



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Рассеянный склероз у детей

МКБ 10: **G35.0**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

**Утверждены
Союзом педиатров России**

Согласованы
Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации
— _____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова.....	3
Список сокращений	4
Термины и определения	5
1. Краткая информация.....	6
1.1 Определение	6
1.2 Эпидемиология.....	6
1.3 Этиология и патогенез	6
1.4 Кодирование по МКБ-10	9
1.5 Классификация	9
1.6 Примеры диагнозов.....	10
1.7 Клиническая картина	10
2. Диагностика.....	11
2.1 Жалобы и анамнез	12
2.2 Физикальное обследование	14
2.2 Лабораторная диагностика	14
2.3 Инструментальная диагностика.....	14
2.4 Дифференциальная диагностика	15
3. Лечение	16
3.1 Консервативное лечение.....	16
3.2 Хирургическое лечение	22
3.3 Иное лечение	22
4. Реабилитация.....	22
5. Профилактика и диспансерное наблюдение	22
5.2 Ведение пациентов.....	22
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания	23
6.1 Исходы и прогноз.....	23
Критерии качества оказания медицинской помощи.....	24
Список литературы	26
Приложение А1. Состав рабочей группы	32
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.	33
Приложение А3. Связанные документы.	37
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента.....	38
Схема 2. Лечение пациента с установленным диагнозом РС	39
Приложение В. Информация для пациентов.....	40
Приложение Г1. Диагностические критерии рассеянного склероза (McDonald et al., 2010) ..	41
Приложение Г2. Шкала функциональных систем	43
Приложение Г3. Расширенная шкала инвалидизации по Курцке — Expanded Disability Status Scale, EDSS, 1983	46
Приложение Г4. Дифференциальная диагностика рассеянного склероза и ОРЭМ	48
Приложение Д. Расшифровка примечаний.....	49

Ключевые слова

- Рассеянный склероз
- Ретробульбарный неврит
- Демиелинизация
- Пульс-терапия
- Глюкокортикостероиды
- Интерферон-бета
- Качество жизни
- Шкала инвалидизации

Список сокращений

- АД – артериальное давление
- АКТГ – адренокортикотропный гормон
- БОС – биологическая обратная связь
- ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин
- ВП – вызванные потенциалы
- ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- КИС – клинически изолированный синдром
- ЛФК – лечебная физкультура
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит
- ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
- ПМЛ – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
- ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз
- ППРСО – первично-прогрессирующий рассеянный склероз с обострениями
- РРС – ремиттирующий рассеянный склероз
- РС – рассеянный склероз
- ФС – функциональная система
- ЦНС – центральная нервная система
- ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
- EDSS – Expanded Disability Status Scale
- FDA – Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)
- GA – глатирамера ацетат
- IFN- β – интерферон-бета
- IgA – иммуноглобулин А
- IgG – иммуноглобулин G
- IPMSSG – International Pediatric MS Study Group (международная группа по изучению педиатрического РС)
- JCV – John Cunningham virus (JC-virus)
- MELAS – Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes
- NMSS – National Multiple Sclerosis Society

Термины и определения

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее инвалидизирующее заболевание нервной системы, характеризующееся диссеминированными очагами воспаления и демиелинизации с формированием вторичной диффузной дегенерации.

Обострение РС (экзацербация) – это появление новой неврологической симптоматики, выявляемой при клиническом обследовании (или усиление имевшихся ранее симптомов), продолжающееся более 24 часов.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее инвалидизирующее заболевание нервной системы, характеризующееся диссеминированными очагами воспаления и демиелинизации с формированием вторичной диффузной дегенерации.

1.2 Эпидемиология

В мире зарегистрировано 3 млн. случаев, в Европе – 350 тыс., в США – 450 тыс., в России – 150 тыс. [48]. При изучении эпидемиологии рассеянного склероза в Москве было установлено, что дебют заболевания до 16 лет отмечался у 5,66% пациентов [49].

Самым ранним возрастом дебюта достоверного, патоморфологически подтвержденного РС принято считать 10 мес. – клинический случай, описанный С.Shaw и Е.Alvord в 1987г. [38, 50]. В Европе на педиатрический рассеянный склероз приходится до 5% всех случаев болезни [42]. Во всех популяциях женщины болеют РС в 1,5-2 раза чаще, чем мужчины. При этом у детей в возрастной группе до 10 лет частота возникновения РС примерно одинакова как у девочек, так и у мальчиков, и лишь в подростковом возрасте она значительно возрастает в женской популяции. Данная закономерность послужила одной из причин, разделения педиатрического РС на две возрастные категории: "детский" РС с дебютом заболевания до 10 лет (до начала пубертатного периода) и "ювенильный" РС с дебютом заболевания от 10 до 15 лет. Отдаленный прогноз прогрессирования заболевания, более благоприятен в группе больных с "детским" РС, в то время как пациенты с "ювенильным" РС, независимо от пола, имеют более "злокачественное" течение РС с частыми обострениями и быстрым формированием стойкого неврологического дефицита [44].

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.

1.3 Этиология и патогенез

Несмотря на большое число исследований, посвященных изучению этиопатогенеза рассеянного склероза, причины его развития окончательно неясны. Наиболее обоснованной

считается мультифакторная теория, подразумевающая сочетание генетической предрасположенности и внешних факторов (включая инфекционные агенты).

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. Генетические факторы могут обуславливать своеобразие клинических форм РС; при этом возможно одновременное присутствие различных генов, влияющих на особенности патогенеза, течения и прогноз процесса демиелинизации. Единственный универсальный локус, слабо связанный с повышенным риском развития РС, был картирован на 6-й хромосоме в области Human Leukocytes Antigens (HLA) класса II главного комплекса гистосовместимости, т.е. подтвердилась хорошо известная ранее, слабая, но наиболее устойчивая ассоциация РС с определенным гаплотипом HLA, как правило, DR2 [15, 39]. Наиболее значимой эта ассоциация оказалась при обследовании случаев РС с ранним началом заболевания, то есть в возрасте до 16 лет [5].

Проявления генетической предрасположенности к РС нередко связаны с внешними факторами. Среди внешних факторов имеет значение частота перенесенных ребенком инфекций, психоэмоциональный стресс, наличие контактов с токсическими веществами (СО, мышьяк, свинец, цинк, марганец и др.), особенности питания (избыточное количество белка и жиров животного происхождения) и алиментарный дефицит по ряду витаминов (витамин D, В₁₂ и т.д.). Накапливается все больше доказательств роли недостаточности витамина D в развитии РС. Витамин D – мощный регуляторный фактор, способный подавлять иммунопатологические реакции организма (чрезмерную активность Т1-хелперов, повреждающих миелиновую оболочку нервов), он является прямым и косвенным регулятором дифференцировки и активации CD4+ Т-клеток. Высокий уровень содержания витамина D в крови снижает риск РС (у лиц европеоидной расы); повышение уровня 25-гидроксивитамина D на каждые 50 нмоль/л уменьшает риск заболевания примерно на 40%). Некоторые инфекционные факторы могут являться «триггерами» РС: вирусы (кори, ретровирусы, Эпштейна-Барр, другие герпесвирусы, парамиксовирусы и т.д.), микоплазмы, стафилококки, стрептококки, бледная спирохета, грибки и другие патогены [1, 32].

Теория «медленного вируса», согласно которой РС развивается и прогрессирует под воздействием неизвестного вируса (или вирусов) на сегодня утратила свою актуальность, поскольку изменения, происходящие в мозге при медленных инфекциях нервной системы, значительно отличается от таковых при РС.

Патогенез РС складывается из трёх основных патологических процессов: воспаление, демиелинизация и нейродегенерация.

Развитию воспалительной реакции в центральной нервной системе ЦНС при РС предшествует активация анергичных Т-клеток на периферии вне ЦНС с последующим проникновением аутореактивных Т-клеток через ГЭБ посредством увеличения экспрессии молекул адгезии [72]. Выход лейкоцитов из сосудистого русла осуществляется через ряд этапов: селектинопосредованная адгезия, диапедез, миграция к очагу воспаления [64].

В физиологических условиях ГЭБ имеет очень низкую проницаемость для иммунокомпетентных клеток и молекул. Обычно в ЦНС иммунная реактивность регулируется клетками микроглии и астроцитами. Другими веществами, повышающими открытость ЦНС, являются молекулы адгезии, хемокины, цитокины и матриксные металлопротеазы (ММП).

Проведенные в последние годы исследования по детализации различных звеньев патогенеза РС, в частности, показали важную роль матриксных металлопротеаз (ММП) в повышении проницаемости ГЭБ. ММП-7 и ММП-9 продуцируются астроцитами и макроглией под влиянием провоспалительных цитокинов и играют важную роль в повышении проницаемости ГЭБ, миграции аутореактивных Т-клеток в паренхиму центральной нервной системы, механизмах демиелинизации.

Проникшие в нервную систему активированные Т-клетки, вторично активированные макрофаги и клетки микроглии выделяют провоспалительные цитокины: интерферон-гамма, лимфотоксин, фактор некроза опухолей- α , что ведет к развитию ограниченной воспалительной реакции. На этом фоне начинает быстро меняться микроокружение головного мозга за счет резкого возрастания содержания медиаторов воспаления, изменяется проницаемость ГЭБ, в результате открывается доступ вторичного потока моноцитов и других клеток воспаления в ЦНС [63]. Помимо активации клеточного звена, в патогенез РС вовлекается и гуморальное звено иммунитета, повышается активность системы комплемента. В результате каскада иммунологических и биохимических нарушений развивается повреждение миелина и олигодендроцитов.

Raine C.S., Bonetti B., Cannella B. (1998) было показано, что ключевым фактором патогенеза повреждений при РС является гибель нейронов, которая реализуется как запрограммированная гибель клетки (ПГК) (апоптоз) и патологическая клеточная смерть (некроз). В результате происходит повреждение аксонов и нейронов, степень выраженности которого варьирует по интенсивности как в различных очагах поражения у одного пациента, так и при сравнении очагов у разных больных РС. В настоящее время установлено, что в

качестве индуцирующих апоптоз факторов выступают провоспалительные цитокины (фактор некроза опухолей- α , гамма-интерферон) [67].

Основные патоморфологические изменения (воспалительные бляшки) развиваются в белом веществе и характеризуются распадом миелиновых оболочек проводниковых систем в различных отделах головного и спинного мозга. Наиболее часто они локализуются в боковых и задних столбах спинного мозга, в области моста, мозжечке и зрительных нервах. Поражаются, главным образом, эволюционно молодые нервные структуры — пирамидные проводники, задние столбы спинного мозга, неперекрещенные волокна зрительного нерва. Проведенные в последние годы исследования доказали, что патологические изменения при РС также имеют место в сером веществе коры головного мозга, подкорковых образованиях и периферической нервной системе.

Проявлениями активного воспалительного процесса являются клинические обострения РС, а также появление новых очагов и накопление в них контрастного вещества при проведении МРТ головного мозга.

Одновременно с процессом демиелинизации идет и процесс ремиелинизации, что особенно заметно на краях активной бляшки. Ремиелинизация обуславливает наличие клинических ремиссий заболевания. Однако, несмотря на появление процесса ремиелинизации уже на ранних стадиях образования бляшки, восстановление миелиновой оболочки происходит недостаточно эффективно. Чем длительнее течение заболевания, тем менее выражен процесс ремиелинизации, что обуславливает прогрессирование неврологического дефицита [8].

Помимо развития воспалительных реакций, демиелинизирующего процесса и глиальных нарушений в последние годы большое внимание при РС уделяют и вовлечению в процесс аксонов. Именно аксональное повреждение считают ответственным за развитие необратимого неврологического дефицита и трансформацию ремиттирующего течения с лабильностью симптомов в виде чередования периодов ухудшения и последующего восстановления нарушенных функций во вторично-прогрессирующее с неуклонным нарастанием темпов инвалидизации пациентов [28].

1.4 Кодирование по МКБ-10

G 35.0 – Рассеянный склероз

1.5 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.

1.6 Примеры диагнозов

- *Рассеянный склероз, ремиттирующее течение, стадия обострения*
- *Рассеянный склероз, ремиттирующее течение, стадия клинической ремиссии*
- *Рассеянный склероз, вторично-прогрессирующее течение*
- *Рассеянный склероз, первично-прогрессирующее течение*

1.7 Клиническая картина

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 РРС 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.

2. 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.:

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 C.H. и соавт. [34] (Приложение Г1).

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется обращать внимание на наличие подострой, обычно односторонней неполной потерей зрения, сопровождающейся болезненностью при движениях глаз, афферентными нарушениями зрачковых реакций и развитием центральной или парацентральной скотомы. Снижение остроты зрения развивается обычно в течение 7-10 дней с последующим полным или частичным восстановлением зрения

Комментарии: *Наиболее часто у детей РС дебютирует оптическим невритом, обусловленным демиелинизацией зрительного нерва. Источником миелина аксонов ганглионарных клеток сетчатки, образующих зрительный нерв, являются олигодендроциты, а не шванновские клетки (в отличие от других черепных и периферических нервов), что делает миелиновую оболочку зрительных нервов идентичной миелину ЦНС. Как правило, воспаление локализуется на участке зрительного нерва от выхода его из костного канала до зрительного перекреста, поэтому чаще используют термин «ретробульбарный неврит» [70].*

- Рекомендуется оценить наличие чувствительных нарушений. Характерным симптомом чувствительных расстройств является симптом Лермитта — ощущение прохождения электрического тока по позвоночнику с иррадиацией в ноги или руки при наклоне головы.

Комментарии: *второй наиболее распространённой группой симптомов являются чувствительные нарушения. На ранних этапах заболевания они кратковременны и проявляются, как правило, парестезиями или снижением тактильной и болевой чувствительности, начинаясь в кончиках пальцев с последующим распространением, не всегда соответствуя топическим областям проводниковых нарушений. При дальнейшем прогрессировании заболевания развиваются нарушения глубокой чувствительности в виде асимметрии вибрационной чувствительности, значительным нарушением мышечно-суставного чувства (при длительности заболевания более 5 лет), а также нарушения температурной чувствительности и (реже) болевой синдром.*

- Рекомендуется оценить наличие двигательных расстройств, а именно наличие мышечной слабости, спастичности, а также мозжечковой и сенситивной атаксии.

Комментарии: *наиболее частыми двигательными расстройствами при РС являются мышечная слабость, спастичность, а также мозжечковая и сенситивная атаксия. Спастичность обусловлена демиелинизацией кортико-спинального тракта и сопровождается характерными пирамидными симптомами: повышением*

сухожильных и надкостничных рефлексов, появлением патологических знаков (симптом Бабинского появляется одним из первых). У части пациентов первым симптомом РС может быть острый поперечный миелит (трансверз-миелит) с развитием нижнего спастического парализа, нарушением чувствительности (соответственно уровню поражения) и тазовых нарушений. Симптомы вовлечения мозжечка и его связей могут проявляться в виде нарушения походки и равновесия (вплоть до невозможности самостоятельно ходить), статической и динамической атаксии, дисметрии, гиперметрии, асинергии, интенционного дрожания, неточного выполнения координаторных проб, скандированной речи, мегалографии, генерализованного дрожания по типу тяжелого гиперкинеза [59].

- Для течения РС у детей характерны симптомы вовлечения ствола головного мозга и черепных нервов: глазодвигательные и бульбарные нарушения, поражение лицевого и тройничного нервов.

Комментарии: нарушения движений глаз, приводящие к двоению, часто встречаются у детей с РС, как в дебюте заболевания, так и при дальнейшем его развитии. При этом лишь изредка они обусловлены демиелинизацией отводящего, глазодвигательного или блокового нервов. Значительно чаще причиной двоения становится поражение медиального продольного пучка в стволе мозга, что приводит к развитию межъядерной офтальмоплегии.

- Тазовые расстройства чаще всего представлены задержкой мочеиспускания, которая значительно снижает качество жизни молодых пациентов с РС.

Комментарии: пациенты страдают от императивных позывов в сочетании с трудностью опорожнения мочевого пузыря, что называется детрузорно-сфинктерной диссинергией. Более того, у значительной части больных даже при отсутствии жалоб обследование выявляет неполное опорожнение мочевого пузыря. Если остаточный объем мочи после опорожнения мочевого пузыря превышает 100 мл, велик риск вторичного присоединения инфекции.

- Необходимо оценить наличие нейропсихологических нарушений: частичное или тотальное снижение когнитивных функций, аффективные расстройства (депрессия, эйфория, тревожность, панические атаки) и церебрастенические проявления (синдром хронической усталости, утомляемость).

Комментарии: Помимо стойких очаговых неврологических симптомов у пациентов с РС встречаются также пароксизмальные расстройства, длительностью обычно не более 2 минут, повторяющиеся в течение дня до нескольких сотен раз. К ним относят симптом Лермитта, лицевые миокимии, кратковременные эпизоды

дизартрии, акинезии, атаксии, а также эпилептические приступы (обусловленные, вероятно, расположением бляшек вблизи коры головного мозга) [65].

- К атипичным проявлениям РС относятся афазия, 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 [53].

2.2 Физикальное обследование

- Для балльной оценки степени выраженности неврологических нарушений рекомендуется использовать шкалу функциональных систем (ФС) [27] (см. Приложение Г2).
- Определение степени инвалидизации больного рекомендуется проводить по Расширенной шкале инвалидизации по Курцке — Expanded Disability Status Scale, EDSS (1983г.) (Приложение Г3)

2.2 Лабораторная диагностика

(Сила рекомендаций – 2; достоверность доказательств – С)

- Изменения состава цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при РС не патогномичны. Рекомендуется определение олигоклональных антител к белкам миелина в ЦСЖ, а также повышение уровня иммуноглобулина G в ЦСЖ по сравнению с сывороткой крови.

Комментарии: *Наиболее доказательным критерием диагностики РС является наличие олигоклональных антител к белкам миелина в ЦСЖ, а также повышение уровня иммуноглобулина G в ЦСЖ по сравнению с сывороткой крови. Олигоклональные антитела обнаруживаются у 90-95% пациентов с достоверным РС, при этом, появившись однажды, они сохраняются в ЦСЖ пожизненно. Тем не менее, существует целый ряд заболеваний, при которых также возможно появление олигоклональных антител: системная красная волчанка, острый рассеянный энцефаломиелит, синдром Гийена-Барре, нейроборрелиоз и другие. И напротив, отсутствие олигоклональных антител к белкам миелина в ЦСЖ не исключает диагноз РС, хотя и снижает вероятность его установки [70].*

2.3 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга, до и после в/в контрастирования.

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – В)

Комментарии: *Основной параклинический метод диагностики РС - магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга. В режиме T2-взвешенных изображений выявляются характерные гиперинтенсивные очаги, размером обычно от 3 мм и более, овоидной формы, часто сливные, соответствующие зонам демиелинизации в головном мозге. Наиболее типичная локализация очагов — перивентрикулярно, в мозолистом теле с характерным распространением очагов из мозолистого тела в белое вещество («пальцы Доусона»), в стволе мозга, мозжечке, спинном мозге и зрительных нервах. Важным диагностическим признаком РС является «диссеминация процесса в пространстве» – выявление гиперинтенсивных очагов сразу в нескольких зонах ЦНС. С целью определения активности воспалительного процесса проводится МРТ с в/в контрастированием. Накопление контрастного вещества (гадолиний, магневист) очагами, происходящее вследствие нарушения гематоэнцефалического барьера, наблюдается как в «активных» очагах (с преобладанием воспалительных процессов), так и в «неактивных» демиелинизированных и ремиелинизированных участках мозга. При этом в активных очагах накопление контраста отмечается в виде кольца или полукольца, а неактивные очаги, как правило, накапливают контрастное вещество гомогенно [52].*

- Рекомендуется в качестве дополнительного метода диагностики исследование вызванных потенциалов (зрительных, слуховых и сомато-сенсорных).

(Сила рекомендаций – 2; достоверность доказательств – С)

Комментарии: *дополнительным методом диагностики РС может служить метод вызванных потенциалов. Удлинение латентности ответов зрительных, слуховых и сомато-сенсорных вызванных потенциалов служит наиболее ранним признаком начавшейся демиелинизации, а при ретробульбарном неврите чувствительность метода зрительных ВП составляет 100%. Однако необходимо помнить, что изменения показателей ВП не являются специфичными для РС и должны оцениваться в совокупности с клиническими и нейровизуализационными данными.*

2.4 Дифференциальная диагностика.

Наиболее часто РС дифференцируют с острым рассеянным энцефаломиелитом (ОРЭМ), при котором также возникают эпизоды очаговой неврологической симптоматики (как монофазные, так и повторные) и выявляются участки демиелинизации на МРТ. Однако

при ОРЭМ чувствительные или двигательные расстройства обязательно должны сопровождаться нарушениями психики или нарушением сознания. Часто развитию ОРЭМ предшествует вирусная инфекция, но это не является обязательным условием постановки диагноза. В клинической картине наиболее характерно: поведенческие расстройства, нарушения психики, угнетение сознания вплоть до комы. Очаговая неврологическая симптоматика может быть представлена двигательными нарушениями, атаксией, оптическим невритом, мононевропатиями с поражением черепных нервов, дизартрией или афазией, эпилептическими приступами. Основные ориентиры при проведении дифференциальной диагностики между РС и ОРЭМ у детей представлены в Приложении Г4.

РС необходимо дифференцировать от других заболеваний, при которых поражается белое вещество головного и/или спинного мозга: новообразования (опухоль ЦНС), особенно лимфомы и глиомы полушарий, ствола и спинного мозга; 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); аденолейкодистрофия (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.

3. 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 – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС).

3.1 Консервативное лечение

- С момента установления диагноза «Рассеянный склероз» всем пациентам показано назначение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), пожизненно (при хорошей переносимости) [3, 11, 13, 15, 17-20, 25, 26, 33, 41, 44-46, 59, 64, 65, 69].

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – В)

Комментарии: Рекомендации международной исследовательской группы педиатрического рассеянного склероза (*International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group – IPMSSG*) от 2012 г. предлагают начинать терапию первого ряда детям и подросткам, не лечившимся ранее и с подтвержденным диагнозом рецидивирующе-ремиттирующего РС, одной из форм интерферона- $\beta^{жс,7н}$ (IFN β) или глатирамера ацетата^{жс,7н} (GA)

В Российской Федерации зарегистрированы следующие препараты из группы ПИТРС:

- Интерферон бета-1 $\alpha^{жс,7н}$
 - Препарат 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).
 - Лиофилизат 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).
- Интерферон бета-1 $\beta^{жс,7н}$

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

Применение препаратов интерферона-бета ограничено у детей, согласно инструкции (в зависимости от производителя – применяется с 12 или с 16 лет). В связи с этим применение препаратов в более раннем возрасте возможно только по решению врачебной комиссии медицинской организации, с одобрения Локального этического комитета медицинской организации (при его наличии), при получении информированного согласия родителей/законных представителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.
- Глатирамера ацетат^{жс,7н}

Препарат вводится подкожно, ежедневно, 20 мг/сут однократно, предпочтительно в одно и то же время, длительно. Применение глатирамера ацетата ограничено у детей, согласно инструкции (с 16 лет). В связи с этим применение препаратов в более раннем возрасте возможно только по решению врачебной комиссии медицинской организации, с одобрения Локального этического комитета медицинской организации (при его наличии), при получении информированного согласия родителей/законных представителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

- Пациентам, находящимся на терапии ПИТРС рекомендуется контролировать клинический анализ крови для оценки побочных эффектов не реже 1 раза в 6 месяцев [3, 17, 25, 26, 41, 46, 65, 69].

(Сила рекомендаций – 2; достоверность доказательств – С)

Комментарии: *Наиболее частые побочные эффекты – лейкопения (обычно лимфопения), анемия, реже – тромбоцитопения. При наличии угрожающего снижения элементов крови необходимо рассмотреть вопрос об отмене препарата.*

- При развитии обострения РС рекомендовано назначение пульс-терапии глюкокортикостероидами [3, 11, 35, 44]

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

Комментарии: *Средство первого выбора при лечении обострений РС – метилпреднизолон^{жс,вк}. Доза препарата и продолжительность лечения устанавливается врачом индивидуально в зависимости от показаний и тяжести заболевания. Пульс-терапия метилпреднизолоном при обострении РС – в среднем 1 г/сут в/в (25-30 мг/кг/сут), в течение 3-7 дней, до купирования симптомов обострения. Терапия высокими дозами ГКС проводится только в стационарных условиях, в утренние часы, с учётом возраста и веса пациента, под контролем клинических и биохимических показателей периферической крови (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, глюкоза, печеночные ферменты) и мочи (удельный вес, лейкоциты, белок), артериального давления в связи с возможным развитием побочных эффектов применения ГКС. При многократном применении пульс-терапии ГКС у детей с частыми обострениями РС возможно развитие вторичного иммунодефицита, гипокалиемии, остеопороза, стероидной язвы желудка, синдрома Иценко-Кушинга, сахарного диабета, тромбозов, катаракты, а также стероидного психоза.*

- Пульс-терапию глюкокортикостероидами рекомендовано проводить на фоне применения препаратов-корректоров, направленных на предупреждение возникновения побочных реакций: препараты калия, кальция, селективные H₂-блокаторы, антацидные препараты [3, 35, 44].

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

- В случае тяжело купируемого обострения, при неэффективности пульс-терапии кортикостероидами рекомендуется дополнительное проведение плазмафереза (3-5 сеансов) [20, 54, 58, 61, 72].

(Сила рекомендаций – 2; достоверность доказательств – С)

Комментарии: Процедура плазмафереза завершается введением 0,5 – 1 г метилпреднизолона внутривенно, либо плазмаферез чередуется с введением глюкокортикоида по схеме «день - через день».

- Не рекомендовано проведение терапии глюкокортикостероидами per os [17, 20, 65].

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

Комментарии: Применение преднизолона per os для купирования обострений даёт неплохой клинический эффект, но в долгосрочной перспективе (в течение последующих 2 лет) приводит к более выраженной активности заболевания

- Пациентам, получающим пульс-терапию глюкокортикостероидами не реже 1 раза в год рекомендовано проведение исследования костной плотности 1 раз в год для оценки риска развития остеопороза [51, 53, 56, 61].

(Сила рекомендаций – 2; достоверность доказательств – С)

Комментарии: При выявлении признаков остеопороза рекомендуется проведение терапии препаратами кальция, витамина Д, альфакальцидола.

- При отсутствии снижения частоты обострений по сравнению с периодом до начала терапии ПИТРС или при наличии 3 и более обострений с проведением курсов кортикостероидов и нарастанием EDSS рекомендовано сменить препарат на другой из группы ПИТРС [4, 6, 10, 11, 16, 18, 23, 41, 45, 64, 65, 69].

(Сила рекомендаций – 2; достоверность доказательств – С)

Комментарии: При неэффективности препаратов первой линии (препараты интерферона-бета и глатирамера ацетат) применяются препараты второй линии:

- Митоксантрон^ж

Препарат для лечения РРС, ППРС, ВПРС.

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.

Согласно инструкции, применение митоксантрона ограничено у детей (с 18 лет), в показаниях для применения отсутствует рассеянный склероз несмотря на то, что данный препарат включен в международные рекомендации по терапии этого заболевания. В связи с этим применение препарата у детей с рассеянным склерозом возможно по решению врачебной комиссии медицинской организации, с одобрения Локального этического комитета медицинской организации (при его наличии), при получении информированного согласия родителей/законных представителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

- Натализумаб^{жс, 7н}

Это препарат рекомбинантных моноклональных антител к молекулам адгезии, который применяется в виде ежемесячных внутривенных инфузий 300 мг раствора, содержащего 20 мг натализумаба. Препарат хорошо переносится, однако одним из редких, но крайне тяжёлых осложнений его применения является прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). Развитие данного состояния связывают с реактивацией латентного полиомавируса JC (JCV), вызывающей массивное поражение белого вещества. В опубликованных работах, описывающих использование натализумаба у детей и подростков с РС, отмечены уменьшение клинических и МРТ-обострений и благоприятный профиль переносимости и безопасности (Hippke P. et al., 2008; Borriello G et al., 2009).

Применение натализумаба ограничено у детей, согласно инструкции (с 18 лет). В связи с этим применение препарата в более раннем возрасте возможно только по решению врачебной комиссии медицинской организации, с одобрения Локального этического комитета медицинской организации (при

его наличии), при получении информированного согласия родителей/законных представителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

- *Финголимод^{жс,вк}*

Финголимод – пероральный синтетический модулятор сфингозин-1-фосфатных рецепторов лимфоцитов (Левин О.С. и др., 2011; Волошина Н.П. и др., 2012). При приеме финголимода необходимо с настороженностью относиться к возможным оппортунистическим инфекциям, макулярному отеку, реальный риск которых (или каких-либо других побочных действий) будет известен после многолетнего использования финголимода в клинической практике. FDA рекомендует проводить кардиоваскулярный мониторинг пациентов, что связано с повышенным риском возникновения брадиаритмии. Применение финголимода ограничено у детей, согласно инструкции (с 18 лет). В связи с этим применение препаратов в более раннем возрасте возможно только по решению врачебной комиссии медицинской организации, с одобрения Локального этического комитета медицинской организации (при его наличии), при получении информированного согласия родителей/законных представителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

- *Иммуноглобулины человека нормальные для внутривенного введения^{жс,вк}*

В ряде случаев для снижения частоты и выраженности обострений, замедления прогрессирования инвалидизации используется внутривенное введение иммуноглобулина G. При этом препарат может быть назначен: пациентам детского возраста; пациенткам, планирующим беременность, и в период лактации; при плохой переносимости ИФН-β и глатирамера ацетата. Внутривенные иммуноглобулины применяются в дозировке 0,15-0,2 г/кг в течение 5 дней, а затем 1 раз в месяц по 0,15-0,2 г/кг на протяжении длительного времени. Противопоказания: гиперчувствительность (в том числе к мальтозе и сахарозе в случае препаратов, которые содержат данные вспомогательные вещества), дефицит иммуноглобулина класса А (IgA) и наличие антител против IgA. Побочные эффекты и осложнения: головная боль, головокружение, мигренозные боли, тошнота, рвота, боли в животе, диарея, боли в спине, миалгия, артериальная гипо- или гипертензия, тахикардия, чувство сдавливания или боль в грудной клетке. Редко аллергические реакции, гипертермия, коллапс, асептический менингит, острый некроз почечных канальцев.

3.2 Хирургическое лечение

Не предусмотрено.

3.3 Иное лечение

Существуют различные методы нетрадиционного лечения РС (лечение пчёлами, пиявками, различными растительными или гомеопатическими препаратами), однако ни один из них не доказал свою эффективность при сравнительных исследованиях.

4. Реабилитация

В случае наличия стойких двигательных нарушений у пациентов с РС им может потребоваться проведение реабилитационных мероприятий, направленных на уменьшение спастичности в конечностях, улучшения координации (занятия на стабильной платформе) или мелкой моторики (при наличии тремора или слабости в руках). Кроме того, дети с РС особенно требуют регулярной психологической поддержки, в связи с трудным процессом принятия диагноза и возникающими в ходе прогрессирования заболевания эмоциональные расстройства.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1 Профилактика

К профилактическим мерам можно отнести не столько профилактику развития заболевания, сколько меры, направленные на профилактику развития обострений у пациентов с уже установленным диагнозом. К ним относятся ограничения инсоляции, перегревания, переохлаждения, а также минимизация стрессовых ситуаций, что особенно важно для подростков.

5.2 Ведение пациентов

В стадии клинической ремиссии пациенты могут наблюдаться неврологом амбулаторно с обязательным осмотром 1 раз в 6 месяцев (при развитии обострения или появлении новых симптомов – чаще). Наблюдение в рамках дневного стационара показано при наличии какой-либо сопутствующей патологии или необходимости симптоматического лечения (срок госпитализации определяется неврологом и составляет от 7 до 21 дня). Необходимо проведение регулярного обследования с выполнением МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием 1 раз в 6 месяцев, контролем гематологических показателей (клинический анализ крови 1 раз в 3 месяца), своевременное купирование появляющихся симптомов (спастичности, дисфории, нарушений когнитивных функций).

Динамический контроль за больными с РС, с привлечением в случае необходимости специалистов различных профилей, пациента должен осуществляться в течение всей жизни пациента. Зачастую пациентам с РС необходима психологическая коррекция и поддержка, иногда – психотерапия.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

6.1 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, дебютировавшем 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.

Критерии качества оказания медицинской помощи

Таблица 1 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи детям с РС в стадии ремиссии.

Вид медицинской помощи	специализированная медицинская помощь
Возрастная группа	дети
Условия оказания медицинской помощи	стационарно, в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	плановая
Фаза заболевания, другие характеристики (при наличии)	ремиссия

Таблица 2 - Критерии качества оказания медицинской помощи детям с РС в стадии ремиссии.

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнена магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга с в/в контрастированием не реже 1 раза в год	В	1
2.	Проведена терапия препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза	В	1
3.	Выполнен контроль клинического анализа крови для оценки побочных эффектов от применения препаратами, изменяющими	С	1

	течение рассеянного склероза не реже 1 раза в 6 месяцев		
4.	Выполнена смена терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (при отсутствии снижения частоты обострений или при появлении множественных новых Т2-гиперинтенсивных очагов по данным магнитно-резонансной томографии)	С	2

Таблица 3 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи детям с РС в стадии обострения.

Вид медицинской помощи	специализированная медицинская помощь
Возрастная группа	дети
Условия оказания медицинской помощи	стационарно, в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	неотложная
Фаза заболевания, другие характеристики (при наличии)	обострение

Таблица 4 - Критерии качества оказания медицинской помощи детям с РС в стадии обострения.

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнена магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием	В	1
2.	Выполнена пульс-терапия препаратами группы системные глюкокортикостероиды	В	1
3.	Выполнен плазмаферез (при отсутствии эффективности пульс-терапии)	С	2

Список литературы

1. Alotaibi S., Kennedy J., Tellier R., Stephens D., Banwell B. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis // JAMA. — 2004. — 291. — P. 1875-1879.
2. Banwell B., Krupp L., Kennedy J., Tellier R. et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study // Lancet Neurol. — 2007. — 6. — P. 773-781.
3. Banwell B., Reder A.T., Krupp L., Tenembaum S., Eraksoy M., Alexey B. et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis // Neurology. — 2006. — 66. — P. 472-476.
4. Biogen Idec. Tysabri (natalizumab) injection: full prescribing information. Revised: 08/2012 // http://www.tysabri.com/en_US/tysb/site/pdfs/TYSABRI-pi.pdf
5. Boiko A.N., Gusev E.I., Sudomoina M.A. et al. Association and linkage of juvenile MS with HLA-DR2 (15) in Russians. // J. Neurology – 2002; – 58: P. 658-660.
6. Borriello G., Prosperini L., Luchetti A. et al. Natalizumab treatment in pediatric multiple sclerosis: a case report // Eur. J. Paediatr. Neurol. — 2009. — 13. — P. 67-71.
7. Callen D.J., Shroff M.M., Branson H.M., Lotze T., Li D.K., Stephens D. et al. MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis // Neurology. — 2009. — 72. — P. 961-967.
8. Caprariello A.V., Mangla S., Miller R.H., Selkirk S.M. Apoptosis of oligodendrocytes in the central nervous system results in rapid focal demyelination // Ann. Neurol. – 2012; 72 (3):395-405.
9. Chabas D., Ness J., Belman A. et al. Younger children with pediatric MS have a distinct CSF inflammatory profile at disease onset // Neurology. — 2009. In press.
10. Chen Y., Bord E., Tompkins T., Miller J., Tan C.S., Kinkel R.P. et al. Asymptomatic reactivation of JC virus in patients treated with natalizumab // N. Engl. J. Med. — 2009. — 361. — P. 1067-1074.
11. Chitnis T., Tenembaum S., Banwell B. et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis // Multiple Sclerosis Journal. — 2012. — 18 (1). — P. 116-127.
12. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: Recomendaciones modificadas para observaciyn cardiovascular y uso del medicamento Gilenya (fingolimod) para la esclerosis multiple // <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm304654.htm>
13. Duzova A., Bakkaloglu A. Central nervous system involvement in pediatric rheumatic diseases: current concepts in treatment // Curr. Pharm. Des. — 2008. — 14. — P. 1295-1301.

14. Cree B.A. Acute inflammatory myelopathies/ Handbook Clinical Neurol 2014, V.122, №3.- p.613-667
15. Ebers G. Prognostic factors for multiple sclerosis: the importance of natural history studies. //J. Neurol. – 2005;Suppl 252:15-20.
16. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Tysabri: EPAR — product information//http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf
17. Ghezzi A., Amato M.P., Annovazzi P., Capobianco M., Gallo P., La Mantia L. et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience // Neurol. Sci. — 2009. — 30. — P. 193-199.
18. Ghezzi A., Amato M.P., Capobianco M. et al. Treatment of early onset multiple sclerosis with intramuscular interferonbeta-1a: long-term results // Neurol. Sci. — 2007 Jun. — 28(3). — C. 127-132.
19. Ghezzi A., Amato M.P., Capobianco M., Gallo P., Marrosu G., Martinelli V. et al. Disease-modifying drugs in childhood juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study // Mult Scler (Houndmills). — 2005. — 11. — P. 420-424.
20. Ghezzi A., Banwell B., Boyko A. et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view // Mult. Scler. — 2010. — 16. — P. 1258-1267.
21. Gilenya (Fingolimod) Prescribing Information, May 2012. Highlights of prescribing information// http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022527s0081bl.pdf
22. Hammarin A.L., Bogdanovic G., Svedhem V., Pirskanen R., Morfeldt L., Grandien M. Analysis of PCR as a tool for detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid for diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy // J. Clin. Microbiol. — 1996. — 34. — P. 2929-2932.
23. Huppke P., Stark W., Zurcher C. et al. Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis // Arch. Neurol. — 2008. — 65. — P. 1655-1658.
24. Johnson T.A., Shames I., Keezer M. et al. Reconstitution of circulating lymphocyte counts in FTY720-treated MS patients // Clin. Immunol. — 2010. — 137. — P. 15-20.
25. Kornek B., Bernert G., Balassy C., Geldner J., Prayer D., Feucht M. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis // Neuropediatrics. — 2003. — 34. — P. 120-126.
26. Krupp L.B., Banwell B., Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders // Neurology. — 2007. — 68 (Suppl. 2). — P. 7-12.
27. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). // Neurology. — 1983. — 33 (11). — P:1444-52.

28. Lucchinetti C., Brueck W., Rodriguez M., Lassmann H. Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity in pathogenesis // *Brain Pathol.*— 1996.— V. 6.— P. 259-274.
29. Mikaeloff Y., Caridade G., Tardieu M. et al. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children // *Brain.* — 2007. — 130. — P. 2589-2595.
30. Mikaeloff Y., Moreau T., Debouverie M., Pelletier J., Lebrun C., Gout O. et al. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis // *J. Pediatr.* — 2001. — 139. — P. 443-446.
31. Mowry E.M., Krupp L.B., Milazzo M., Chabas D., Strober J.B. et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis // *Ann. Neurol.* — 2010. — 67. — P. 618-624.
32. Pohl D., Krone B., Rostasy K., Kahler E., Brunner E., Lehnert M. et al. High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis // *Neurology.* — 2006. — 67. — P. 2063-2065.
33. Pohl D., Rostasy K., Gartner J., Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a // *Neurology.* — 2005. — 64. — P. 888-890.
34. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria // *Ann. Neurol.* — 2011 Feb. — 69 (2). — P. 292-302.
35. Ramanan A.V., Campbell-Webster N., Ota S. et al. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids // *Arthritis Rheum.* — 2005. — 52. — P. 3570-3578.
36. Ranchin B., Fargue S. New treatment strategies for proliferative lupus nephritis: keep children in mind! // *Lupus.* — 2007. — 16. — P. 684-691.
37. Rostasy K., Reindl M. Role of autoantibodies in acquired inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system in children/ *Neuropediatrics* 2013 V.44 №6.- p.297-901
38. Shaw C.M., Alvord E.C. Multiple sclerosis beginning in infancy. *J Child Neurol* 1987; 2: 252-256.
39. Szczuczinski A., Losy J. Chemokines and chemokines receptors I multiple sclerosis: Potential targets for new therapies. // *Acta Neurol Scand* 2007; v 115 P. 137-146.
40. Suppiej A., Cainelli E., Casara Y., Cappellari A., Nasadini M., Sartori S. Long-term neurocognitive outcome and quality of life in pediatric acute disseminated encephalomyelitis/*Pediatr Neurol* 2014. V.5 №4. —p.363-367
41. Tenenbaum S.N., Segura M.J. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis // *Neurology.* — 2006. — 67. — P. 511-513.

42. Tenenbaum S.N. Treatment of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in children and adults // *Clinical neurol. Neurosurg* 2013, 115 suppl1: p.21-29
43. Till C., Ghassemi R., Aubert-Broche B. et al. MRI correlates of cognitive impairment in childhood-onset multiple sclerosis // *Neuropsychology*. — 2011 May. — 25 (3). — P. 319-332.
44. Venkateswaran S., Banwell B. Pediatric multiple sclerosis // *Neurologist*. – 2010. – 16 (2). – P. 92-105.
45. Waubant E., Hietpas J., Stewart T., Dyme Z., Herbert J., Lacy J. et al. Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated // *Neuropediatrics*. — 2001. — 32. — P. 211-213.
46. Yeh E., Rodriguez M. Disease modifying therapy and response to treatment in pediatric MS // *Demyelinating Disorders of the Central Nervous System in Childhood* / Ed. by Chabas D., Waubant E. — Cambridge University Press, Cambridge UK, 2010. In press.
47. Yeh E.A., Weinstock-Guttman B., Ramanathan M. et al. Magnetic resonance imaging characteristics of children and adults with paediatric-onset multiple sclerosis // *Brain*. — 2009. — 132. — P. 3392-3400.
48. А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова «Атлас редких болезней» / ФГБУ «Науч. центр здоровья детей» РАМН. – М. ПедиатрЪ, 2013. - 304 с.
49. Бойко А.Н, Кукель Т.М., Лысенко М.А., Вдовиченко Т.В., Гусев Е.Н. Клиническая эпидемиология рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии. 2014г, Т.114, в.2, с.10-15
50. Быкова О.В., Маслова О.И., Гусева М.Р., Бойко С.Ю., Тотолян Н.А., Матвеева Т.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз у детей и подростков: история изучения проблемы и современный опыт иммуномодулирующего лечения – Ж. Неврологии и психиатрии 2004; 104:4: 4-10
51. Волошина Н.П., Егоркина Проект протокола лечения педиатрического рассеянного склероза *Международный неврологический журнал* 8 (54) 2012.
52. Высоцкая Л.М. Особенности иммунологических и нейрофизиологических показателей у детей с рассеянным склерозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. 2007.
53. Гольцова Н.В. Особенности клинической картины и эндокринного статуса у подростков с рассеянным склерозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. 2009.
54. Гузева В.И. Руководство по детской неврологии – 3 изд. – М.: Мед. информ. агентство, 2009. – 640 с.
55. Гузева В.И., Чухловина М.Л. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. – М.: Миклош, 2004. - 540 с.

56. Гузева В.И., Чухловина М.Л. Рассеянный склероз. Диагностика и лечение (возрастные аспекты).- СПб.: Фолиант, 2003. – 174с.
57. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д. Рассеянный склероз. Справочник. – М.: Реал Тайм, 2009. – 296 с.
58. Ж. Айкарди Заболевания нервной системы у детей. Пер. с англ. под ред. А.А. Скоромца Издательство: Бином и Издательство Панфилова - 2013 - 568с.
59. Кузенкова Л.М., Пак Л.А., Студеникин В.М., Шатилова Н.Н., Бурсагова Б.И., Смирнов И.Е. Опыт применения препарата интерферона бета-1альфа в лечении рассеянного склероза у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – N 5. – С.24-29.
60. Левин О.С. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии: справочник / О.С. Левин – 6е изд. – М.: МЕДпресс-информ. – 2012. – 352 с.
61. Левин О. С., Штульман Д. Р. Неврология. Справочник практического врача 7-е изд., доп. и перераб. - М.: Медпресс-информ, 2011. – 1024 с.
62. Малашиха Ю.А. Иммунный барьер мозга. – М.: Медицина, 1986. – 147 с.
63. Опольский М.Б. Патогенетические механизмы нарушения гемато-энцефалического барьера при рассеянном склерозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. 2005.
64. Пак Л.А., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Кузенкова Л.М., Бурсагова Б.И., Шатилова Н.Н. Изменения продукции матриксных металлопротеиназ и цитокинов при лечении рассеянного склероза у детей препаратами интерферона-бета. // Российский педиатрический журнал. – 2014. – N 1. – С.14-18.
65. Платонова А.Н. Качество жизни подростков с рассеянным склерозом на фоне терапии интерферонами бета: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2010.
66. Соколова Л.И., Кобысь Т.А., Домрес Н.В. Современные критерии Мак-Дональда в диагностике рассеянного склероза Международный неврологический журнал 7 (53) 2012.
67. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Шатилова Н.Н., Кузенкова Л.М. Диагностическое и патогенетическое значение маркеров апоптоза при рассеянном склерозе у детей. // Педиатрия. – 2013. – N 6. – С.47-53.
68. Чухловина М.Л., Улицкий Л.А. Неврология: Справочник. – СПб.: Питер, 2009. – 304с.
69. Шатилова Н.Н. Динамика активности матриксных металлопротеиназ и маркеров апоптоза при рассеянном склерозе у детей. [Текст]: дис...канд.мед.наук: 14.01.08: защищена 08.06.2013: утв. 28.09.2013 / Шатилова Надежда Николаевна. – Москва, 2013. – 125 с.
70. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей / Т.Е.Шмидт, Н.Н.Яхно. –2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2010. – 272 с.

71. Шток В.Н., Левин О.С. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы. – М.: Медицинское информационное агенство, 2010. – 520 с.

72. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы. 2-е изд. Т. 1. – М.: Медицина, 2003. – С. 443-459.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Баранов А.А., акад. РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России.

Намазова-Баранова Л.С., акад. РАН, профессор, д.м.н., заместитель Председателя Исполкома Союза педиатров России.

Кузенкова Л.М., профессор, д.м.н., член Союза педиатров России

Столярова Н.Л., к.м.н.

Бурсагова Б.И., к.м.н.

Студеникин В.М., профессор, д.м.н. член Союза педиатров России

Куренков А.Л., д.м.н., член Союза педиатров России

Гольцова Н.В., к.м.н., член Союза педиатров России

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-педиатры
2. Детские неврологи
3. Врачи общей практики (семейные врачи);
4. Студенты медицинских ВУЗов;
5. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре по специальностям «Педиатрия» и «Неврология».

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.

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.

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 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 (1-2) на основании соответствующих уровней доказательств (А-С) и индикаторы доброкачественной практики (табл. 1) – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица П1 - Схема для оценки уровня рекомендаций

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
---	--	--	---

<p>1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества</p>	<p>Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.</p>	<p>Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений</p>
<p>1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</p>	<p>Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.</p>	<p>Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев</p>
<p>1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</p>	<p>Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.</p>	<p>Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества</p>
<p>2А Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества</p>	<p>Польза сопоставима с возможными рисками и затратами</p>	<p>Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.</p>	<p>Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений.</p>
<p>2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</p>	<p>Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность.</p>	<p>Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.</p>	<p>Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором.</p>

2C Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями.	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени.
---	--	---	---

*В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное - соответствует уровню доказательности

Приложение А3. Связанные документы.

Порядки оказания медицинской помощи:

- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 декабря 2012 г. № 1047н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям по профилю "неврология"

Стандарты оказания медицинской помощи:

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1085н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при первом клиническом проявлении рассеянного склероза (клинически изолированном синдроме)"
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. N 1542н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при рассеянном склерозе в стадии ремиссии».

Приложение Б. Алгоритм ведения пациента

Схема 1. Диагностика РС

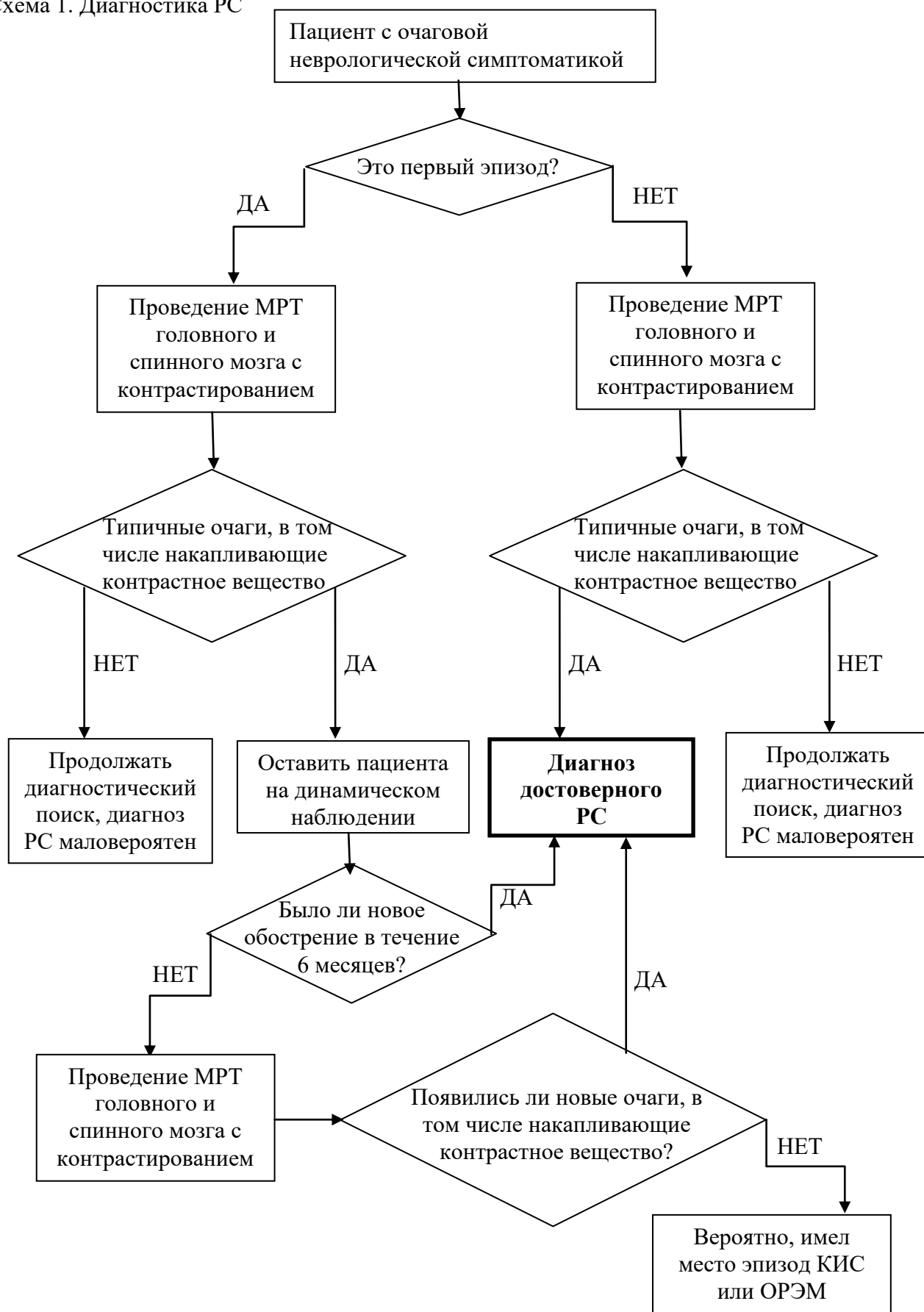
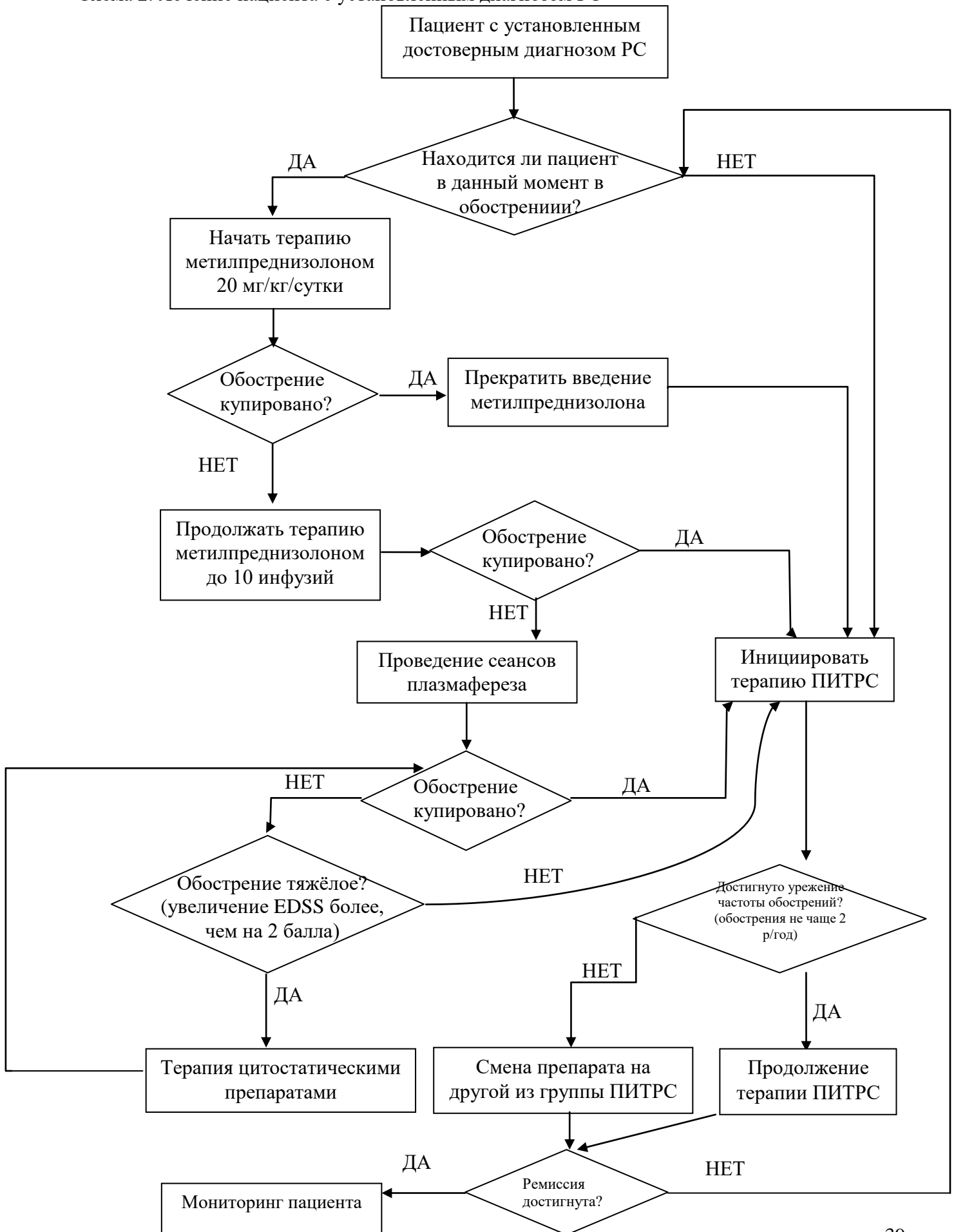


Схема 2. Лечение пациента с установленным диагнозом РС



Приложение В. Информация для пациентов.

Рассеянный склероз – это заболевание с наследственной предрасположенностью. Нет данных об однозначной связи заболевания с каким-либо геном или мутацией. Риск передачи заболевания детям существует (т.е. он выше, чем у людей без РС), однако наличие РС у родителей не обязательно означает, что ребёнок также будет болеть РС.

РС – это прогрессирующее заболевание, связанное с неправильной работой иммунной системы. Поэтому любые препараты, влияющие на иммунитет (иммуностимуляторы, иммуномодуляторы) могут ухудшить течение заболевания.

К сожалению, полностью излечить РС на данном этапе развития науки не представляется возможным. Лечение заболевания направлено на смягчение течения, урежение и облегчение обострений.

Важно лечить каждое обострение РС, несмотря на то, что некоторые проявления могут со временем пройти самостоятельно. Если Вы начинаете лечить обострение сразу же, риск необратимого поражения нервных клеток намного меньше.

При правильном лечении (регулярном приёме препаратов интерферона или копаксона или других препаратов для лечения РС, назначенных Вам врачом) и благоприятном течении заболевания продолжительность активного функционирования (без нарушения движений, координации, интеллекта) увеличивается на десятки лет. Пациенты с РС могут заводить семью, рожать детей, работать практически в любой сфере.

Однако существуют некоторые ограничения, которые снизят риск развития обострений:

- Ограничение инсоляции (не пребывать в жарком климате, на палящем солнце)
- Избегание перегревания (в том числе, баня, сауна, а также тяжёлые физ. нагрузки)
- Избегать переохлаждений и контактов с больными ОРВИ
- Минимизировать стрессовые ситуации

Эти ограничения могут потребовать даже смены любимой работы или привычного места проживания, однако не стоит забывать, что Ваше здоровье в Ваших руках.

**Приложение Г1. Диагностические критерии рассеянного склероза
(McDonald et al., 2010)**

Клинические проявления	Необходимые дополнительные исследования
> 2 обострений, объективные клинические данные о наличии > 2 очагов	Не требуются
> 2 обострений, объективные клинические данные о наличии 1 очага и анамнез о предыдущем обострении	Не требуются
> 2 обострений, объективные клинические данные о наличии 1 очага	МРТ: диссеминация в пространстве: <ul style="list-style-type: none"> • > 1 T2-гиперинтенсивного очага, как минимум в 2 из 4 характерных для РС зонах (юкстакортикально, перивентрикулярно, инфратенториально, в спинном мозге)¹ или <ul style="list-style-type: none"> • ожидание следующего обострения с другим топическим расположением очага
1 обострение, объективные клинические данные о наличии > 2 очагов	Диссеминация во времени: <ul style="list-style-type: none"> • появление на динамическом МРТ исследовании нового T2-гиперинтенсивного очага и/или очага накапливающего контраст, независимо от срока проведения базового МРТ-исследования или <ul style="list-style-type: none"> • одновременное наличие на МРТ бессимптомного очага(ов) накапливающего контраст и очага не накапливающего контраст или <ul style="list-style-type: none"> • ожидание следующего обострения
1 обострение, объективные клинические данные о наличии 1 очага (Клинически изолированный синдром – КИС)	Соблюдение принципа диссеминации во времени и в пространстве Диссеминация в пространстве: <ul style="list-style-type: none"> • > 1 T2-гиперинтенсивного очага, как минимум в 2 из 4 характерных для РС зонах (юкстакортикально, перивентрикулярно, инфратенториально, в спинном мозге)¹ или <ul style="list-style-type: none"> • ожидание следующего обострения с другим топическим расположением очага Диссеминация во времени: <ul style="list-style-type: none"> • появление на динамическом МРТ исследовании нового T2-гиперинтенсивного очага и/или очага накапливающего контраст, независимо от срока проведения базового МРТ-исследования или <ul style="list-style-type: none"> • одновременное наличие на МРТ бессимптомного очага(ов) накапливающего контраст и очага не

	<p>накапливающего контраст или</p> <ul style="list-style-type: none"> • ожидание следующего обострения
Отсутствие обострений при постепенном прогрессировании неврологической симптоматики	<ul style="list-style-type: none"> • прогрессирование заболевания в течение 1 года (ретроспективно или проспективно) <p>И наличие как минимум 2 из 3 критериев¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> • соблюдение принципа диссеминации в пространстве: 1 или более T2-гиперинтенсивных очагов, расположенных в типичных для РС областях: юкстакортикально, перивентрикулярно или инфратенториально; • соблюдение принципа диссеминации в пространстве: > 2 T2-гиперинтенсивных очагов в спинном мозге; • характерные изменения ЦСЖ (наличие олигоклональных групп IgG в ЦСЖ или повышенный индекс IgG)

¹ – не требуется обнаружение контраст-позитивных очагов; клинически значимые очаги (дающие симптоматику) в стволе головного мозга или спинном мозге не принимаются в расчёт.

Приложение Г2. Шкала функциональных систем

Для балльной оценки степени выраженности неврологических нарушений используется *шкала функциональных систем (ФС) (Kurtzke J.F. 1983)*

Пирамидные функции

0 - Норма

1 - Патологические знаки без нарушения функций

2 - Минимальные нарушения

3 - Легкий или умеренный парапарез или гемипарез (выявляемая мышечная слабость при сохранении основной функциональности, утомляемость) или тяжелый монопарез (практически полная потеря функции одной конечности)

4 - Выраженный парапарез или гемипарез (двигательные функции значительно нарушены) или умеренный тетрапарез (двигательные функции снижены, но могут кратковременно поддерживаться) или моноплегия

5 - Параплегия, гемиплегия или выраженный тетрапарез

6 - Тетраплегия

Мозжечковые функции

0 - Норма

1 - Патологические знаки без нарушения функций

2 - Легкая атаксия (тремор или лёгкая неуклюжесть, минимально нарушающие функционирование)

3 - Умеренная туловищная или конечностная атаксия (тремор или неловкость движений, нарушающие функционирование во всех сферах)

4 - Выраженная атаксия всех конечностей (большинство функций значительно затруднены)

5 - Неспособность выполнять координированные движения из-за атаксии

Стволовые функции

0. Норма

1 - Патологические знаки без нарушения функций

2 - Умеренный нистагм или другие легкие нарушения

3 - Выраженный нистагм, значительная слабость глазодвигательных мышц или умеренное нарушение функций других черепных нервов

4 - Выраженная дизартрия или другие выраженные нарушения

5 - Неспособность глотать и/или говорить

Сенсорные функции

0 - Норма

1 - Снижение только вибрационной или двумерно-пространственной чувствительности в 1 или 2 конечностях

2 - Легкое снижение тактильной или болевой, или мышечно-суставной чувствительности и/или умеренное снижение вибрационной чувствительности в 1 или 2 конечностях; или снижение только вибрационной или двумерно-пространственной чувствительности в 3 или 4 конечностях

3 - Умеренное снижение тактильной и болевой или мышечно-суставной чувствительности и/или почти полная потеря вибрационной чувствительности в 1 или 2 конечностях; или легкое снижение тактильной или болевой и/или умеренное снижение всех видов проприоцептивной чувствительности в 3 или 4 конечностях

4 - Значительное снижение тактильной или болевой, или проприоцептивной чувствительности, изолированно или одновременно, в 1 или 2 конечностях; или умеренное снижение тактильной или болевой и/или выраженное снижение проприоцептивной чувствительности более чем в 2 конечностях

5 - Потеря (почти полная) чувствительности в 1 или 2 конечностях; или умеренное снижение тактильной или болевой и/или потеря проприоцептивной чувствительности в большей части тела ниже головы

6 - Чувствительность почти полностью отсутствует во всем теле ниже головы

Функции мочевого пузыря и кишечника

0 - Норма

1 - Небольшая неуверенность при мочеиспускании, императивные позывы или задержка

2 - Умеренная неуверенность при мочеиспускании, императивные позывы, задержка мочеиспускания или стула, или изредка недержание (периодическая необходимость самостоятельной катетеризации, ручного сдавления мочевого пузыря или ручной эвакуации стула)

3 - Частое недержание мочи

4 - Необходимость почти постоянной катетеризации и мер по опустошению кишечника

5 - Потеря функции мочевого пузыря

6 - Потеря функции кишечника и мочевого пузыря

Зрительная функция

0 - Норма

1 - Скотома и снижение остроты зрения (с коррекцией) не ниже 20/30 (0,67)

2 - Скотома на худшем глазу и максимальная острота зрения (с коррекцией) от 20/30 до 20/59 (0,67-0,34)

3 - На худшем глазу большая скотома или умеренное сужение полей зрения, с максимальной остротой зрения (с коррекцией) от 20/60 до 20/99 (0,33-0,2)

4 - На худшем глазу выраженное сужение полей зрения, максимальная острота зрения (с коррекцией) от 20/100 до 20/200 (0,1-0,2); нарушения, перечисленные в п. 3, в сочетании с максимальной остротой зрения на лучшем глазу не более 20/60 (0,3)

5 - На худшем глазу максимальная острота зрения (с коррекцией) менее 20/200 (0,1); нарушения, перечисленные в п. 4, в сочетании с максимальной остротой зрения на лучшем глазу не более 20/60 (0,3)

6. Нарушения, перечисленные в п. 5, в сочетании с максимальной остротой зрения на лучшем глазу не более 20/60 (0,3)

Функции мышления

0 - Норма.

1 - Только колебания настроения/небольшая утомляемость (не влияет на балл EDSS)

2 - Небольшое снижение интеллекта

3 - Умеренное снижение интеллекта

4 - Выраженное снижение интеллекта

5 - Деменция

Приложение Г3. Расширенная шкала инвалидизации по Курцке — Expanded Disability Status Scale, EDSS, 1983

0.0 - Норма в неврологическом статусе (0 по всем функциональным системам).

1.0 - Признаков инвалидизации нет, минимальные признаки нарушений в одной ФС (1 уровень нарушений), исключая ФС «Функции мышления».

1.5 - Признаков инвалидизации нет, минимальные признаки нарушений (1 уровень) в более чем одной ФС, за исключением ФС «Функции мышления».

2.0 - Легкие признаки инвалидизации, нарушения 2 уровня в одной ФС, в остальных – 0 или 1.

2.5 - Легкие признаки инвалидизации, нарушения 2 уровня в двух ФС, в остальных – 0 или 1.

3.0 - Пациент ходячий с умеренными признаками инвалидизации, нарушения 3 уровня в одной ФС (остальные 0 или 1) либо нарушения 2 уровня в трёх или четырёх ФС, в остальных – 0 или 1.

3.5 - Пациент ходячий с умеренными признаками инвалидизации, нарушения 3 уровня в одной ФС и 2 уровня в одной или двух ФС; или нарушения 3 уровня в двух ФС; или нарушения 2 уровня в пяти ФС.

4.0 - Пациент ходячий, посторонней помощи не требует, самообслуживание сохранено. Проводит в повседневной активности около 12 часов в день несмотря на наличие тяжёлых нарушений (4 уровень) в одной ФС (остальные – 0 или 1) или сочетания менее выраженных нарушений, выходящих за рамки предыдущей ступени. Может пройти без посторонней помощи или остановки около 500 м.

4.5 - Пациент ходячий, посторонней помощи не требует. Активен большую часть дня, может работать в течение полного рабочего дня. Возможна необходимость в небольшой помощи. Относительно серьёзные признаки инвалидизации, как правило проявляющиеся нарушениями 4 уровня в одной из ФС (остальные 0 или 1) или сочетанием менее выраженных нарушений, не входящих в рамки предыдущей ступени. Может пройти без посторонней помощи или остановки около 300 м.

5.0 - Может пройти без посторонней помощи или остановки около 200 м. Повседневная активность нарушена (например, не может работать полный день без специальной помощи). Обычно 5 уровень нарушений в одной из ФС (остальные 0 или 1) или сочетание менее выраженных нарушений, не входящих в рамки предыдущей ступени (4,0 баллов).

5.5 - Может пройти без посторонней помощи или остановки около 100 м. Активность в течение всего дня невозможна. Обычно 5 уровень нарушений в одной из ФС (остальные 0 или 1) или сочетание менее выраженных нарушений, не входящих в рамки предыдущей ступени (4,0 баллов).

6.0 - Есть необходимость периодической или односторонней поддержки (трость, костыли), чтобы пройти около 100 м с отдыхом или без. Обычно сочетание нарушений 3 уровня и выше более, чем в двух ФС.

6.5 - Ходьба с постоянной двусторонней поддержкой (трость костыли) около 20 м без отдыха. Как правило, сочетание нарушений 3 уровня и выше более, чем в двух ФС.

7.0 - Не может пройти более 5 м, даже с посторонней помощью. Прикован к инвалидной коляске, в которой передвигается самостоятельно. Повседневная активность в инвалидной коляске 12 часов в день. Обычно эквивалентно сочетанию нарушений 4 уровня и выше в более, чем одной ФС. Очень редко нарушения 5 уровня только в пирамидной системе.

7.5 - Может пройти всего несколько шагов. Передвигается только в инвалидной коляске. Может нуждаться в помощи при передвижении. Не может находиться в инвалидной коляске в течение всего дня. Может потребоваться инвалидное кресло с мотором. Обычно соответствует сочетанию нарушений 4 уровня и выше более, чем в одной ФС.

8.0 - Прикован к кровати или креслу, может быть транспортирован в инвалидной коляске. Может находиться вне постели большую часть дня. Основные функции самообслуживания сохранены. Активно пользуется руками. Как правило, соответствует сочетанию нарушений 4 уровня в нескольких ФС.

8.5 - Прикован к постели большую часть дня. В некоторой степени может пользоваться руками. Самообслуживание частичное. Обычно эквивалентно сочетанию нарушений 4 уровня в нескольких ФС.

9.0 - Беспомощный, прикованный к постели больной. Может вступать в контакт и есть. Соответствует сочетанию нарушений 4 уровня в большинстве ФС.

9.5 - Полностью беспомощный, прикованный к постели больной. Неконтактен или не может есть/глотать. Нарушения 4 уровня практически во всех ФС.

10.0 - Смерть из-за рассеянного склероза.

**Приложение Г4. Дифференциальная диагностика рассеянного склероза и
ОРЭМ**

Типичные черты	ОРЭМ	РС
Демографические характеристики	Чаще до 10 лет, нет преобладания пола	Чаще после 10 лет, преобладание девочек
Предшествующее острое вирусное заболевание	Очень часто (70%)	Не обязательно
Энцефалопатия в дебюте	Обязательно	Редко
Эпилептические приступы	Могут быть	Редко
Течение	Один клинический эпизод, клиническая картина может волнообразно изменяться в течение 12 недель	Отдельные эпизоды с интервалами более 4 недель
МРТ-характеристики	Двусторонние обширные, иногда сливающиеся очаги, перивентрикулярные очаги относительно редки, асимптомные очаги в базальных ганглиях (до 40%); почти все очаги накапливают контраст	Очаги локализуются в сером веществе и базальных ганглиях, часто в мозолистом теле и перивентрикулярно; накопление контраста в отдельных очагах либо отсутствует
МРТ в динамике (более чем через 3 месяца)	Очаги исчезают или уменьшаются в размере	Обычно выявляются новые очаги
ЦСЖ	Цитоз может быть более 50 клеток, увеличение концентрации белка	Плеоцитоз крайне редок – число клеток менее 50, нормальная концентрация белка
Олигоклональные антитела	Нехарактерно	Часто, постоянно
Ответ на стероиды	Чаще благоприятный	Благоприятный

Приложение Д. Расшифровка примечаний.

... ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

... вк – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

... 7н – препараты из перечня 7 нозологий (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)