

СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ
С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ**

2013 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

МЕТОДОЛОГИЯ	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	6
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	6
ЭТИОЛОГИЯ.....	7
ПАТОГЕНЕЗ.....	8
КЛАССИФИКАЦИЯ	9
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	10
ДИАГНОСТИКА.....	12
ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ	14
ЛЕЧЕНИЕ.....	14
ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ РС	16
ПРЕПАРАТЫ, ИЗМЕНЯЮЩИЕ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА .	17
ПРОФИЛАКТИКА.....	19
ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ	19

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Данные клинические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России на XVII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 15 февраля 2013г.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Таблица 1
Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок.
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок.
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок.
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий

	случаев).
4	Мнение экспертов.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Таблица 2
Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
А	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов.
В	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+.
С	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++.
Д	Доказательства уровня 3 или 4; или Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2+.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых прежде всего попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (неврологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых прежде всего попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (A-D), уровня доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание нервной системы, характеризующееся многоочаговостью поражения белого вещества центральной нервной системы, а также серого вещества и периферической нервной системы.

Код МКБ-10

G 35.0 – Рассеянный склероз

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рассеянный склероз – достаточно широко распространенное заболевание ЦНС, занимающее второе место после ЧМТ (у взрослых), а у детей – после эпилепсии. В последние годы отмечается рост заболеваемости РС. Это обусловлено не только совершенствованием методов диагностики, но и абсолютным ростом числа заболевших. По имеющимся данным, за последние 70 лет заболеваемость РС возросла в 5 раз.

Распространенность РС значительно зависит от географических зон: она наиболее низка в зоне экватора и увеличивается по мере удаления от него. Самая высокая заболеваемость РС отмечается в Северной Европе, средней части Северной Америки и на юге Австралии. Болеют преимущественно лица европеоидной расы, реже – выходцы из Азии, Африки.

В настоящее время в мире насчитывается около 3 миллионов больных РС. Из них свыше 350 тысяч – в США, около 450 тысяч – в Европе. Таким образом, распространенность РС в целом составляет 1:1000 населения. Исходя из этого показателя, в России может быть около 150 тысяч больных РС.

Последние годы характеризуются омоложением РС. Средний возраст дебюта болезни составляет около 30 лет; при этом до 10% случаев РС дебютируют в детском возрасте, приводя к утрате трудоспособности уже в молодом возрасте. Так, через 15 лет после начала заболевания без лечения 80% пациентов имеют ограничения функций, 70% испытывают трудности при самообслуживании, а половина больных не может передвигаться без посторонней помощи.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология рассеянного склероза до сих пор окончательно не установлена. Наиболее обоснованной считается мультифакторная теория, подразумевающая сочетание внешних факторов (включая инфекционные агенты) и генетической предрасположенности.

Некоторые основные положения о роли наследственных факторов подтверждаются данными многолетних исследований о генетической предрасположенности к РС, которая определяется набором генов, как связанных, так и не связанных с иммунным ответом (в зависимости от этнического своеобразия). РС является мультигенным заболеванием с вовлечением локусов, имеющих разное значение в различных этнических группах. Проявления генетической предрасположенности к РС нередко связаны с внешними факторами.

У большинства европеоидных народов РС наиболее часто ассоциируется с гаплотипом DR2 системы HLA II-го типа. Среди других локусов наиболее вероятно участие генов Т-клеточного рецептора, цитокина фактора некроза опухолей (ФНО) и переменных участков иммуноглобулинов.

Генетические факторы могут обуславливать своеобразие клинических форм РС; при этом возможно одновременное присутствие различных генов, влияющих на особенности патогенеза, течения и прогноз процесса демиелинизации.

Среди внешних факторов имеет значение частота перенесенных ребенком инфекций, наличие контактов с домашними животными или с токсическими веществами (СО, мышьяк, свинец, цинк, марганец и др.), особенности питания и построения пищевого рациона, психоэмоциональный стресс, экологическая обстановка в месте проживания пациента и т.д. Некоторые инфекционные факторы могут являться «триггерами»: вирусы (кори, ретровирусы, Эпштейн-Барра, другие герпесвирусы, парамиксовирусы и т.д.), микоплазмы, стафилококки, стрептококки, бледная спирохета, грибки и другие патогены.

Рассеянный склероз наиболее распространен на территориях с прохладным и влажным климатом, в связи с чем обсуждается связь с факторами внешней среды и составом воды, почвы (недостаточностью в ней микроэлементов), продуктов питания (избыточное количество животных жиров) и т.д. Определенное значение имеет алиментарный дефицит по ряду витаминов (витамин D, B₁₂ и т.д.). Накапливается все больше доказательств роли недостаточности витамина D в развитии РС.

Истинные причины, приводящие к возникновению РС, до сих пор окончательно не установлены, но предположительно этому способствуют генетическая

предрасположенность, влияние вирусной инфекции и нарушения иммунной системы (аутоиммунный процесс) или их сочетание.

ПАТОГЕНЕЗ

Данные, полученные в последние годы с помощью морфологических, иммунологических и нейровизуализационных методов исследования, в значительной степени изменили традиционные представления о РС, как о заболевании ЦНС, имеющем ремиттирующее течение и приводящем к разрушению только миелина проводников головного и спинного мозга. Выяснено, что даже в фазе клинической ремиссии патологический процесс продолжается, с самого начала заболевания страдают осевые цилиндры нервного волокна и, помимо белого вещества ЦНС, поражаются серое вещество коры и подкорковых образований.

В качестве основных патогенетических механизмов при РС рассматриваются следующие: 1) нарушения со стороны иммунной системы; 2) функциональные изменения ГЭБ, а также (вне ГЭБ); 3) воспалительный компонент; 4) демиелинизация; 5) потеря аксонов; 6) «скарринг»–процесс; 7) процессы ремиелинизации/регенерации.

При РС имеют место 2 основных патологических процесса: 1) очаговое воспаление с образованием периваскулярных воспалительных инфильтратов в головном и спинном мозге, а также 2) нейродегенерация, проявляющаяся диффузным повреждением аксонов и апоптозом нейронов.

В патогенезе РС значимая роль принадлежит развитию нейроаллергической реакции «антиген-антитело» в сочетании с деструкцией нервных и глиальных клеток, а также с нарушениями нормального метаболизма нервных клеток. Разрушение миелиновой оболочки (демиелинизация) носит локальный, но многоочаговый характер.

Ведущую роль в патогенезе аутоиммунного воспалительного процесса при РС играют цитокины (провоспалительные). Развитию воспалительной реакции в ЦНС при РС предшествует активация клеток иммунной системы с последующим их проникновением через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В развитии РС ключевую роль играют Т-лимфоциты, распознающие неповрежденные части ЦНС в качестве инородных, реагируя на них, как на вирус или иной патогенный возбудитель. В результате запускаются воспалительные процессы с одновременной стимуляцией других клеток иммунной системы, а также цитокинов (растворимых факторов) и антител. Хелперные Т-клетки (CD4+), экспрессирующие α - и β -цепи, считаются основными инициаторами иммунопатологического процесса при РС; их первичная активация происходит под

влиянием провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухолей- α , интерферон- γ), а также белков теплового шока.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время не принято используемое ранее выделение клинических форм РС (оптической, цереброспинальной и мозжечковой), основанное на ведущих проявлениях заболевания, так как данные нейровизуализационных и электрофизиологических методов исследования свидетельствуют о поражении различных отделов ЦНС при любой из этих форм.

Клинические формы РС выделяют на основе типа течения заболевания:

- ремиттирующий РС (РРС);
- вторично-прогрессирующий РС (ВПРС);
- первично-прогрессирующий РС (ППРС);
- первично-прогрессирующий РС с обострениями (ППРСО).

Основными показателями течения заболевания являются наличие и частота клинически определяемых обострений и темпы нарастания неврологической симптоматики.

Обострение РС (экзацербация) – это появление новой неврологической симптоматики, выявляемой при клиническом обследовании (или усиление имевшихся ранее симптомов), продолжающееся более 24 часов. Интервалы между обострениями составляют не менее 3 месяцев. Обострения РС следует отличать от «псевдообострений», при которых отмечается появление новой клинической симптоматики или усугубление уже имеющейся, которое может развиваться на фоне сопутствующего соматического заболевания, например, при повышении температуры тела и проходит с нормализацией общего состояния. Ремиссия РС – это отсутствие новой неврологической симптоматики.

Классическим считается волнообразное течение заболевания с периодами ухудшения и улучшения состояния, то есть ремиттирующий тип течения РС, протекающий с обострениями и ремиссиями, полным или неполным восстановлением функций в периоды между обострениями и отсутствием нарастания симптомов в периоды ремиссий. Клинические ремиссии не приводят к затуханию патологического процесса, который продолжается и при отсутствии клинических проявлений. Об этом свидетельствуют данные нейровизуализационных методов исследования, которые выявляют увеличение размеров уже имеющихся или появление новых очагов, а также накопление контрастного вещества в некоторых из них. Как правило, с течением времени

ремиссии становятся менее полными и продолжительными, а у большинства пациентов РС переходит в стадию вторичного прогрессирования.

Для ВПРС характерно постепенное нарастание симптоматики с редкими обострениями (или без них), с периодами стабилизации. При этом частота трансформации ремиттирующего течения РС во вторично-прогрессирующее увеличивается по мере длительности заболевания, достигая 24%, 47%, 59%, 74% и 78% при длительности заболевания 5, 10, 15, 20 и 25 лет, соответственно.

Предсказать частоту обострений или скорость прогрессирования процесса сложно, но обычно по прошествии 15-20 лет от начала заболевания у всех больных отмечается инвалидность той или иной степени тяжести. Поскольку эффективность доступной терапии при ВПРС невысока, одной из важнейших задач лечения больных с РС является предупреждение трансформации течения заболевания в ВПРС.

Первично-прогрессирующий тип РС отмечается у 10-15% больных и характеризуется неуклонно прогрессирующим нарастанием неврологических нарушений с самого начала заболевания и на протяжении не менее 1 года. У 25% пациентов с ППРС каждый год развития заболевания приводит к ухудшению состояния, по крайней мере, на один балл по шкале инвалидизации Куртцке (*expanded disability status scale – EDSS*). Течение ППРС более злокачественное, чем при ремиттирующем РС. Ранее продемонстрировано, что у всех больных с ППРС при длительности заболевания в ≥ 25 лет имеются существенные проблемы в самообслуживании, тогда как при вторично-прогрессирующем РС это характерно не более чем для 50% больных. У детей и подростков с РС этот тип течения встречается крайне редко.

Первично-прогрессирующий РС с обострениями характеризуется прогрессирующим нарастанием неврологического дефицита с самого начала заболевания, на фоне которого наступают обострения. Данный вариант встречается редко – в 3-5% случаев.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Kutzke J. предложил «шкалу FS» (от англ. *functional systems*) для клинической оценки функционального состояния проводящих систем при РС, в которую включены следующие основные типичные симптомы заболевания:

- поражения пирамидного пути (гемипарезы, парапарезы, монопарезы с различной степенью снижения силы в конечностях, повышение сухожильных и надкостничных рефлексов, снижение кожных брюшных рефлексов, центральные

параличи с различными изменениями мышечного тонуса – спастическими, гипотоническими или дистоническими);

- симптомы вовлечения мозжечка и его связей (нарушения походки и равновесия – вплоть до невозможности самостоятельно ходить, статическая и динамическая атаксия, дисметрия, гиперметрия, асинергия, интенционное дрожание, неточное выполнение координаторных проб, скандированная речь, мегалография, генерализованное дрожание по типу тяжелого гиперкинеза);
- переменные симптомы поражения черепных нервов;
- нарушения глубокой и поверхностной чувствительности (асимметрия вибрационной чувствительности и расстройства болевой чувствительности без конкретной локализации, определяемые на ранних стадиях заболевания), наличие дизестезий в дистальных отделах конечностей с последующим их распространением, значительные нарушения мышечно-суставного чувства (при длительности заболевания более 5 лет), нарушения температурной чувствительности и (реже) болевой синдром;
- нарушения функций тазовых органов (расстройства мочеиспускания, дефекации, а в пубертатном возрасте и половых функций);
- нарушения зрения (одностороннее или двустороннее снижение остроты зрения и изменения полей зрения вследствие ретробульбарного неврита, изменения на глазном дне различной выраженности);
- нейропсихологические симптомы (снижение интеллекта, разнообразные нарушения поведения и когнитивных функций).

К атипичным проявлениям РС относятся афазия (РС никогда не дебютирует афазией), гемианопсия, экстрапирамидные двигательные расстройства, выраженная мышечная атрофия, а также фасцикуляции. Отдельные клинические проявления РС с различной частотой встречаются в дебюте и в развернутой фазе заболевания.

По данным S. Beer и J. Kesselring (1998), первыми симптомами РС являются следующие: нарушения чувствительности – 40% случаев, зрительные и глазодвигательные расстройства – 35%, нарушения походки – 32%, парезы – 24%, головокружение – 8%, сфинктерные нарушения – 6%, нарушение координации в руках – 4%, утомляемость – 2%, эпилептические припадки – 1%, психотические нарушения – 1%.

По данным Poser С. (1984), в развернутой стадии заболевания представленность симптоматики иная: пирамидная недостаточность – 99% случаев, зрительные и глазодвигательные нарушения – 85%, чувствительные расстройства – 83%, расстройства

мочеиспускания – 82%; нарушения равновесия – 80%, стволовые и мозжечковые симптомы – 75%, нарушение вибрационной чувствительности – 71%, нистагм – 70%, парестезии – 66%, дизартрия – 55%, атаксия – 55%, когнитивные расстройства – 45%.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика РС, особенно в дебюте болезни, представляет некоторые трудности. Частота диагностических ошибок даже в специализированных центрах составляет около 10-15%, в связи с чем при установлении диагноза РС необходимо использовать критерии McDonald W.I. и соавт.²⁺.

Диагностические критерии РС у детей и подростков соответствуют таковым у взрослых; при этом используются рекомендации (диагностические критерии), разработанные международной экспертной группой McDonald W.I. и соавт. (2001) с пересмотром и модификацией Polman С.Н. и соавт. (2005, 2010). В соответствии с обновленными диагностическими критериями McDonald W.I. и соавт., рассматриваются следующие клинические ситуации, ассоциированные с РС:

1) 2 или более обострений, клинические проявления двух и более очагов в этом случае не требуется никаких дополнительных данных (если проводится МРТ, данные не должны исключать РС);

2) 2 и более обострений, объективные данные о наличии 1 очага в совокупности с одним или более T2-очагом при МРТ в двух из 4 областей, типично поражающихся при рассеянном склерозе: перивентрикулярно – вблизи желудочков головного мозга, юкстакортикально – вблизи коры головного мозга, инфратенториально – в мозговых структурах, расположенных под наметом мозжечка, в спинном мозге, что будет свидетельствовать о диссеминации в месте, или ожидание второго обострения, вовлекающего другую область ЦНС;

3) 1 обострение и объективные признаки 2 и более очагов с дополнительными данными в виде диссеминации во времени, доказанной с помощью критериев: одновременное наличие на МРТ бессимптомных очагов усиления контрастом гадолинием и неконтрастируемых очагов в любое время или появление новых T2 и/или контрастируемых гадолинием очагов на повторных МРТ, независимо от периода заболевания, в который была сделана первая МРТ или ожидание повторного обострения;

4) 1 обострение, клинические данные о наличии 1 очага (моносимптомное проявление, клинически изолированный синдром) с подтверждением «Диссеминации в месте» и «Диссеминации во времени»;

5) постепенное прогрессирование неврологических симптомов, подозрительных на рассеянный склероз (первично-прогрессирующий тип) – в сочетании с прогрессированием болезни в течение 1 года (ретроспективно или проспективно) и наличием 2 из 3 следующих критериев:

А. «Диссеминации в пространстве» в головном мозге, то есть обнаружение одного или более T2-очагов при МРТ головного мозга в типичных для РС регионах (перивентрикулярно, юкстакортикально или инфратенториально),

В.«Диссеминации в пространстве» в спинном мозге, то есть обнаружение двух или более T2-очагов при МРТ спинного мозга.

С. положительные данные анализа ЦСЖ (обнаружение олигоклональных полос иммуноглобулинов G при изоэлектрическом фокусировании и/или повышенный индекс IgG)²⁺.

В эти уточненные критерии предложено внести синдромы, позволяющие установить диагноз как можно раньше, поскольку в настоящее время значительно улучшились возможности лечения, особенно на ранних стадиях: 1) клинически изолированный синдром и 2) радиологически изолированный синдром. В соответствии с этими критериями, диагноз РС может быть установлен лишь на основании данных МРТ, что получило название «радиологически изолированный синдром». Например, если на МРТ выявляются одновременно накапливающие и ненакапливающие контраст очаги в областях мозга, типично поражающихся при РС, диагноз может быть установлен даже при отсутствии симптомов болезни.

Современная диагностика РС основана на комбинированной оценке клинических и параклинических признаков болезни. Среди параклинических методов диагностики РС наибольшее значение имеют нейровизуализация (МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением) и выявление иммунных сдвигов в ЦСЖ – определение олигоклональных антител к белкам миелина²⁺. Тщательный анализ клинико-инструментальных характеристик заболевания, нередко в динамике, использование параклинических показателей, специфичных для других форм патологии помогают минимизировать риск ошибочного диагноза.

Дифференциальная диагностика. Существует целый ряд патологических состояний, характеризующихся многоочаговым поражением ЦНС и сходной с РС клинической картиной. К ним относятся оптикомиелит Девика, инфекционные болезни (болезнь Лайма), нейросаркоидоз, системные заболевания (системная красная волчанка и др.), сосудистые заболевания (инсульты, мигрень), болезни крови (наследственная тромбофилия) и др.

РС необходимо дифференцировать от других заболеваний, при которых поражается белое вещество головного и/или спинного мозга: новообразования (опухоли ЦНС), особенно лимфомы и глиомы полушарий, ствола и спинного мозга; аномалии и пороки развития (синдром Арнольда-Киари, платибазия и т.д.); сдавление спинного мозга при остеохондрозе, грыже межпозвоночного диска (или межпозвоночных дисков), эпидуральной опухоли и т.п.); дегенеративные заболевания (атаксия Фридрейха, болезни мотонейронов); болезнь Бехчета; миелопатия, вызванная человеческим Т-клеточным лимфотропным вирусом I-го типа, постинфекционный и поствакцинальный энцефаломиелит; ВИЧ-энцефалопатия; головокружение различного генеза; гиповитаминоз В₁₂ (манифестация в виде фуникулярного миелоза); адренолейкодистрофия (АЛД). Кроме того, РС обычно дифференцируют с некоторыми формами эпилепсии, синдромом Гийена-Барре, вторичным энурезом или синдромом нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, группой офтальмологических заболеваний, антифосфолипидным синдромом и т.д.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

Рассеянный склероз, ремитирующее течение, стадия обострения

Рассеянный склероз, ремитирующее течение, стадия клинической ремиссии

Рассеянный склероз, вторично-прогрессирующее течение

Рассеянный склероз, первично-прогрессирующее течение

ЛЕЧЕНИЕ

Цель современной терапии РС – облегчить симптомы болезни, уменьшить активность заболевания, тем самым замедлив прогрессирование патологического процесса и дольше сохранить качество жизни пациента. В настоящее время не существует методов излечения РС, но благодаря современным иммуномодулирующим препаратам, появилась возможность вмешиваться в естественный ход развития заболевания – ПИТРС (препараты, изменяющие течение рассеянного склероза).

Основные принципы лечения РС:

- Своевременная и комплексная терапия, включающая лечение обострений, симптоматическую и иммуномодулирующую терапию (ПИТРС).
- Лечение обострений РС проводится пульс-дозами кортикостероидов (метилпреднизолон) (код АТХ: Н02АВ04) из расчета 25-30 мг/кг/сут

(внутривенно, капельно, ежедневно)¹⁺. Продолжительность курса инфузионной терапии (3-7 инфузий) подбирается индивидуально, в зависимости от скорости регресса неврологической симптоматики на фоне терапии.

- Пульс-терапия проводится на фоне применения препаратов-корректоров, направленных на предупреждение возникновения побочных реакций (препараты калия, кальция, селективные H₂-блокаторы и др.)²⁺.
- Для лечения тяжелых обострений РС применяется плазмаферез (3-5 процедур)²⁺. Возможно комбинированное применение пульс-терапии кортикостероидами и плазмафереза, когда по завершении процедуры плазмафереза вводится 0,5-1 г метилпреднизолона.
- Начинать иммуномодулирующую терапию (ПИТРС) под контролем врача, имеющего опыт лечения данного заболевания.
- Во избежание развития побочных реакций необходимо титрование дозы препарата в начале лечения и ротация мест инъекций.
- При позитивном клиническом эффекте (относительно низкая частота обострений, отсутствие резкого роста инвалидизации) терапия должна проводиться настолько долго, пока переносится больным.
- ПИТРС противопоказаны в следующих ситуациях: прогрессирующее течение РС (нет обострений на протяжении не менее 1 года, прогрессирование инвалидности не менее чем на 1 балл за 6 месяцев); тяжелые сопутствующие заболевания, например деменция, алкоголизм, эпилептический синдром (для бета-интерферонов), злокачественные опухоли, другие хронические заболевания или осложнения РС; для женщин – беременность и кормление грудью (так как влияние препаратов на плод во время беременности и на новорожденного при кормлении грудью пока не изучено).
- Показания к прекращению терапии ПИТРС: отсутствие снижения частоты обострений по сравнению с периодом до начала курса или 3 и более обострения с проведением курсов кортикостероидов и нарастанием EDSS (инвалидности); постепенное нарастание тяжести РС не менее чем на 1 балл EDSS (при EDSS от 0 до 5 и на 0,5 баллов при EDSS от 5,5 до 6,5 баллов) на протяжении не менее 6 месяцев; развитие на фоне лечения непереносимых побочных эффектов; документально подтвержденное невыполнение предписаний невролога больным; имеется или планируется беременность; информированный и документированный в письменном виде отказ пациента; грубый когнитивный дефицит или

психотические расстройства; некрозы в месте инъекций требуют временной или постоянной отмены.

- На фоне терапии ПИТРС необходим динамический контроль за показателями общего анализа крови (подсчет форменных элементов крови), биохимическим анализом крови (печеночные пробы).
- Для купирования гриппоподобного синдрома возможно применение НПВС².
- В случае тяжелых побочных реакций или их сохранения в течение длительного времени допускается временное снижение дозы препарата или прерывание лечения.
- Необходимо назначение симптоматической терапии для коррекции когнитивных нарушений (ноотропы, метаболиты, нейротрофические препараты), судорожных приступов и пароксизмальных состояний (антиконвульсанты), нарушений тазовых функций, координаторных расстройств (ноотропы, бета-блокаторы), спастичности (миорелаксанты), аффективно-эмоциональных расстройств (анксиолитики, антидепрессанты)².
- Немедикаментозная терапия (физиотерапия, БОС, занятия ЛФК)².
- Диетотерапия: преобладание в рационе питания ПНЖК; ограничение потребления животных жиров; дотация важнейших витаминов (витамин D и др.) и минеральных веществ³.

Такие ПИТРС, как натализумаб (тизабри), финголимод (гилениа), даклизумаб (зенепакс), кладрибин (мовектро), налтрексон, линомид и лаквинимо, в лечении РС у детей не применяются.

ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ РС

Метилпреднизолон

Средство первого выбора при лечении обострений РС^B.

Доза препарата и продолжительность лечения устанавливается врачом индивидуально в зависимости от показаний и тяжести заболевания. Пульс-терапия при обострении РС – 1 г/сут (в/в), в течение 3-7 дней.

- Метипред, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и внутривенного введения. В 1 флаконе: активного вещества – метилпреднизолона натрия сукцината в перерасчете на метилпреднизолон 250 мг; вспомогательные вещества – натрия гидроксид. Растворитель – вода для инъекций.

ПРЕПАРАТЫ, ИЗМЕНЯЮЩИЕ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Интерферон бета–1а

Препараты первой линии выбора в лечении РРС^B.

Схема дозирования препаратов в растворе для инъекций (по 0,5 мл/22 мкг (6 млн. МЕ) и 0,5 мл/44 мкг (12 млн. МЕ)).

Препарат вводится подкожно 3 раза в неделю, в одно и то же время, желательно вечером, в определенные дни недели, с интервалом не менее 48 ч. В начале терапии препаратом рекомендуется в течение первых 2-х недель вводить 8,8 микрограмма (0,1 мл 44 мкг или 0,2 мл 22 мкг), в течение 3-й и 4-й недели 22 микрограмма (0,25 мл 44 мкг или 0,5 (22 мкг), начиная с 5-й недели и далее вводить все содержимое шприца (0,5 мл 44 мкг).

- Ребиф (код АТХ: L03AB07), раствор для инъекций в шприцах по 0,5 мл/22 мкг (6 млн. МЕ) и 0,5 мл/44 мкг (12 млн. МЕ).

- Генфаксон (код АТХ: L03AB07), раствор для инъекций в шприцах по 0,5 мл/22 мкг (6 млн. МЕ) и 0,5 мл/44 мкг (12 млн. МЕ).

Схема дозирования лиофилизата для приготовления раствора для инъекций (по 30 мкг (6 млн. МЕ) в 1 мл).

Рекомендуемая доза препарата составляет 30 мкг (6 млн. МЕ) один раз в неделю, в одно и то же время, в один и тот же день недели, внутримышечно. Препарат вводится сразу после приготовления раствора. В 1 мл растворенного препарата во флаконе содержится 30 мкг (6 млн. МЕ).

- Авонекс (Код АТХ: L03AB07) лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 30 мкг, растворитель в шприце (вода для инъекций) 1 мл.

- Синновекс (код АТХ: L03AB07), лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 30 мкг, растворитель в шприце (вода для инъекций) 1 мл.

Интерферон бета–1b

Препарат второй линии выбора при РРС^B, первой линии выбора – при ВПРСО^B.

Препарат вводится подкожно. Рекомендуемую дозу 0,25 мг (8 млн. МЕ), которая содержится в 1 мл приготовленного раствора; вводят через день.

- Бетаферон (код АТХ: L03AB08), лиофилизат для приготовления раствора. В 1 флаконе: интерферон бета-1b – 0,30 мг (соответствует 9,6 млн. МЕ), альбумин

человеческий, маннитол. В 1 мл приготовленного раствора содержится 0,25 мг (8 млн. МЕ) рекомбинантного интерферона бета-1b.

- Ронбетал (код АТХ: L03AB08), выпускается в двух формах: во флаконах по 1 мл (8 млн. МЕ), в стерильных шприцах по 0,5 мл (8 млн. МЕ).

- Экставиа (код АТХ: L03AB08), лиофилизат для приготовления суспензии. В 1 флаконе: интерферон бета -1b – 0,30 мг (соответствует 9,6 млн. МЕ), альбумин человеческий, маннитол. В 1 мл приготовленного раствора содержится 0,25 мг (8 млн. МЕ) интерферона бета-1b.

Глатирамера ацетат (Код АТХ: L03AX13)

Препарат для лечения РС^C.

Препарат вводится подкожно, ежедневно, 20 мг/сут однократно, предпочтительно в одно и то же время, длительно.

- Копаксон-Тева (код АТХ: L03AX13), лиофилизат для приготовления раствора для инъекций. В 1 флаконе: глатирамера ацетат 20 мг, вспомогательные вещества – маннит 40 мг.

Митоксантрон (Код АТХ: L01DB07)

Препарат для лечения РС, ППРС, ВППРС^C.

Внутривенно капельно, в течение 30 минут, из расчета 12 мг/м² 1 раз в 3 месяца, суммарная доза препарата не должна превышать 80-100 мг/м².

Непосредственно перед внутривенным введением необходимое количество препарата концентрата разбавляют не менее чем в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Разбавленный раствор должен использоваться немедленно после приготовления.

- Митоксантрон–лэнс, концентрат для приготовления раствора для инфузий 2 мг/мл (10 мг/5 мл, 20 мг/10 мл, 25 мг/12,5 мл или 30 мг/15 мл). В 1 мл концентрата: активного вещества – митоксантрон 2 мг (в виде митоксантрона гидрохлорида); вспомогательные вещества – уксусная кислота, натрия ацетат, натрия хлорид, вода для инъекций.

Иммуноглобулины человека нормальные для внутривенного введения

Применяют как средства 2-го ряда в превентивной терапии при ремиттирующем течении РС^C.

Препарат вводят из расчета 0,2-0,4 г/кг массы тела в течение 5 дней, а затем по 0,2-0,4 г/кг массы тела 1 раз в каждые 1-2 месяца^C.

- Иммуновенин (код АТХ: J06BA02), лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения в бутылках по 25 мл и 50 мл.

- Пентаглобин (код АТХ: J06BA02), раствор для инфузий во флаконах по 50 мл и 100 мл (50 мг/мл).

- Интраглобин (код АТХ: J06BA02), раствор для инфузий в ампулах по 10 мл и 20 мл (50 мг/мл) и во флаконах по 50 мл и 100 мл.

- Октагам (код АТХ: J06BA02) 10%, раствор для инфузий во флаконах по 20 мл 50 мл 100 мл и 200 мл (100 мг/мл).

- Интратект (код АТХ: J06BA02), раствор для инфузий во флаконах по 20 мл, 50 мл, 100 мл и 200 мл (50 мг/мл).

- Гамунекс (код АТХ: J06BA02), раствор для инфузий 10% во флаконах по 10 мл, 25 мл, 50 мл, 100 мл и 200 мл.

- Флебогамма (код АТХ: J06BA02), раствор для инфузий во флаконах по 10 мл, 50 мл, 100 мл и 200 мл (50 мг/мл).

Лечение пациентов с клиническими обострениями болезни должно осуществляться в условиях стационара, где в зависимости от тяжести эксацербации определяются терапевтические подходы (пульс-терапия метилпреднизолоном или ее сочетание с плазмаферезом). В стадии клинической ремиссии пациенты могут наблюдаться неврологом амбулаторно, при обязательном условии – проведении МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием 1 раз в 6 месяцев. Динамический контроль за больными с РС, с привлечением в случае необходимости специалистов различных профилей, должен осуществляться в течение всей жизни пациента.

ПРОФИЛАКТИКА

Не разработана.



ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

При РС исходы и прогноз заболевания зависят от своевременности диагностики и начала адекватной терапии болезни препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС).

Более чем у половины больных с РРС через 10 лет болезнь трансформируется в ВПРС, а через 25 лет почти у всех пациентов данной группы имеется ВПРС, эффективность терапии при котором невысока.

По прошествии 15 лет после начала заболевания, (без терапии ПИТРС) у 80% пациентов имеет место ограничение функций, у 70% – имеются трудности при самообслуживании, а 50% больных не могут передвигаться без посторонней помощи.

Для оценки прогноза РС рассчитывают временной интервал до наступления стойкой инвалидности, что соответствует 3 баллам по шкале EDSS. Помимо балльной оценки по рубрикам (и суммарно) шкалы EDSS, в учет принимаются следующие важнейшие показатели: возраст ребенка к моменту дебюта РС; клинические особенности дебюта РС; ежегодная частота обострений РС за период ремиттирующего течения (отношение количества обострений заболевания за период ремиттирующего течения к длительности этого периода, выраженного в годах); так называемый «индекс прогрессирования» РС (отношение показателей FSS к длительности заболевания, выраженной в годах), отражающий скорость нарастания неврологического дефицита; продолжительность ремиссий (особенно – первой и второй); время наступления вторичного прогрессирования; время формирования стойкого неврологического дефицита (оценка по EDSS=3 балла).

У  пациентов с началом РС в детском возрасте среднее время от дебюта болезни до наступления вторичного прогрессирования составляет около 28 лет, а средний возраст пациентов к моменту трансформации РС в стадию вторичного прогрессирования – 41 год. При дебюте РС в детском возрасте среднее время достижения по шкале EDSS уровня 4 баллов (ограниченная способность ходить, но возможность пройти более 500 м без помощи и отдыха), 6 баллов (способность ходить с односторонней поддержкой не более 100 м без отдыха), 7 баллов (способность пройти не более 10 м без отдыха, используя стену или предметы мебели в качестве опоры), составляет 20,0 лет, 28,9 года и 37,0 лет, соответственно, (а средний возраст при этом – 34,6 года, 42, 2 года и 50,5 года). Таким образом,  у пациентов с началом РС в детском возрасте формирование стойкой инвалидности занимает больше времени, но это происходит в более юном возрасте, чем у больных с РС, дебютировавшим в периоде совершеннолетия.

Основными факторами, определяющими качество жизни у подростков с РС, являются хроническая усталость, депрессия, а также ситуативная и личностная тревожность.

Благодаря появлению ПИТРС, стало возможным влиять на течение заболевания, предупреждая возникновение обострений, уменьшая их выраженность, что обеспечивает замедление нарастания инвалидизации, а также в значительной мере улучшает качество жизни пациентов.