделением рассеянного склероза ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ», Россия, г Москва, ул. Писцовая, дом 10, , ani_retake1@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2676-452X, SPIN код: [3000-0297](#)

Дубченко Екатерина Александровна – Заведующая межотделением рассеянного склероза ГБУЗ ГКБ имени В.В. Вересаева ДЗМ, г. Москва, ул. Лобненская 10, младший научный сотрудник ФГБУ ФЦМН ФМБА России, г. Москва, ул. Островитянова 1, стр 10, 1179977. ORCID: 0000-0002-2503-355X

Хайбуллин Тимур Ильдусович – кандидат медицинских наук, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Казань,

Россия; ГАУЗ "Республиканский клинический неврологический центр", Казань, Россия,
ORCID: 0000-0002-5009-6683, SPIN-код: 1590-5662

Соколова Азалия Айсаровна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии БУ ВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», заведующая окружным центром рассеянного склероза БУ ХМАО – Югры «Окружная клиническая больница», 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40, SPIN-код: 2896-0702, e-mail: sokolovaaz@mail.ru

Зеленова Ольга Владимировна - доктор медицинских наук, Главный научный сотрудник отдела научных основ организации здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11, e-mail: zelenova@mednet.ru; ORCID 0000-0002-9297-275X, SPIN-код: 8913-8349

Абрамов Сергей Иванович – к.м.н., научный сотрудник отдела научных основ организации здравоохранения Москва, ФГБУ «Центральный Научно – исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11, e-mail: abramov@mednet.ru, SPIN-код: 5970-2794, ORCID: 0000-0002-4352-7633

Оськов Юрий Иванович – заведующий отделением статистики специализированных служб, ФГБУ «Центральный Научно – исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11. e-mail: oskovyi@mail.ru. SPIN-код: 3844-5047

Information about authors

Simaniv Taras Olegovich – PhD, MD, Researcer, Neurologist of the Research Center of Neurology (RCN, Res Ctr Neurol); 80, Volokolamskoe sh., Moscow, Russia, 125367
tarassimaniv@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7256-2668, SPIN-код: 6243-8805

Arzumanyan Narine Shagenovna – Candidate of Medical Sciences. Head of the Intercircular Department of Multiple Sclerosis of the State Medical University named after V. M. Buyanov DZM G.Moscow, Bakinskaya, 26, 115516, ORCID: 0000-0002-7952-9390.

Malkova Nadezhda Alexeevna, DMs. Professor, Head of the Centre. Regional Center for Multiple Sclerosis and other autoimmune diseases of the nervous system, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region "State Novosibirsk Regional Clinical Hospital" (GBUZ NSO

GNOKB). 130, Nemirovich – Danchenko str. Novosibirsk, 630087, Russia, e-mail: yadan1@mail.ru, ORCID 0000-0002-1255-8525. SPIN-код: 9185-2596

Korobko Denis Sergeevich, PhD. Neurologist of the Regional Center for Multiple Sclerosis and other autoimmune diseases of the nervous system, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region "State Novosibirsk Regional Clinical Hospital" (GBUZ NSO GNOKB). 130, Nemirovich – Danchenko str. Novosibirsk, 630087, Russia, e-mail: denis.s.korobko@gmail.com, ORCID 0000-0002-7938-3782, SPIN-код: 1847-9159

Sokolova Azaliya Aysarovna - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Neurology and Psychiatry of the Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Head of the District Center for Multiple Sclerosis of the KhMAO-Ugra District Clinical Hospital, 40 Mira str., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia. e-mail: sokolovaaz@mail.ru, SPIN-код: 2896-0702.

Lashch Natalia Yurievna - PhD, MD, associate Professor, Head of Moscow inter-area division of the Multiple Sclerosis, City Hospital n.a M.E Zhadkevich of the Department of health of Moscow city", 14, Mozhayskoe shosse, Moscow, 121374, Russia, Professor of neurology, neurosurgery and medical genetics of Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitianov str., Moscow, 117997, Russia. e-mail: lashn@mail.ru, ORCID: 0000 - 0003-2826-0560 SPIN код : 5019-3996

Popova Ekaterina Valerievna - D.Sc. (Medicine), head of the Department of Multiple Sclerosis City Clinical Hospital 24 of Moscow, str. Pystsovaya, 10, Moscow, Russia. ani_retake1@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2676-452X, SPIN код: 3000-0297

Dubchenko Ekaterina Aleksandrovna – Head of the Intercircular Department of Multiple Sclerosis of the V. V. Veresaev State Clinical Hospital of the Russian Academy of Medical Sciences, 10 Lobnenskaya str., Moscow, Junior Researcher of the Federal State Budgetary Institution FSMN FMBA of Russia, 1 Ostrovityanova str., 10, 117997, Moscow. ORCID: 0000-0002-2503-355X

Khaybullin Timur Ildusovich – Candidate of Medical Sciences, Kazan State Medical Academy-Branch of the Russian Ministry of Health, Kazan, Russia; GAU "Republican Clinical Neurological Center", Kazan, Russia, ORCID: 0000-0002-5009-6683, SPIN-код: 1590-5662.

Zelenova Olga Vladimirovna - MD, PhD, Head of Health Technology Assessment Department Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Russia, Moscow, Dobrolubova str, 11, 127254, e-mail: zelenova@mednet.ru; ORCID 0000-0002-9297-275X, SPIN-код: 8913-8349

Abramov Sergey Ivanovich - Chief specialist of the Department of medical statistics, Central Research Institute of healthcare organization and Informatization, Ministry of health of the Russian Federation, 11 Dobrolyubova str., Moscow, 127254, Russia, e-mail: abramov@mednet.ru, SPIN code: 5970-2794, ORCID: 0000-0002-4352-7633

Oskov Yuri Ivanovich -head of the Department of statistics of specialized services, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 11 Dobrolyubova str., Moscow, 127254, Russia, e-mail: oskovyi@mail.ru, SPIN-код: 3844-5047

Статья получена: 01.05.2021 г.
Принята к публикации: 28.06.2021 г.