

**ПРОБЛЕМЫ И ВЫЗОВЫ
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ
В XXI ВЕКЕ**

**Сборник статей
научной онлайн-конференции с международным
участием медицинского факультета
Кыргызско-Российского Славянского университета
им. первого Президента Российской Федерации
Б.Н. Ельцина**

ВЫПУСК 20

БИШКЕК – 2021

4. Ткаченко, Б.И. Нормальная физиология человека. / Б.И. Ткаченко // 2-е издание. – М.: Медицина. - 2005. - С. 747-749.
5. Физиология человека: под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. - М.: Мир. - 2005. - С. 328.
6. Овчинников, Ю.М. Объективная оценка функции обонятельного анализатора на основе регистрации ольфакто-вегетативных и ольфакто-вестибулярных реакций / Ю.М. Овчинников, С.В. Морозова // Вестник оториноларингологии. – 1996. - № 3. – С. 19-20.
7. Шиффман, Х.В. Ощущение и восприятие / Х.В. Шиффман. – СПб.: Питер. – 2003. – 928 с.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВТОРИЧНО-ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА ЦЕРЕБРО-СПИНАЛЬНОЙ ФОРМЫ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА. РАБОТА НАД ОШИБКАМИ

**Т.О. Мусабекова, М.Т. Молдоканова,
КРСУ им. Б.Н. Ельцина, г. Бишкек, Кыргызстан**

В настоящий момент рассеянный склероз (РС) рассматривают, как хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому поражению центральной нервной системы, аксонопатии, что в свою очередь, приводит к различным нарушениям, включая изменения когнитивных функций, влияющих на дееспособность и качество жизни пациента, являясь самой частой причиной нетравматической неврологической инвалидизации у молодых лиц, ведущей к колоссальным социально-экономическим потерям для системы здравоохранения.

С 1920-х годов предпринимались многочисленные эпидемиологические исследования структуры смертности и распространенности рассеянного склероза, они показали, что частота заболевания увеличивается при удалении от экватора. Южно-северный (в южном полушарии - северо-южный) градиент риска заболевания позволил эпидемиологам разделить весь мир на зоны с высокой (> 30 на 100 000), средней (5-29 на 100 000) и низкой (1-5 на 100 000) распространенностью рассеянного склероза. Зоны с высокой распространенностью рассеянного склероза расположены в Северной Америке и Европе выше 40 параллели (в Северном полушарии), а также в Австралии и Новой Зеландии (в Южном полушарии). Но полагаясь на последние исследования, при повторном обследовании одних и тех же регионов показатели распространенности имеют тенденцию к увеличению, потому мы можем поставить под сомнение взаимоотношения между риском рассеянного склероза и географической широтой, не смотря на то, что распространенность заболевания сохраняется во многих зонах, особенно в Северной Америке, Австралии и Новой Зеландии. В некоторых европейских

странах, благодаря совершенствованию методов диагностики, показатели распространенности были пересмотрены в сторону повышения. Например, в Испании, Италии, Сардинии, Кипре, которые ранее были отнесены к зонам низкого риска, в недавних исследованиях показатель распространенности оказался выше 40 на 100 000. При обследовании этих регионов отмечены также необъяснимые географические вариации. Например, на острове Мальта распространенность рассеянного склероза оказалась существенно ниже, чем на острове Сицилия, хотя их отделяет друг от друга менее 200 км. В Израиле - стране иммигрантов - распространенность рассеянного склероза выше, чем можно было бы ожидать, исходя из широты, на которой расположена эта страна.

Диагностика РС представляет известные трудности, связанные, прежде всего, с не специфичностью и гетерогенностью клинических симптомов, выявляемых при данном заболевании. Затруднение вызывает не только подтверждение диагноза РС, но и определение варианта его течения, в особенности вторично-прогрессирующих форм.

Согласно клиническим рекомендациям «Рассеянный склероз» 2020 года, разработанным группой профессиональных врачебных медицинских организаций, в настоящее время выделяют несколько типов течения РС:

– ремитирующий рассеянный склероз (РРС) – тип течения РС, характеризующийся наличием обострений, между которыми не отмечается прогрессирование инвалидизации. В период ремиссии могут иметься признаки стойкого неврологического дефицита;

– вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС) – тип течения РС, возникающий после периода ремитирующего РС и характеризующийся наличием подтвержденного прогрессирования инвалидизации, независимого от обострений. При данной форме РС могут сохраняться типичные обострения заболевания, между которыми наблюдается подтвержденное прогрессирование РС;

– первично-прогрессирующий РС (ППРС) – тип течения РС, характеризующийся подтвержденным прогрессированием инвалидизации с момента появления первых симптомов заболевания, с возможными периодами стабилизации состояния, во время которых не происходит нарастания неврологического дефицита.

Для определения варианта течения РС используется специальный раздел критериев Макдональда 2017 года. Для количественной оценки функциональных нарушений при РС используется шкалы, предложенные американским неврологом Куртцке, из них наиболее актуальной считается 20-пунктовая расширенная шкала, которая позволяет оценить степень инвалидизации (англ. Expanded disability status scale, EDSS). Эта шкала, принятая в настоящее время как основная, позволяющая оценить состояние пациента с РС в диапазоне от 0 до 10 баллов шагами по 0,5 баллов, считается основательной в определении типа течения РС.

Таким образом, РС должен быть подтвержден данными объективного исследования неврологического статуса, так при РРС наиболее часто отмечается нарастание по шкале EDSS на 0,5 и более, увеличение на 2 балла по одной шкале концепции функциональных систем, увеличение на 1 балл по двум и более шкалам Куртцке. Со временем (в среднем через 5–15 лет в зависимости от получаемого лечения) ремитирующее течение РС трансформируется во вторично-прогрессирующее, характеризующееся появлением подтвержденного прогрессирования инвалидизации. Существует понятие транзиторной фазы РС – это время от первого подозрения на переход к ВПРС до подтверждения окончательного диагноза ВПРС, при этом у пациентов наблюдается прогрессирование инвалидности независимо от рецидива, но с активностью заболевания. На сегодняшний день нет четких клинических, визуальных, иммунологических или патологических критериев для определения точки перехода, когда РРС преобразуется в ВПРС, переход этот обычно постепенный. В основном диагноз ставится ретроспективно на основе постепенного ухудшения состояния пациента в анамнезе после начальной рецидивирующей формы заболевания.

Так, скорейшее диагностирование РС и определение верного варианта течения, определяет дальнейшую стратегию ведения пациента, что позволяет добиться отсрочки прогрессирования инвалидизации и более благоприятного течения заболевания.

Цель исследования

Разбор показательного клинического случая вторично-прогрессирующего рассеянного склероза черберо - спинальной формы в нашей практике. Работа над ошибками.

Пациент И.Э. 1983 г. р, (38л.) поступил в стационар 28.05.2018г. На момент осмотра самостоятельно жалоб не предъявляет, за счет снижения критики к своему состоянию.

Из анамнеза со слов матери и больного заболевание началось остро в первых числах декабря 2007 года в возрасте 24 лет, когда впервые на фоне умеренных головных болей в теменно-затылочных областях, почувствовал боль в области левого плечевого сустава, к вечеру того же дня появилось чувство онемения в левой руке, с последующим присоединением слабости в ней, при работе за компьютером стал отмечать неловкость пальцев левой кисти, стал ощущать разницу между руками, спустя неделю при обращении в поликлинику по месту жительства, невропатологом был выставлен диагноз плече-лопаточный периартроз. Был назначен курс амбулаторного лечения включал: диклофенак №5; никотиновая к-та, без положительной динамики. 9 декабря 2007 года стал ощущать онемение и слабость в левой ноге, последние симптомы нарастая, перешли в полный паралич, в связи с чем обследовался на МРТ головного мозга 13.12.07 г., в описании в веществе мозга обоих полушарий, в стволе мозга, в мозжечке определяются множественные очаги демиелинизации размером 2-5 мм., расположенных преимущественно в перивентрикулярных зонах, в субкортикальных отделах теменной доли

справа, очаг размером 0,6*1,0 см с выраженным перифокальным отеком, бляшка в активной фазе? Борозды расширены, необходимо дифференцировать между рассеянным склерозом и очагом неоплазмы в теменной доле справа. Больной обратился к нейрохирургу в КПНГ, и был госпитализирован в отделение нейрохирургии №1 НГ с диагнозом “синдромальный рассеянный склероз?”, где дополнительно провели следующие обследования: Эхо-ЭГ, на которой была выявлена умеренная внутрочерепная гипертензия, на краниограмме в 2х проекциях усиление пальцевидных вдавлений, ликвор от 20.12.07 до и после центрифугирования слабо-ксантохромны, прозрачный, Панди +, белок 0,33,цитоз 5,3, сахар 3,6, хлориды 114 ммоль/л. На фоне гормональной терапии дексаметазоном 4 мг в/м 3 р/д №7, аспаркамом 1т 3р/д, преднизолоном 5 мг 4р/д 3 дня состояние больного улучшилось, в виде полного регресса симптоматики.

Последующее ухудшение состояния отмечается в конце августа 2008 года, заболевание началось с повышения температуры, насморка, раздражения верхних дыхательных путей, после стихания респираторных явлений, по поводу которых за медицинской помощью не обращался, вновь развился парез уже правых конечностей, пациент резко стал ощущать онемение и слабость в правой руке и ноге, появилась неловкость и отяжелели конечности, симптомы развились в течении недели, а также появились снижение остроты зрения на оба глаза, больше справа. 09.09.2008 был госпитализирован в отделение неврологии №1 Национального Госпиталя с диагнозом рассеянный склероз, церебро-спинальная форма, ремитирующее течение в стадии неполной ремиссии, где повторно был направлен нахождение МРТ обследования головного мозга 13/09/2008 - картина за демиелизирующий процесс в веществе мозга, мозжечка и стволовых структурах, прошел осмотр окулистом: VOD=0,3 VOS=0,4, ДЗН бледно-розовое, сосудистый пучок из центра, вены расширены полнокровны, артерии сужены. Было проведено лечение: винпоцетин в/в кап. №5, микстура Павлова, диклофенак 25 мг по 1т 3р/д., супрастин 1 т на ночь, амитриптилин ¼-т 3р/д. Согласно выписке больной выписался с улучшением состояния (не уточняется), со слов матери на фоне проводимой терапии состояние больного улучшилось, в виде восстановления остроты зрения, но сохранилась неловкость и слабость в правых конечностях, спустя неделю после выписки, симптомы регрессировали.

Спустя год благополучия, осенью 2009 года вновь почувствовал ухудшение состояния, в виде снижения остроты зрения, больше справа, спастического правостороннего гемипареза, головокружения при резких поворотах головы, периодические головные боли сжимающего характера в теменно-височных областях, по направлению врача невролога по месту жительства, 25.09.2009 года вновь прошел МРТ обследование головного мозга, на котором данные за рассеянный склероз. После амбулаторного лечения гормонами (преднизолол) симптомы регрессировали.

Светлый промежуток в период времени с зимы 2009 по октябрь 2012 года, когда состояние больного было стабильным, обострений не отмечалось. В октябре 2012 года во время нахождения в России получил травму в результате побоев, травма не документирована. После полученной травмы развилась острая симптоматика, в виде двоения в глазах, онемения и слабости правых конечностей, шаткости при ходьбе, головокружения, в связи с чем, вернувшись в Кыргызстан, прошел МРТ обследование головного мозга 01.11.2012г., на котором были обнаружены свежие множественные очаги демиелинизации. Снимка МРТ на руках нет. Госпитализировался в ЛОУУДПКР 10.11.2012г - 19.11.12 с диагнозом - рассеянный склероз, церебральная форма, обострение. Конъюнктивит правого глаза. Помутнение роговицы правого глаза. Были проведены следующие обследования: Гл. дно: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, артерии и вены сужены, на ЭЭГ дисфункция каудального отдела ствола головного мозга, заинтересованность задних отделов головного мозга в патологическом процессе, превалирование процессов торможения в коре головного мозга. На РЭГ пульсовое кровенаполнение снижено во всех бассейнах слева, периферическое сосудистое сопротивление повышено в БСМА слева, снижена в бассейне правой позвоночной артерии. Проводилось лечение следующими препаратами: цераксон в\в кап., актовегин в\в кап, демотом В в\м ,никотиновая к-та в\м, кортексин в\м, дексаметазоном 12 мг в\в кап. №2, метил преднизолон 750 мг-750-500 в\в кап №3, альбуцид 30% по 2 кап 4 р\д в глаза, тетрациклиновая мазь 1% в правый глаз на ночь. По данным выписки состояние больного улучшилось, осталось двоение при взгляде влево, но слов матери сохранялась шаткость при ходьбе после выписки.

В июне 2013 года состояние ухудшилось, в виде нарастания шаткости, неустойчивости при ходьбе, слабости в конечностях, в связи с чем был госпитализирован в ГКБ №6 с диагнозом рассеянный склероз, церебральная форма, обострение, где получил курс стационарного лечения преднизолоном по схеме. Выписался с регрессом симптоматики.

В конце октября 2014г появилось двоение при взгляде кнаружи, головокружение, головные боли, давящего характера, госпитализирован в ГКБ №6 с 28.10.14 по 10.11.14 с диагнозом рассеянный склероз, церебральная форма со смешанным тетрапарезом, глазодвигательными нарушениями и атактическим синдромом, стадия обострения, в ходе лечения в стационаре у больного резко ухудшилось состояние, появилась слабость и ограничение движений в руках и ногах (экзацербация симптомов). Получил стационарное лечение: солумедрол 1000 мг + физ. р-р 200 в\в кап №5, 750 мг в\в кап №2, 500 мг №1, 250 мг №1, далее 75 мг в\в, 50 мг внутрь по схеме, винпроцетин 2,0 + физ. р-р 200,0 в\в кап., пирацетам 20% 10гр в\в струйно медленно, беневрон 3 гр. в\м через день, прозерин 0,05 % 1,0 в\м, диазепам 10 мг по 1\2 т 2 р\д, азалептин 25 мг по 1\2 т 1р на ночь. Выписался

с частичным регрессом симптомов, в виде уменьшения шаткости и увеличения силы в конечностях.

Очередное обострение в сентябре 2015г, когда у больного появилось поперхивание при приеме пищи, изменение речи, периодически недержание мочи, снижение памяти, стал забывать имена друзей и родственников. 14.09.15г было проведено МРТ обследование головного мозга. Находился на стационарном лечении в НГМЗКР в отделении неврологии №1 с 15.09.15 по 23.09.15 с диагнозом рассеянный склероз, церебральная форма с смешанным тетрапарезом и атактическим синдромом. Согласно выписке, после гормонотерапии, выписался с улучшением состояния, не уточнено. Слов матери без особого улучшения состояния.

Последующие обострения в июле 2016 года, связывают с ранее перенесенным стрессом (расставание с девушкой), находился на стационарном лечении в отделении неврологии №1 с 02.08.16 по 11.08.16, после лечения адеметионином 400мг 5,0-0,9% 15 NaCl струйно, этилметилсукцинат 5,0 и клоназепамом, состояние не улучшилось, в связи с чем госпитализировался с 11.10.16 по 24.10.16 в отделение неврологии ИОВ, после проведенной гормональной терапии преднизолоном 5мг 4т утром 8:00, 4 табл. в 11 :00 через день по схеме, состояние улучшилось, в виде частичного регресса симптоматики, согласно выписке наладилась работа тазовых органов. Все выписки прилагаются.

В 2017 году в периоды обострений отказывался обращаться за медицинской помощью и проходить стационарное лечение. Последнее ухудшение состояния отмечает месяц назад в апреле 2018 года, когда стала невозможной самостоятельная ходьба из-за выраженной шаткости и слабости в ногах, стал поперхиваться при приеме пищи, ухудшилась память, в связи с чем госпитализирован в отделение неврологии №1 для уточнения диагноза и получения курса стационарного лечения.

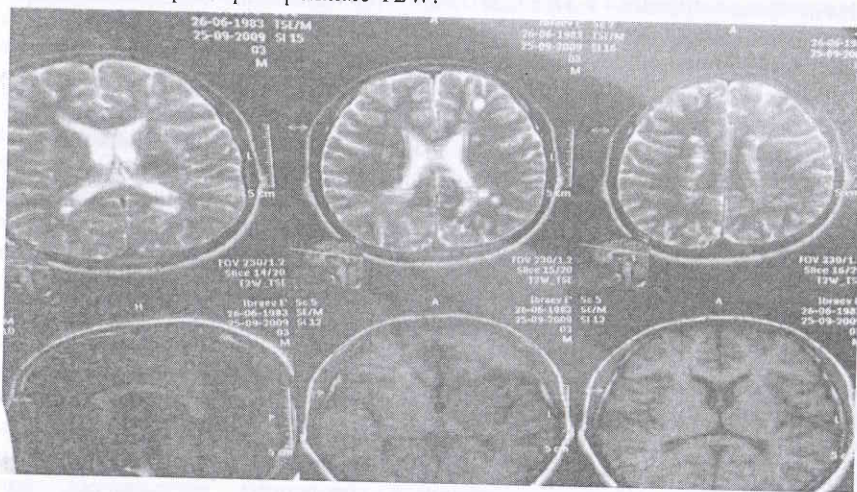
В неврологическом статусе пациент эйфоричен. Рауш-состояние - легкое помрачение сознания с сохранением аутопсихической и аллопсихической ориентировки при подавлении критичного отношения к происходящему, снижение когнитивных функций (интеллект, внимание, память) MMSE=22 балла, псевдобульбарный синдром, в виде дизартрии, дисфагии, насильственного смеха и рефлексов орального автоматизма, при высывывании языка девиация вправо, крупноразмашистый горизонтальный нистагм при взгляде вправо, грубее при взгляде влево, вертикальный (при взгляде вверх и вниз), кожные рефлексы: брюшные (верхний, нижний, средний) abs., спастический тип парапареза нижних конечностей, мышечная сила в разгибателях и сгибателях бедра, голени, стопы снижена до 4,0 баллов в левой ноге и до 3,5-4 баллов в правой ноге, объем движений в нижних конечностях ограничен, подъёмы ноги : правая нога до 45-50 градусов, левая - 70 градусов, пассивные движения сохранены, коленные, ахилловы рефлексы повышены D>S, положительный рефлекс Бабинского с 2-х сторон, утрата глубокой чувствительности на ногах, мышечно - суставное чувство снижено,

направление движения пальцев указывает неправильно с нижних конечностей, отмечается сенситивная атаксия, в позе Ромберга не устойчив, отмечается титубация, координаторные пробы выполняет с мимо попаданием и интенционным дрожанием с двух сторон, больше справа. Походка атактическая. Самостоятельная ходьба невозможна из-за выраженной шаткости, нуждается в посторонней поддержке, ходит широко расставив ноги, с использованием трости. Тазовые нарушения представлены, в виде недержания мочи и кала;

По шкале BARTHEL 45 баллов, что соответствует выраженной зависимости в посторонней помощи;

Подсчет баллов по шкале EDSS = 6 баллов.

Были проведены лабораторные и инструментальные методы обследования. На рисунке 1 демонстрационная МРТ картина головного мозга за 2009 год, на которой определяются множественные, несимметричные гиперинтенсивные округлые очаговые изменения различных размеров в веществе мозга, в мозжечке, в мозолистом теле на фоне выраженной атрофии смешанного характера в режиме T2W.



Обсуждение: к сожалению, полностью проследить за МРТ- критериями Макдональда 2017г. не удалось, в виду того, что данному пациенту часто проводились МРТ головного мозга без введения контраста, что в свою очередь отсрочило ранее диагностирование достоверного РС и определения перспектив развития повторного демиелинизирующего процесса. В любом случае при сравнении МРТ головного мозга в 2007-2008-2009 гг. наблюдается отрицательная динамика с появлением новых очагов демиелинизации в базальных структурах, мозжечке, белом веществе г.м.

В процессе выставления диагноза после первого клинического эпизода имело место задуматься о синдроме Арнольда-Киари с расстройствами

характерными для синингомиелии или системными васкулитами: ревматизм, узелковый периартроз, невролог в поликлинике сделал выбор в пользу последнего, пациент был не дообследован, при втором моно фокальном эпизоде, в виде левостороннего спастического гемипареза было допустимым предположить, что это одно очаговое поражение нервной системы, при котором возникают множественные и разнообразные симптомы, к примеру ограниченные церебральные и спинальные арахноидиты, опухолевые образования ЦНС, но после проведения ряда исследований, таких как МРТ, люмбальная пункция, картина прояснилась, учитывая, что третий мультифокальный эпизод с вовлечением уже правых конечностей и снижения зрения на оба глаза, возник на фоне температуры и катаральных явлений, встал вопрос о дифференциации с многоочаговыми поражениями ЦНС, в первую очередь с воспалительными, вирусными заболеваниями нервной системы: острый рассеянный энцефаломиелит, ВИЧ, оптикомиелит Девика, острые энцефаломиелиты, но присутствие рецидивов и ремиссий, отсутствие брюшных рефлексов, менее острое начало, МРТ критерии и дополнительные анализы свидетельствовали в пользу рассеянного склероза.

Дополнительные трудности возникли при определении варианта течения. После третьего демиелинизирующего эпизода первоначально в диагнозе указали ремитирующий тип течения, так как у пациента наблюдались обострения с полным и частичным восстановлением функций, стабилизацией состояния между обострениями заболевания, в последующем, по мере ухудшения состояния и формирования уже стойких неврологических симптомов, встал вопрос между первично-ремитирующим и вторично-прогрессирующим течениями. С точностью проследить за вариацией ухудшения симптоматики и подтвердить прогрессирование инвалидизации не имелось возможности, так как ранее количественная оценка функциональных нарушений не рассчитывалась по диагностическим шкалам. Впервые подсчет баллов по шкалам EDSS=6 и Bartle=45 были произведены мной лишь в 2018 году. Не смотря на это, в отличие от первично-прогрессирующего РС (ППРС), где прогрессирование инвалидизации проявляется с первых симптомов заболевания, у нашего пациента первоначально прослеживались четко выраженные обострения с полным выздоровлением или с остаточным неврологическим дефицитом, на протяжении 7 лет заболевание прогрессировало, в последующие 4 года прослеживалось нарастание инвалидизации вне зависимости от обострений, учитывая последнее, мы слагали в пользу перехода РС во вторично-прогрессирующий РС.

На основании вышеперечисленного, мы выставили клинический диагноз: Рассеянный склероз, цереброспинальная форма, вторично-прогрессирующее течение с выраженной сенситивно-мозжечковой атаксией, псевдобульбарным синдромом и когнитивными нарушениями, спастическим нижним парапарезом, нарушением функции тазовых органов.

Лечение включало гормональную терапию.

В настоящее время разработаны средства специфической терапии РС, препаратов, изменяющих течение РС - ПИТРС, воздействующих на

различные известные патогенетические механизмы заболевания. Так при РС препаратами первой линии считаются: терифлуномид, диметилфурамат, интерферон бета, глатирамера ацетат, препаратами последующих линий являются кладрибин, финголимод, натализумаб, алемтузумаб, окрелизумаб. Согласно данным исследования Colet F. et al., 2018, длительная терапия РС с помощью ПИТРС может уменьшить количество пациентов, у которых развивается ВПРС. Несмотря на успехи в разработке эффективной терапии РС в виде ПИТРС, подобный прогресс не был достигнут в отношении вариантов лечения для ВПРС, что представляло собой значительную неудовлетворенную потребность.

Настоящим прорывом в лечении ВПРС в последние годы является – “сипонимод”, препарат представляет собой селективный модулятор S1P-рецепторов подтипов 1 и 5 (S1P1,5), которые ограничивает воспалительные эффекты, опосредованные В- и Т-лимфоцитами. В 2019 году Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (англ. Food and Drug Administration, FDA) одобрило сипонимод к применению по показанию для лечения рецидивирующих форм РС, включая клинически изолированный синдром, ремитирующее течение заболевания и активный ВПРС у взрослых пациентов. Стоит отметить, что сипонимод стал первым официально зарегистрированным препаратом для терапии ВПРС, а также интерферон бета, итоксантрон.

Согласно клиническим рекомендациям «Рассеянный склероз» 2020 года в целях отсрочки распространения демиелинизирующего процесса “во времени” всем пациентам, имеющим ремитирующее течение РС, балл по шкале EDSS меньший или равный 6,5, рекомендовано максимально раннее назначение ПИТРС первой линии.

Возвращаясь к нашему пациенту, приходит понимание того, что ведение пациента и назначение терапии осуществлялись лишь в моменты обострения, продолжая лечение в периоды ремиссии, мы могли продлить “светлый промежуток”, тем самым снизив риск столь раннего прогрессирования инвалидизации.

Заключение: Как можно заметить диагноз РС был установлен после длительного наблюдения, обзор существующих методов диагностики и терапии РС показал наличие определенных проблем в постановлении диагноза и ведения пациентов с РС, что свидетельствует о нужде внедрения в практику общепринятые врачебным сообществом критерии постановки диагноза РС и определение варианта его течения.

Так же целесообразным считается оптимизация сроков начала терапии и ведение пациентов не только в период обострений, но и ремиссий.

Литература

1. (Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress - PubMed (nih.gov)). Клинические рекомендации «Рассеянный склероз». Всероссийское общество неврологов, Российское общество нейрорадиологов, Медицинская Ассоциация врачей и центров рассеянного склероза, Российский комитет исследователей РС. 2020 г.

- 162 с. [Электронный ресурс]. URL: https://centrems.com/downloads/Clinical_recommendations_of_the_RS-Project_su.
2. (PDF) Differential diagnosis of multiple sclerosis with pediatric onset: The experience of the Moscow Division for treatment of children and adolescents with multiple sclerosis (researchgate.net)
3. Диагностика рассеянного склероза в Москве (stopsclerosis.ru). Клинические рекомендации «Рассеянный склероз». Всероссийское общество неврологов, Российское общество нейро-радиологов, Медицинская Ассоциация врачей и центров рассеянного склероза, Российский комитет исследователей РС. 2020 г. 162 с. [Электронный ресурс]. URL: https://centrems.com/downloads/Clinical_recommendations_of_the_RS-Project_submitted_to_the_MHRF.pdf (дата обращения 07.09.2020).
4. Thompson, A.J. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria / A.J. Thompson, B.L. Barnwell, F. Barkov et al. // *Lancet Neurol.* – 2018. - V. 17 (2). – P. 162–173.
5. Gusev, E. The natural history of early onset multiple sclerosis: Comparison of data from Moscow and Vancouver / E. Gusev, A. Boyko, O. Bikova et al. // *Clin. Neurol. Neurosurgery.* - 2002. - Vol. 104. - P. 203–207.
6. Simone, I.L. Course and prognosis in early-onset MS: Comparison with adult-onset forms / I.L. Simone, D. Carrara, C. Tortorella et al. // *Neurology.* – 2002. - V. 59(12). – P. 1922–1928.
7. Kurtzke, J.F. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis / J.F. Kurtzke // *Neurology.* - 1955. - Vol. 5. - P. 580–583.
8. Kurtzke, J.F. On the evaluation of disability in multiple sclerosis / J.F. Kurtzke // *Neurology.* - 1961. - Vol. 11. - P. 686–694.
9. Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) / J.F. Kurtzke // *Neurology.* - 1983. - Vol. 33. - P. 1444–1452.
10. Хайбуллин, Т.И. Ключевые патогенетические механизмы рассеянного склероза и возможности направленного воздействия на них: состояние проблемы / Т.И. Хайбуллин, Н.Н. Бабичева, Г.М. Ахмедова, и др. // *Практическая медицина.* - 2018. - Т. 16, № 10. - С. 43–46.
11. Евдошенко, Е.П. Эффективность и безопасность сипонимода у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в российской популяции / Е.П. Евдошенко, Н.А. Неофидов, К.З. Бахтиярова и др. // *Ж. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова.* - 2019. - Т. 119, № 10. - С. 110–119.
12. Kappos, L. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomized, phase 3 study / L. Kappos et al. // *The Lancet.* – 2018. - Vol. 391(10127). – P. 1263–1273.

ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНА ЗРЕНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ (обзор литературы)