

УДК 616.832-004.2
DOI: 10.36979/1694-500X-2023-23-5-63-68

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КЛИНИЧЕСКИ ИЗОЛИРОВАННЫМ СИНДРОМОМ

А.Т. Жусупова, Б.Б. Кадырова, О.А. Молчанова

Аннотация. Клинически изолированным синдромом называют первый демиелинизирующий эпизод в структуре рассеянного склероза, то есть клинический дебют заболевания, требующий обширного дифференциально-диагностического поиска и определения долгосрочной терапевтической тактики. Термин «клинически изолированный синдром» обычно применяется к молодым людям с эпизодами острого или подострого начала, которые довольно быстро достигают пика в течение 2–3 недель, а затем постепенно исчезают в течение последующих недель или месяцев, хотя ремиссия может быть неполной. Известно, что опыт назначения взрослым больным превентивной иммуномодулирующей терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза на максимально раннем этапе заболевания, приводит к значительному улучшению отдаленного прогноза инвалидизации, при начале такого лечения на этапе достоверного рассеянного склероза эффективность терапии уменьшается до 30 %, а при вторично-прогрессирующем течении она составляет всего 5–10 %. Когда на МРТ видны клинически бессимптомные поражения головного мозга, вероятность развития рассеянного склероза высока. Поскольку для диагностики клинически изолированного синдрома недостаточно одного клинического признака или диагностического теста, диагностические критерии включают сочетание клинических и параклинических исследований. Диагностические критерии Международной группы Макдональда и его коллег включают данные МРТ о диссеминации во времени и пространстве, что позволяет диагностировать определенный рассеянный склероз у пациентов с клинически изолированным синдромом. Поскольку клинически изолированный синдром, как правило, является самым ранним клиническим проявлением рассеянного склероза, исследования пациентов с клинически изолированным синдромом могут дать новое представление о ранних патологических изменениях и патогенетических механизмах, которые могут влиять на течение заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз; клинически изолированный синдром; демиелинизирующее заболевание.

КЛИНИКАЛЫК ОБОЧОЛОНГОН СИНДРОМ МЕНЕН ООРУГАН БЕЙТАПТАРДЫ ДАРЫЛОО ТАКТИКАСЫНА ЗАМАНБАП КӨЗ КАРАШ

А.Т. Жусупова, Б.Б. Кадырова, О.А. Молчанова

Аннотация. Клиникалык жактан обочолонгон синдром – көп багыттуу склероздун түзүмүндөгү биринчи демиелинизациялоочу эпизод, башкача айтканда, кеңири дифференциалдык диагностикалык издөөнү жана узак мөөнөттүү терапиялык тактиканы аныктоону талап кылган оорунун клиникалык дебюту. «Клиникалык жактан обочолонгон синдром» деген термин, адатта, 2–3 жуманын ичинде абдан тез туу чокусуна жетип, андан кийин акырындык менен кийинки жумаларда же айларда жок болуп кетүүчү курч же субакуттук эпизоддору бар жаш кишилерге карата колдонулат, бирок ремиссия толук эмес болушу мүмкүн. Оорунун максималдуу алгачкы этабында көп багыттуу склероздун жүрүшүн өзгөртүүчү препараттар менен чоң кишилерге алдын алуучу иммуномодуляциялоочу терапияны дайындоо тажрыйбасы майыптуулуктун алыскы болжолун олуттуу жакшыртууга алып келери белгилүү, мындай дарылоону ишенимдүү көп багыттуу склероз этабында баштаганда терапиянын натыйжалуулугу 30% га чейин төмөндөйт, ал эми кайталанып өрчүгөн этапта ал болгону 5–10 % ды түзөт. МРТда клиникалык симптомсуз мээнин жабыркашы байкалганда, көп багыттуу склероздун өнүгүү ыктымалдыгы жогору. Клиникалык обочолонгон синдромду аныктоо үчүн бир гана клиникалык белги же диагностикалык тест жетишсиз болгондуктан, диагностикалык критерийлерге клиникалык жана параклиникалык изилдөөлөрдүн айкалышы кирет. Макдональддин жана анын кесиптештеринин эл аралык тобунун диагностикалык критерийлери убакыт жана мейкиндик боюнча жайылган МРТ маалыматтарын камтыйт, бул клиникалык обочолонгон синдрому бар бейтаптарда белгилүү бир көп багыттуу склерозду аныктоого мүмкүндүк берет. Клиникалык обочолонгон синдром көп багыттуу склероздун эң алгачкы клиникалык көрүнүшү болгондуктан, клиникалык обочолонгон синдрому бар бейтаптарды изилдөө оорунун жүрүшүнө таасир этиси мүмкүн болгон алгачкы патологиялык өзгөрүүлөр жана патогендик механизмдер жөнүндө жаңы түшүнүктөрдү бере алат.

Түйүндүү сөздөр: көп багыттуу склероз; клиникалык обочолонгон синдром; демиелинизациялоочу оору.

MODERN VIEW ON THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CLINICALLY ISOLATED SYNDROME

A.T. Zhusupova, B.B. Kadyrova, O.A. Molchanova

Abstract. A clinically isolated syndrome is the first demyelinating episode in the structure of multiple sclerosis, that is, the clinical debut of the disease, requiring an extensive differential diagnostic search and determination of long-term therapeutic tactics. The term clinically isolated syndrome is usually applied to young people with episodes of acute or subacute onset that peak fairly quickly within 2–3 weeks and then gradually disappear over the following weeks or months, although remission may be incomplete. It is known that the experience of prescribing preventive immunomodulatory therapy to adult patients with drugs that change the course of multiple sclerosis at the earliest possible stage of the disease leads to a significant improvement in the long-term prognosis of disability, when such treatment is started at the stage of significant multiple sclerosis, the effectiveness of therapy decreases to 30%, and with secondary progressive course, it is only 5–10 %. When clinically asymptomatic brain lesions are seen on an MRI, the likelihood of developing multiple sclerosis is high. Since a single clinical sign or diagnostic test is not enough to diagnose CIS, diagnostic criteria include a combination of clinical and paraclinical studies. The diagnostic criteria of the International Group of McDonald and colleagues include MRI data on dissemination in time and space, which allows the diagnosis of definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome. Because clinically isolated syndrome is typically the earliest clinical manifestation of MS, studies of patients with this diagnosis may provide new insights into early pathological changes and pathogenic mechanisms that may influence the course of the disease.

Keywords: multiple sclerosis; clinically isolated syndrome; demyelinating disease.

Актуальность. Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы (ЦНС), среди которых ведущее место занимает рассеянный склероз (РС), представляют собой важную медико-социальную проблему. Это связано, с одной стороны, с их распространенностью, а с другой – с инвалидизацией молодого трудоспособного населения [1].

Проведенные клинические исследования показывают, что, если превентивная иммуномодулирующая терапия препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза, начата после первой атаки заболевания, т. е. на стадии клинически изолированного синдрома (КИС), она дает эффективность 40–60 %. Данная же терапия, начатая на этапе достоверного рассеянного склероза, дает эффективность уже до 30 %, а при вторично-прогрессирующем течении она составляет всего 5–10 %. Это позволяет в настоящее время распространяться мнению о том, что начинать превентивную терапию нужно уже при моносимптомном дебюте болезни при наличии параклинических признаков ее активности [2].

Клинически изолированный синдром представляет собой первый симптоматический эпизод, характерный для демиелинизирующего процесса или рассеянного склероза. Типичным пациентом с КИС является молодой взрослый с единичным эпизодом дисфункции центральной нервной системы, таким как: односторонний неврит зрительного нерва, очаговый мозговой

синдром, очаговый стволовой или мозжечковый синдром или парциальная миелопатия [3]. Симптомы обычно развиваются в течение нескольких часов или дней, а затем постепенно исчезают в течение последующих недель или месяцев, хотя ремиссия может быть неполной. В то время как КИС, по определению, изолирован от одного эпизода во времени, он не обязательно изолирован в пространстве, так как примерно у четверти пациентов наблюдаются мультифокальные проявления. КИС следует рассматривать как потенциальный предшественник РС. По мере расширения диагностических критериев РС диагностические критерии КИС сократились [4].

Всем пациентам с КИС необходимо провести нейровизуализацию с контрастным усилением головного мозга (и спинного мозга по клиническим показаниям), чтобы определить, имеются ли признаки, характерные для других острых воспалительных поражений в головном или спинном мозге, и есть ли дополнительные поражения на МРТ, которые указывают на рассеянный склероз.

Кроме того, в сомнительных случаях оценить риск прогрессирования РС помогает качественная оценка спинномозговой жидкости с использованием изоэлектрического фокусирования полос олигоклонального иммуноглобулина G (IgG). Повышение уровня иммуноглобулина в спинномозговой жидкости по сравнению с другими белковыми компонентами является

обычным явлением для пациентов с РС и предполагает интратекальный синтез. Положительный анализ спинномозговой жидкости основывается на обнаружении либо олигоклональных полос, отличных от любых таких полос в сыворотке, либо на повышенном индексе IgG. Уровень IgG может быть выражен в процентах от общего белка (норма < 11 %), в процентах альбумина (норма < 27 %) с использованием рассчитанного индекса IgG (нормальное значение от < 0,66 до < 0,9, в зависимости от отдельной лаборатории) или с помощью формулы для интратекального жидкостного синтеза IgG. Таким образом, наличие олигоклональных полос может служить подтверждением того, что основное заболевание является воспалительным и демиелинизирующим [5].

Также диагноз рассеянного склероза может быть поставлен у некоторых пациентов во время первого клинического приступа (т. е. КИС), если однократное МРТ, полученное в любое время, показывает диссеминацию в пространстве и, как доказательство диссеминации во времени, с одновременным наличием усиливающих и не усиливающих гадолиний поражений или наличие специфичных для спинномозговой жидкости олигоклональных полос.

В отдельных случаях целесообразно проводить тестирование на антитела к AQP4 или к MOG.

По данным различных исследований, долгосрочная (т. е. от 10 до 20 лет) вероятность развития РС у пациентов с КИС и поражениями на МРТ, характерными для РС, колеблется от 60 до 80 %, при этом большинство показателей предполагает, что истинный коэффициент конверсии ближе к нижней границе этого диапазона. Ограниченная часть исследований свидетельствует о том, что у пациентов с КИС, исходный уровень МРТ которых не имеет характерных изменений, в долгосрочной перспективе распространенность РС составляет примерно 20 % [6].

Таким образом, пациенты с КИС, у которых имеются МРТ-признаки, характерные для РС, в типичных для РС областях (перивентрикулярная, корковая или юкстакортикальная, инфратенториальная и спинной мозг) либо при первом обращении непосредственно в дебюте

симптомов, либо в течение трех-шести месяцев после события, являются кандидатами для раннего начала ПИТРС.

В исследовании Optic Neuritis Treatment (ONTT) кумулятивная пятилетняя заболеваемость клинически определенным рассеянным склерозом составила 30 % после первого эпизода идиопатического демиелинизирующего неврита зрительного нерва [7]. Кумулятивная заболеваемость увеличилась до 40 % спустя 12 лет [8] и до 50 % спустя 15 лет [9]. В ONTT риск развития рассеянного склероза через 10 лет составил 56 % среди тех, у кого было одно или несколько поражений на МРТ, по сравнению с 22 % среди тех, у кого поражений не было.

Острый поперечный миелит представляет собой воспалительное заболевание, которое проявляется быстрым развитием слабости, сенсорными изменениями и дисфункцией кишечника и мочевого пузыря. Пациенты с острым полным поперечным миелитом (полный или почти полный клинический дефицит ниже очага поражения) имеют риск развития рассеянного склероза всего от 5 до 10 % [10], хотя в некоторых сообщениях указывается, что частота конверсии более высокая [11]. Однако частичный или неполный миелит с легкой или выраженной асимметричной дисфункцией спинного мозга является гораздо более распространенным клиническим состоянием и имеет большее отношение к РС. У пациентов с острым парциальным миелитом в качестве начального проявления и отклонениями по данным МРТ головного мозга, имеющим поражения, типичные для РС, частота перехода в РС в течение 3–5 лет составляет от 60 до 90 % [11]. И напротив, у пациентов с острым парциальным миелитом, у которых МРТ головного мозга нормальная, РС развивается всего от 10 до 30 % за аналогичный период времени [12].

В исследовании Bashir K. было показано, что пациенты с моносимптомным заболеванием, у которых есть положительные олигоклональные полосы, имеют более высокий риск развития РС, чем пациенты без олигоклональных полос [13].

Наличие олигоклональных тяжей в спинномозговой жидкости у пациентов с КИС может быть независимым фактором риска прогрессирования

рассеянного склероза. Проспективное исследование 415 пациентов с КИС, проведенное Tintore M. с соавт. подтверждает, что наличие олигоклональных полос было связано со значительно высоким риском развития клинически определенного РС (отношение рисков [ОР] 1,7, 95% ДИ 1,1–2,7) [14]. И этот повышенный риск не зависел от количества поражений на исходной МРТ. Среди 113 пациентов с отрицательным результатом МРТ (т. е. без поражений) риск развития рассеянного склероза у пациентов с олигоклональными полосами и без них составил 23 и 4 %, соответственно. Указанные данные могут свидетельствовать о том, что прогрессирование рассеянного склероза маловероятно у пациентов с КИС, у которых мало очагов МРТ или их нет вообще, а в спинномозговой жидкости отсутствуют олигоклональные полосы [15].

Острый рецидив у пациента с КИС следует лечить пероральными или внутривенными глюкокортикоидами, как это делается при острых обострениях РС.

Дальнейшее ведение пациентов с КИС включает мониторинг проявлений активности заболевания РС и принятие решения о ранней терапии ПИТРС для отдельных пациентов. Мониторинг предполагает регулярную оценку клинического состояния пациентов (например, каждые три-шесть месяцев или по мере необходимости), а также проведение повторного МРТ-исследования головного мозга или позвоночника всякий раз, когда появляются новые клинические симптомы, указывающие на рассеянный склероз [16].

Результаты рандомизированных контролируемых исследований, приведенные ниже, поддерживают раннюю модифицирующую течение болезни терапию с подозрением на РС для пациентов с КИС, у которых имеются дополнительные клинически бессимптомные поражения головного или спинного мозга, обнаруженные с помощью МРТ. Раннее начало лечения до клинического диагноза РС, вероятно, может оказать лучший эффект на задержку прогрессирования заболевания до РС, чем поздняя терапия. Однако польза раннего лечения КИС для снижения инвалидности твердо не установлена. Мета-анализ 2017 года, проведенный Filippini G. с соавт., обнаружил только доказательства низкого

качества, свидетельствующие о небольшой и неопределенной пользе раннего лечения ПИТРС по сравнению с плацебо [17], тогда как проспективное когортное исследование с участием 1989 пациентов показало, что более длительное время воздействия ПИТРС было связано со снижением инвалидности [18].

ПИТРС с доказанной эффективностью при КИС включают интерфероны, глатирамера ацетат и терифлуномид.

Раннее лечение рекомбинантным человеческим интерфероном бета (IFNB) у пациентов с КИС откладывает возникновение второй атаки и, следовательно, начало клинически определенного РС на срок до пяти лет [19–24]. Однако не было доказано, что раннее лечение пациентов с КИС предотвращает длительную нетрудоспособность.

Эффективность IFNB у пациентов с КИС была изучена в мета-анализе, опубликованном в 2008 г., в котором были выявлены три исследования (ETOMS, CHAMPS и BENEFIT) с участием 1160 пациентов (639 получавших лечение и 521 плацебо) [22]. Вероятность перехода в клинически определенный РС была значительно ниже при лечении IFNB по сравнению с плацебо как через год (объединенное отношение шансов [ОШ] 0,53, 95% ДИ 0,40–0,71), так и через два года наблюдения (объединенное ОШ 0,52, 95% ДИ 0,38–0,70).

Раннее лечение глатирамера ацетатом задерживает переход от КИС к клинически определенному РС. Подтверждающие данные получены в многоцентровом слепом исследовании PreCISe, в котором участвовал 481 взрослый человек с КИС [26]. Исследование было остановлено досрочно из-за положительного эффекта при средней продолжительности приема глатирамера 2,3 года. Из побочных явлений регистрировались в основном реакции в месте инъекции и системные аллергические реакции, которые привели к отказу от участия в исследовании у 6 % пациентов, получавших глатирамера ацетат.

Как отмечалось ранее, неизвестно, предотвращает ли лечение глатирамера ацетатом инвалидизацию у пациентов с КИС или отсрочивает ее.

Терифлуномид также снижает риск развития рассеянного склероза. В исследовании TOPIC 618 взрослых с КИС были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для лечения пероральным терифлуномидом в дозе 14 мг в день, терифлуномидом в дозе 7 мг в день или плацебо на срок до 108 недель со средней продолжительностью лечения более 70 недель. По сравнению с плацебо терифлуномид снижал риск рецидива, определяющего клинически определенный РС, как в дозе 14 мг (ОР 0,57, 95% ДИ 0,38–0,87), так и в дозе 7 мг (ОР 0,63, 95% ДИ 0,42–0,95) [25]. Наиболее частыми побочными эффектами терифлуномида были повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), диарея, истончение волос, парестезии и инфекции верхних дыхательных путей. Из чего следует, что терифлуномид не следует назначать пациентам с известным заболеванием печени и перед началом лечения терифлуномидом следует определить исходные уровни трансаминаз и билирубина, а уровни АЛТ следует контролировать ежемесячно в течение как минимум шести месяцев после начала лечения. Прием препарата следует прекратить при подозрении на лекарственное поражение печени. Перед началом терапии терифлуномидом пациенты должны быть проинформированы обо всех прививках. Также не следует вводить одновременно живые вакцины.

В связи с риском тератогенного действия терифлуномид противопоказан беременным или пытающимся забеременеть женщинам, а женщинам детородного возраста перед началом приема препарата необходимо иметь отрицательный тест на беременность. Терифлуномид обнаруживается в сперме. В то время как доступные исследования не обнаружили проблем с безопасностью при беременности [26, 27], беременным женщинам и людям, желающим зачать ребенка, следует прекратить прием терифлуномида и пройти процедуру ускоренной отмены препарата.

Применение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) [28] изучалось для лечения КИС или первого демиелинизирующего явления, но не было признано эффективным.

Поступила: 09.09.22; рецензирована: 23.09.22;
принята: 27.09.22.

Литература

1. РОКИРС. Совет экспертов, 2016; Резолюция Совета экспертов секции по демиелинизирующим заболеваниям Всероссийского общества неврологов и Исполкома Российского комитета исследователей рассеянного склероза (РОКИРС) (Казань, 19 ноября 2015 г.) по теме «Современные принципы и оптимизация // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116 (2): 78–9.
2. *Захарова М.Н.* Эндогенные ретровирусы: от фундаментальных исследований к этиотропной терапии рассеянного склероза / М.Н. Захарова, Д.Ю. Логунов, И.А. Кочергин // *Анналы неврологии.* 2015; 9 выпуск (4): 49–53.
3. *Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F. et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria // *Lancet Neurol.* 2018; 17:162.
4. *Бойко А.Н.* Клиническая эпидемиология рассеянного склероза / А.Н. Бойко, Т.М. Кукель, М.А. Лысенко [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии.* 2014. Т. 114. Выпуск № 2. С. 10–15.
5. *Гусев Е.И.* Рассеянный склероз: справочник / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, И.Д. Столяров. М.: Рел Тайм, 2009. 296 с.
6. *Fisniku L.K., Brex P.A., Altmann D.R. et al.* Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis // *Brain.* 2008; 131:808.
7. *Optic Neuritis Study Group.* The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial // *Neurology.* 1997; 49:1404.
8. *Beck R.W., Trobe J.D., Moke P.S. et al.* High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial // *Arch Ophthalmol.* 2003; 121:944.
9. *Optic Neuritis Study Group.* Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up // *Arch Neurol.* 2008; 65:727.
10. *Bruna J., Martínez-Yélamos S., Martínez-Yélamos A. et al.* Idiopathic acute transverse myelitis: a clinical study and prognostic markers in 45 cases // *Mult Scler.* 2006; 12:169.
11. *Gajofatto A., Monaco S., Fiorini M. et al.* Assessment of outcome predictors in first-episode acute myelitis: a retrospective study of 53 cases // *Arch Neurol.* 2010; 67:724.
12. *Scott T.F., Kassab S.L., Singh S.* Acute partial transverse myelitis with normal cerebral magnetic resonance imaging: transition rate to clinically

- definite multiple sclerosis // *Mult Scler.* 2005; 11:373.
13. *Bashir K., Whitaker J.N.* Importance of paraclinical and CSF studies in the diagnosis of MS in patients presenting with partial cervical transverse myelopathy and negative cranial MRI // *Mult Scler.* 2000; 6:312.
 14. *Tintoré M., Rovira A., Rio J. et al.* Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis // *Neurology.* 2008; 70:1079.
 15. *Miller D.H., Chard D.T., Ciccarelli O.* Clinically isolated syndromes // *Lancet Neurol.* 2012; 11:157.
 16. *Соколова Л.И.* Современные критерии МакДональда в диагностике рассеянного склероза / Л.И. Соколова, Т.А. Кобьсь, Н.В. Домрес // *Международный неврологический журнал.* 2012. № 7 (53).
 17. *Filippini G., Del Giovane C., Clerico M. et al.* Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 4:CD012200.
 18. *Jokubaitis V.G., Spelman T., Kalincik T. et al.* Predictors of disability worsening in clinically isolated syndrome // *Ann Clin Transl Neurol.* 2015; 2:479.
 19. *Comi G., Filippi M., Barkhof F. et al.* Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study // *Lancet.* 2001; 357:1576.
 20. *Filippi M., Rovaris M., Inglese M. et al.* Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2004; 364:1489.
 21. *Kappos L., Polman C.H., Freedman M.S. et al.* Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes // *Neurology.* 2006; 67:1242.
 22. *Clerico M., Faggiano F., Palace J. et al.* Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; CD005278.
 23. *Kinkel R.P., Kollman C., O'Connor P. et al.* IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event // *Neurology.* 2006; 66:678.
 24. *Kappos L., Freedman M.S., Polman C.H. et al.* Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study // *Lancet.* 2007; 370:389.
 25. *Comi G., Martinelli V., Rodegher M. et al.* Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2009; 374:1503.
 26. *Miller A.E., Wolinsky J.S., Kappos L. et al.* Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Neurol.* 2014; 13:977.
 27. *Kieseier B.C., Benamor M.* Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis // *Neurol Ther.* 2014; 3:133.
 28. *Andersen J.B., Moberg J.Y., Spelman T., Magyari M.* Pregnancy Outcomes in Men and Women Treated With Teriflunomide. A Population-Based Nationwide Danish Register Study // *Front Immunol.* 2018; 9:2706.