



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические

## Рассеянный склероз

МКБ 10: **G 35.0**

Год утверждения (частота пересмотра): **2018 (пересмотр каждые 3 года)**

ID: \_\_\_

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Всероссийское общество неврологов**

### Утверждены

Председатель президиума Всероссийского общества  
неврологов, академик РАН

Е.И.Гусев

Ученый секретарь Всероссийского общества  
неврологов, профессор

А.Б.Гехт

### Согласованы

Научным советом Министерства Здравоохранения  
Российской Федерации

\_\_\_\_\_ 201\_ г.

## Оглавление

Ключевые слова.....	5
Список сокращений.....	6
Термины и определения.....	8
1. Краткая информация.....	
1.1 Определение .....	12
1.2 Этиология и патогенез .....	12
1.3 Эпидемиология .....	12
1.4 Кодирование по МКБ 10.....	13
1.5 Классификация .....	13
1.5.1 Типы течения: .....	13
1.5.2 Стадии: .....	15
1.5.3 Тяжесть обострения:.....	16
2. Диагностика .....	16
2.1 Жалобы и анамнез .....	16
2.2 Физикальное обследование.....	18
2.3 Лабораторная диагностика.....	18
2.4 Инструментальная диагностика.....	19
2.5. Иная диагностика .....	21
3. Лечение .....	22
4. Реабилитация.....	43
5. Профилактика и диспансерное наблюдение .....	45
6. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома .....	46
7. Критерии оценки качества медицинской помощи .....	47
Список литературы .....	49
Приложение А1. Состав Рабочей группы .....	52
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	55
Приложение А3. Связанные документы.....	58
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента с рассеянным склерозом..	59

Приложение В. Информация для пациента .....	72
Приложение Г1. Шкала повреждения функциональных систем (ФС) по J.F.Kurtzke .....	87
Приложение Г2. Расширенная шкала тяжести состояния больных Expanded Disability Status Scale (EDSS) .....	93
Приложение Г3. Критерии диагностики РС, МакДональд, модификация 2017 года.	94
Приложение Г4. Критерии диагностики РС, МакДональд, модификация 2010 года.	96
Приложение Г5. Дифференциальная диагностика рассеянного склероза.	98
Приложение Г6. Дополнения MAGNIMS по применению МРТ при установлении диагноза РС по критериям МакДональда 2010 года	103
Приложение Г7. Принципы формулировки клинического диагноза.	104
Приложение Г8. Порядок ведения больных на амбулаторно-поликлиническом этапе после установления диагноза.	106
Приложение Г9. Форма заявления об отмене ПИТРС.	107
Приложение Г10. Информация для пациента и Информированное согласие на терапию ПИТРС.	108
Приложение Г11. Препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), разрешенные в РФ	111
Приложение Г12. Принципы отмены и замены ПИТРС.	112
Приложение Г13. Опросник для определения побочных эффектов терапии ПИТРС.	116
Приложение Г14. Оценка лабораторных показателей при терапии инъекционными ПИТРС первой линии	118
Приложение Г15. Симптоматическая терапия рассеянного склероза.	119
Приложение Г16. Критерии диагностики острого рассеянного энцефаломиелита.	122
Приложение Г17. Критерии оптиконевромиелита (ОНМ) и оптиконейромиелит-ассоциированных синдромов (ОНМАС, спектра заболеваний, связанных с антителами к аквапорину).	123
Приложение Г18. Порядок госпитализации в стационар больных с РС.	125
Приложение Г19. Порядок работы комиссии по назначению препаратов, изменяющих течение РС.	126

<b>Приложение Г20. Направление на комиссию по назначению ПИТРС.</b>	<b>127</b>
<b>Приложение Г21. План управления рисками ПМЛ при терапии натализумабом.</b>	<b>128</b>

## **Ключевые слова**

- Рассеянный склероз
- Демиелинизирующие заболевания
- Обострение
- Ремиссия
- Прогрессирование
- Критерии диагностики
- Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

## Список сокращений

- АФС – антифосфолипидный синдром  
БМСЭ – бюро медико-социальной экспертизы  
ВАРС - высокоактивный рассеянный склероз  
ВГН – верхняя граница нормы  
ВИ – взвешенное изображение  
ВК – врачебная комиссия  
ВП – вызванные потенциалы  
ВПСР – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз  
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза  
ДЛО – дополнительное лекарственное обеспечение  
ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты  
ЗВП - зрительные вызванные потенциалы  
ИТП – иммунная тромбоцитопения  
КВ – контрастное вещество  
МЗСР – министерство здравоохранения и социального развития  
МЭС – медико-экономические стандарты  
НДАЗ - нет данных за активность заболевания (NEDA - No Evidence of Disease Activity)-  
НР – нежелательная реакция  
ОНМ - оптиконевромиелит  
ОНМ-АС – оптиконевромиелит-ассоциированные синдромы  
ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит  
ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РРС – ремиттирующий рассеянный склероз  
РС – рассеянный склероз  
СКВ – системная красная волчанка  
СНЯ – серьезное нежелательное явление  
КИС – клинически изолированный синдром  
ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза  
РИС – радиологически изолированный синдром  
РКИ – рандомизированные клинические исследования  
СМП – скорая медицинская помощь  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
ТПО – тиреопероксидаза

ТТГ – тиреотропный гормон

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – церебро-спинальная жидкость

EDSS – Expanded disability status scale (расширенная шкала инвалидизации)

FS – Functional Systems (Функциональные системы, шкала функциональных систем Куртцке)

GPPs – Good Practice Points (Индикаторы доброкачественной практики)

IgG – иммуноглобулин класса G

IgM – иммуноглобулин класса M

MSIF – Multiple Sclerosis International Federation

NEDA – No Evidence of Disease Activity

## **Термины и определения** (см в [31] с дополнениями)

- **Агрессивный (быстро-прогрессирующий) рассеянный склероз** - это наличие двух или более обострений в течение одного года, ведущих к нарастанию уровня инвалидизации по шкале EDSS, и выявление 1 или более контрастируемого очага или значительное нарастание общего объема T2-очагов по данным МРТ головного и/или спинного мозга в сравнении с недавно проведенным МРТ.
- **Высокоактивный рассеянный склероз (ВАРС)** - это наличие 2 или более обострений в течение 1 года и выявление 1 или более контрастируемого очага или значительное нарастание общего объема T2-очагов по данным МРТ головного и/или спинного мозга в сравнении с недавно проведенным МРТ.
- **Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС)** – тип течения РС, следующий за ремиттирующим типом течения (РРС). При этом типе течения на протяжении не менее 6 месяцев должна неуклонно нарастать тяжесть состояния больного на один и более баллов по шкале инвалидизации Куртцке (EDSS). Выделяют два варианта этого течения заболевания – с обострениями и без них. При первом на фоне неуклонного прогрессирования сохраняются периоды обострений и относительной стабилизации, при втором – заболевание неуклонно прогрессирует. Во многих случаях в начале нарастание тяжести заболевания происходит на фоне обострений и периодов стабилизаций, а затем – без четких обострений, неуклонно.
- **Вызванные потенциалы (ВП)** – электрофизиологический метод регистрации биоэлектрической активности коры головного мозга, формирующейся в ответ на определенную стимуляцию – соматосенсорную, слуховую и зрительную. Многократное суммирование записей ЭЭГ через определенные интервалы времени после многократной стимуляции (эпоха анализа, измеряемая в мс) позволяет избавиться от неспецифических компонентов и регистрировать только кривую ответа, характеризующую прохождение нервного импульса по соответствующим структурам. Потенциалы регистрируются как кривые ВП, которые затем подвергаются статистическому анализу. При этом анализируется латентность пиков кривой, их амплитуда и величина межпиковых интервалов. Кривые ВП позволяют выявить субклиническое замедление проведения импульса, которое указывает на поражение данной проводящей системы, т.е. нарушение проведения импульса по определенным системам. В зависимости от канала поступления стимула (раздражения) выделяют соматосенсорные (ССВП), слуховые (СВП) и зрительные (ЗВП) ВП. Используется для выявления субклинических очагов поражения в



проводниковых системах, что позволяет на более ранних этапах доказать диссеминацию патологического процесса в месте.

- **Диссеминация в пространстве и времени** - классический критерий, выполнение которого необходимо для постановки диагноза РС. Для клинического обоснования диагноза РС необходимо выявить признаки волнообразного хронического течения процесса с вовлечением нескольких проводящих систем ЦНС. При отсутствии клинических признаков диссеминацию в пространстве и времени необходимо подтвердить с помощью дополнительных методов – как правило, МРТ головного и спинного мозга, реже – с помощью вызванных потенциалов (ВП), чаще зрительных (ЗВП).

- **Клинически изолированный синдром (КИС)** – первый и единственный клинический эпизод нарушения неврологических функций при невыполнении критериев диссеминации во времени на момент первичного обращения пациента. На МРТ не выявляется одновременно очагов, накапливающих, и не накапливающих контрастное вещество (т.е. нет выполнения МРТ-критериев диссеминации во времени), возможна диссеминация в пространстве.

- **Критерии диагностики рассеянного склероза** – важнейшие клинические признаки и/или данные дополнительного обследования пациента, на основании которых может быть установлен диагноз. В настоящее время общепринятыми считаются критерии МакДональда в редакции 2010 года, осуществляется переход к критериям МакДональда в редакции 2017 года

- **Магнитно-резонансная томография (МРТ)** - один из наиболее информативных инструментальных методов нейровизуализации как очагового, так и диффузного поражения мозга, в том числе при РС, позволяющий исследовать морфологические изменения и получать картину многоплоскостного изображения. В медицине термин МРТ принят для обозначения метода получения изображения органов и тканей человека с помощью компьютера на основе принципа ядерного магнитного резонанса протонов. Применение МРТ позволяет дать оценку субклинической активности заболевания, распространенности как очагового процесса, так и диффузного (атрофии мозга).

- **Обострение рассеянного склероза** - субъективные (сообщаемые пациентом) или объективные симптомы, характерные для острого воспалительного демиелинизирующего процесса в ЦНС (фокального или мультифокального), наблюдавшиеся в прошлом или имеющиеся в настоящее время, с острым или подострым началом, длительностью не менее 24 часов, при отсутствии лихорадки

или признаков инфекционного заболевания. Перечисленные симптомы должны быть подтверждены данными объективного исследования неврологического статуса, после того, как неврологическое состояние больного было стабильным или улучшалось на протяжении не менее месяца. В клинических испытаниях обострение определяется как появление симптома, ведущее к изменению тяжести заболевания (инвалидности). Два отдельных обострения должны быть разделены периодом в 30 дней от начала первого до начала второго. Средняя длительность обострения составляет 4-6 недель, варьируя от 1-2 дней до нескольких месяцев. Обострения наблюдаются при ремиттирующем (РРС). Вторично-прогрессирующее течение РС (ВПРС) может быть как с, так и без обострений.

- **Первично-прогрессирующий РС (ППРС)** - течение РС, характеризующееся прогрессирующим ухудшением с самого начала заболевания, без ремиссий, но возможно с периодами стабилизации состояния. Подтвержденным считается прогрессирование при ППРС на протяжении не менее года. Прогноз при ППРС хуже, чем при ремиттирующем РС, быстрее наступает инвалидность в связи с существенными проблемами в передвижении.

- **Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС)** – группа лекарственных средств, которые уменьшают частоту обострений рассеянного склероза и замедляют нарастание неврологического дефицита (прогрессирование), что подтверждается данными магнитно-резонансной томографии мозга (МРТ) в уменьшении темпов образования очагов и диффузных атрофических изменений.

- **Рассеянный склероз (РС)** – хроническое, демиелинизирующее заболевание с множественным очаговым и диффузным поражением центральной нервной системы, в основе которого лежат аутоиммунно-воспалительные и нейродегенеративные процессы.

- **Ремиссия рассеянного склероза** - отчетливое улучшение состояния больного РС в виде уменьшения выраженности или исчезновения симптома и/или симптомов, которое должно длиться не менее 24 часов и при длительности ремиссии более месяца она может быть определена как стойкая. Если в период от 24 часов до 1 месяца появляется новый симптом или группа симптомов или отчетливое ухудшение уже имевшихся симптомов, то это не расценивается как новое обострение, а является продолжением предыдущего и ремиссия определяется как нестойкая существенное улучшение неврологических симптомов, которые длились, как минимум, 24 часа, то есть после обострения.

- **Ремиттирующий рассеянный склероз (РРС)** – наиболее распространенный тип течения РС. Для данного течения РС характерно наличие обострений и ремиссий. После обострений могут отмечаться стойкие нарушения неврологических функций различной выраженности. Между обострениями не отмечается постепенное нарастание тяжести заболевания. (инвалидизации). В более 60% случаев у больных при увеличении длительности РС тип течения с РРС сменяется на вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС), при котором имеется постепенное прогрессирование неврологических нарушений с или без обострений.
- **Резистентность к терапии** - отсутствие снижения частоты или тяжести обострений, замедления прогрессирования неврологического дефицита и/или сохраняющаяся активность заболевания по данным МРТ на фоне проводимой терапии по сравнению с состоянием до лечения.
- **Субоптимальный ответ на терапию** – снижение частоты или тяжести обострений, замедление прогрессирования неврологического дефицита и/или подавление активности заболевания по данным МРТ на фоне проводимой терапии по сравнению с фазой до лечения, но не удовлетворяющее критериям NEDA.
- **NEDA (No Evidence of Disease Activity, «нет данных за активность заболевания» - НДАЗ)**- нет обострений, нет прогрессирования инвалидности (по шкале EDSS), нет активности по данным МРТ (нет новых или увеличенных очагов на T2-взвешенных изображениях или очагов, накапливающих контраст на T1-взвешенных изображениях).

## **Краткая информация**

### **1.1 Определение**

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое, демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунно-воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы, ведущее к инвалидизации больных и значительному снижению качества жизни.

### **1.2 Этиология и патогенез**

Имеется полигенная наследственная предрасположенность к РС. В настоящее время выделено более 200 генетических факторов, формирующих эту предрасположенность. Реализация предрасположенности происходит при участии внешних факторов, среди которых на первом месте вирусные инфекции (особенно ретровирусы и вирус Эпштейн-Барр), недостаток витамина Д, курение, изменения микробиома кишечника и другие факторы.

Продуцируемые Т и В клетками системно и локально в ткани провоспалительные цитокины вызывают активацию аутореактивных Т-лимфоцитов, приводят к аутоиммунному воспалительному поражению ткани ЦНС. Уже на ранних стадиях заболевания отмечаются нейродегенеративные изменения. Активация клонов сенсibilизированных клеток наряду с недостатком противовоспалительной, регуляторной систем, способствует хронизации процесса. Вторично активированные макрофаги и микроглия также секретируют провоспалительные цитокины [1].

### **1.3 Эпидемиология**

Во всем мире имеется нарастание числа случаев РС, что связано как с улучшением диагностики и повышением возможностей патогенетической и симптоматической терапии, так и с истинным увеличением заболеваемости по неясным пока причинам. По данным атласа «Атлас РС Международной Федерации больных рассеянным склероз» (MSIF – Multiple Sclerosis International Federation) с 2008 по 2013 гг глобальная распространенность РС возросла на 10% за 5 лет с 30 до 33 случаев на 100 000 населения. При отсутствии адекватного современного лечения в среднем через 10 лет до 50% больных имеют трудности в выполнении профессиональных обязанностей, через 15 лет более 50% имеют трудности в самостоятельном передвижении, а при длительности РС более 20 лет – проблемы в самообслуживании.

[2].

## **1.4 Кодирование по МКБ 10**

G 35.0 – Рассеянный склероз

## **1.5 Классификация**

### **1.5.1 Типы течения рассеянного склероза:**

- *ремиттирующее* течение (РРС) - наиболее частый вариант в дебюте заболевания, характеризуется периодами обострений, чередующихся с периодами ремиссий (с полным или неполным восстановлением функций в периоды между обострениями), отсутствием нарастания симптомов в периоды ремиссий. У многих пациентов ремиттирующее течение в последующем переходит во вторичное прогрессирование (с обострениями или без обострений);

- *прогрессирующее* –

- **первично-прогрессирующее течение (ППРС)** – с самого начала заболевания увеличение тяжести симптомов заболевания на протяжении не менее года без улучшения, для диагностики используется специальный раздел критериев (критерии МакДональда 2010 и 2017);

- **вторично-прогрессирующее течение (ВППРС)** - увеличение тяжести симптомов заболевания на протяжении не менее 6 месяцев без стабилизации или улучшения после ремиттирующей фазы болезни (РРС), возможно прогрессирование с обострениями или без них.

У детей и подростков с РС практически всегда наблюдается РРС, иногда с активным началом по типу острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ), с переходом в ВППРС [3, 4]. ППРС при начале РС в возрасте до 16 лет встречается крайне редко, такие случаи всегда нуждаются в тщательном уточнении диагноза.

**Комментарий:** С 2013 года выделяют активный РС (при наличии обострений или признаков активности заболевания по данным МРТ) и неактивный РС (без обострений и без признаков активности по данным МРТ), а также РС с прогрессированием и без прогрессирования РС.

**Активность РС** – это любое проявление активности заболевания, под которым понимают обострение и/или выявление новых T2-очагов и/или контрастируемых очагов в головном и/или спинном мозге при динамическом МРТ мониторинге.

Характеристика типов течения РС представлена в **таблице №1**.

**Таблица №1.** Классическое определение типов течения РС и их дополнительные характеристики

Течение	Число классических клинических обострений РС	Наличие прогрессирования РС, не связанного с обострениями	Дополнительные характеристики
КИС	Одно	Нет	Один клинический эпизод при отсутствии на МРТ одновременно очагов, накапливающих, и не накапливающих КВ (т.е. нет выполнения критериев диссеминации во времени), возможна диссеминация в пространстве
РРС	Более одного	Нет	Может быть более 1 обострения или 1 обострение с наличием на МРТ очагов, накапливающих, и не накапливающих КВ (т.е. выполняется критерий диссеминации во времени), также есть диссеминация в пространстве
ВПРС	Более одного	Есть	Прогрессирование инвалидности не связано с обострениями, при этом до начала прогрессирования в анамнезе должно быть по крайней мере 1 клиническое обострение с улучшением состояния (восстановление после обострений может быть неполным)
ППРС	Нет	Есть	Прогрессирование инвалидности с самого начала, без ремиссий

Кроме того, выделяют особые формы РС – **злокачественный РС** (болезнь Марбурга), **агрессивный/быстро-прогрессирующий РС** и **высокоактивный РС** (ВАРС). **Злокачественный РС** или болезнь Марбурга (Marburg) - острая форма тяжелого течения РС, характеризующаяся быстрым прогрессированием без ремиссий и в самых тяжелых случаях - смертью пациента в течение нескольких месяцев с момента начала заболевания. Частота развития такого варианта РС не превышает 5%. Характерны массивные очаги в стволе мозга, при МРТ они, как правило, активно

накапливают парамагнитный контраст. Вариант РМ по типу болезни Марбурга может начинаться как сразу после дебюта РС, так сменять на определенном этапе типичное течение РС. **Агрессивный (быстро-прогрессирующий) рассеянный склероз** - это наличие двух или более обострений в течение одного года, ведущих к нарастанию уровня инвалидизации по шкале EDSS, и выявление 1 или более контрастируемого очага или значительное нарастание общего объема T2-очагов по данным МРТ головного и/или спинного мозга в сравнении с недавно проведенным МРТ. **Высокоактивный рассеянный склероз (ВАРС)** - это наличие 2 или более обострений в течение 1 года и выявление 1 или более контрастируемого очага или значительное нарастание общего объема T2-очагов по данным МРТ головного и/или спинного мозга в сравнении с недавно проведенным МРТ.

### 1.5.2 Стадии заболевания:

• **Обострение** – субъективные (сообщаемые пациентом) или объективные симптомы, типичные для острого воспалительного демиелинизирующего процесса в ЦНС (фокального или мультифокального), наблюдавшиеся в прошлом или имеющиеся в настоящее время, с острым или подострым началом, длительностью не менее 24 часов, при отсутствии лихорадки или признаков инфекционного заболевания. Перечисленные симптомы должны быть подтверждены данными объективного исследования неврологического статуса.

**В соответствии с критериями МакДональда в редакции 2017 года понятия «обострение», «атака», «экзацербация» являются синонимами.** Если у пациента имеется единственное впервые возникшее обострение, то применяется термин «клинически изолированный синдром» [5].

**Комментарий:** При динамическом наблюдении следует опираться на данные неврологического статуса (увеличение общего балла по шкале EDSS или изменение в двух и более функциональных системах на 1 балл или изменение в одной функциональной системе на 2 и более балла) и дополнительных методов диагностики. Проведение МРТ с контрастным усилением для подтверждения активности процесса желательно, однако, отсутствие накопления контраста в очагах на МРТ не является критерием отсутствия обострения.

• **Ремиссия** – отчетливое улучшение состояния больного РС в виде уменьшения выраженности или исчезновения симптома и/или симптомов, которое должно длиться не менее 24 часов и при длительности ремиссии более месяца она может быть определена как стойкая. Если в период от 24 часов до 1 месяца появляется новый

симптом или группа симптомов или отчетливое ухудшение уже имевшихся симптомов, то это не расценивается как новое обострение, а является продолжением предыдущего и ремиссия определяется как нестойкая.

**Прогрессирование** – неуклонное нарастание неврологических нарушений (по шкалам EDSS и FS, **Приложения Г1 и Г2**) за период не менее 6 месяцев без стабилизации или улучшения. Иногда используют термин «подтвержденное прогрессирование», когда при повторном обследовании через 6 или 12 месяцев не отмечено снижение уровня инвалидности.

- 

### 1.5.3 Тяжесть обострения.

Характеристика тяжести обострения представлена **в таблице №2.**

**Таблица №2. Определение степени тяжести обострения**

Степень тяжести обострения	Число систем по шкале FS с наличием нарушения функции	Кортикостероидная терапия	Ежедневная активность	Восстановление функций
Легкое обострения	Одна система	Не требуется и проводилась	Минимально ограничена	Полное
Обострение средней тяжести	Больше одной системы	Необходима	Ограничена	Неполное в течение 3-х месяцев
Тяжелое обострение	Больше двух систем	Необходима в условиях стационара	Значительно ограничена	Неполное в течение 6-и месяцев (остаточный дефицит)

## 2. Диагностика

### 2.1 Жалобы и анамнез

Диагностика РС представляет известные трудности, связанные, прежде всего, с неспецифичностью клинических симптомов, выявляемых при данном заболевании, однако, в целом, существуют ***признаки поражения различных отделов мозга, позволяющие заподозрить демиелинизирующее заболевание***, при этом характерным является симптом клинической диссоциации, в том числе между субъективным состоянием и объективными данными. Алгоритмы диагностики РС приведен в **Приложении Б (Алгоритмы 1.1 и 1.2).**



- **2.1.1 Поражение зрительного нерва:** односторонний оптический неврит (часто при ретробульбарной локализации очага - ретробульбарный неврит), часто в сочетании с болью при движении глаза и снижением остроты зрения или появление скотом, длящимся от 2 до 4 недель, *менее характерным* является двусторонний оптический неврит без боли или с постоянной болью, полная и стойкая утрата зрения, отек диска зрительного нерва.
- **2.1.2 Поражение мозжечка и его путей:** статическая и динамическая мозжечковая атаксия - неустойчивость при ходьбе, дисметрия и промахивание в координаторных пробах, мегалография, асинергии, интенционное дрожание, мозжечковая дизартрия (скандированная речь),.
- **2.1.3 Поражение ствола головного мозга:** межъядерная офтальмоплегия, нистагм (центральный), парез отводящего нерва, прозогипестезия, *менее характерны:* снижение слуха, невралгия тройничного нерва, центральный или периферический парез лицевого нерва.
- **2.1.4 Поражение спинного мозга:** моно- и гемипарезы, нижний парапарез, утрата чувствительности по проводниковому типу, симптом Лермитта, императивные позывы на мочеиспускание, недержание мочи, задержки мочеиспускания; *менее характерны:* полный поперечный миелит, сегментарные нарушения чувствительности, радикулопатии, сенситивная атаксия, недержание кала.
- **2.1.5 Поражение больших полушарий головного мозга:** субкортикальный когнитивный дефицит (снижение памяти и внимания, скорости выполнения нейропсихологических тестов), хроническая усталость или утомляемость, центральный гемипарез, депрессия, *реже* тревожность, эйфоричность, *менее характерными* являются гемианопсии, острые нарушения поведения и эпилептические приступы.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2а).**

**Комментарий:** При оценке жалоб и анамнеза желательно обращать внимание на признаки, заставляющие усомниться в диагнозе РС («красные флажки»):

- *Возраст дебюта до 16 и после 50 лет.*
- *Боль любой локализации как ведущая жалоба.*
- *Нормальный неврологический статус при длительном течении заболевания.*
- *Признаки поражения коры больших полушарий на ранних стадиях заболевания (значительная ранняя деменция, эпилептические приступы, афазия и др.).*
- *Признаки поражения периферической нервной системы преобладают на ранних*

*стадиях заболевания*

- *Выпадение полей зрения по типу гемианопсии.*
- *Экстрапирамидные нарушения.*
- *Лихорадка.*
- *Наличие общемозгового синдрома (нарушение уровня сознания).*
- *Признаки системности поражения (склонность к экхимозам, артриты, ириты, серозиты, афтозные высыпания на слизистой, синдром Рейно и др.).*

## **2.2 Физикальное обследование**

**2.2.1.** Рекомендуется результаты клинического неврологического осмотра оценивать в соответствие со следующими клиническими шкалами: Шкала повреждения функциональных систем (ФС, FS) по J.F.Kurtzke (**Приложение Г1**) и Расширенная шкала тяжести состояния больных (Expanded Disability Status Scale, EDSS; **Приложение Г2**), а также сопоставлять с международными критериями **МакДональда** (редакция 2017 года, редакция 2010 года, **Приложение Г3, Приложение Г4**), в основе которых лежит доказательство диссеминации патологического процесса в пространстве и времени (по данным клиники и/или МРТ и ВП). При атипичной клинической картине допускается установление достоверного диагноза РС в соответствии с критериями 2010 года (**Приложение Г4**) [6, 7].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

## **2.3 Лабораторная диагностика**

**Минимальный перечень обследований при сомнении в диагнозе РС на этапе первичного осмотра:**

- МРТ головного и спинного мозга с использованием контрастного усиления
- Исследование зрительных вызванных потенциалов
- Исследование ЦСЖ на олигоклональные иммуноглобулины (чаще класса IgG)
- Клинический анализ крови
- Биохимические исследования крови (в том числе маркеры воспаления, кальций, глюкоза, витамин В12)
- Исследование функции щитовидной железы (ТТГ, свободный Т4, антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину)
- Иммунологические исследования крови (антитела к нативной (двуспиральной)

ДНК, антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт)

- Исследование на ВИЧ, сифилис, боррелиоз
- Исследование крови на антитела к аквапорину-4 (при дифференциальном диагнозе с оптиконевромиелитом)

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2) [8].**

**Комментарий:** *диагноз РС ставится методом исключения при отсутствии других (лучших) объяснений такого многоочагового хронического поражения ЦНС, при этом дифференциальная диагностика проводится с несколькими основными группами заболеваний (см. Приложение Г5)*

#### **2.4 Инструментальная диагностика**

- **2.4.1.** Разработан протокол МРТ головного мозга при рассеянном склерозе (Таблицы №3.1 и 3.2).

•

**Таблица №3.1.** Протокол МРТ головного мозга при рассеянном склерозе [9].

<p><b><u>Первичное</u> МРТ исследование</b></p> <p><b><i>Обязательные последовательности:</i></b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. T2-FLAIR и/или T2/PD в аксиальной плоскости</li><li>2. 2D или 3D T2-FLAIR в сагиттальной плоскости</li><li>3. 2D или 3D T1 с введением КВ</li></ol> <p><b><i>Необязательные последовательности:</i></b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 2D или 3D T1 без КВ</li><li>2. 2D и/или 3D DIR</li><li>3. ДВИ в аксиальной плоскости</li></ol>
<p><b><u>Повторные</u> МРТ исследования</b></p> <p><b><i>Обязательные последовательности:</i></b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. T2-FLAIR и/или T2/PD в аксиальной плоскости</li><li>2. 2D или 3D T1 с введением КВ</li></ol> <p><b><i>Необязательные последовательности:</i></b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 2D или 3D T1 без КВ</li><li>2. 2D и/или 3D DIR</li><li>3. ДВИ в аксиальной плоскости</li></ol>

**Таблица №3.2.** Протокол МРТ спинного мозга при рассеянном склерозе [9].

<p><b><u>Сагиттальные изображения</u></b> <b><i>Обязательные последовательности:</i></b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. T2 и PD в импульсной последовательности быстрое «спиновое эхо»</li><li>2. STIR (как альтернатива PD)</li><li>3. T1 в импульсной последовательности «спиновое эхо» с введением КВ</li></ol> <p>(если в режиме T2 выявлены очаги)</p> <p><b><i>Необязательные последовательности:</i></b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. PSIR (как альтернатива STIR на шейном уровне)</li></ol>
<p><b><u>Аксиальные изображения</u></b> <b><i>Обязательные последовательности:</i></b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 2D и/или 3D T2 в импульсной последовательности быстрое «спиновое эхо»</li><li>2. T1 в импульсной последовательности «спиновое эхо» с введением КВ</li></ol> <p>(если в режиме T2 выявлены очаги)</p>

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- **2.4.2.** В 2016 году группой **MAGNIMS** предложены дополнения по применению МРТ при установлении диагноза РС по критериям МакДональда 2010 года (**Приложение Г6**), однако эти дополнения не полностью соответствуют новым критериям РС 2017 года, поэтому приводятся в качестве справочной информации.
- **2.4.3. Клинические рекомендации по МР-исследованию головного и спинного мозга (с контрастированием) при РС:**
  - **2.4.3.1. Первичное исследование у пациентов с КИС и/или с подозрением на РС:**
    - МРТ головного мозга
    - МРТ спинного мозга при поперечном миелите, при недостоверной картине МРТ головного мозга, у пациентов старше 40 лет при неспецифических изменениях на МРТ головного мозга;
    - МРТ шейного отдела спинного мозга, выполненная одновременно с МРТ головного мозга, будет полезна для диагностики не только у пациентов с поперечным миелитом, но и у всех остальных, т.к. сократит частоту повторного направления на МРТ;
    - МРТ орбиты при оптическом неврите с плохим восстановлением.
  - **2.4.3.2. Сроки назначения повторного исследования пациентам с КИС и/или подозрением на РС:**
    - через месяц пациентам с КИС при высоком риске развития РС (при первичной МРТ выявлено 2 и более очага, характеристики которых указывают на демиелинизирующий

характер поражения);

- через 3-6 месяцев пациентам с КИС при низком риске (например, первичная МРТ без патологии) и/или неспецифических клинических симптомах и наличии характерных изменений на МРТ (радиологически изолированный синдром – РИС)

**2.4.3.3. Сроки и показания для назначения МРТ головного мозга с контрастным усилением пациентам с установленным диагнозом РС (обычно повторная МРТ спинного мозга не требуется, она назначается только пациентам с повторными эпизодами поперечного миелита):**

- отсутствие данных предыдущего исследования (например, пациент начинает наблюдаться в другой клинике, данные МРТ из предыдущей клиники отсутствуют);

- после родов, данное исследование будет считаться исходным (референсной точкой отсчета) для последующего наблюдения;

- перед началом лечения ПИТРС или при смене ПИТРС;

- через 6 месяцев после смены ПИТРС, данное исследование будет новой "референсной точкой отсчета";

- во время терапии ПИТРС, первый год каждые 6 месяцев, затем каждый год для выявления субклинической активности заболевания и оценки эффективности проводимого курса лечения;

- клиническое ухудшение (обострение);

- пересмотр диагноза.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2) [10].**

## **2.5 Иная диагностика**

Другие методы применяются в основном для диагностики прогрессирующих форм РС:

• **2.5.1.** Исследование вызванных потенциалов (особенно зрительных - ЗВП) для выявления субклинического поражения зрительного нерва и подтверждения диссеминации в пространстве.

• **2.5.2.** Исследование крови и церебро-спинальной жидкости на уровень продукции IgG и наличие олигоклональных полос IgG.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарий:** Принципы формулировки клинического диагноза изложены в **Приложении Г7.**

## 3. Лечение

### 3.1 Консервативное лечение

- **3.1.1.** Общие принципы тактики ведения пациентов на амбулаторно-поликлиническом этапе после установления диагноза изложены в **Приложении Г8.**
- **3.1.2.** Лечение обострений **(Приложение Б, Алгоритм 2).**
- **3.1.2.1. Метилпреднизолон для внутривенного применения (пульс-терапия)** рекомендуется как наиболее эффективный препарат данной группы (уровень доказательности А) в терапии обострений РС. Пульс-терапия проводится в виде внутривенного капельного введения 1 грамма метилпреднизолона ежедневно в течение 3-7 дней (обычно 5 дней) взрослым пациентам. Препарат разводится в соотношении 1 г на 200-500 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводится медленно: 20-30 кап/мин.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** При введении достаточной дозы метилпреднизолона, существенное уменьшение клинических проявлений обострения РС часто отмечается уже после 2-4 инфузий. Обе дозировки быстро улучшали состояние больных РС, но более быстрый и выраженный клинический эффект от применения высоких доз был подтвержден данными МРТ в виде достоверно более быстрого и устойчивого уменьшения числа активных очагов демиелинизации. До начала терапии глюкокортикостероидами следует определить уровень глюкозы в крови и моче, калия и натрия в сыворотке крови, провести эзофагогастродуоденоскопию при наличии язвенного анамнеза и диспепсии, измерить артериальное давление, пульс, температуру тела. При наличии клинических или лабораторных признаков инфекционного заболевания необходимо отложить пульс-терапию, провести лечение инфекции и выполнить повторную оценку состояния пациента через 7-10 дней. Терапию глюкокортикостероидами необходимо проводить до 12 часов дня с профилактикой возможных побочных эффектов. Всем пациентам во время проведения пульс-терапии проводится оценка побочных реакций (артериальная гипертензия, повышение уровня глюкозы в крови и моче, задержка натрия и воды, отеки, гипокалиемия). Препарат следует назначать в меньших дозах (250-750 мг/сут) в течение 5 дней: при артериальной гипертензии (систолическое артериальное давление выше 150 мм рт. ст.); при различных нарушениях ритма; при психических нарушениях; при эпилептических припадках; при хронических заболеваниях печени. При тяжелом

обострении или сохраняющемся неврологическом дефиците после окончания пульс-терапии метилпреднизолоном возможен последующий прием метилпреднизолона внутрь с постепенной полной отменой. Для профилактики осложнений на время терапии кортикостероидами пациенту назначаются препараты калия и гастропротекторы.. При недостаточной эффективности пульс-курса метилпреднизолона иногда после него назначают преднизолон в таблетках (чаще 1 мг на кг веса, с постепенным снижением дозировки до полной отмены). **Особенности применения метилпреднизолона у пациентов детского возраста:** введение метилпреднизолона проводится внутривенно капельно в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 5 дней в дозе: 500 мг при весе ребенка 25-35 кг; 750 мг при весе ребенка 40-50 кг; 1000 мг при весе ребенка более 55 кг.

• **3.1.2.2. Дексаметазон для парентерального введения** рекомендуется при тяжелых обострениях, высокой их частоте, невысокой эффективности предшествующих курсов метилпреднизолона или вторично-прогрессирующем течении РС с обострениями, вводится внутривенно струйно медленно в 10-20 мл изотонического раствора натрия хлорида или капельно в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида 4 раза в сутки в течение 8 дней в дозе: с 1-го по 4-й день – 16-40 мг/сут; с 5-го по 8-й день – 8-20 мг/сут; с 9-го по 12-й день дексаметазон вводится внутримышечно по 4-12 мг 1-3 раза в сутки; с 13-го дня препарат отменяют или постепенно снижают дозу препарата на 4 мг через день. [11].

## Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарий:** Особенности применения дексаметазона у пациентов детского возраста: внутривенное капельное или внутримышечное введение дексаметазона через день (уровень убедительности доказательств В) в течение 19 дней:

- на 1-й день – 2 мг утром однократно;
- на 3-й день – по 2 мг 2 раза в сутки;
- на 5-й день – по 4 мг 2 раза в сутки;
- на 7-й день – по 8 мг 2 раза в сутки;
- на 9-й и 11-й дни – по 16 мг 2 раза в сутки – оптимальная доза (32 мг/сут);
- на 13-й день – 8 мг 2 раза в сутки;
- на 15-й день – 4 мг 2 раза в сутки;
- на 17-й день – 2 мг 2 раза в сутки;

– на 19-й день – 2 мг один раз в сутки.

- **3.1.2.3. Преднизолон для приема внутрь** рекомендуется для лечения обострений РС в крайних случаях при невозможности получить метилпреднизолон для внутривенного введения. Средняя терапевтическая доза преднизолона составляет 1 мг/кг веса в сутки. Рекомендуется прием препарата через день в утренние и в дневные часы.

**Комментарий:** Длительность терапии преднизолоном 14 дней с дальнейшим постепенным снижением дозы препарата на 5 мг один раз в 2 дня до полной отмены препарата. Следует помнить, что низкие неадекватные дозы глюкокортикоидов (менее 1 мг/кг) опасны в связи с их неэффективностью и быстрой реактивацией патологического процесса (уровень доказательности D). Противопоказано длительное (более 2 месяцев) применение глюкокортикостероидных препаратов в связи с развитием стероидной зависимости, неэффективностью и побочными реакциями (уровень доказательности D).

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **3.1.2.4. Плазмаферез** рекомендуется для лечения тяжелых обострений РС (уровень доказательности C): иммуномодулирующее действие плазмафереза связано с выведением антител, продуктов распада миелина, провоспалительных цитокинов, циркулирующих иммунных комплексов и других иммунологически активных веществ. Проведение высокообъемного плазмафереза (с обменом плазмы, 20-30мл/кг) при обострении РС, в сочетании с курсом метипреднизолона.

**Комментарий:** Наиболее опасным побочным эффектом плазмафереза является: острая реакция на плазму - поэтому чаще используют замороженную плазму, комплексные белковые кровезаменители или альбумин с хлоридом калия и глюконатом кальция. Среди **возможных** побочных эффектов необходимо отметить флебиты, легочную эмболию, повышение уровня ферментов печени, гипофибриногемию, боли в кишечнике, тошноту, рвоту, повышенную утомляемость, в редких случаях гемолиз, снижение артериального давления, сердечную аритмию и инфаркт миокарда.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

- **3.1.2.5. Высокочрезвычайные иммуноглобулины** для внутривенного введения - **ВВИГ** рекомендуются как альтернатива пульс-терапии при резистентности к кортикостероидам, у детей и подростков, а также при терапии обострения РС у беременных женщин.



**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

- **3.1.2.6. Митоксантрон 12 мг/м<sup>2</sup> в/в** рекомендуется для лечения тяжелых повторных обострений РС, резистентных к терапии кортикостероидами.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

- **3.1.3. Лечение при прогрессировании рассеянного склероза**

- **3.1.3.1. Митоксантрон** рекомендуется назначать больным молодого возраста (до 40 лет) при быстром прогрессировании заболевания при вторично-прогрессирующем РС при и отсутствии эффективности ПИТРС и глюкокортикостероидной терапии с целью снижения частоты и тяжести обострений и замедления темпа прогрессирования заболевания (**уровень доказательности В**). В период лечения и в течение 3 месяцев после отмены препарата следует обеспечить эффективные меры предохранения от беременности. Более подробную информацию см. «ПИТРС второй линии». Мониторинг терапии: (см. ниже «мониторинг терапии ПИТРС» **Приложение Б**).

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

**3.1.3.2. Окрелизумаб** назначается при первично-прогрессирующем РС (ППРС) как препарат первой линии ПИТРС или вторично-прогрессирующем РС (ВПРС) с обострениями как препарат второй линии ПИТРС (см. раздел 3.1.4.5.5). Мониторинг терапии: (см. ниже «мониторинг терапии ПИТРС» **Приложение Б**).

- **3.1.4. Лечение для предотвращения обострений и прогрессирования рассеянного склероза (Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, ПИТРС)**

- **3.1.4.1 Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза: общие положения.** Препараты, изменяющие течение РС, условно разделяются на две группы: ПИТРС "первой линии" и ПИТРС "второй линии» (**Приложение Б, Алгоритм 3**):

- **3.1.4.1.1.** Препараты "первой линии" назначаются сразу после установки диагноза ремиттирующего РС (первичная терапия с учетом течения РС и состояния пациента, т.е. наличия противопоказаний), к ним относятся интерферон бета-1b, интерферон бета-1a (для п/к и в/м введения), глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуномид.

- **3.1.4.1.2.** Препараты "второй линии" назначаются при отсутствии эффекта от лечения средствами "первой линии" (схема «эскалации», см. **Приложение Б**): натализумаб, финголимод, алемтузумаб, митоксантрон, окрелизумаб. При агрессивном течении и высоко-активном течении РС препараты второй линии могут назначаться сразу: алемтузумаб, митоксантрон, окрелизумаб (схема «индукции»). Также при агрессивном течении РС сразу может назначаться натализумаб. **Препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), разрешенные в РФ представлены в Приложении Г11.**

- **3.1.4.2 Принципы назначения и выбора ПИТРС:**

- **3.1.4.2.1. Раннее начало терапии, сразу же после установления диагноза РС:**

- ремиттирующее течение – препарат ПИТРС должен назначаться сразу после поставки диагноза РС (после проведения дифференциального диагноза),

- вторично-прогрессирующее с обострениями с наличием не менее 1 обострения за предшествующий год и признаками активности по МРТ (новые очаги на T2-взвешенных изображениях или очаги, накапливающие контраст на T1-взвешенном изображении).

- **3.1.4.2.2. В соответствии с типом течения РС:** большинство препаратов показаны только при ремиттирующем РС, при ВПРС с обострениями показаны высокодозные интерферон бета-1b и -1a (для п/к введения), а также окрелизумаб и митоксантрон. При ВПРС без обострений показан только митоксантрон. При ППРС единственным препаратом из группы ПИТРС является окрелизумаб (**Приложение Б, Алгоритм 3.1.**)

- **3.1.4.2.3. Тяжесть состояния не выше 6,5 баллов** по шкале EDSS (если лечение не проводилось ранее и пациент достиг определенного уровня инвалидизации).

- **3.1.4.2.4. Учет показаний и противопоказаний** для каждого препарата, потенциальных нежелательных явлений при длительном проведении курса лечения, в том числе учет соматического состояния больного (коморбидные заболевания) в плане рисков развития нежелательных побочных эффектов.

- **3.1.4.2.5. Добровольное информированное согласие пациента** на лечение ПИТРС и проведение необходимого контроля эффективности и безопасности терапии (см. **Приложение Г10**).

- **3.1.4.2.6. Возраст пациента** при назначении препаратов определяется Инструкцией по назначению препаратов, которая может отличаться для оригинальных и воспроизведенных биологических препаратов:

- низкодозный интерферон бета-1а для в/м введения: Авонекс – после 16 лет, (есть опыт использования в возрасте от 12 до 16 лет), Синновекс – после 12 лет
- высокодозный интерферон бета-1а для п/к введения: Генфаксон – с 12 лет, Ребиф – с 12 лет;
- интерферон бета-1b: Интерферон бета-1b, Ронбетал, Инфибета – не моложе 18 лет; опубликован позитивный опыт использования у детей и подростков.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

- глатирамера ацетат: Копаксон-Тева (20 мг) – с 18 лет, Копаксон 40 – с 18 лет, Аксоглатиран ФС – с 18 лет, Глатират – с 18 лет, Тимексон – с 18 лет;
- натализумаб: Тизабри – с 18 лет, опубликован позитивный опыт использования у детей и подростков.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

- финголимод: Гилениа – с 18 лет, Несклер – с 18 лет;
- терифлуномид: Абаджио – с 18 лет;
- диметилфумарат: Текфидера – с 18 лет.
- алемтузумаб: Лемтрада – с 18 лет;
- окрелизумаб: Окревус – с 18 лет;

**Комментарий:** в случае необходимости назначения ПИТРС в более раннем возрасте, нежели это разрешено Инструкцией, препарат может быть рекомендован решением врачебной комиссии на основании данных имеющихся клинических исследований, при этом обязательно оформляется информированное согласие родителей на лечение ребенка.

- **3.1.4.2.7. Оптимальный ответ на терапию ПИТРС** определяется критерием NEDA(No Evidence of Disease Activity, или «нет данных за активность заболевания» - НДАЗ): отсутствием обострений, прогрессирования инвалидности (по шкале EDSS) и признаков активности по данным МРТ (отсутствие новых или увеличенных очагов на T2-взвешенных изображениях или очагов, накапливающих контраст на T1-взвешенных изображениях). При этом длительная терапия должна быть безопасна и хорошо переноситься пациентом [13].

- **3.1.4.2.8. Замена препарата ПИТРС** при недостаточной эффективности или наличии проблем с переносимостью и безопасностью: «Горизонтальная замена» – замена на другой препарат «первой» линии». «Вертикальная замена» (эскалация

терапии) – замена на препарат «второй линии» (Приложение Б, Алгоритм 3.2.). При активном течении заболевания предпочтительнее «вертикальная замена».

- **3.1.4.2.9. Критерии неэффективности терапии ПИТРС «первой линии» и замены на препараты «второй линии» – см. Приложение Г12.**

- **3.1.4.2.10. Беременность и лактация:**

- при первичном назначении ПИТРС необходимо проводить беседу с пациентками о необходимости применения методов контрацепции во время лечения ПИТРС;

- в случае планирования беременности пациентку необходимо направить на Комиссию по назначению ПИТРС для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения и сроках прекращения терапии ПИТРС;

- в случае, если пациентка заявляет об уже наступившей беременности, необходимо срочно отменить препарат и направить ее на Комиссию по назначению ПИТРС для оформления заключения о приостановлении приема препарата (отмена первой линии инъекционных ПИТРС по факту регистрации беременности, остальные согласно прописанным рекомендациям);

- РС не является показанием для прерывания беременности или родоразрешения только путем кесарева сечения, тактика ведения родов определяется акушерско-гинекологическими показаниями;

- ведение пациентки во время беременности должно выполняться согласно стандартам акушерско-гинекологической помощи, в большинстве случаев наличие РС не влияет на выбор метода родоразрешения и анестезиологического пособия во время родов, все определяется состоянием роженицы;

- при ведении послеродового периода особое внимание уделяется профилактике инфекций и адекватная психокоррекция;

- наиболее оптимальным сроком возобновления приема ПИТРС является 2-3-ий месяц послеродового периода при условии полного прекращения грудного вскармливания ребенка (с целью минимизации возможных рисков обострений через 3 месяца после родов) [14].

- **3.1.4.2.11. Организационные мероприятия при терапии ПИТРС.** При получении положительного ответа комиссии по назначению ПИТРС (препарат рекомендован), проводятся следующие мероприятия:
  - заключение комиссии с рекомендацией ПИТРС подклеивается в амбулаторную карту;
  - сведения о назначении препарата подаются в региональное учреждение орган управления здравоохранения для внесения пациента в лист ожидания;
  - **после получения положительного ответа из** регионального учреждения управления здравоохранения проводится первичный визит для выписки ПИТРС:
  - пациент осматривается неврологом;
  - выписывается рецепт на соответствующий ПИТРС (препараты ПИТРС выписываются независимо от наличия или отсутствия у пациента группы инвалидности);
  - копия рецепта должна быть в амбулаторной карте (приказ МЗСР №110 от 12.02.2007);
  - проводится обучение пациента выполнению инъекций с применением автоинжектора или без него;
  - **после получения пациентом препарата** начинается самостоятельное использование, при этом оправдано проведение первых инъекций под контролем патронажной медсестры, невролога поликлиники или специалиста Центра (кабинета) РС. Для препаратов из группы интерферонов имеются схемы постепенного увеличения дозировки в начале лечения, которые приведены ниже **в разделе "Характеристика препаратов из группы ПИТРС"**;
  - **дальнейшая выписка и получение препаратов** происходит в соответствии с законодательством, при этом через месяц после начала терапии, и далее 1 раз в 3 месяца в течение 1 года, затем 1 раз в 3-6 месяцев пациент осматривается неврологом:
    - оценивается степень неврологического дефицита по шкалам FS и EDSS;
    - оценивается наличие и выраженность нежелательных побочных явлений на фоне терапии;
    - назначается симптоматическая терапия при наличии нарушений мочеиспускания и дефекации, спастического синдрома, пароксизмальных состояний, головокружения, болевого синдрома, нарушений сна, тревоги, депрессии, когнитивных нарушений. Следует отметить, что при наличии показаний врач может назначить пациенту любой препарат для

симптоматической терапии (более подробные рекомендации см. ниже в разделе **"Симптоматическая терапия"**);

– не реже 1 раза в 6 месяцев пациент направляется на Комиссию по назначению ПИТРС для продления рекомендации по лечению ПИТРС.

• **3.1.4.2.12. Мероприятия при отсутствии показаний к назначению ПИТРС:**

если пациенту не показано лечение ПИТРС (получено соответствующее заключение комиссии) или отсутствуют показания для направления на комиссию, проводятся следующие мероприятия:

– заключение комиссии подклеивается в амбулаторную карту;

– **амбулаторным больным, которые могут быть осмотрены в условиях поликлиники (EDSS не более 6,5 баллов), не получающим ПИТРС проводится:**

– осмотр невролога (не реже 1 раза в 6 месяцев);

– общий анализ крови и мочи (с их оценкой, не реже 1 раза в 6 месяцев);

– консультации узких специалистов (терапевта, уролога, окулиста, психиатра, физиотерапевта, реабилитолога) – по потребности;

– рентгенография (флюорография) органов грудной полости (не реже 1 раза в 2 года);

– рекомендации по питанию и лечебной физкультуре;

– назначение симптоматической терапии;

– **Пациентам с выраженным стойким неврологическим дефицитом, при невозможности осмотра в условиях поликлиники (EDSS более 6,5 баллов) проводится:**

– осмотр терапевта (на дому, не реже 1 раза в 6 месяцев);

– осмотр невролога (на дому, не реже 1 раза в 12 месяцев);

– общий анализ крови и мочи (с забором дома, с обязательной оценкой, не реже 1 раза в 6 месяцев);

– рентгенография (флюорография) органов грудной полости (не реже 1 раза в год);

– консультации узких специалистов (терапевта, уролога, окулиста, психиатра, физиотерапевта, реабилитолога) – по потребности;

- рекомендации по питанию и лечебной физкультуре;

– назначение симптоматической терапии.

### **3.1.4.3. Характеристика препаратов из группы ПИТРС. Инъекционные препараты из группы ПИТРС первой линии (интерфероны-бета, глатирамера ацетат)**

Инъекционные препараты ПИТРС первой линии назначаются при ремиттирующем РС как препараты первого выбора. Высокодозные бета-интерфероны (бета-интерферона-1a 44мкг и бета-интерферон-1b 250мкг) рекомендуются как препараты первого выбора для лечения ВПРС с обострениями.

**Комментарий:** *Коррекция местных реакций при использовании инъекционных ПИТРС первой линии.* Наиболее часто при использовании инъекционных ПИТРС возникают следующие **местные реакции:** покраснение и отек, зуд, уплотнение, дискомфорт, кровоизлияние, липоатрофия, некроз. Для уменьшения выраженности побочных реакций предлагается титрование дозы при назначении препарата, использование автоинжекторов, для работающих пациентов — начало терапии перед выходным днем. Во всех случаях появления местных реакций необходимо проконтролировать технику инъекций. При хранении препарата в холодильнике — перед инъекцией выдержать препарат при комнатной температуре в течение 20-30 минут.

#### **Способы коррекции наиболее распространенных местных реакций:**

- **Покраснение и отек:** легкие симптомы продолжительностью менее 24 часов – приложить охлажденный гель-пакет к месту инъекции на 2-3 минуты; изменить глубину инъекции, проверить правильность выполнения инъекции, использовать автоинжектор; при длительности симптомов более 24 часов нанести на область инъекции противовоспалительный крем или успокаивающий гель, например, содержащий алоэ, гамамелис или арнику, нельзя вводить препарат повторно в ту же область до полного регресса симптомов, устранить контакт кожи с тканью одежды; при появлении любых выделений из места инъекции, необходима консультация врача для исключения возможного инфицирования.
- **Зуд в местах инъекций:** приложить после инъекции охлажденный гель-пакет на 2-3 минуты; использовать автоинжектор; использовать антигистаминный препарат для облегчения симптомов; убедиться, что одежда не раздражает место инъекции.
- **Уплотнение в местах инъекций:** приложить после инъекции охлажденный гель-пакет на 2-3 минуты; проводить легкий массаж места инъекции после исчезновения признаков воспаления; использовать аутоинжектор.

- **Кровоизлияния:** приложить после инъекции охлажденный гель-пакет на 2-3 минуты; уменьшить нажатие на автоинжектор; использовать ручное введение препарата.
- **Липоатрофии:** избегать введения препарата в область изменений.
- **Участки некроза и изъязвления:** консультация хирурга; избегать введения препарата в область изменений; в случае появления множественных участков некроза или рецидивирующих некрозах терапию отменить.

– Наблюдение за больными, получающими инъекционные ПИТРС, включает оценку клинических и лабораторных показателей. Клинические нежелательные реакции (НР) могут развиваться непосредственно после инъекции препарата или в ближайшее время. Лабораторные данные оцениваются перед назначением препаратов и в течение всего периода лечения, обычно с периодичностью 1 раз в 3-6 месяцев (подробные рекомендации приводятся ниже для каждого препарата). При наличии НР легкой и средней тяжести даются рекомендации по их уменьшению, при необходимости проводится консультация специалистов по профилю НР. В случае тяжелых НР необходима срочная отмена препарата, экстренная консультация специалистов по профилю НР, направление на комиссию по назначению ПИТРС, а при необходимости направление в стационар. У больных, получающих интерфероны- бета, необходимо выяснять наличие депрессии и суицидальных мыслей, судорожных припадков, нарушения сердечного ритма, наличие патологии щитовидной железы. С целью унификации оценки побочных эффектов терапии инъекционными ПИТРС первой линии разработан специальный опросник, апробированный и рекомендованный для использования у пациентов с РС (**Приложение Г13**).

**3.1.4.3.1. Низкодозный интерферон бета-1а 30 мкг для внутримышечного введения с частотой один раз в неделю.** Препарат показан при ремиттирующем РС с мягким течением, у детей с РРС. Оказывает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, достоверно замедляет скорость прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS, достоверно снижает частоту обострений на 18% по сравнению с плацебо, по влиянию на частоту обострений, достоверно слабее высокодозных интерферонов-бета. Побочные эффекты – гриппоподобный синдром, постинъекционные реакции, изменения лабораторных показателей (повышение уровня ферментов печени, лимфопения, тромбоцитопения, лейкопения), эпилептические приступы, астено-депрессивная симптоматика. Назначается курс с титрования дозировки:

- 1-я неделя 0,25 мл внутримышечно 1 раз в неделю;



- 2-я неделя 0,5 мл внутримышечно 1 раз в неделю;
- 3-я неделя 0,75 мл внутримышечно 1 раз в неделю;
- с 4-й недели — 1,0 мл (полная доза) внутримышечно 1 раз в неделю.

Мониторинг терапии (см. ниже «мониторинг терапии ПИТРС», Приложение Б, Алгоритм 3.3.1. «шкала токсичности» Приложение Г14).

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**3.1.4.3.2. Высокодозный интерферон бета-1а 44 мкг подкожно 3 раза в неделю и интерферон бета-1b 250 мкг подкожно через день** показаны при ремиттирующем и ВПРС с обострениями. Оказывают противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, достоверно уменьшают частоту обострений на 30-31% по сравнению с плацебо, длительные наблюдения показали, что имеется и замедление скорости прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS. Побочные эффекты – гриппоподобный синдром, постинъекционные реакции, изменения лабораторных показателей (повышение уровня ферментов печени, лимфопения, тромбоцитопения, лейкопения), эпилептоподобные приступы, астено-депрессивная симптоматика. Недостаточная эффективность может быть связана с появлением нейтрализующих антител (наиболее часто на 6-18 месяцев курса) у 5-20% пациентов. Доза 22 мкг подкожно 3 раза в неделю иногда используется у детей с РС. Назначается курс с титрования дозировки:

- 1-я неделя 0,25 мл или ¼ дозы подкожно;
- 2-я неделя 0,5 мл или ½ дозы подкожно;
- 3-я неделя 0,75 мл или 2/3 дозы подкожно;
- с 4-й недели вводится полная доза 1,0 мл (интерферон бета-1b) или 0,5 мл (интерферон бета-1а) подкожно.

Мониторинг терапии (см. ниже «мониторинг терапии ПИТРС», Приложение Б, Алгоритм 3.3.1. «шкала токсичности» Приложение Г14).

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

- **3.1.4.3.3. ПЭГ-интерферон (пегиллированный интерферон) бета-1а 125 мкг подкожно 1 раз в 14 дней** показан при ремиттирующем РС. В случае «боязни» инъекций может быть предпочтителен по сравнению с другими инъекционными препаратами «первой линии». Оказывает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, достоверно уменьшает частоту обострений на 36% по сравнению с плацебо, замедляет

прогрессирование инвалидизации (на 54%). Побочные эффекты – гриппоподобный синдром, головная боль, тошнота, рвота, постинъекционные реакции, изменения лабораторных показателей (повышение уровня ферментов печени, снижение уровня гемоглобина, тромбоцитопения, лейкопения), депрессия. На фоне курса ПЭГ-интеферона частота нейтрализующих антител менее 1%.

Назначается курс с титрования дозировки:

- 1-я инъекция (день 1) 63 мкг подкожно;
- 2-я инъекция (день 14) 94 мкг подкожно;
- с 3-ей инъекции (день 28) 125 мкг подкожно (полная доза).

Мониторинг терапии (см. ниже «мониторинг терапии ПИТРС», Приложение Б, Алгоритм 3.3.1. Приложение Б, «шкала токсичности» Приложение Г14).

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1). [15].**

• **3.1.4.3.4. Глатирамера ацетат (ГА) 20 мг подкожно ежедневно или 40 мг подкожно 3 раза в неделю** показаны при ремиттирующем РС. Оказывает иммуномодулирующее и нейропротективное действие, в том числе приводит к подавлению аутоиммунных воспалительных реакций (индуцируется рост клона ГА-специфичных клеток Th2-фенотипа, продуцирующий противовоспалительные цитокины и нейротрофические факторы). Достоверно уменьшает частоту обострений на 30% по сравнению с плацебо, длительные наблюдения показали, что имеется и замедление скорости прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS. Достоверное позитивное изменение на МРТ регистрируется только на 6-9 месяц терапии (необходимо время для роста ГА-специфичного клона клеток). Побочные эффекты – постинъекционные реакции, липоатрофии. Назначается курс сразу в полной дозе 20 мг подкожно ежедневно.

Мониторинг терапии (см. ниже «мониторинг терапии ПИТРС», Приложение Б, Алгоритм 3.3.2. Приложение Б, «шкала токсичности» Приложение Г14).

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

• **3.1.4.4. Пероральные препараты из группы ПИТРС первой линии (терифлуноמיד, диметилфумарат)**

• **3.1.4.4.1. Терифлуноמיד 14 мг в сутки перорально** показан при ремиттирующем РС. Препаратом выбора является при субоптимальном ответе на

терапию инъекционными препаратами ПИТРС «первой линии» или при их плохой переносимости. Механизм действия: ингибитор дигидрооротат-дегидрогеназы, блокирует синтез пиримидина в лимфоцитах, противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект за счет подавления пролиферации активированных Т- и В-клеток (специфическое антиметаболитическое действие, не действует на клетки, использующие другие пути синтеза пиримидина). Клинический результат: достоверное уменьшение частоты обострений на 36% по сравнению с плацебо, замедление прогрессирования EDSS на 32%. NEDA за 2 года использования – 23%. При сравнении с высокодозным интерфероном бета-1а подкожно достоверных отличий клинических показателей не получено. Побочные эффекты: нарушения функции печени и поджелудочной железы, возможны диарея, тошнота, реже - выпадение и утончение волос (алопеция) в первые 6 месяцев терапии, повышенный риск инфекций. Не рекомендуется начинать курс терифлуномида женщинам детородного возраста, планирующим беременность.

Мониторинг терапии: (см. ниже «мониторинг терапии ПИТРС» Приложение Б, Алгоритм 3.3.3. «шкала токсичности» Приложение Г14).

*Комментарий:* при повышении АЛТ допустимо 2-3х кратное превышение верхней границы нормы (ВГН). При этом мониторинг должен проводиться еженедельно. Терапия терифлуномидом должна прекращаться, если есть подозрение на поражение печени. Рассматривайте необходимость прекращения терапии терифлуномидом при подтвержденном повышении активности печеночных ферментов (более, чем в 3 раза от ВГН). При стойком повышении уровня ферментов печени или при развитии беременности необходима процедура укоренного выведения терифлуномида до достижения концентрации терифлуномида в плазме крови <0,02 мг/л. Рекомендуется активированный уголь 50 г дважды в день или холестирамин (Colestyraminum) по 4-8 мг три раза в день 10-12 дней

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1) [16, 17].**

- **3.1.4.4.2. Диметилфумарат (ДМФ) 120 мг 2 раза в день (первая неделя), затем 240 мг 2 раза в день перорально** показан при ремиттирующем РС. Рекомендован пациентам с плохой переносимостью препаратов интерферонов бета или глатирамера ацетата, а также пациентам с субоптимальным ответом на терапию ПИТРС «первой линии», но не удовлетворяющих по клиническим и радиологическим характеристикам болезни критериям для эскалации терапии препаратами ПИТРС

«второй линии», или при наличии у таких пациентов противопоказаний для терапии препаратами «второй линии». Механизм действия - противовоспалительное и иммуносупрессивное влияние, производное фумаровой кислоты с улучшенной переносимостью, стимулирует передачу активационного сигнала через Nrf2 транскрипционный путь, влияет на активность антиоксидантной системы, защита от воспаления и оксидантного стресса. Клинический результат: снижение частоты обострений (51-53%) и замедление прогрессирования (на 21-38%) при сравнении с плацебо. NEDA за 2 года использования – 23%. При сравнении с ГА достоверных отличий клинических показателей не выявлено. Частое побочное действие – симпатические реакции (ощущение «горения», жжения, приливов, потоотделение и др.), боли в животе, диарея (особенно в первый месяц приема препарата), изменение уровня печеночных ферментов, протеинурия, кетонурия, возможна лимфопения.

Мониторинг терапии: (см. ниже «мониторинг терапии ПИТРС» Приложение Б, Алгоритм 3.3.4.)

**Комментарии.** Стратегия по управлению нежелательными явлениями со стороны ЖКТ на фоне приема диметилфумарата

<b>Стратегии во время применения ДМФ</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прием во время еды</li> <li>• Титрация дозы (до 1 мес)</li> <li>• Начальная доза 120 мг 2 раза в день</li> <li>• Симптоматическая терапия в случае необходимости</li> </ul>	
<b>Симптоматическая терапия</b>	
Тошнота, рвота	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ондансетрон</li> <li>• Антациды</li> <li>• Висмута субсалицилат</li> <li>• Прометазин</li> </ul>
Боль в животе	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Антациды</li> <li>• Висмута субсалицилат</li> <li>• Антисекреторная терапия</li> </ul>
Диарея	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лоперамид</li> <li>• Дифиноксилат/атропин</li> </ul>

При выявлении лимфопении менее  $1,2 \times 10^9/\text{л}$  контроль уровня лимфоцитов следует проводить ежемесячно. При сохраняющейся лимфопении  $0,8 \times 10^9/\text{л}$  в течение 6 месяцев – терапию отменить. При наличии пациента лимфопении менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  нарастает риск прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), особенно у пациентов старше 50 лет, поэтому препарат следует отменить.

В случае превышения показателей АЛТ, АСТ, билирубина в  $\geq 3$ -5 раз выше ВГН и при продолжении терапии необходимо проведение дополнительного мониторинга

функции печени до нормализации показателей.

При появлении симптомов нарушения функции печени (тошнота, рвота, боли в животе, слабость, анорексия, появление темной мочи, желтухи) и повышенной активности печеночных ферментов  $\geq 5$  ВГН терапию препаратом необходимо прекратить до выяснения причин и нормализации печеночных показателей.

При нежелательных реакциях со стороны желудочно-кишечного тракта см. «Стратегия коррекции нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта на терапии диметилфумаратом» Приложение Б.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

• **3.1.4.5. ПИГРС «второй линии» (митоксантрон, натализумаб, финголимод, алемтузумаб, окрелизумаб).**

• **3.1.4.5.1. Митоксантрон** рекомендуется при агрессивном/быстро-прогрессирующем РРС или ВПРС с обострениями. Единственный препарат, который используется в лечении ВПРС без обострений, но с прогрессированием. Снижает скорость прогрессирования инвалидности на 64%, снижает частоту обострений - на 60%. Механизм действия: иммуносупрессия, нарушает синтез ДНК и РНК и сильно угнетает топоизомеразу II, вызывая снижение пролиферации клеток, угнетает пролиферацию В-клеток, Т-клеток и макрофагов и нарушает процесс представления антигенов и секрецию интерферона-гамма, ФНО-альфа и ИЛ-2. Дозирование: 12 мг/м<sup>2</sup> (часто используется дозировка 20мг) в/в каждые 3 месяца в первый год терапии и 5 мг/м<sup>2</sup> в/в каждые 3 месяца в последующие годы ИЛИ 12 мг/м<sup>2</sup> в/в раз в месяц 6 месяцев ИЛИ 12 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в 6 месяцев. Премедикация 1000 мг метилпреднизолона в/в капельно. Не стоит превышать кумулятивную дозу 80мг/м<sup>2</sup>. Безопасность: наиболее часто тошнота (76%), алоpecia (61%), нарушение менструального цикла (61% женщин) и инфекции верхних дыхательных путей (53%). Имеется потенциальная кардиотоксичность (систолическая дисфункция в 12%, сердечная недостаточность - 0.4%), нельзя во время беременности (требуется адекватная высокоэффективная контрацепция), наиболее важная НР - **повышение риска лейкемии до 1:100**, особенно при кумулятивной дозе >80 мг/м<sup>2</sup>, что существенно ограничивает применения препарата. Возможно введение в качестве «индукции» однократной инфузии митоксантрона в дозировке 12 мг/м<sup>2</sup> для усиления эффекта ГА или бета-интерферонов. **Более подробно режим дозирования митоксантрона был описан в разделе "Тактика ведения при прогрессировании РС".**

Мониторинг терапии: (см. ниже «мониторинг терапии ПИТРС» Приложение Б, Алгоритм 3.3.5.).

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

- **3.1.4.5.2. Натализумаб внутривенно по 300 мг 1 раз в месяц** показан при ремиттирующем РС. В качестве препарата «второй линии» рекомендован пациентам с высоко-активным течением заболевания, несмотря на проведение полного и адекватного курса лечения как минимум одним препаратом ПИТРС «первой линии» (эскалация терапии, см. Приложение Г12) или как «первая линия» пациентам с быстро-прогрессирующим (агрессивным) РС. Препарат не показан пациентам с вторично- или первично-прогрессирующим РС (ВПРС и ППРС). Натализумаб - гуманизированное моноклональное антитело к  $\alpha$ 4-интегрину, антагонист  $\alpha$ 4-интегрина, препарат разработан с учетом снижения иммуногенности и увеличения периода полувыведения, блокирует VLA-4 на поверхности иммунной клетки, препятствует связыванию VCAM-1 и CS-1 фрагмента фибронектина, что резко снижает их способность проникать через ГЭБ или в слизистые. Клинический результат: снижение частоты обострений на 68% и замедление прогрессирования EDSS на 54% по сравнению с плацебо (**уровень доказательности А**). У 37% больных, получавших натализумаб в течение двух лет, не наблюдалось проявлений активности заболевания (NEDA). Препарат вводится в дозе 300 мг внутривенно капельно один раз в 4 недели (введение на протяжении 1 часа со скоростью 2мл/мин). Инфузии должны проводиться только специально обученным медицинским персоналом в лечебных учреждениях, оснащенных всем необходимым для экстренной терапии реакции гиперчувствительности. Побочные эффекты: развитие оппортунистических инфекций (включая ПМЛ – наиболее опасная ИР), нежелательные реакции, связанные с инфузиями препарата, осложнения со стороны печени. Разработан план управления рисками ПМЛ и тактика ведения при подозрении или установлении диагноза ПМЛ (см. Приложение Б Алгоритм 3.3.10, Приложение Г21).

Мониторинг терапии: (см. ниже «мониторинг терапии ПИТРС» Приложение Б, Алгоритм 3.3.6).

**Комментарий:** При выявлении титра антител к натализумабу дважды в течение 6 недель терапию следует прекратить. При однократном повышении титра печеночных ферментов  $\geq$  в 5 раз выше верхней границы нормы или при повторном повышении титра печеночных ферментов  $\geq$  в 3 раза выше верхней границы нормы – терапию следует прекратить. При подозрении на ПМЛ или установлении диагноза

ПМЛ/других оппортунистических инфекций - терапию натализумабом следует прекратить.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

• **3.1.4.5.3. Финголимод 0,5 мг один раз в день перорально** показан при ремиттирующем РС. Рекомендован при неэффективности терапии препаратами ПИТРС «первой линии» или в качестве терапии «первой линии» (см. Приложение Г12) при высоко-активном (агрессивном) течении РС у пациентов, не получавших лечения. Механизм действия - химически модифицированное производное грибкового токсина мириоцина, блокада S1P1-рецептора, про-лекарство, требующее фосфорилирования. Предотвращает выход активированных Т-клеток (особенно Th17+) из лимфоузлов, перераспределяет лимфоциты из циркуляции, тем самым оказывается отчетливая иммуносупрессия. Проникает в ЦНС, может оказывать прямое воздействие на олигодендроциты (нейропротекция). Клинический результат - отмечено снижение частоты обострений (на 52%-54%) и замедление прогрессирования EDSS по сравнению с плацебо и β-ИФН-1а в/м (низкодозным) в двух исследованиях III фазы. NEDA за 2 года использования – 33%. Побочные эффекты - нарушения сердечного ритма и усиление АВ-блокады в начале курса, потенциальный риск инфекций, отек макулы, выраженная лимфопения, активация герпетической инфекции.

Мониторинг терапии: (см. ниже «мониторинг терапии ПИТРС», Приложение Б, Алгоритм 3.3.7).

**Комментарий: 6-часовой мониторинг первой дозы финголимода.**

*Мониторинг первой дозы препарата Финголимод с последующим наблюдением за проводимой терапией могут осуществляться только в специализированных центрах специально обученным медицинским персоналом и включает следующие мероприятия:*

- *регистрация АД и ЭКГ до приёма первой дозы:*
- *выявление больных РС с брадикардией (ЧСС в покое менее 55 уд./мин); брадиаритмией — с патологической брадикардией, обусловленной AV блокадой II и III степени (текущей или в анамнезе), синоатриальной блокадой или с синдромом слабости синусового узла, значительным удлинением QT (QTc > 470 мс у женщин, QTc > 450 мс у мужчин);*
- *после приема препарата:*
- *оценка симптомов брадикардии, измерение у пациента каждый час в течение*

первых 6 ч пульса и АД в положении сидя;

- регистрация ЭКГ через 6 часов после приёма первой дозы;
- пациенты могут быть отпущены домой при наличии следующих критериев: частота пульса выше минимального значения в ходе 6-часового наблюдения, отсутствие симптомов брадикардии (головокружение, усталость, ощущение сердцебиения и т.д.), на ЭКГ нет удлинения  $QT \geq 500$  мс, нет признаков впервые выявленной атриовентрикулярной блокады второй или более высокой степени, прошло 6 часов от момента приёма первой дозы Финголимода;
- если ЧСС через 6 часов после приема Финголимода минимальна, то необходимо продлить мониторинг на 2 часа и более, до увеличения ЧСС;
- если у пациента ЧСС < 45,  $QTc > 500$  мсек, впервые возникшая АВ-блокада 2 степени или в любое время АВ-блокада 3 степени – продлить мониторинг до следующего утра.

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**3.1.4.5.4. Алемтузумаб 12 мг внутривенно 2 курса терапии (5 инфузий в 1-й год и 3 инфузии во 2-й год)** показан при ремиттирующем РС. Препарат назначается при наличии клинической и нейровизуализационной (радиологической, при МРТ) активности заболевания в предшествующий год. Алемтузумаб рекомендован следующим группам пациентов:

- Пациенты с высоко-активным (агрессивным) РС, не получавшие ранее терапии ПИТРС, которым противопоказана терапия натализумабом;
- Пациенты с высоко-активным (агрессивным) РС «резистентные» к терапии одним и более препаратами ПИТРС (препараты ИФНβ, ГА, диметилфумарат, терифлуномид, финголимод) в течение года наблюдения (см. **Приложение Г12**);
- Пациенты с индексом антител к JCV > 1,5 и высоким риском развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) после завершения двух полных лет терапии натализумабом (см. **Приложение Г21**);
- Пациенты с сохраняющейся активностью течения заболевания, ранее получавшие иммуносупрессивную терапию (митоксантрон, циклофосфамид и др.) – лечение может быть начато не ранее, чем через 3-6 месяцев после прекращения данной терапии.

Механизм действия: гуманизированное моноклональное антитело против CD52



антигена. Поверхностный белок на Т- и В-клетках, приводит к длительному цитолитическому эффекту в отношении Т-клеток, в меньшей степени В-лимфоцитов, т.е. иммуносупрессивное действие. Клинический результат – снижение частоты обострений на 49-55% и замедление скорости прогрессирования EDSS на 42% по сравнению с высокодозным интерфероном бета-1а 44 мкг подкожно. NEDA за 2 года – 39%. Побочные нежелательные реакции – острые реакции на инфузию, патология щитовидной железы у 18-20%, аутоиммунные реакции – ИТП, нефропатии, включая синдром Гудпасчера. После проведения 2-х курсов терапии при развитии обострений или появлении не менее 2-х новых активных очагов на МРТ возможно проведение повторных курсов алемтузумаба один раз в год 3 дня по 12 мг в/в не ранее, чем через 48 недель после введения последней дозы.

Мониторинг терапии: (см. ниже «мониторинг терапии ПИТРС» **Приложение Б, Алгоритм 3.3.8**).

**Комментарий:** Пациенты, имеющие заболевания щитовидной железы, должны получать препарат алемтузумаб только в тех случаях, когда предполагаемая польза терапии превышает предполагаемый риск. У участников исследований отмечались как гипертиреоз, так и гипотиреоз. Пациентам, имеющим заболевания щитовидной железы в анамнезе, необходима консультация врача-эндокринолога до начала терапии, с целью оценки потенциальных рисков и принятия совместного решения о начале терапии.

У пациентов, получавших лечение препаратом алемтузумаб, отмечались случаи развития листериоза/листериозного менингита/менингоэнцефалита. Эти инфекции развивались, обычно, в течение одного месяца после инфузии препарата алемтузумаб. По данным пострегистрационных наблюдений частота листериозного менингита составляет 0,25%. Как отмечалось выше, у пациентов могут развиваться инфузионные реакции в виде повышения температуры тела и сохраняться до 24 часов после инфузии препарата алемтузумаб. В случае сохранения у пациента температуры выше субфебрильных цифр ( $> 37,1^{\circ}\text{C}$ ) в течение более 24 часов после последней инфузии, необходимо направить пациента на консультацию к терапевту/инфекционисту для исключения развития инфекционного заболевания и своевременного назначения антибактериальной терапии, при необходимости. Активное мониторингирование и особая настороженность в отношении риска развития инфекционных осложнений должны сохраняться по крайней мере в течение первого месяца после каждого курса препарата алемтузумаб.

*Несмотря на то, что более 60% пациентов в продолженных исследованиях III фазы не потребовалось назначения дополнительных курсов терапии, некоторым пациентам необходимо проведение дополнительного курса терапии (3-ий и более) в связи с возобновлением активности заболевания. Критерием проведения повторного 3-х дневного курса терапии алемтузумабом в дозе 12 мг в сутки после завершения 2-х циклов терапии является развитие инвалидизирующего (с увеличением значения по шкале EDSS на 1 балл и более) клинического обострения с одновременным появлением двух и более новых очагов (либо на T2 взвешенных изображениях, либо накапливающих контрастный препарат на T1 взвешенных изображениях) по данным МРТ.*

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1) [18].**

**3.1.4.5.5. Окрелизумаб 600 мг внутривенно 1 раз в 6 месяцев** показан при РС с обострениями (ремиттирующий РС и ВПРС с обострениями), и при первично-прогрессирующем РС (ППРС). При РС с обострениями применение препарата наиболее целесообразно у следующих групп пациентов:

- Пациенты с высоко-активным (агрессивным) РС, не получавшие ранее терапии ПИТРС, у которых предполагаемый риск терапии другими высокоэффективными ПИТРС (натализумаб, алемтузумаб) превышает предполагаемую пользу:
  - i. Пациенты с индексом антител к вирусу JC  $>1,5$ , что позволяет относить их к группе высокого риска развития оппортунистической инфекции - прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), в случае проведения терапии натализумабом.
  - ii. Пациенты с повышенным риском развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (наличие антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и/или антител к тиреоглобулину, и/или эхографические признаки аутоиммунного поражения щитовидной железы, аутоиммунные заболевания щитовидной железы в анамнезе) в случае проведения терапии алемтузумабом.
- Пациенты, у которых наблюдается отсутствие ответа или субоптимальный ответ на терапию одним и более препаратами ПИТРС (препараты ИФН $\beta$ , глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуноמיד, финголимод, натализумаб, алемтузумаб) в течение года наблюдения (см. **Приложение Г12**).
- Пациенты, завершившие два полных года терапии натализумабом в связи с высоким риском развития ПМЛ (индекс антител к JCV $>1,5$ ) при условии обязательного соблюдения критериев и сроков переключения (см. **Приложение Г21**).

- Пациенты с сохраняющейся активностью заболевания, ранее получавшие иммуносупрессивную терапию (митоксантрон, циклофосфамид и др.) при условии обязательного соблюдения критериев и сроков переключения.

Механизм действия: гуманизированное моноклональное антитело, селективно воздействующее на В-клетки, экспрессирующие CD20. Оказывает иммуномодулирующее действие путем уменьшения количества и подавления функции В-клеток. Клинический результат: окрелизумаб значительно снижал среднегодовую частоту обострений по сравнению с терапией высокодозным интерфероном бета-1а подкожно (на 46% и 47% в двух исследованиях III фазы), а также уменьшал количество пациентов с прогрессированием инвалидизации на 40% по сравнению с высокодозным интерфероном-бета., NEDA за 2 года наблюдения – 48%. У пациентов с ППРС достоверно замедляет прогрессирование инвалидности по шкале EDSS на 24% в сравнении с плацебо. Препарат вводится внутривенно каждые 6 месяцев. Первая доза вводится в 2 этапа: 300 мг препарата в День 1 и 300 мг препарата в День 15. Последующее введение препарата осуществляется в дозе 600 мг. Побочные эффекты – инфузионные реакции, инфекции верхних дыхательных путей, риск активации герпетической инфекции, риск рака молочной железы.

Мониторинг терапии: (см. ниже «мониторинг терапии ПИТРС» **Приложение Б, Алгоритм. 3.3.9).**

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1 [19].**

## **4. Реабилитация и симптоматическая терапия при РС**

### **4.1. Общие положения.**

Симптоматическая терапия пациентам без группы инвалидности назначается в рамках региональной льготы, согласно **Постановлению Правительства РФ №890.** Пациентам, имеющим группу инвалидности и не отказавшимся от соц. пакета, препараты назначаются в рамках программы ДЛЮ; даются рекомендации по питанию и лечебной физкультуре; определяются возможности направления пациентов на санаторно-курортное лечение (при наличии показаний и отсутствии противопоказаний).

При необходимости назначаются дополнительные обследования и консультации специалистов (офтальмолог, уролог, психиатр).

Наиболее **распространенными клиническими симптомами РС, требующими специфической терапии, являются:**

- двигательные нарушения (пирамидный синдром с наличием слабости и спастичности, парез лицевого нерва),
- чувствительные нарушения (пароксизмальные по типу невралгий, в том числе тройничного нерва или хронические по типу дизестезии в конечностях, сенситивная атаксия, симптом Лермитта),
- координаторные и вестибулярные нарушения (головокружения, мозжечковая, сенситивная или вестибулярная атаксия),
- пароксизмальные состояния (эпилептические и неэпилептические приступы),
- депрессия и тревога,
- астения и патологическая утомляемость,
- когнитивные нарушения,
- тазовые расстройства (императивные позывы, учащение или задержки мочеиспускания, недержание мочи, запоры, сексуальная дисфункция),
- побочные эффекты и осложнения терапии ПИТРС (гриппоподобный синдром при использовании интерферонов\*, местные побочные эффекты инъекционных ПИТРС\*, остеопороз и эрозивно-язвенная патология ЖКТ при лечении глюкокортикостероидами).

\* рекомендации по коррекции этих НЯ приводятся в разделе "**Характеристика препаратов из группы ПИТРС**"

Лекарственные средства, рекомендуемые для симптоматической терапии при РС согласно Стандарта первичной медико-санитарной помощи при рассеянном склерозе в стадии ремиссии (приложение к Приказу Минздрава России от 24.12.2012 г. №1542н) перечислены в **Приложении Г15**.

#### **4.2. Дополнительные мероприятия по контролю за безопасностью проводимой симптоматической терапии:**

- электрокардиография проводится с целью выявления нарушений ритма сердца перед назначением трициклических антидепрессантов,
- исследование уровня эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в крови и формулы крови проводится для предупреждения возможных осложнений при назначении противосудорожных препаратов,
- исследование билирубина и его фракций, активности АЛТ и АСТ в крови проводится для предупреждения возможных осложнений при назначении противосудорожных препаратов,
- исследование калия и натрия сыворотки направлено на выявление нарушений

электролитного баланса при применении десмопрессина,

– ультразвуковое исследование мочевого пузыря при наличии нарушений мочеиспускания проводится не реже одного раза в 3 месяца для измерения остаточной мочи и для предотвращения осложнений при проведении терапии М-холиноблокаторами.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).**

## **5. Профилактика**

Доказательных исследований по методам профилактики рассеянного склероза не проводилось. Вопросы первичной профилактики являются наиболее значимыми для людей, имеющих высокий риск развития РС, а именно – для родственников пациентов РС первой степени родства, пациентов с клинически изолированным синдромом, радиологически изолированным синдромом, носителями генетических маркеров РС (HLA-DR-1.15). Несмотря на отсутствие обширных исследований, отдельные эпидемиологические работы по методу случай-контроль показывают ассоциацию некоторых факторов риска с высокой частотой развития РС. К таким фактора относятся неблагоприятная экологическая обстановка, курение, недостаток витамина D, вирусные инфекции, хронический психоэмоциональный стресс. Вторичная профилактика включает профилактику обострений и прогрессирования. Значимым считается правильное ведение беременности и родов, ограничение вакцинирования и инсоляции, диетические рекомендации, своевременная коррекция психоэмоциональных нарушений (особенно депрессии и тревоги).

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

## **6. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома**

При постановки диагноза рассеянного склероза должны быть исключены все другие заболевания нервной системы, в том числе поражения при инфекционных, токсических, сосудистых и неопластических заболеваниях, а также системных аутоиммунных заболеваний с васкулитами и наследственно-дегенеративные заболевания.

При начале и проведении ПИТРС необходимо учитывать соматическое состояние пациента и возможные побочные реакции. Особое внимание нужно уделить следующим состояниям на фоне терапии ПИТРС:

- **Интерфероны-бета** – усиление депрессии, усиление спастического повышения тонуса, повышение риска припадков при наличии эпилепсии в анамнезе
- **Терифлуноид** – у женщин детородного возраста - тщательная контрацепция, патология поджелудочной железы
- **Диметилфумарат** – гастроинтестинальные проблемы, симпатические реакции («ожжение и горение» и др.), лимфопения и риск ПМЛ
- **Митоксантрон** – существенное повышение риска развития лейкозов, повышение риска развития патологии сердца
- **Натализумаб** – острые аллергические реакции на введение, риск ПМЛ в зависимости от наличия JC-инфекции и титра антител к этому вирусу, а также от предшествующей иммуносупрессии и длительности курса, при отмене препарата –IRIS и обострения РС, нельзя сочетать с другими ПИТРС
- **Финголимод** – брадикардия и нарушения ритма сердца, нельзя при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, особенно с брадикардией, при применении препаратов, замедляющих сердечный ритм, отек макулы (в малой степени), лимфопения и риск ПМЛ и других инфекций, риск обострения при отмене препарата
- **Алемтузумаб** – острые аллергические реакции на введение, риск оппортунистических инфекций, патология щитовидной железы, ИТП и другие аутоиммунные реакции
- **Окрелизумаб** – острые аллергические реакции на введение, риск оппортунистических инфекций

## 7. Критерии оценки качества медицинской помощи

### Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым с рассеянным склерозом

№	Критерий качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Проведена своевременная госпитализация при обострении	3	B
2.	Проведено сопоставление результатов неврологического осмотра с критериями диагноза МакДональда (2010)	1a	A
3.	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием	1a	A
4.	Проведено сопоставление результатов МРТ с критериями МакДональда (2010)	4	B
5.	Проведена дифференциальная диагностика с основными заболеваниями, вызывающими многоочаговое поражение ЦНС	2a	B
6.	Проведена пульс-терапия для лечения обострения (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии противопоказаний)	1a	A
7.	Выполнено другое лечение обострения при наличии противопоказаний к пульс-терапии	3	B
8.	Назначен препарат из группы ПИТРС (с учетом показаний и противопоказаний)	3	B
9.	Выполнен план наблюдения за состоянием пациента во время лечения ПИТРС	3	B
10.	Выполнен комплекс восстановительно-реабилитационного лечения	3	B

№	Критерий	Вид критерия (событийный, временной, результативный)
1	Оценка степени тяжести неврологических нарушений с использованием шкалы EDSS	событийный
2	Определение типа течения заболевания ( ремиттирующее, первично-прогрессирующее, вторично-прогрессирующее)	событийный
3	МРТ головного и спинного мозга с внутривенным введением контрастного вещества	событийный
4	Офтальмологическое исследование (при оптическом неврите)	событийный
5	Исследование зрительных вызванных потенциалов (в соответствии с клиническими рекомендациями)	событийный
6	Исследование крови для исключения аутоиммунных, воспалительных и инфекционных заболеваний	событийный
7	Исследование цереброспинальной жидкости для исключения инфекционных заболеваний	событийный
8	Исследование крови на антитела к аквапорину-4 (согласно клиническим рекомендациям)	событийный
9	Сбор анамнеза о проведении специфической терапии (ПИТРС) в течение всего периода заболевания	событийный
10	Проведение ЭГДС (перед пульс-терапией метилпреднизолоном)	событийный
11	Проведение пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 3 - 7 грамм на курс в зависимости от степени тяжести неврологических нарушений	событийный
12	Контроль гликемии на фоне терапии кортикостероидами	событийный
13	Определение показаний для проведения высокодозного плазмафереза	событийный
14	Определение показаний для внутривенного введения цитостатиков (митоксантрон)	событийный
15	Проведение симптоматической терапии в зависимости от характера неврологических нарушений	событийный
16	Проведение немедикаментозных методов лечения (согласно клиническим рекомендациям)	событийный
17	Частичный или полный регресс неврологической симптоматики в течение 30 дней	результативный



## Список литературы

1. Попова Е.В., Бойко А.Н., Хачанова Н.В. с соавт. Вирус Эпштейна-Барр в патогенезе рассеянного склероза (обзор). Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. Рассеянный склероз. 2014; №2: с.10-15.
2. Atlas of MS 2013. URL: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>
3. Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology 2014; 83(3): 278-86
4. Cross A.H., Wingerchuk D.M., Weinshenker B.G. Active and progressive: a new duality of MS classification. Neurology 2014; 83(3): 206-7
5. Thompson A.J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria Lancet Neurol 2018; 17: 162–73]
6. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. An Expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 39: 291-302.
7. Polman C.H., Stephen C.R., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. Ann Neurol 2011; 69: 292-302.
8. Perry M, Swain S, Kemmis-Betty S, Cooper P; Guideline Development Group of the National Institute for Health and Care Excellence. Multiple sclerosis: summary of NICE guidance. BMJ. 2014 Oct 8;349:g5701, с дополнениями
9. Брюхов В.В., Кротенкова И.А., Морозова С.Н., Кротенкова М.В. Стандартизация МРТ-исследований при рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2016;10(2):27-34.
10. Traboulsee A., Simon J.H., Stone L. et al. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis // AJNR Am J Neuroradiol. 2016 Mar; 37(3): 394-401.
11. Протокол ведения больных. Рассеянный склероз. Утвержден Минздравсоцразвития 18.04.2005 г.
12. Kaunzner UW et al A study of patients with aggressive multiple sclerosis at disease onset. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016 Aug 1;12:1907-12
13. Parks N.E. et al. NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. Journal of the Neurological Sciences 383 (2017) 31–34
14. Попова Е.В., Кукель Т.М., Муравин А.И. с соавт. Ретроспективный анализ течения беременности и родов у женщин с рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. Рассеянный склероз. 2013; №10: с.52-56.
15. Newsome S.D. et al. Subgroup and sensitivity analyses of annualized relapse rate over

- 2 years in the ADVANCE trial of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol.* 2016; 263(9): 1778–1787.
16. Бойко О.В., Столяров И.Д., Петров А.М. с соавт. Терифлуномид – новый пероральный препарат, изменяющий течение рассеянного склероза (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. Рассеянный склероз.* 2013; №2: с.78-81.
  17. Каппос Л., Бойко А.Н. Применение таблетированных препаратов для лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. Рассеянный склероз.* 2014; № 2: с.63-71.
  18. Хасаева М.А., Горохова Т.В., Бойко А.Н. с соавт. Алемтузумаб – новый препарат на основе моноклональных антител для лечения рассеянного склероза: терапевтические возможности и риски (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. Рассеянный склероз.* 2013; №2: с.87-92.
  19. Ali Z.K. et al. Formulary Drug Review: Ocrelizumab. *Hospital Pharmacy* 2017, Vol. 52(9) 599-606
  20. Filippi M., Rocca M.A., Ciccarelli O. et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines // *Lancet Neurol.* 2016 Mar; 15 (3): 292-303]
  21. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы / Под ред. В.Н.Штока, О.С.Левина. – М., 2006, с дополнениями и изменениями
  22. Бойко А.Н., Гусев Е.И. Лаквинимод – новый таблетированный препарат с нейропротективным эффектом для лечения рассеянного склероза (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. Рассеянный склероз.* 2013; №2: с.93-99.
  23. Критерии неэффективности терапии и отмены ПИТРС первой линии и замены на препараты второй линии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение. Спецвыпуск "Рассеянный склероз".* 2015;115(8): 44
  24. Касаткин Д.С., Спирин Н.Н., Бойко А.Н., Власов Я.В. Унификация оценки побочных эффектов терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова* 2014; 2: 78-82.
  25. Pohl D et al. Acute disseminated encephalomyelitis. Updates on an inflammatory CNS syndrome *Neurology* 2016; 87 (Suppl 2):S38–S45
  26. Tardieu M., Banwell B., Wolinsky J.S. et al. Consensus definitions for pediatric MS and other demyelinating disorders in childhood. *Neurology.* 2016 Aug 30; 87(9 Suppl 2):S8-S11.

27. Krupp L.B., Tardieu M., Amato M.P. et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013 Sep; 19 (10): 1261-7
28. Miller D.H., Weinshenker B.G., Filippi M. et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler.* 2008; 14 (9): 1157-1174
29. Krupp, LB, Banwell, B, Tenenbaum, S. for the International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007; 68(Suppl. 2): S7–S12
30. Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J.L. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015 Jul 14; 85(2): 177-89

## Приложение А1. Состав Рабочей группы

Алифинова В.М. (Томск)	д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, член Президиума Правления Всероссийского общества неврологов
Белова А.Н. (Нижний Новгород)	д.м.н., профессор, руководитель отделения функциональной диагностики ФГБУ "ПФМИЦ" Минздрава России, член Президиума Правления Всероссийского общества неврологов
Бисага Г.Н. (Санкт-Петербург)	д.м.н., профессор, руководитель Центра рассеянного склероза ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им.С.М.Кирова" Министерства обороны России, член Всероссийского общества неврологов
Бойко А.Н. (Москва)	д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, член Президиума Правления Всероссийского общества неврологов, Президент РОКИРС
Брюхов В.В. (Москва)	к.м.н., научный сотрудник отделения лучевой диагностики ФГБНУ "Научный центр неврологии", член Всероссийского общества неврологов
Власов Я.В. (Самара)	д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России, Президент Общероссийской общественной организации инвалидов-больных рассеянным склерозом, член Всероссийского общества неврологов, вице-президент РОКИРС
Волкова Л.И. (Екатеринбург)	д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, член Президиума Правления Всероссийского общества неврологов
Гончарова З.А. (Ростов-на-Дону)	д.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, заведующая неврологическим отделением клиники при ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, член Всероссийского общества неврологов
Гусев Е.И. (Москва)	академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Председатель Президиума Правления Всероссийского общества неврологов, Главный внештатный специалист-невролог МЗ РФ
Давыдовская М.В. (Москва)	д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного

	факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, заместитель директора ГБУ "Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы", член Всероссийского общества неврологов
Евдошенко Е.П. (Москва)	к.м.н. заведующий Центра рассеянного склероза и других демиелинизирующих заболеваний при ГКБ№31 Санкт-Петербурга
Захарова М.Н. (Москва)	д.м.н., руководитель 6 неврологического отделения ФГБНУ "Научный центр неврологии", член Всероссийского общества неврологов
Касаткин Д.С. (Ярославль)	д.м.н., доцент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский университет" Минздрава России, член Всероссийского общества неврологов
Киселев Д.В. (Ярославль)	к.м.н., доцент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский университет" Минздрава России, член Всероссийского общества неврологов
Лаш Н.Ю. (Москва)	к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, член Всероссийского общества неврологов
Малкова Н.А. (Новосибирск),	д.м.н., профессор кафедры клинической неврологии и алгологии ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, руководитель областного центра рассеянного склероза ГБУЗ НСО "Государственная Новосибирская областная клиническая больница", член Всероссийского общества неврологов
Попова Е.В. (Москва)	к.м.н., заведующая межклубным отделением рассеянного склероза ГБУЗ города Москвы "Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы", ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, член Всероссийского общества неврологов
Прахова Л.Н. (Санкт-Петербург)	д.м.н., заведующая лабораторией нейрореабилитации ФГБУН "Институт мозга человека им. Н.П.Бехтеревой" РАН, член Всероссийского общества неврологов
Сиверцева С.А. (Тюмень)	д.м.н., руководитель Тюменского областного Центра рассеянного склероза, секретарь РОКИРС
Спирин Н.Н. (Ярославль)	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский университет" Минздрава России, член

	Президиума Правления Всероссийского общества неврологов, вице-президент РОКИРС
Степанов И.О. (Ярославль)	к.м.н., врач-невролог 3 неврологического отделения ГУЗ ЯО "Клиническая больница №8" г.Ярославля, уполномоченный общественный эксперт Общероссийской общественной организации инвалидов-больных рассеянным склерозом, член Всероссийского общества неврологов
Столяров И.Д. (Санкт-Петербург)	д.м.н., профессор, научный руководитель Центра рассеянного склероза ФГБУН "Институт мозга человека им. Н.П.Бехтеревой" РАН, член Всероссийского общества неврологов, вице-президент РОКИРС
Тоголян Н.А. (Санкт-Петербург)	д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова" Минздрава России, член Всероссийского общества неврологов
Хачанова Н.В. (Москва)	к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, врач межклубного отделения рассеянного склероза ГБУЗ города Москвы "Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы", член Всероссийского общества неврологов,
Шипова Е.Г. (Ярославль)	к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский университет" Минздрава России, член Всероссийского общества неврологов
Шмидт Т.Е. (Москва)	к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России, вице-президент РОКИРС

Конфликт интересов отсутствует.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

- **Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Главные врачи (начальники) медицинских организаций
2. Заместители руководителя (начальника) медицинских организаций
3. Заведующие (начальники) структурных подразделений
4. Главные медицинские сестры
5. Врачи-специалисты:
  - Врачи-неврологи, код специальности 31.08.42
  - Врачи-рентгенологи, код специальности 31.08.09
  - Врачи-клинические фармакологи, код специальности 31.08.37
  - Врачи по лечебной физкультуре и спортивной медицине, код специальности 31.08.39
  - Врачи скорой медицинской помощи, код специальности 31.08.48
  - Врачи-терапевты, код специальности 31.08.49
  - Врачи-физиотерапевты, код специальности 31.08.50
  - Врачи общей врачебной практики, код специальности 31.08.54
  - Врачи-офтальмологи, код специальности 31.08.59
  - Врачи урологи, код специальности 31.08.68
  - Врачи- организаторы здравоохранения и общественного здоровья, код специальности 31.08.71
6. Медицинские сестры:
  - медицинская сестра врача общей практики
  - медицинская сестра палатная (постовая)
  - медицинская сестра (фельдшер) по приему вызовов скорой медицинской помощи и передаче из выездным бригадам скорой медицинской помощи
  - медицинская сестра процедурной
  - медицинская сестра по реабилитации
  - медицинская сестра участковая
  - медицинский регистратор
  - медицинский статистик
  - рентгенлаборант
  - старшая медицинская сестра

- фельдшер
- фельдшер скорой медицинской помощи
- 7. Заведующие аптечными организациями
- 8. Провизоры
- 9. Фармацевты
- 10. Студенты медицинских вузов, ординаторы, аспиранты;
- 11. Преподаватели медицинских вузов, научные сотрудники.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме (таб.П1, таб.П2).

**Таблица П1 – Уровни достоверности доказательств**

<b>Уровень достоверности</b>	<b>Источник доказательств</b>
<b>I (1)</b>	<p>Проспективные рандомизированные контролируемые исследования</p> <p>Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных</p> <p>Крупные мета-анализы</p> <p>Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование</p> <p>Репрезентативная выборка пациентов</p>
<b>II (2)</b>	<p>Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных</p> <p>Несколько исследований с небольшим количеством пациентов</p> <p>Хорошо организованное проспективное исследование когорты</p> <p>Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне</p> <p>Результаты не презентативны в отношении целевой популяции</p> <p>Хорошо организованные исследования «случай-контроль»</p>
<b>III (3)</b>	<p>Нерандомизированные контролируемые исследования</p> <p>Исследования с недостаточным контролем</p> <p>Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками</p> <p>Ретроспективные или наблюдательные исследования</p> <p>Серия клинических наблюдений</p> <p>Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию</p>
<b>IV (4)</b>	<p>Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные</p>



Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций

Уровень убедительности	Описание	Расшифровка
<b>A</b>	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
<b>B</b>	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений
<b>C</b>	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов
<b>D</b>	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

- Порядок обновления клинических рекомендаций: пересмотр 1 раз в 3 года.

### **Приложение А3. Связанные документы**

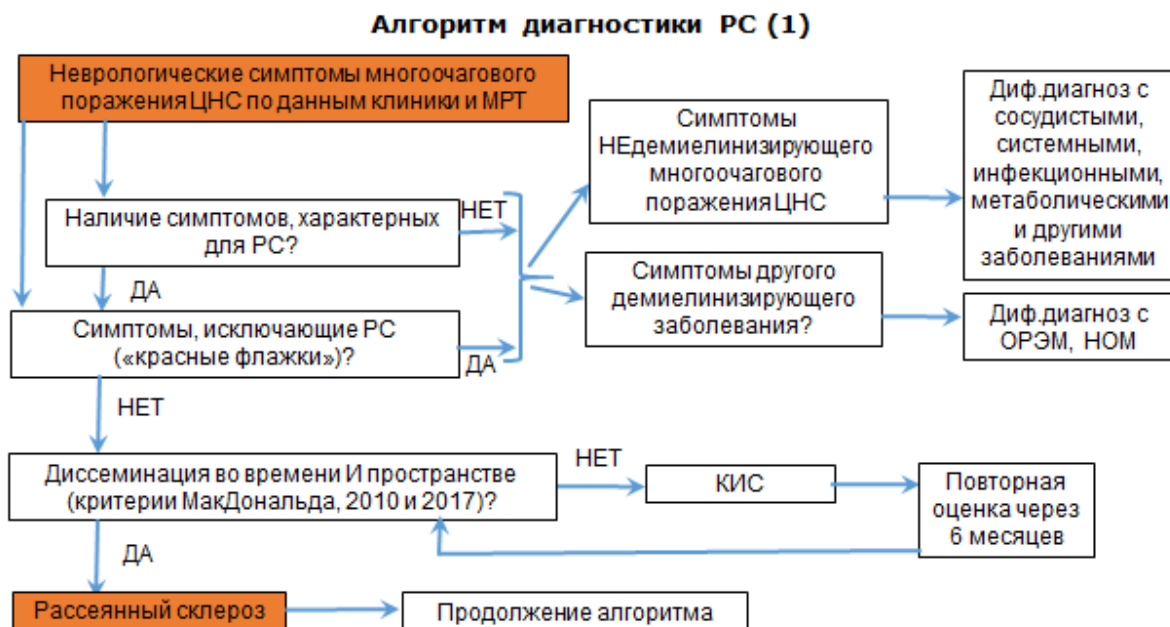
Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

- 1) Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях нервной системы (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 926н).
- 2) Протокол ведения больных «Рассеянный склероз». Утвержден Минздравсоцразвития 18.04.2005 г.
- 3) Стандарт специализированной медицинской помощи при первом клиническом проявлении рассеянного склероза (клинически изолированном синдроме) Приложение к Приказу Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1085н
- 4) Стандарт первичной медико-санитарной помощи при остром оптиконевромиелите (диагностика) Приложение к Приказу Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1533н
- 5) Стандарт первичной медико-санитарной помощи при рассеянном склерозе в стадии ремиссии Приложение к Приказу Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1542н

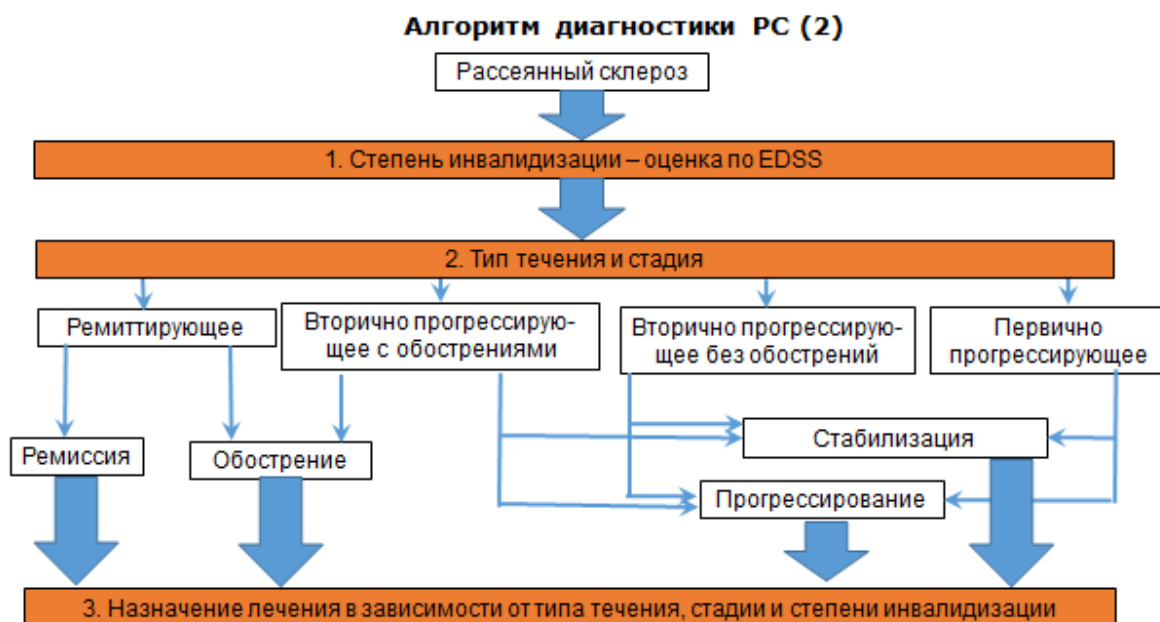
## Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента с РС.

### 1. Алгоритм диагностики рассеянного склероза

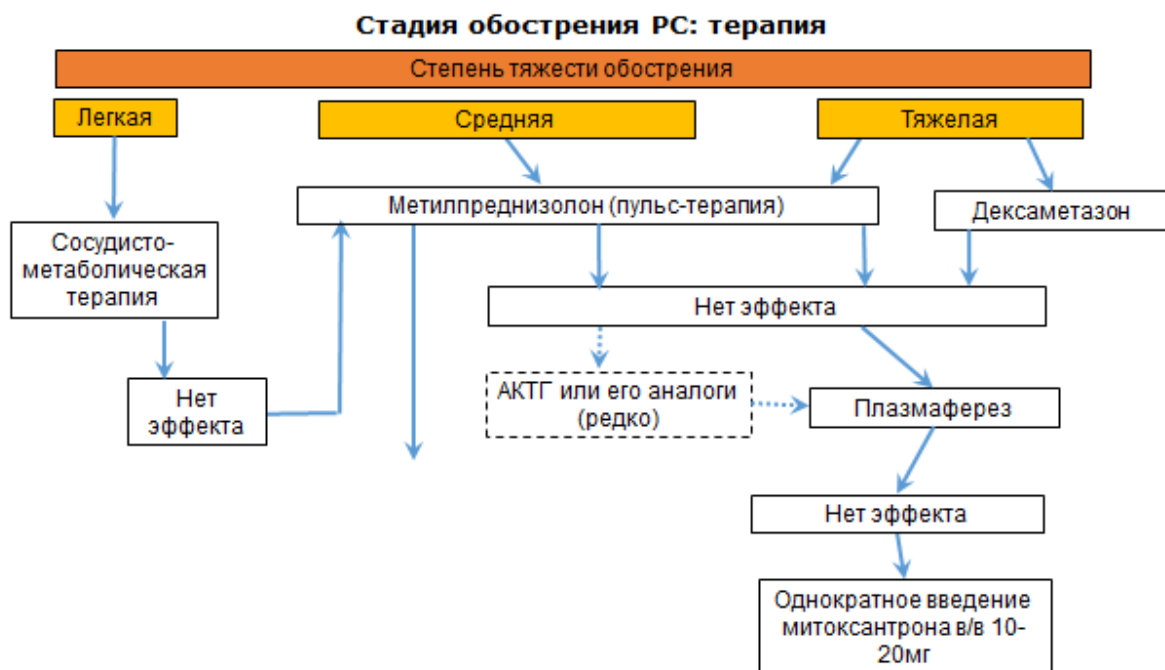
#### 1.1. Алгоритм установления диагноза РС



#### 1.2. Алгоритм определения типа течения и стадии РС

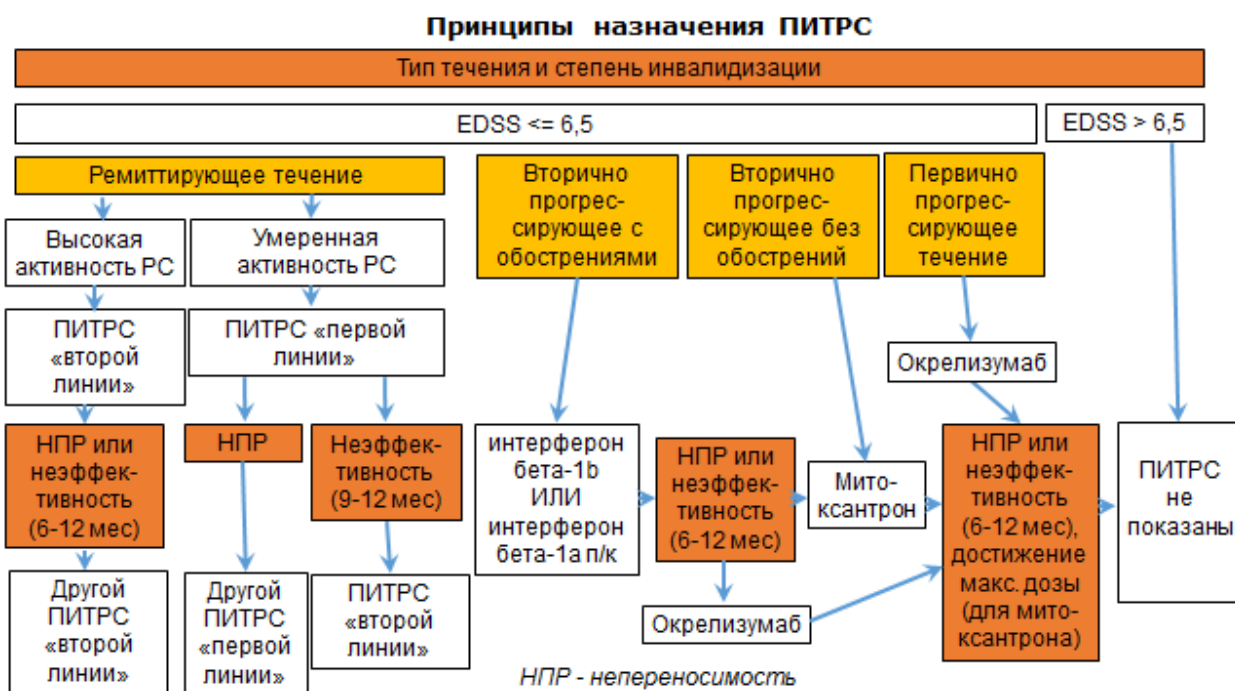


## 2. Алгоритм ведения пациента с обострением РС



## 3. Алгоритм назначения ПИТРС

### 3.1. Общие принципы назначения ПИТРС в зависимости от типа течения РС.



### 3.2. Алгоритм назначения ПИТРС по схеме эскалации



### 3.3. Мониторинг безопасности ПИТРС

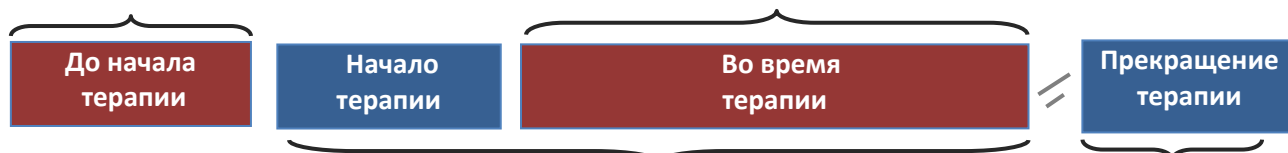
#### 3.3.1. Рекомендации по мониторингу безопасности терапии препаратами интерферонов бета

##### В пределах 4-х недель

- Клинический анализ крови
- Биохимический анализ крови, ТТГ
- Антитела к ВИЧ, RW, гепатиты В, С
- Рентгенография легких
- МРТ

##### Предупредить пациента:

- Сообщать о нежелательных реакциях
- Соблюдать контрацепцию
- Сообщать о возникновении беременности



- Предупредить пациента о возможных нежелательных реакциях

- Осмотр невролога каждые 3-6 мес в первый год, далее каждые 6 мес
- Начало терапии с титрации дозы
- При гриппоподобных симптомах - выполнение инъекций перед сном или в вечернее время; прием жаропонижающих препаратов за 30 минут до инъекции и/или после таковой: ацетаминофен (парацетамол) 500 мг или ибупрофен (нурофен) 200 – 400 мг, возможен повторный прием через 4 часа после первой дозы (однако, следует помнить о риске гепатотоксичности данных препаратов), уменьшение дозы используемого интерферона до 75-50% от полной дозы на 2-4 недели с продолжением приема парацетамола или ибупрофена
- Мониторинг показателей клинического анализа крови и лабораторных показателей функции печени каждые 3 мес в первый год терапии и раз в 6 мес в последующие годы, анализ гормонов щитовидной железы раз в 6 месяцев
- При повышении активности печеночных ферментов >3 ВГН или отклонении клинических показателей крови – уменьшить дозу или приостановить терапию
- При возникновении беременности – прекращение терапии
- При возникновении тяжелых нежелательных реакций – смена терапии
- В случае терапии низкодозным интерфероном – МРТ через 6 мес после начала терапии, далее МРТ ежегодно
- В случае терапии высокодозным интерфероном – МРТ ежегодно
- При субоптимальном ответе или резистентности к терапии – эскалация на ПИТРС «второй линии» терапии

##### Смена терапии

- Возможно непосредственное переключение на другие иммуномодуляторы

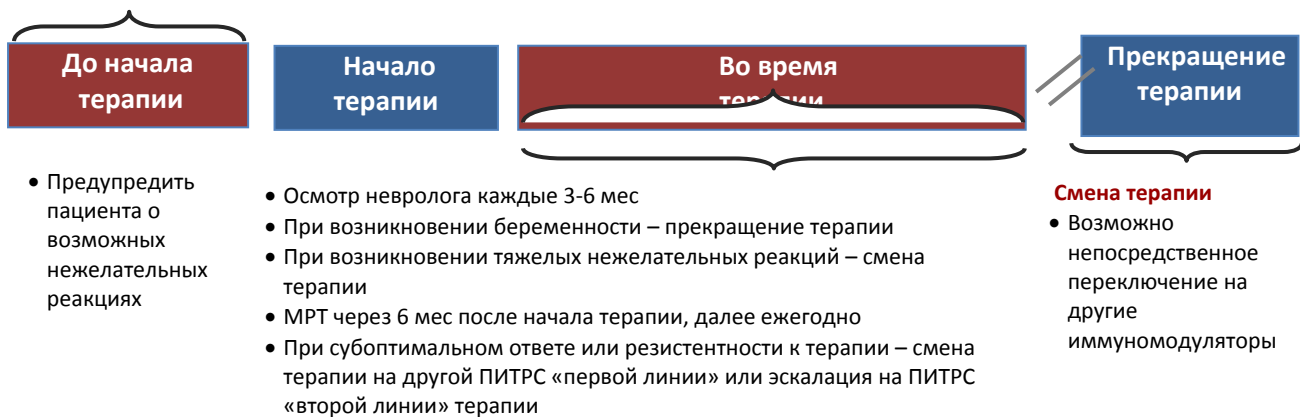
### 3.3.2. Рекомендации по мониторингу безопасности терапии Глатирамера ацетатом

#### В пределах 4-х недель

- Клинический анализ крови
- Биохимический анализ крови
- Антитела к ВИЧ, RW, гепатиты В, С
- Рентгенография легких
- МРТ

#### Предупредить пациентов:

- Сообщать о нежелательных реакциях
- Соблюдать контрацепцию
- Сообщать о возникновении беременности



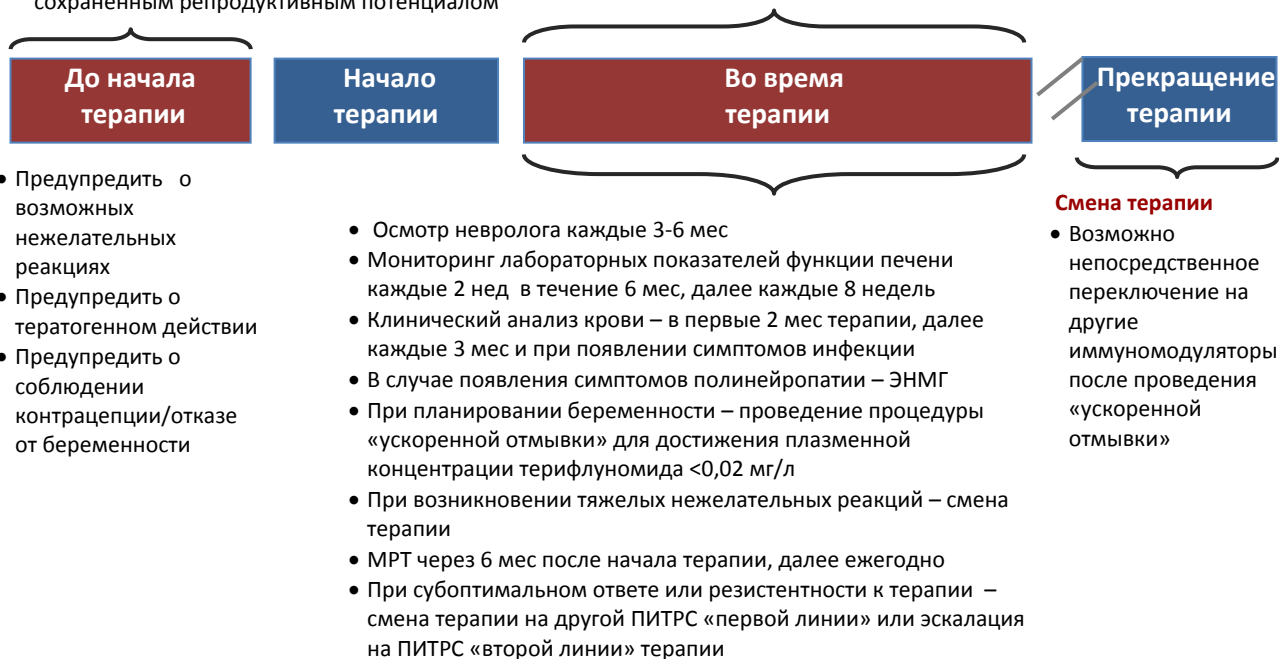
### 3.3.3. Рекомендации по мониторингу безопасности терапии терифлуномидом

#### В пределах 4-х недель

- Клинический анализ крови
- Биохимический анализ крови
- Антитела к ВИЧ, RW, гепатиты В, С
- Скрининг на латентный туберкулез
- Измерение АД
- МРТ
- Отрицательный тест на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом

#### Предупредить пациента:

- Сообщать о симптомах инфекции
- Сообщать о нежелательных реакциях
- Соблюдать контрацепцию/избегать беременности





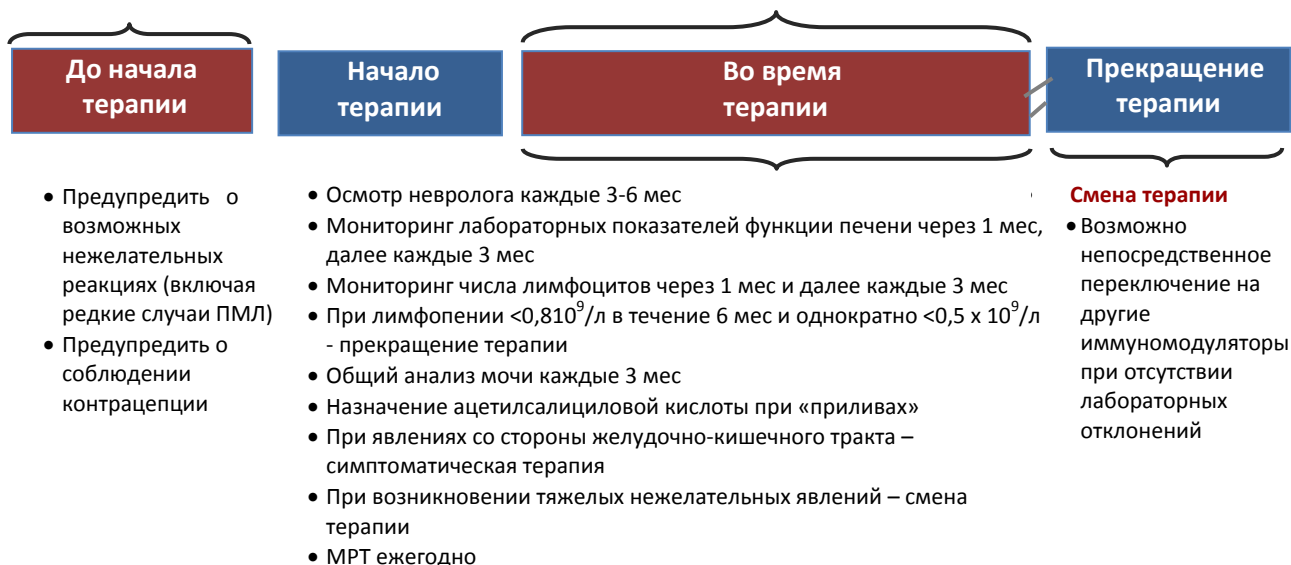
### 3.3.4. Рекомендации по мониторингу безопасности терапии диметилфумаратом

#### В пределах 4-х недель

- Клинический анализ крови
- Биохимический анализ крови
- Общий анализ мочи и микроскопия осадка
- Антитела к ВИЧ, RW, гепатиты В, С
- Рентгенография грудной клетки
- МРТ
- Отрицательный тест на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом

#### Предупредить пациента:

- Сообщать о симптомах инфекции
- Сообщать об любом ухудшении симптомов основного заболевания
- Сообщать о нежелательных реакциях
- Соблюдать контрацепцию/избегать беременности



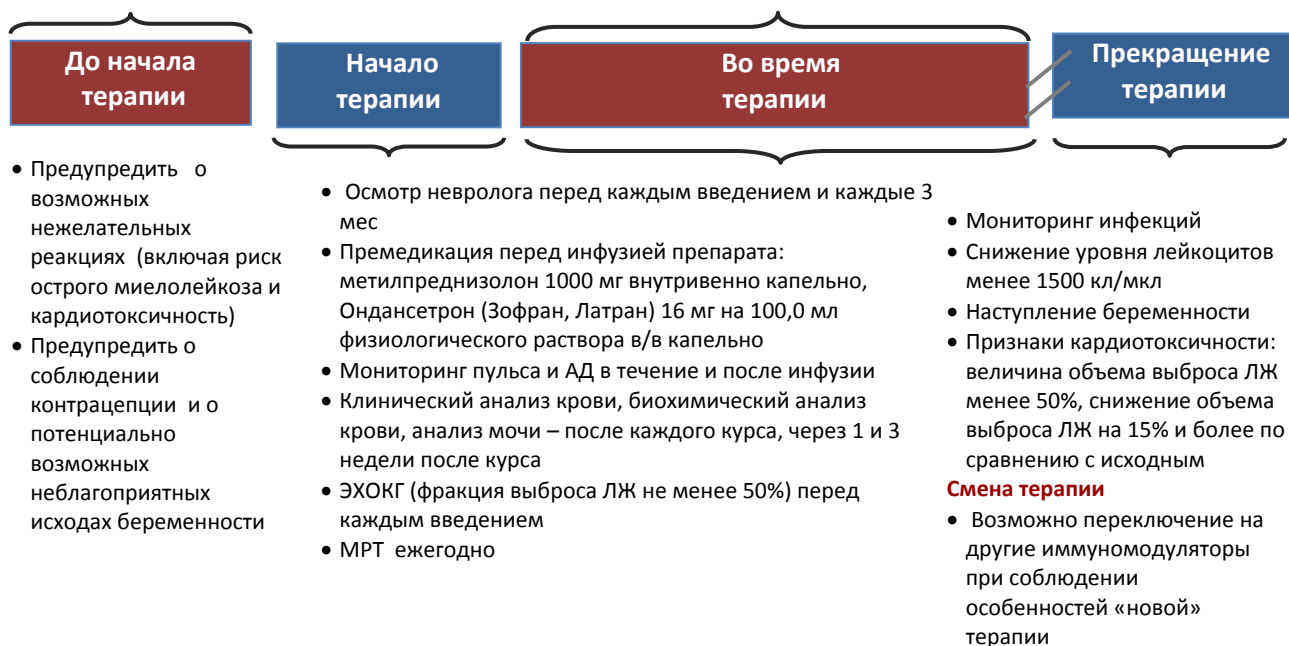
### 3.3.5. Рекомендации по мониторингу безопасности терапии митоксантроном

#### В пределах 4-х недель

- Клинический анализ крови
- Биохимический анализ крови
- Анализ мочи и микроскопия осадка
- ЭХОКГ, ЭКГ
- МРТ
- Исключение латентного туберкулеза
- Антитела к ВИЧ, RW, гепатиты В, С
- Отрицательный тест на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом
- Исключение сердечно-сосудистых заболеваний, хронической почечной и печеночной недостаточности

#### Предупредить пациента:

- Сообщать о симптомах инфекции
- Сообщать о нежелательных реакциях
- Соблюдать контрацепцию/избегать беременности по крайней мере 12 мес после введения препарата



### 3.3.6 Рекомендации по мониторингу безопасности терапии натализумабом

#### В пределах 4-х недель

- Клинический анализ крови
- Биохимический анализ крови
- Общий анализ мочи
- Антитела к ВИЧ, RW, гепатиты В, С
- Рентгенография грудной клетки
- Исследование Т-клеточного иммунитета для исключения иммунодефицита (CD4+;CD8+клетки)
- МРТ
- Отрицательный тест на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом
- АТ к JCV

#### Предупредить пациента:

- Сообщать о симптомах инфекции
- Сообщать об любом ухудшении симптомов основного заболевания
- Лицам, осуществляющим уход за пациентом, сообщать врачу о любых изменениях в поведении/когнитивных функциях пациента
- Соблюдать контрацепцию/избегать беременности



- Предупредить о возможных нежелательных реакциях (включая ПМЛ)
- Использовать стратификацию риска ПМЛ

- Осмотр невролога перед каждой инфузией
- Реакции гиперчувствительности – прекращение терапии
- Инфузионные реакции - провести исследование на наличие АТ к натализумабу (3,6,12 мес). При подтверждении АТ к натализумабу – прекращение терапии
- АТ к JCV каждые 6 мес у серонегативных пациентов
- АТ к JCV у серопозитивных пациентов повторно через 24 мес терапии, при продолжении терапии каждые 6 мес
- Клинический и биохимический анализы крови каждые 3 месяца
- МРТ ежегодно в течение 2-х лет, у серопозитивных пациентов с индексом АТ к JCV >1,5 при продолжении терапии более 2-х лет – каждые 3-6 мес (по сокращенному протоколу)
- Пациентам, получившим 24 инфузии и имеющим индекс АТ к JCV >1,5 повторно рассмотреть соотношении риск/польза
- Подозрение на ПМЛ – отмена натализумаба, провести МРТ и исследование ЦСЖ (ПЦР на ДКН JCV)
- При возникновении тяжелых нежелательных реакций – смена терапии
- При субоптимальном ответе или резистентности к терапии – смена терапии на другой препарат «второй линии»

#### Смена терапии

- Переключение на другие иммуномодуляторы с учетом особенностей «новой» терапии
- При переключении на иммуносупрессоры учитывать длительность периода «отмывки»
- Провести МРТ перед началом терапии другим препаратом

### 3.4.7. Рекомендации по мониторингу безопасности терапии финголимодом

#### В пределах 4-х недель

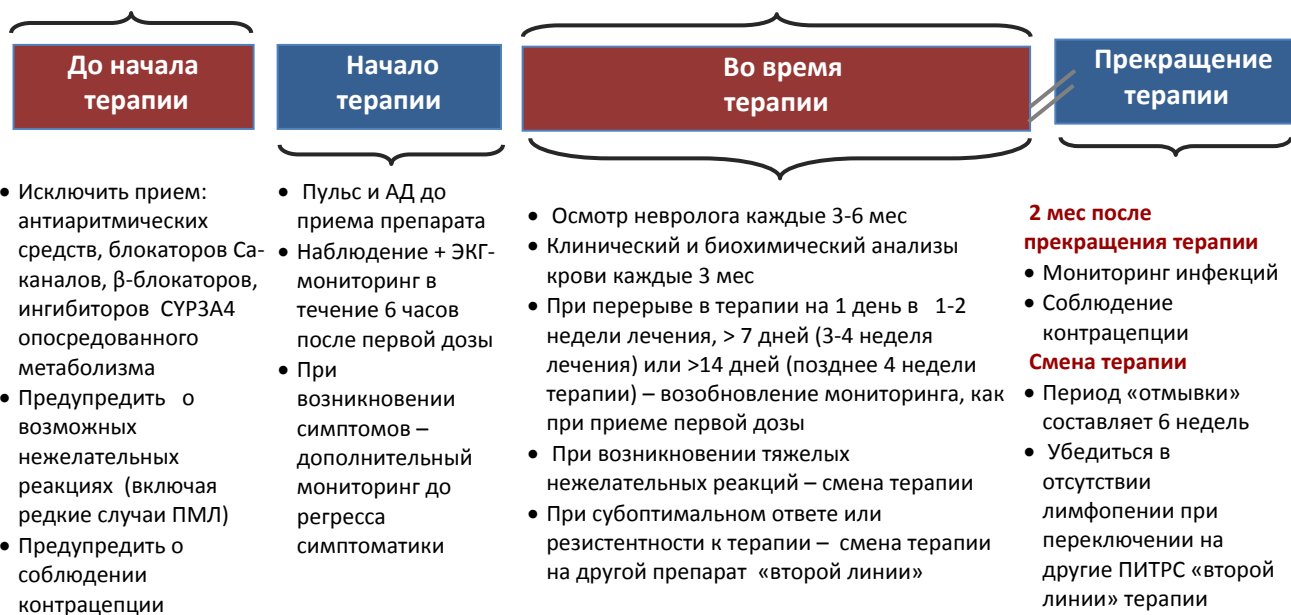
- Клинический анализ крови
- Биохимический анализ крови МРТ
- Антитела к ВИЧ, RW, гепатиты В, С
- Рентгенография грудной клетки
- ЭКГ, при необходимости холтеровское ЭКГ-мониторирование
- Осмотр офтальмолога
- Отрицательный тест на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом
- Определение АТ к вирусу ветряной оспы. Вакцинация при отсутствии АТ

#### Предупредить пациента:

- Сообщать о симптомах инфекции
- Сообщать об любом ухудшении симптомов основного заболевания
- Избегать вакцинации живыми вакцинами
- Сообщать о нежелательных реакциях
- Соблюдать контрацепцию/избегать беременности

#### Необходимо провести:

- Осмотр офтальмолога в первые 3-4 мес от начала терапии, далее ежегодно
- При наличии показаний – спирометрия



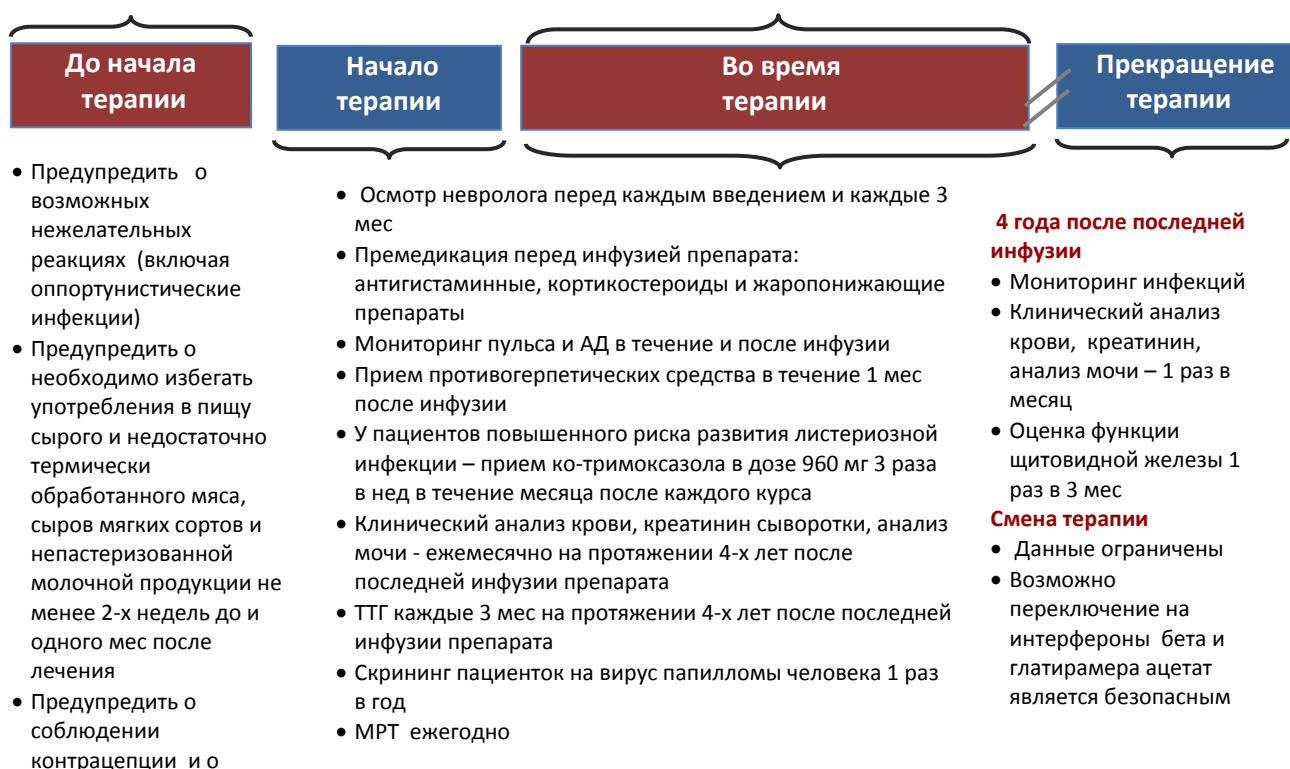
### 3.3.8 Рекомендации по мониторингу безопасности терапии алемтузумабом

#### В пределах 4-х недель

- Клинический анализ крови
- Биохимический анализ крови
- Анализ мочи и микроскопия осадка
- Оценка функции щитовидной железы
- ЭКГ
- МРТ
- Исключение латентного туберкулеза
- Антитела к ВИЧ, RW, гепатиты В, С
- Определение АТ к вирусу ветряной оспы. Вакцинация при отсутствии АТ
- Отрицательный тест на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом

#### Предупредить пациента:

- Сообщать о симптомах инфекции, длительности лихорадки более 24 часов после последней инфузии
- Сообщать о появлении синяков, кровотечениях, петехиальных элементах
- Избегать вакцинации живыми вакцинами
- Сообщать о нежелательных реакциях
- Соблюдать контрацепцию/избегать беременности по крайней мере 4 мес после введения препарата



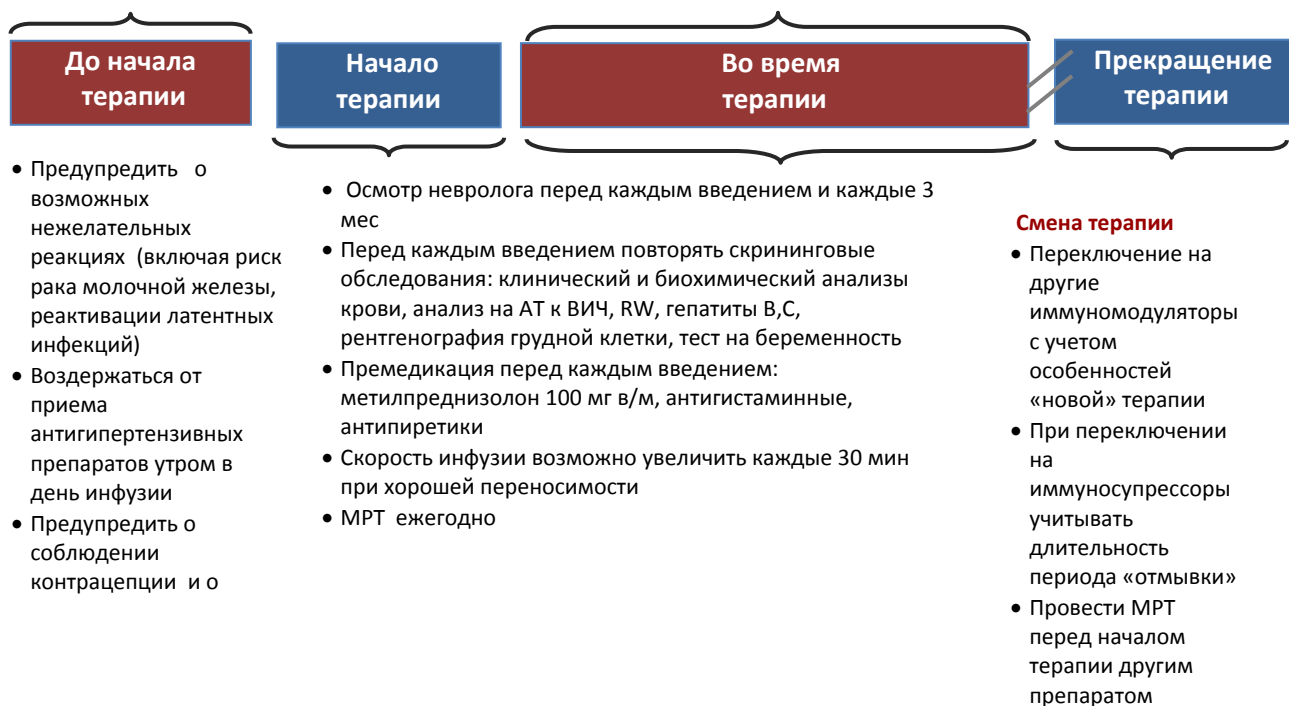
### 3.3.9 Рекомендации по мониторингу безопасности терапии окрелизумабом

#### В пределах 4-х недель

- Клинический анализ крови
- Биохимический анализ крови
- Общий анализ мочи
- Антитела к ВИЧ, RW, гепатиты В, С
- Рентгенография грудной клетки
- Исследование Т-клеточного иммунитета для исключения иммунодефицита (CD4+;CD8+клетки)
- МРТ
- Отрицательный тест на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом
- Провести стандартный маммологический скрининг, при необходимости консультация онколга-маммолога

#### Предупредить пациента:

- Сообщать о симптомах инфекции
- Избегать вакцинации живыми вакцинами
- Сообщать о нежелательных реакциях
- Соблюдать контрацепцию/избегать беременности по крайней мере 6 мес после введения препарата



### 3.3.10. Определение риска развития ПМЛ

#### Обновленная стратификация риска развития ПМЛ, (март 2016) Европейское Медицинское Агентство

Статус АТ-JCV

Отрицательный

0,1/1000

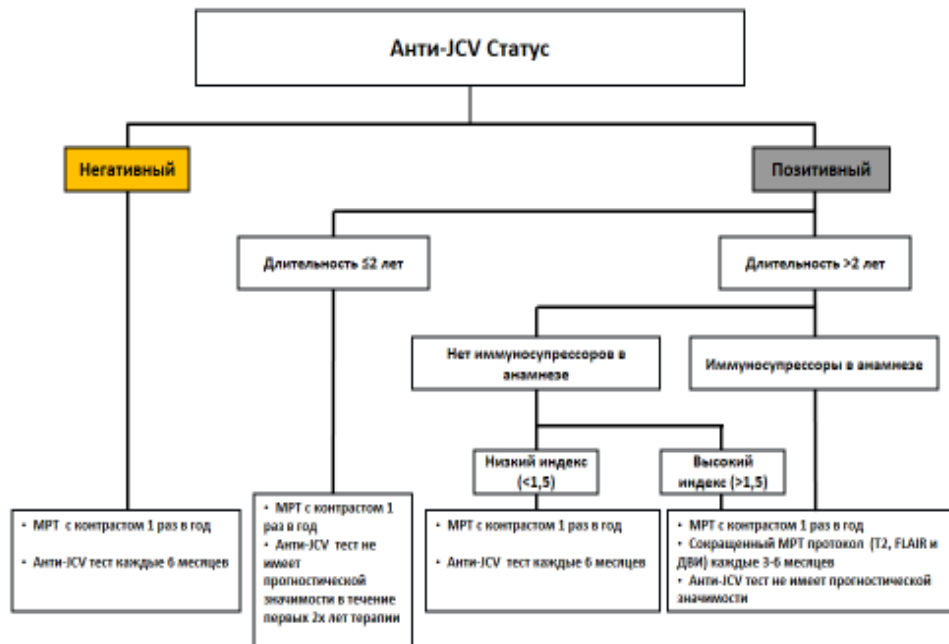
95% ДИ 0,01-0,35

↓

Положительный

Длительность терапии	Нет в ИС в анамнезе				ИС в анамнезе
	Индекс неизвестен	Индекс ≤0,9	Индекс 0,9-1,5	Индекс ≥1,5	
1-12 мес	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 мес	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 мес	2	0,2	0,8	3	4
37-48 мес	4	0,4	2	7	8
49-60 мес	5	0,5	2	8	8
61-72 мес	6	0,6	3	10	6

#### Рекомендации по ведению пациентов РС на натализумабе с учетом риска ПМЛ



## Приложение В. Информация для пациента

### • В.1. Диетические рекомендации больным рассеянным склерозом

Физиологически адекватными и патогенетически обоснованными являются следующие диетические рекомендации:

**Достаточное количество полноценных легко усваиваемых белков.**

**Снижение количества простых сахаров** для предотвращения прибавления в весе и улучшения физической активности. Значительное снижение потребления простых сахаров (до 30-40 г/сут) рекомендуется больным с частыми предыдущими обострениями и получившими курсы глюкокортикоидной терапии.

**Ограничение животных жиров.** Устранение копченостей. Необходимо использовать нежирные сорта мяса, рыбы, молочных продуктов. Увеличение в рационе растительных масел, содержащих большое количество полиненасыщенных жирных кислот – кукурузного, оливкового, подсолнечного, льняного (до 20-30 г/сут).

**Снижение калорийности рациона** у больных с двигательными нарушениями.

**Для больных с запорами** - достаточное количество свободной жидкости (до 2 л в день для взрослых), повышенное количество продуктов, содержащих клетчатку (фруктов, овощей, отрубей, хлеба грубого помола).

**Для больных с никтурией** - ограничение жидкости в вечерние часы; ограничение жидкости перед поездкой, посещением общественных мест у больных с учащенным мочеиспусканием.

**У больных с «колебаниями» неврологических симптомов при тепловых нагрузках** рекомендуется прием охлажденных блюд и напитков.

**Употребление продуктов, содержащих повышенное количество солей магния** (до 0,5 г/сут) - орехов, кураги, отрубей.

**Употребление продуктов, содержащих повышенное количество солей калия** (до 3 г/сут) - кураги, чернослива, изюма, бананов, картофеля «в мундире» у больных с частыми предыдущими обострениями заболевания и получавшими глюкокортикоидную терапию.

**Употребление продуктов, содержащих повышенное количество кальция** (до 1,5 г/сут) - сыра, творога, молока и т.д. для предотвращения развития остеопороза, в том числе у лиц получающих неоднократные курсы терапии глюкокортикоидами.



**Обогащение рациона витамином D и C** за счет повышенного потребления рыбы, рыбьего жира, фруктов (шиповника, черной смородины, цитрусовых) и овощей (салаты из моркови, свеклы, гарниры из кабачков, цветной капусты и др.) В настоящее время применение разнообразных диет с целью профилактики обострений РС малоэффективно. Общеизвестным и обоснованным считается применение принципов здорового питания, а именно преобладание растительной пищи над животной, уменьшение употребления легкоусваиваемых углеводов и уменьшение приема потенциально высокоаллергических продуктов при отягощенном аллергическом анамнезе.

**Исключение курения.** Курение достоверно связано с нарастанием риска развития и тяжести течения рассеянного склероза.

**Контроль над приемом алкоголя.** Алкоголь может усиливать проявления РС. Употребление алкоголя в больших количествах однозначно усиливает процесс воспаления, причем алкоголь стимулирует окисление арахидоновой кислоты. Часто на фоне приема алкоголя отмечается повышение температуры тела, что может приводить к нарастанию имеющейся симптоматики у больных РС (хорошо известный феномен «горячей ванны» - при повышении температуры тела замедляется проведение импульса по демиелинизированному волокну и ухудшаются симптомы РС). Типичные признаки злоупотребления алкоголем, т. е. головокружение, неуверенная походка и т. п., у больного РС проявляются намного раньше, чем у здорового. От регулярного, например, во время каждого приема пищи, и тем более чрезмерного потребления алкогольных напитков больному следует категорически отказаться. В противном случае он рискует усугубить свое состояние, помешать восстановительным процессам, вследствие чего нарушение функций, означающее ограничение физических возможностей, проявится раньше или сильнее.

## **В.2. Общие рекомендации по стилю жизни больных рассеянным склерозом**

**Плохая переносимость повышения температуры тела.** Многие больные РС плохо переносят сауну и баню, горячие ванны. При тепловых процедурах могут сильнее проявляться имеющиеся функциональные нарушения деятельности нервной системы. Следует отказаться от пребывания на солнце с целью получить загар. Солнечные лучи могут оказывать иммуностимулирующее действие, что нежелательно для всех пациентов с аутоиммунными заболеваниями.

**Правильный психологический настрой.** Правильное формирование «отношения к болезни», психологического настроя имеет огромное влияние не только на

качество жизни пациентов с РС, но и на течение заболевания в последующем. Убедительно показана связь депрессии и хронического эмоционального стресса с более неблагоприятным течением РС, в том числе с обострениями.

**Оптимальная длительность полноценного сна.** У не выпавшегося больного РС раньше и в большей степени проявляются колебания состояния в течение суток, и усугубляются имеющиеся нарушения функций организма, что представляет собой дополнительную причину ситуационно-обусловленной депрессии. Больной может не справляться со своими обязанностями в течение дня не из-за неврологических нарушений, а из-за снижения работоспособности по причине недостаточного по продолжительности сна. Наиболее распространенная рекомендация по длительности сна – 7 часов. Слишком продолжительный сон, длящийся 10 и более часов, также может оказывать вредное воздействие, так как за счет этого наблюдающиеся у большинства больных пониженное давление и вызванные этим ощущения разбитости и усталости, особенно в первой половине дня, усилятся еще больше

**Оптимизация двигательной активности.** Физическая активность не только показана больному РС, но и имеет для состояния его здоровья чрезвычайно важное значение. В целом разрешается заниматься любым видом спорта, насколько это возможно с учетом вероятных ограничений физических возможностей. Однако не рекомендуется «ставить рекордов», подвергаться ненужной опасности, стремиться превысить свои возможности и рискуя при этом пережить несчастный случай и получить тяжелую травму. Не рекомендуется перегрев тела во время физических упражнений. Сформулирована теория «необходимой двигательной активности» при РС, которая подчеркивает, что больным РС нельзя делать упражнения «фитнесс-направления», а необходимо «поддержание активности ради жизни».

**Сохранение занятости на работе.** Во многих случаях в связи с развитием инвалидности перед больными РС встает вопрос о смене работы, адаптации графика рабочего дня, а часто - и о выходе на инвалидность. Необходимо подчеркнуть позитивный психотерапевтический эффект сохранения комфортной работы, которая нравится пациентам, к которой они привыкли. И наоборот, потеря работы является одной из причин депрессии и тревоги, ухудшая течение самого заболевания. Больной РС должен в любом случае до тех пор, пока это возможно, стремиться продолжать свою профессиональную деятельность. Это следует делать, руководствуясь как причинами как психологического, так и социального и финансового характера. Сохранение занятости, своевременное

проведение профессиональной переподготовки для адаптации пациента с РС к нагрузкам на работе способствует более благоприятному течению заболевания.

**Поддержка семьи.** максимально долго сохранять позитивные отношения в семье, проводить образовательную и психокорректирующую работу не только с больными, но и с их родственниками. Теплая и искренняя поддержка в повседневной жизни оказывает намного более благоприятное влияние на течение РС у близкого человека, чем напряженный поиск «чудодейственных методов исцеления», который зачастую изматывает больных больше, чем сама болезнь.

**Беременность и роды.** Беременность и роды являются важной составляющей жизни любой женщины, в том числе и с РС. Доказано, что сам факт беременности и родов не влияет на риск развития обострений РС. Послеродовые инфекции и психоэмоциональный стресс могут способствовать развитию обострений в первый триместр после родов, поэтому необходимо проводить правильную профилактику этих нежелательных событий. Риск развития обострений РС меньше у тех женщин, которые до развития беременности получали адекватный курс ПИТРС. В случае наличия хронического инвалидизирующего заболевания беременность не должна быть спонтанной, необходимо планировать наступление беременности. С учетом активного применения ПИТРС необходимо акцентировать внимание больных на своевременном прекращении приема препаратов в связи с их не достаточно изученным влиянием на плод, а также информировать о сроках периода между прерыванием курса и возможностью развития беременности, индивидуального для каждого препарата из группы ПИТРС. Необходимо в пределах 1-3 месяцев после родов возобновить лечение препаратами ПИТРС для снижения вероятности развития послеродовых обострений. Сам диагноз РС, ни каким образом не оказывает влияние на определение тактики ведения родов и анестезиологическое пособие. Однако, наличие некоторых симптомов может указывать на возможное развитие акушерских осложнений в период родов, в связи с чем могут определять тактику ведения родов.

- **В.2. Нормативная база оказания помощи больным рассеянными склерозом**

- Протокол ведения больных. Рассеянный склероз. Утвержден Минздравсоцразвития 18.04.2005 г.
- Стандарт специализированной медицинской помощи при первом клиническом проявлении рассеянного склероза (клинически изолированном синдроме) Приложение к Приказу Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1085н
- Стандарт первичной медико-санитарной помощи при остром оптиконевромиелите (диагностика) Приложение к Приказу Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1533н
- Стандарт первичной медико-санитарной помощи при рассеянном склерозе в стадии ремиссии Приложение к Приказу Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1542н

- **В.3. Правовые основы оказания медицинской помощи больным рассеянными склерозом**

При оказании медицинской помощи больным рассеянными склерозом нередко встает вопрос о мере возможного и необходимого для лечения пациента.

Ключевой вопрос: На что имеет право пациент и каковы условия реализации данного права?

Согласно Конституции РФ каждый имеет право на охрану здоровья и медицинскую помощь. Медицинская помощь в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения оказывается гражданам бесплатно за счет средств соответствующего бюджета, страховых взносов, других поступлений. В Российской Федерации финансируются федеральные программы охраны и укрепления здоровья населения, принимаются меры по развитию государственной, муниципальной, частной систем здравоохранения, поощряется деятельность, способствующая укреплению здоровья человека, развитию физической культуры и спорта, экологическому и санитарно-эпидемиологическому благополучию (Текст Конституции опубликован в «Российской газете» от 25 декабря 1993 г. № 237).

Федеральный закон № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» развивает положения основного закона. В нем не только декларируется право каждого на охрану здоровья, но и отмечается, что право на охрану здоровья обеспечивается охраной окружающей среды, созданием безопасных условий труда, благоприятных условий труда, быта, отдыха, воспитания и обучения

граждан, производством и реализацией продуктов питания соответствующего качества, качественных, безопасных и доступных лекарственных препаратов, а также оказанием доступной и качественной медицинской помощи.

Каждый имеет право на медицинскую помощь. Это право распространяется на медицинскую помощь в гарантированном объеме, оказываемую без взимания платы в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также на получение платных медицинских услуг и иных услуг, в том числе в соответствии с договором добровольного медицинского страхования.

Право на медицинскую помощь иностранных граждан, проживающих и пребывающих на территории Российской Федерации, устанавливается законодательством Российской Федерации и соответствующими международными договорами Российской Федерации. Лица без гражданства, постоянно проживающие в Российской Федерации, пользуются правом на медицинскую помощь наравне с гражданами Российской Федерации, если иное не предусмотрено международными договорами Российской Федерации.

Порядок оказания медицинской помощи иностранным гражданам определяется Правительством Российской Федерации.

Пациент имеет право на:

- 1) выбор врача и выбор медицинской организации в соответствии с настоящим Федеральным законом;
- 2) профилактику, диагностику, лечение, медицинскую реабилитацию в медицинских организациях в условиях, соответствующих санитарно-гигиеническим требованиям;
- 3) получение консультаций врачей-специалистов;
- 4) облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, доступными методами и лекарственными препаратами;
- 5) получение информации о своих правах и обязанностях, состоянии своего здоровья, выбор лиц, которым в интересах пациента может быть передана информация о состоянии его здоровья;
- 6) получение лечебного питания в случае нахождения пациента на лечении в стационарных условиях;
- 7) защиту сведений, составляющих врачебную тайну;
- 8) отказ от медицинского вмешательства;

- 9) возмещение вреда, причиненного здоровью при оказании ему медицинской помощи;
- 10) допуск к нему адвоката или законного представителя для защиты своих прав;
- 11) допуск к нему священнослужителя, а в случае нахождения пациента на лечении в стационарных условиях - на предоставление условий для отправления религиозных обрядов, проведение которых возможно в стационарных условиях, в том числе на предоставление отдельного помещения, если это не нарушает внутренний распорядок медицинской организации.

Основой оказания медицинской помощи гражданам является Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. В рамках этой программы предоставляются:

- 1) первичная медико-санитарная помощь, в том числе доврачебная, врачебная и специализированная;
- 2) специализированная медицинская помощь, высокотехнологичная медицинская помощь, являющаяся частью специализированной медицинской помощи;
- 3) скорая медицинская помощь, в том числе скорая специализированная;
- 4) паллиативная медицинская помощь в медицинских организациях.

Медицинская помощь может оказываться в следующих условиях:

- 1) вне медицинской организации (по месту вызова бригады скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи, а также в транспортном средстве при медицинской эвакуации);
- 2) амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения), в том числе на дому при вызове медицинского работника;
- 3) в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);
- 4) стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Формами оказания медицинской помощи являются:

- 1) экстренная - медицинская помощь, оказываемая при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний, представляющих угрозу жизни пациента;

- 2) неотложная - медицинская помощь, оказываемая при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний без явных признаков угрозы жизни пациента;
- 3) плановая - медицинская помощь, которая оказывается при проведении профилактических мероприятий, при заболеваниях и состояниях, не сопровождающихся угрозой жизни пациента, не требующих экстренной и неотложной медицинской помощи, и отсрочка оказания которой на определенное время не повлечет за собой ухудшение состояния пациента, угрозу его жизни и здоровью.

Положение об организации оказания медицинской помощи по видам, условиям и формам оказания такой помощи устанавливается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Следует отметить, что при оказании в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи первичной медико-санитарной помощи в условиях дневного стационара и в неотложной форме, специализированной медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, скорой медицинской помощи, в том числе скорой специализированной, паллиативной медицинской помощи в стационарных условиях осуществляется обеспечение граждан лекарственными препаратами для медицинского применения, включенными в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в соответствии с Федеральным законом от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств", и медицинскими изделиями, включенными в утвержденный Правительством Российской Федерации перечень медицинских изделий, имплантируемых в организм человека.

Федеральный закон № 323-ФЗ четко определяет позиции, по которым пациент не должен платить. Так при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи не подлежат оплате за счет личных средств граждан:

- 1) оказание медицинских услуг, назначение и применение лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, медицинских изделий, компонентов крови, лечебного питания, в том числе специализированных продуктов лечебного питания, по медицинским показаниям в соответствии со стандартами медицинской помощи;

2) назначение и применение по медицинским показаниям лекарственных препаратов, не входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, в случаях их замены из-за индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям;

3) размещение в маломестных палатах (боксах) пациентов - по медицинским и (или) эпидемиологическим показаниям, установленным уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;

4) создание условий пребывания в стационарных условиях, включая предоставление спального места и питания, при совместном нахождении одного из родителей, иного члена семьи или иного законного представителя в медицинской организации в стационарных условиях с ребенком до достижения им возраста четырех лет, а с ребенком старше указанного возраста - при наличии медицинских показаний;

5) транспортные услуги при сопровождении медицинским работником пациента, находящегося на лечении в стационарных условиях, в целях выполнения порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи в случае необходимости проведения такому пациенту диагностических исследований - при отсутствии возможности их проведения медицинской организацией, оказывающей медицинскую помощь пациенту;

6) транспортировка и хранение в морге поступившего для исследования биологического материала, трупов пациентов, умерших в медицинских и иных организациях, и утилизация биологического материала.

На уровне субъекта РФ разрабатывается и осуществляется Территориальная программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, которая включает в себя территориальную программу обязательного медицинского страхования.

В рамках территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи органы государственной власти субъектов Российской Федерации устанавливают:

1) целевые значения критериев доступности медицинской помощи в соответствии с критериями, установленными программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи;

2) перечень заболеваний (состояний) и перечень видов медицинской помощи, оказываемой гражданам без взимания с них платы за счет бюджетных ассигнований бюджета субъекта Российской Федерации и средств бюджета территориального фонда обязательного медицинского страхования;



**Следует отметить, что согласно Постановлению Правительства РФ от 30 июля 1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» рассеянный склероз входит в «Перечень групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно» и лекарственные средства, необходимые для лечения данного заболевания должны предоставляться пациентам с РС бесплатно.**

3) порядок и условия предоставления медицинской помощи, в том числе сроки ожидания медицинской помощи, оказываемой в плановом порядке;

4) порядок реализации установленного законодательством Российской Федерации права внеочередного оказания медицинской помощи отдельным категориям граждан в медицинских организациях, находящихся на территории субъекта Российской Федерации;

5) перечень лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соответствии с Перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно, а также в соответствии с Перечнем групп населения, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства отпускаются по рецептам врачей с пятидесятипроцентной скидкой;

6) перечень медицинских организаций, участвующих в реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи;

7) объем медицинской помощи, оказываемой в рамках территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в соответствии с законодательством Российской Федерации об обязательном медицинском страховании;

8) объем медицинской помощи в расчете на одного жителя, стоимость объема медицинской помощи с учетом условий ее оказания, подушевой норматив финансирования;

9) перечень мероприятий по профилактике заболеваний и формированию здорового образа жизни, осуществляемых в рамках территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи;

10) порядок и размеры возмещения расходов, связанных с оказанием гражданам медицинской помощи в экстренной форме.

При формировании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи учитываются порядки оказания медицинской помощи и стандарты медицинской помощи.

***Имеют ли больные рассеянным склерозом право получать при амбулаторном лечении лекарственные средства и изделия медицинского назначения бесплатно по рецептам врача?***

Да, необходимые для лечения данного заболевания (Согласно Постановлению Правительства РФ от 30 июля 1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения»). Кроме того, инвалиды I группы и неработающие инвалиды II группы, дети инвалиды в возрасте до 18 лет имеют право на бесплатные лекарственные средства, средства медицинской реабилитации, калоприемники, мочеприемники и перевязочные материалы (по медицинским показаниям). На 50% скидку имеют право пенсионеры, получающие пенсию по старости, инвалидности или потери кормильца, работающие инвалиды II группы, инвалиды III группы, признанные в установленном порядке безработными в соответствии с перечнем определяемым Правительством РФ (Согласно Указу Президента РФ от 2 октября 1992 г. № 1157 «О дополнительных мерах государственной поддержки инвалидов»). Также в соответствии с Федеральным законом от 17 июля 1999 г. № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» инвалиды в рамках предоставления набора социальных услуг могут быть обеспечены в соответствии со стандартами медицинской помощи необходимыми лекарственными препаратами для медицинского применения по рецептам на лекарственные препараты, медицинскими изделиями по рецептам на медицинские изделия, а также специализированными продуктами лечебного питания для детей-инвалидов.

Гражданам, страдающим рассеянным склерозом, в соответствии с перечнем централизованнокупаемых за счет средств федерального бюджета лекарственных препаратов, утверждаемым Правительством Российской Федерации, данные препараты выписываются при оказании им первичной медико-санитарной помощи и получают они их бесплатно (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 20 декабря 2012 г. № 1175н г. Москва).

В настоящее время принят Стандарт первичной медико-санитарной помощи при рассеянном склерозе в стадии ремиссии (Приложение к Приказу Минздрава России от

24.12.2012 г. № 1542н). Кроме симптоматической терапии в нем указаны ПИТРС «второй линии», не включенные в Перечень препаратов, закупаемых за счет бюджета по «Программе 7 нозологий». Данные препараты не входят в перечень ЖНВЛП. Возникает вопрос об основании выписки и бесплатного получения их пациентами с рассеянным склерозом. В настоящее время имеется главное основание их назначения – неэффективность и/или непереносимость препаратов «первой линии», а также два основных независимых механизма их бесплатного получения:

1. В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 30 июля 1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения»).
2. В рамках предоставления набора социальных услуг инвалидам в соответствии с Федеральным законом от 17 июля 1999 г. № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи».

Отдельно законодательством регулируется оказание платных медицинских услуг. Граждане имеют право на получение платных медицинских услуг, предоставляемых по их желанию при оказании медицинской помощи, и платных немедицинских услуг (бытовых, сервисных, транспортных и иных услуг), предоставляемых дополнительно при оказании медицинской помощи. Платные медицинские услуги оказываются пациентам за счет личных средств граждан, средств работодателей и иных средств на основании договоров, в том числе договоров добровольного медицинского страхования. С учетом того, что при оказании платных медицинских услуг должны соблюдаться порядки оказания медицинской помощи и они могут оказываться в полном объеме стандарта медицинской помощи либо по просьбе пациента в виде осуществления отдельных консультаций или медицинских вмешательств, в том числе в объеме, превышающем объем выполняемого стандарта медицинской помощи, основанием их получения является добровольный выбор самого пациента, при сохранении всех имеющихся гарантий оказания медицинской помощи.

Медицинские организации, участвующие в реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, имеют право оказывать пациентам платные медицинские услуги:

- 1) на иных условиях, чем предусмотрено программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, территориальными

программами государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и (или) целевыми программами;

2) при оказании медицинских услуг анонимно, за исключением случаев, предусмотренных законодательством Российской Федерации;

3) гражданам иностранных государств, лицам без гражданства, за исключением лиц, застрахованных по обязательному медицинскому страхованию, и гражданам Российской Федерации, не проживающим постоянно на ее территории и не являющимся застрахованными по обязательному медицинскому страхованию, если иное не предусмотрено международными договорами Российской Федерации;

4) при самостоятельном обращении за получением медицинских услуг, за исключением случаев и порядка, предусмотренных ст. 21 ФЗ-323.

Отказ пациента от предлагаемых платных медицинских услуг не может быть причиной уменьшения видов и объема оказываемой медицинской помощи, предоставляемых такому пациенту без взимания платы в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Роль общественной организации больных инвалидов рассеянным склерозом определена Статьей 28 ФЗ-323 в которой указано, что граждане имеют право на создание общественных объединений по защите прав граждан в сфере охраны здоровья, формируемых на добровольной основе. Общественные объединения по защите прав граждан в сфере охраны здоровья могут в установленном законодательством Российской Федерации порядке принимать участие в разработке норм и правил в сфере охраны здоровья и решении вопросов, связанных с нарушением таких норм и правил.

***Может ли пациент обжаловать в суде действия органов государственной власти и должностных лиц, причинивших ему вред?***

Статья 53 Конституции РФ определяет, что каждый имеет право на возмещение государством вреда, причиненного незаконными действиями (или бездействием) органов государственной власти или их должностных лиц. Следует отметить, что ФЗ-323 в качестве субъектов ответственности в сфере охраны здоровья определяет органы государственной власти и органы местного самоуправления, должностные лица организаций. Они несут в пределах своих полномочий ответственность за обеспечение реализации гарантий и соблюдение прав и свобод в сфере охраны здоровья, установленных законодательством Российской Федерации. Согласно ст. 1069 ГК РФ

подлежит возмещению вред, причиненный гражданину в результате незаконных действий (бездействия) государственных органов, органов местного самоуправления, должностных лиц. Особенностью данных субъектов является наличие у них властных, административных полномочий, закрепленных законодательно. Противоправными действиями, повлекшими наступление вреда, будут являться те, которые совершаются с превышением или злоупотреблением полномочий, противоречат не только законодательству, но и другим нормативно-правовым актам, регулирующим их деятельность. Сами действия могут совершаться в виде приказов, распоряжений, иных властных предписаний, причем как устных, так и письменных, принятых как единолично, так и коллегиально. Также вред может быть причинен в результате противоправного неисполнения обязанностей органами или должностными лицами, выражающемся в их бездействии.

В связи с тем, что акты органов власти предполагаются законными, условием возмещения вреда является необходимость признания таких актов недействительными в судебном порядке (ст.13 ГК РФ), а действий (бездействий) - незаконными.

Кроме властных, административных полномочий государственные органы, органы местного самоуправления, должностные лица имеют иные полномочия, возложенные на них законом. Полномочия федеральных органов государственной власти, органов государственной власти субъектов Российской Федерации и органов местного самоуправления в сфере охраны здоровья определены в Главе 3 Федерального закона Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Также осуществление ряда полномочий РФ, согласно ст. 15 вышеназванного закона передано органам государственной власти субъектов Российской Федерации. Это касается, в частности, и организации обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей лекарственными препаратами по перечню, утверждаемому Правительством Российской Федерации. В случае ненадлежащего обеспечения граждан лекарственными препаратами, например, вследствие нарушения процедуры установления количества требуемых препаратов для удовлетворения потребности пациентов, а также сроков их поступления потребителю возможно, как нарушение субъективных прав, так и прямое причинение вреда жизни и здоровью. При этом возникает вопрос о возникновении обязательства возместить причиненный вред и о

противоправности действий причинителя вреда, в связи с неосуществлением закупок в срок и в нужном объеме.

В ст. 309 ГК РФ, дано определение должного исполнения обязательств: «Обязательства должны исполняться надлежащим образом в соответствии с условиями обязательства и требованиями закона, иных правовых актов, а при отсутствии таких условий и требований - в соответствии с обычаями делового оборота или иными обычно предъявляемыми требованиями». Возмещение вреда осуществляется за счет казны.

**Приложение Г1. Шкала повреждения функциональных систем (ФС) по J.F.Kurtzke**

Группа	Классификация в зависимости от степени нарушения функций.														
Поражение зрительного нерва	<p>0 баллов – нет изменений</p> <p>1 балл:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– бледность диска ЗН</li> <li>– "маленькая" скотома (о ней пациент не знает = отрицательная)</li> <li>– острота зрения (с коррекцией) худшего глаза меньше 1,0, но лучше чем 0,67</li> </ul> <p>2 балла:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– худший глаз с "большой" скотомой (пациент жалуется на наличие скотомы)</li> <li>– острота зрения (с коррекцией) худшего глаза 0,67-0,34</li> </ul> <p>3 балла</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– худший глаз с "большой" скотомой</li> <li>– умеренное сужение полей зрения (= пациент замечает сужение полей зрения, но гемианопсия неполная)</li> <li>– острота зрения худшего глаза (с коррекцией) 0,33-0,2</li> </ul> <p>4 балла</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– худший глаз с выраженным сужением полей зрения (= полная гомонимная гемианопсия)</li> <li>– острота зрения худшего глаза (с коррекцией) 0,2-0,1</li> <li>– изменения, соответствующие 3 баллам, но острота зрения лучшего глаза 0,3 и меньше</li> </ul> <p>5 баллов</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– острота зрения худшего глаза (с коррекцией) меньше 0,1</li> <li>– изменения, соответствующие 4 баллам, но острота зрения лучшего глаза 0,3 и меньше</li> </ul> <p>6 баллов</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– изменения, соответствующие 5 баллам, но острота зрения лучшего глаза 0,3 и меньше</li> </ul> <p>При определении балла EDSS производится конвертирование балла Зрительных Нарушений:</p> <table border="1" data-bbox="592 1536 1219 1877" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Имеющийся балл</th> <th>Балл для расчета EDSS (конвертированный)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>	Имеющийся балл	Балл для расчета EDSS (конвертированный)	6	4	5	3	4	3	3	2	2	2	1	1
Имеющийся балл	Балл для расчета EDSS (конвертированный)														
6	4														
5	3														
4	3														
3	2														
2	2														
1	1														

Нарушение функции других черепных нервов

Движения глаз, нистагм, nn. V, VII, VIII, дизартрия, дисфагия, другие бульбарные нарушения

0 – нет изменений

1 - симптомы без нарушений функций

- легкие нарушения, выявляемые при неврологическом осмотре, у пациента жалоб нет
- нистагм в крайних отведениях
- симптомы нарушения функции со стороны тройничного, лицевого нервов

2 – легкие нарушения – у пациента есть жалобы на нарушение функции, есть негрубая патология при неврологическом осмотре

- умеренно выраженный нистагм (=постоянный нистагм при отведении глаз по горизонтали или вертикали на 30 градусов, отсутствие нистагма при взгляде прямо)
- легкое нарушение движений глаз, пациент жалуется на двоение
- парез какой-либо одной наружной мышцы глаза, у пациента жалоб нет
- снижение чувствительности на лице, пациент жалуется на онемение
- пациент жалуется на асимметрию лица, она заметна при осмотре
- пациент жалуется на нечеткость речи, дизартрия заметна при беседе
- трудности при проглатывании жидкости

3 – умеренные нарушения

- выраженный нистагм
  - постоянный нистагм при взгляде прямо
  - крупноразмашистый нистагм в любом направлении, снижающий остроту зрения
  - полная межъядерная офтальмоплегия с постоянным нистагмом при отведении глаза
  - осциллопия (ощущение покачивания перед глазами окружающего пространства)
- умеренное нарушение движений глаз
  - парез какой-либо одной наружной мышцы глаза, у пациента есть жалобы на двоение
  - паралич взора в одном направлении
  - снижена поверхностная чувствительность на лице с одной стороны
  - тригеминальная невралгия (хотя бы один приступ за последние 24 часа)
- парез половины лица (слабость круговой мышцы глаза, на ночь требуется повязка на глаз; слабость круговой мышцы рта со слюнотечением)
- снижение слуха (не слышит несколько слов при проверке различения шепотной речи)
- дизартрия заметна при беседе, речь пациента трудно понять
- трудности при глотании жидкой и твердой пищи

4 – выраженные нарушения

- паралич взора в одном или более направлениях
- полная потеря чувствительности на лице с одной или обеих сторон
- паралич мышц лица с одной или обеих сторон (есть лагофтальм, вытекание жидкой пищи изо рта)
- не слышит шепотную речь



Симптомы поражения пирамидного пути	<p>0 – нет изменений</p> <p>1 - патологические пирамидные рефлекс без снижения силы</p> <p>2 – легкие нарушения</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– пациент жалуется на утомляемость</li> <li>– нарушение выполнения функциональных проб (проба Барре для рук и для ног, 10 прыжков на одной ноге)</li> <li>– снижение силы до 4 баллов в одной-двух мышечных группах</li> </ul> <p>3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– легкий или умеренный пара- или гемипарез:</li> <li>– снижение силы до 4 баллов в трех мышечных группах и более</li> <li>– снижение силы в одной-двух группах до 3 баллов</li> <li>– глубокий монопарез (снижение силы в одной группе мышц до 2 баллов)</li> </ul> <p>4</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– глубокий пара- или гемипарез (снижение силы до 2 баллов в двух конечностях)</li> <li>– умеренный тетрапарез (снижение силы до 3 баллов в трех или четырех конечностях)</li> <li>– моноплегия (снижение силы до 0-1 баллов в одной конечности)</li> </ul> <p>5</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– параплегия</li> <li>– гемиплегия</li> <li>– глубокий тетрапарез (сила 2 балла и меньше в трех или четырех конечностях)</li> </ul> <p>6</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– тетраплегия (сила 0-1 балл в руках и ногах)</li> </ul>
Нарушение координации	<p>0 – нет изменений</p> <p>1 - неврологические симптомы без нарушения функции,</p> <p>2 – легкая атаксия</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– пошатывание в позе Ромберга и в положении сидя при закрытых глазах</li> <li>– тремор и неловкость заметны, немного затрудняют движения</li> <li>– ходьба по одной линии затруднена</li> </ul> <p>3 - умеренная атаксия</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– неустойчив в позе Ромберга при закрытых глазах,</li> <li>– покачивание сидя при открытых глазах</li> <li>– тремор и неловкость значительно затрудняют движения</li> <li>– атаксия при обычной ходьбе</li> <li>– требуется поддержка при ходьбе</li> </ul> <p>4 – выраженная атаксия</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– не может сидеть без поддержки</li> <li>– выполнение координаторных проб затруднено в трех-четырех конечностях</li> <li>– неустойчив в позе Ромберга при открытых глазах</li> </ul> <p>5 - координированные движения невозможны из-за атаксии</p> <p>отдельно отмечается, если у пациента есть снижение силы до 3 баллов, влияющее на выполнение координаторных проб</p>

Нарушение чувствительности	0 – нет изменений
	1 – легкие нарушения <ul style="list-style-type: none"> <li>– в одной или двух конечностях</li> <li>– вибрационная – ощущает вибрацию больше 10 секунд, но хуже, чем врач (снижение до 5/8 – 7/8 по градуированному камертону)</li> <li>– снижение температурной чувствительности</li> <li>– снижение двумерно-пространственного чувства</li> <li>– легкое снижение мышечно-суставного чувства (1-2 неверных ответа при проверке в дистальных суставах)</li> </ul>
	2 – <ul style="list-style-type: none"> <li>– в одной или двух конечностях</li> <li>– легкое нарушение поверхностной чувствительности (пациент ощущает снижение чувствительности, но различает "острое-тупое")</li> <li>– умеренное нарушение вибрационной (ощущает вибрацию 2-10 секунд; 1/8-4/8 по градуированному камертону)</li> <li>– в трех-четырех конечностях</li> <li>– легкое снижение вибрационной или двумерно-пространственного ч. или температурной чувствительности</li> </ul>
	3 – <ul style="list-style-type: none"> <li>– в одной-двух конечностях</li> <li>– плохо различает "острое-тупое"</li> <li>– много неверных ответов при проверке мышечно-суставного чувства, есть нарушения в проксимальных суставах</li> <li>– потеря вибрационной чувствительности</li> <li>– в трех-четырех конечностях</li> <li>– легкое нарушение поверхностной чувствительности (пациент ощущает снижение чувствительности, но различает "острое-тупое")</li> <li>– много неверных ответов при проверке мышечно-суставного чувства, есть нарушения в проксимальных суставах</li> <li>– умеренное нарушение вибрационной (ощущает вибрацию 2-10 секунд; 1/8-4/8 по градуированному камертону)</li> </ul>
	4 – <ul style="list-style-type: none"> <li>– в одной-двух конечностях</li> <li>– не различает "острое-тупое"</li> <li>– потеря мышечно-суставного чувства</li> <li>– в трех-четырех конечностях</li> <li>– плохо различает "острое-тупое"</li> <li>– потеря мышечно-суставного чувства</li> </ul>
	5 – <ul style="list-style-type: none"> <li>– в одной-двух конечностях <ul style="list-style-type: none"> <li>– утрата всех видов чувствительности в одной-двух конечностях</li> </ul> </li> <li>– в трех-четырех конечностях <ul style="list-style-type: none"> <li>– плохо различает "острое-тупое"</li> <li>– потеря мышечно-суставного чувства</li> </ul> </li> </ul>
6 - утрата всех видов чувствительности во всех конечностях и на туловище	

Нарушение функций тазовых органов

- 0 – нет изменений  
1 - незначительные нарушения мочеиспускания (императивные позывы, задержки мочеиспускания, запоры, не влияющие на повседневный распорядок жизни)  
2 - умеренно выраженные задержки  
– частые инфекции мочевых путей  
– частые императивные позывы  
– эпизоды недержания не более 1 раза в неделю, необходимы прокладки  
3 - частые эпизоды недержания мочи (от нескольких раз в неделю до одного и более в день)  
– пользуется памперсами или мочеприемником  
– иногда требуется самокатетеризация  
– для опорожнения кишечника требуется клизма  
4 - необходимость в постоянной катетеризации и постоянных дополнительных мероприятий для опорожнения кишечника  
5 – потеря контроля за функцией мочевого пузыря или кишечника, требуется постоянный катетер  
6 - полное недержание мочи и кала
- При определении балла EDSS производится конвертирование балла Тазовых Нарушений:

Имеющийся балл	Балл для расчета EDSS (конвертированный)
6	5
5	4
4	3
3	3
2	2
1	1

Изменение интеллекта	<p>0 – нет изменений</p> <p>1 – изменения настроения (только депрессия или только эйфория, не влияет на EDSS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– легкая утомляемость (не влияет на работоспособность) (учитывается при подсчете EDSS)</li> <li>– минимальное снижение когнитивных функций (не заметны для пациента и окружающих, выявляются только при тестах) (учитывается при подсчете EDSS)</li> </ul> <p>2 – легкое снижение когнитивных функций</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– пациент или окружающие замечают наличие расстройств</li> <li>– снижение скорости принятия решений,</li> <li>– легкие ошибки при решении сложных задач</li> <li>– справляется с повседневными делами, но возникают трудности в стрессовых ситуациях</li> <li>– снижение производительности</li> <li>– небрежность в делах, объясняемая усталостью или забывчивостью</li> <li>– умеренная утомляемость (снижает повседневную активность не более чем на 50%)</li> <li>– выраженная утомляемость (снижает повседневную активность более чем на 50%)</li> </ul> <p>3 - умеренное снижение когнитивных функций</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ориентирован в месте, времени, собственной личности, имеются явные нарушения при скрининговом тестировании</li> </ul> <p>4 – выраженное снижение когнитивных функций</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– потеря ориентации по одному или двум параметрам (место, время, собственная личность)</li> <li>– снижение повседневной активности</li> </ul> <p>5 - деменция</p>
----------------------	--

**Приложение Г2. Расширенная шкала тяжести состояния больных Expanded Disability Status Scale (EDSS)**

EDSS	Связь с шкалами ФС
по всем шкалам ФС=0	
1.0 - только микросимптомы (пирамидные знаки или снижение вибрационной чувствительности)	одна из шкал ФС=1
1.5 - только микросимптомы	более чем одна шкала по ФС=1
2.0 - небольшая слабость, слабо выраженные нарушения походки, сенсорные или глазодвигательные нарушения, амбулаторный больной	одна шкала ФС=2, по другим 0 или 1
2.5 - небольшая слабость, слабо выраженные нарушения походки, сенсорные или глазодвигательные нарушения, амбулаторный больной	две шкалы ФС=2, по другим 0 или 1
3.0 - умеренно выраженная слабость или монопарез, атаксия, либо их комбинация, больной амбулаторный	одна шкала ФС=3 или по 3-4 шкалам ФС=2
3.5 - умеренно выраженная слабость или монопарез, атаксия, либо их комбинация, остается амбулаторным	одна ФС=3 и одна-две ФС=2, или две шкалы ФС=3, или пять ФС=2
4.0 - относительно выраженная слабость, до 12 часов в день может находиться в вертикальном положении, остается амбулаторным, больной себя обслуживает, может пройти без помощи и отдыха 500 м	одна ФС=4 остальные 0 или 1, или менее тяжелые комбинации
4.5 - требуется минимальная помощь, может работать полный день, пройти без помощи и отдыха 300м	одна ФС=4, в остальных – более тяжелые комбинации, чем в EDSS=4.0
5.0 - может пройти без помощи и отдыха 200 м, работать полный день трудно	одна ФС=5 остальные 0 или 1, или другие комбинации тяжелее чем в EDSS=4.5
5.5 - может пройти без помощи и отдыха 100 м, не может работать полный день	далее учитывается только вид поддержки и дистанция ходьбы
6.0 - непостоянная или односторонняя поддержка при ходьбе для ходьбы на расстояние 100 м	
6.5 - постоянная поддержка с 2-х сторон для ходьбы на 20 м без отдыха	
7.0 - не может пройти 5 м с помощью, только в кресле-коляске, но сам передвигается в ней весь день	
7.5 - не может ходить, нужна помощь при передвижении в кресле-коляске, не может быть в ней весь день	
8.0 - ограничен кроватью или креслом, себя обслуживает с помощью рук	
8.5 - ограничен кроватью или креслом, самообслуживание возможно частично за счет относительно сохранной функции рук	
9.0 – пациент прикован к постели, требует постороннего ухода, может глотать и говорить	
9.5 – полностью беспомощен, нарушены речь и глотание	
10.0 – смерть от РС	

**Приложение ГЗ.** Критерии диагностики РС, МакДональд, модификация 2017 года [5].

Число обострений	Число «симптомных» очагов	Дополнительные данные, необходимые для установления диагноза РС
2 и более	2 и более	не требуются
2 и более	1 очаг в настоящее время и наличие в анамнезе второго очага другой локализации, подтвержденного документально.	не требуются
2 и более	1	диссеминация в пространстве (новое обострение с другой локализацией очага или диссеминация в пространстве по данным МРТ)
1	2 и более	диссеминация во времени (новое обострение или данные МРТ или наличие олигоклональных иммуноглобулинов в ЦСЖ)
1	1	диссеминация в пространстве И диссеминация во времени

**Признаки диссеминации в пространстве и времени по данным МРТ в соответствии с критериями МакДональд 2017:**

Диссеминация в пространстве –

наличие 1 или более T2-гиперинтенсивных очагов в двух или более областях

ЦНС:

перивентрикулярно,

кортикально или субкортикально,

инфратенториально,

в спинном мозге.

Диссеминация во времени –

а) одновременное выявление очагов, накапливающих и не накапливающих контраст на МРТ, выполненной в любое время от начала заболевания; очаги могут быть как симптомными, так и бессимптомными. При соблюдении

других критериев, диагноз РС может быть подтвержден без повторной МРТ;  
б) появление новых Т2-гиперинтенсивных или накапливающих контраст очагов на повторной МРТ; при этом интервал между первым и вторым МРТ-исследованиями может быть любым.

**Критерии диагностики РС (модификация 2017 года) для пациентов с прогрессирующим течением:**

- прогрессирование в течение 1 года, подтвержденное ретроспективно или проспективно, несвязанное с возникновением обострений,

И наличие двух признаков из перечисленных:

- наличие 1 или более Т2-гиперинтенсивных очагов в двух или более областях ЦНС: перивентрикулярно, кортикально или субкортикально, инфратенториально;
- два или более Т2-гиперинтенсивных очага в спинном мозге;
- наличие олигоклональных иммуноглобулинов в ЦСЖ.

#### **Приложение Г4. Критерии диагностики РС, МакДональд, модификация 2010 года.**

В настоящее время для диагностики РС в России широко используются критерии МакДональда (редакция 2017 года), в основе которых лежит доказательство диссеминации патологического процесса в пространстве и времени (по данным клиники и/или МРТ). При атипичной клинической картине установление достоверного диагноза РС в соответствии с критериями 2010 года .

##### **Критерии диагностики РС, МакДональд, модификация 2010 года**

###### **Диссеминация в пространстве:**

- **Клиническая** – признаки наличия двух и более клинических очагов поражения,
- **По данным МРТ** выявление  $\geq 1$  T2-гиперинтенсивного очага в двух из четырех областей, типично поражающихся при РС (контрастного усиления не требуется):
  - а) перивентрикулярной,
  - б) юкстакортикальной (вблизи коры головного мозга),
  - в) инфратенториальной,
  - г) в спинном мозге (в случае наличия симптомов поражения ствола мозга или спинного мозга, очаги соответствующие клинической картине, не учитываются).

###### **Диссеминация во времени:**

- **Клиническая** – очередное обострение с вовлечением нового участка ЦНС, клинические проявления обострения должны продолжаться не менее 24 часов, интервал между клиническими атаками должен быть не менее 1 месяца,
- **По данным МРТ** один из следующих критериев:
  - а) одновременное выявление бессимптомных очагов, накапливающих и не накапливающих контраст на МРТ, выполненной в любое время от начала заболевания; в этом случае, при соблюдении других критериев, диагноз РС может быть подтвержден без повторной МРТ;
  - б) появление новых T2-гиперинтенсивных и/или накапливающих контраст очагов на повторной МРТ; при этом интервал между первым и вторым МРТ-исследованием может быть любым.

В реальной клинической практике рассматривается несколько диагностических вариантов (Таблица Г4).



**Таблица Г4.** Варианты установления достоверного диагноза РС.

<b>Клинические обострения</b>	<b>Объективно обнаруженные очаги</b>	<b>Дополнительные требования к постановке диагноза</b>
2 и более	2 и более или объективное клиническое подтверждение 1 очага с анамнестическими доказательствами предшествующей атаки	Дополнений не требуется, достаточно клинической картины (дополнительные данные возможны, но должны соответствовать клинике РС)
2 и более	1 очаг	Диссеминация в пространстве на МРТ или последующее клиническое обострение новой локализации
1 обострение	2 и более	Диссеминация во времени на МРТ или вторая клиническая атака
1 обострение	1 очаг	Диссеминация в пространстве на МРТ или последующее клиническое обострение новой локализации + Диссеминация во времени на МРТ или вторая клиническая атака
0 (неуклонное прогрессирование, предполагающее РС; установление диагноза первично прогрессирующего РС)	1 очаг	Диссеминация во времени - неуклонное прогрессирование в течение 1 года и более (+1 балл EDSS за 6 месяцев) + Диссеминация в пространстве (2 критерия из 3-х): 1. при проведении МРТ головного мозга $\geq 1$ T2-очага в не менее, чем одном участке ЦНС, типичном для РС (перивентрикулярно, юкстакортикально, инфратенториально) 2. при проведении МРТ спинного мозга $\geq 2$ T2-очагов в спинном мозге 3. положительный анализ ликвора (олигоклональные группы IgG или повышенный индекс IgG, или оба параметра).

## **Приложение Г5. Дифференциальная диагностика РС.**

Диагноз РС ставится методом исключения при отсутствии других (лучших) объяснений симптоматики, при этом **дифференциальная диагностика** проводится с несколькими основными группами заболеваний:

### **1. Системные воспалительные заболевания с аутоиммунными механизмами развития.**

**Основные заболевания этой группы, требующие дифференциальной диагностики с РС:**

**а) Антифосфолипидный синдром (АФС)** – диффузное заболевание соединительной ткани, характеризующееся поражением сосудов микроциркуляторного русла вследствие формирования аутоиммунных антител к фосфолипидам мембран клеток, которые включают в себя волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к бета-2-гликопротеину 1.

**б) Первичные системные васкулиты** – группа заболеваний, в основе которых лежит различное генерализованное аутоиммунное поражение сосудов с воспалением и некрозом сосудистой стенки, что приводит к ишемическим изменениям органов и тканей, в том числе и мозга, а также повреждение циркулирующими иммунными комплексами (геморрагический васкулит), антителами к эндотелию (болезнь Kawasaki), антителами к цитоплазме нейтрофилов (гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит):

- узелковый периартериит;
- гранулематоз Вегенера;
- болезнь Kawasaki;
- облитерирующий тромбангиит.

**в) Ревматические заболевания с вторичным васкулитом:**

- синдром Шегрена – хроническое аутоиммунное заболевание; которое характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией экзокринных желез, приводящей к развитию ксеростомии и ксерофтальмии, сухости слизистых оболочек носа, гортани, трахеи, бронхов, женских половых органов, атрофическому гастриту;
- болезнь Бехчета – системный васкулит неустановленной этиологии, характеризующийся преимущественным язвенным поражением слизистой оболочки глаз, полости рта, кожи, половых органов и нервной системы;
- системная красная волчанка (СКВ) – диффузное заболевание соединительной ткани, характеризующееся системным иммунокомплексным поражением

соединительной ткани и её производных, с поражением сосудов микроциркуляторного русла вследствие формирования аутоиммунных антител к ДНК.

г) **Саркоидоз** – мультисистемное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии, при этом субстратом являются гранулемы в различных органах и тканях, состоящие из эпителиоидных и гигантских клеток, а также макрофагов, приводящие к периваскулиту или лептоменингиту.

д) **Изолированные васкулиты ЦНС.**

### **Клиническая дифференциальная диагностика РС и ревматических заболеваний**

основывается на исключении системности поражения:

- а) Ретинопатия с явлениями васкулита (васкулит).
- б) Увеит (СКВ, болезнь Бехчета).
- в) Рецидивирующие язвы слизистых (болезнь Бехчета, СКВ).
- г) Сухой синдром – сухой кератоконъюнктивит (Болезнь Шегрена).
- д) Вовлечение почек (СКВ, васкулиты).
- е) Артриты, полиартралгии, миалгии (СКВ).
- ж) Сетчатое ливедо (АФС).
- з) Привычное невынашивание беременности (АФС).

### **Параклинические методы исключения ревматических заболеваний.**

- а) **Общеклинические** – воспалительные изменения в анализах крови (лейкоцитоз, повышение СОЭ, появление С-реактивного белка), анемия.
- б) **Серологические** – поиск диагностически значимых титров антител к фосфолипидам мембран клеток, эндотелию, нейтрофилам, нативной ДНК, париетальным клеткам желудка, слюнной железе, а также циркулирующих иммунных комплексов.
- в) **Нейровизуализационные** – множественные мелкие очаги (до 5 мм), наличие ишемических очагов и кист, очаги в сером веществе.

## **2. Инфекционные заболевания (с развитием аутоиммунного компонента).**

### **Основные заболевания, требующие дифференциальной диагностики с РС.**

- а) Спирохетозные энцефалиты и энцефаломиелиты (нейроборрелиоз, нейросифилис).
- б) Иммунодефицитарные энцефалиты и энцефаломиелиты – ретровирусные (ВИЧ-энцефалопатия), паповавирусные (прогрессирующая мультифокальная лейкодистрофия).
- в) Флавивирусные энцефалиты и энцефаломиелиты (японский комариный,

клещевой, Сент-Луис, Западного Нила).

- г) Герпесвирусные энцефалиты и энцефаломиелиты (простого герпеса, цитомегаловирусный, Эпштейн-Барр).
- д) Экзантемные энцефалиты и энцефаломиелиты – герпесвирусные (ветряночный); тогавирусные (краснушечный); парамиксовирусные (коревой).
- е) Нейробруцеллез.
- ж) Тропический спинальный парапарез (HTLV-1-миелопатия).
- з) Болезнь Уиппла.

**Клиническая дифференциальная диагностика РС и инфекционных заболеваний** основывается на оценке данных эпидемиологического анамнеза, общесоматического статуса (лихорадка, системность поражения), особенностей неврологического статуса (общемозговой синдром, вовлеченность периферической нервной системы, признаки страдания серого вещества, ранний когнитивный дефицит).

#### **Параклинические методы исключения нейроинфекций.**

- а) Серологические** – поиск диагностически значимых титров антител IgM к предполагаемому инфекционному агенту, (в ряде случаев – нарастание титров IgG при динамическом исследовании), при необходимости – уточнение с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).
- б) Ликворологические** – плеоцитоз, наличие в ликворе антител к предполагаемому инфекционному агенту и/или его обнаружение с помощью ПЦР.
- в) Нейровизуализационные** – очаги различных размеров и локализации в белом веществе полушарий (в том числе субкортикально и перивентрикулярно), очаги в сером веществе, реже - мозжечке, таламусе, базальных ядрах. У большинства – сочетанное поражение нескольких областей головного мозга, очаги накапливают контраст.

### **3. Сосудистые заболевания с поражением ЦНС.**

#### **Основные заболевания, требующие дифференциальной диагностики с РС.**

- а) Болезнь Бинсвангера (субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия).
- б) Мигрень.
- в) Семейная кавернозная гемангиома.
- г) Синдром Сусака (ретинокохлеоцеребральная аутоиммунная васкулопатия).

### **4. Наследственные заболевания с поражением ЦНС.**

#### **Основные заболевания, требующие дифференциальной диагностики с РС.**

- а) Аденолейкодистрофия.

- б) Метахроматическая лейкодистрофия.
- в) Спинаocerebellарные атаксии.
- г) Семейная спастическая параплегия (Штрюмпеля).
- д) Наследственная атрофия зрительного нерва (Лебера).
- е) Митохондриальная энцефалопатия (CADASIL, MELAS и пр.).

#### **5. Дисметаболические и токсические заболевания.**

**Основные заболевания, требующие дифференциальной диагностики с РС.**

- а) Острая интермиттирующая порфирия.
- б) Центральный понтинный миелолиз.
- в) Фуникулярный миелоз (дефицит витамина В12 – цианкобаламина – и/или В9 – фолиевой кислоты).
- г) Целиакия (глютеновая недостаточность).
- д) Токсическая энцефалопатия (в том числе пострadiационная)

#### **6. Метастатические опухоли спинного и головного мозга.**

**7. Отдельным аспектом дифференциальной диагностики следует считать исключение других форм воспалительных демиелинизирующих заболеваний:**

**7.1. Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) (критерии ОРЭМ – см. Приложение Г17).**

**Клинические признаки.**

- а) Подострая энцефалопатия (нарушение сознания, поведения или когнитивных функций, эпилептические приступы в дебюте).
- б) Менингеальный синдром.
- в) Полисимптомный дебют.

**Нейровизуализационные признаки.**

- а) Обычно имеется хотя бы один большой очаг (1-2 см в диаметре).
- б) Преимущественно «острые симптомные» очаги в белом веществе.
- в) Очаги множественные, часто сливные и с положительным масс-эффектом.
- г) Могут выявляться очаги в базальных ганглиях, сером веществе.
- д) Располагаются супра- или/и инфратенториально.
- е) Необязательно накопление контраста во всех очагах (одновременное накопление контраста в нескольких очагах увеличивает вероятность ОРЭМ, но также требует исключить другие заболевания – васкулит, лимфома).

**7.2. ОНМ-АС – оптиконевромиелит-ассоциированные синдромы (критерии – см. Приложение Г17).**

**Клинические признаки.**

- а) Оптический неврит с одной стороны или двусторонний.
- б) Поперечный миелит (полное или частичное поражение).

**Нейровизуализационные признаки.**

- а) МРТ головного мозга – норма или имеются изменения, не соответствующие критериям рассеянного склероза: неспецифические Т2-гиперинтенсивные очаги в головном мозге, очаги в каудальном отделе продолговатого мозга, сливающиеся или не сливающиеся со спинальным очагом, очаги в гипоталамусе и/или стволе, «линейные», а не овоидные изменения сигнала в перивентрикулярных областях, в мозолистом теле, отсутствие «пальцев Доусона».
- б) МРТ спинного мозга – очаги протяженностью 3 и более сегментов, гиперинтенсивные на Т2-ВИ и гипоинтенсивные на Т1-ВИ.

**Серологические признаки.**

- а) Положительный результат анализа сыворотки крови или ликвора на НМО-IgG (антитела к аквапорину-4).

**Приложение Г6.** Дополнения MAGNIMS по применению МРТ при установлении диагноза РС по критериям МакДональда 2010 года [20].

**Диссеминация в пространстве** устанавливается при наличии двух признаков из пяти:

три или более перивентрикулярных очага

один или более инфратенториальный очаг

один или более спинальный очаг

один очаг или более с локализацией в зрительном нерве

один очаг или более с кортикальной или юстакортикальной локализацией (*это означает расширение термина "юстакортикальный" – очаг в белом веществе вблизи коры, очаг с вовлечением коры*)

**Комментарий:** При определении диссеминации в пространстве считаются все очаги, в том числе вызывающие клинические симптомы. Например, если у пациента имеются клинические симптомы поражения ствола, спинного мозга или зрительного нерва, очаги в этих областях нервной системы учитываются (в отличие от предыдущей редакции критериев). Критерии диссеминации во времени остаются без изменений (см. Критерии 2010 года).

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

### **Приложение Г7. Принципы формулировки клинического диагноза [21].**

- 1) Название болезни – Рассеянный склероз, Код МКБ-10 G 35.0.
- 2) Течение – ремиттирующее, вторично-прогрессирующее, первично-прогрессирующее, РС с обострениями или РС с прогрессированием.
- 3) Стадия:
  - а) при ремиттирующем – ремиссия, обострение, при осмотре пациента в течение одного месяца от начала обострения можно указать дату начала обострения, допустимо использовать термины "неполная ремиссия", "затянувшееся обострение",
  - б) при прогрессирующих типах течения – стадия прогрессирования, стадия стабилизации.
- 4) основные неврологические синдромы в порядке убывания их функциональной значимости с указанием их выраженности (выраженный/глубокий, умеренный, легкий).
- 5) оценка по шкале EDSS.

#### **Примеры формулировки клинического диагноза:**

*Рассеянный склероз, ремиттирующее течение, стадия обострения (от 01.08.2016), умеренный парез правой ноги, умеренная мозжечковая атаксия. Балл по шкале EDSS 4,5.*

*Рассеянный склероз, ремиттирующее течение, стадия ремиссии, легкая мозжечковая атаксия. Балл по шкале EDSS 2,0.*

*Рассеянный склероз, вторично-прогрессирующее течение, стадия стабилизации, умеренный нижний парапарез, умеренная мозжечковая атаксия, легкие проводниковые чувствительные нарушения. EDSS=6,0 баллов.*

При формулировке диагноза важно указывать функциональные нарушения (Таблица Г7), упоминаемые в Приказе Министерства труда и социальной защиты РФ от 17 декабря 2015 №1024н "О классификационных критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной защиты".



**Таблица Г7.** Функциональные нарушения, обусловленные РС

Клинико-функциональная характеристика стойких нарушений функций организма, обусловленных заболеваниями: Рассеянный склероз (G35), Другая форма острой диссеминированной демиелинизации (G36), Другие демиелинизирующие болезни ЦНС (G37)	Количественная оценка степени выраженности (%)
Незначительные нарушения моторики, незначительные нарушения функций тазовых органов; по шкале EDSS - в передачах 1 - 2,5 баллов	10 - 30
Умеренные парезы верхних и/или нижних конечностей, умеренные нарушения функций тазовых органов; по шкале EDSS - в передачах 3 - 4,5 баллов	40 - 60
Выраженные парезы верхних и/или нижних конечностей, выраженные нарушения функций тазовых органов; по шкале EDSS - в передачах 5 - 7 баллов	70 - 80
Значительно выраженные парезы или параличи верхних и/или нижних конечностей, значительно выраженные нарушения функций тазовых органов (полное недержание мочи и/или кала с полной нечистоплотностью); по шкале EDSS - в передачах 7,5 - 9,5 баллов	90 - 100

**Приложение Г8. Порядок ведения больных на амбулаторно-поликлиническом этапе после установления диагноза.**

Непосредственно после установления диагноза РС необходимо подать сведения о пациенте в Департамент здравоохранения субъекта РФ для внесения его в Федеральный регистр согласно форме, утвержденной приказом МЗСР №162н от 04.04.2008, при этом, сведения подаются обо всех пациентах, независимо от степени тяжести заболевания, наличия группы инвалидности, получения или неполучения ПИТРС. Дальнейшая тактика определяется исходя из клинической ситуации. На фоне курса ПИТРС больной должен осматриваться специалистом-неврологом не реже 1 раза в 6 месяцев для контроля эффективности, переносимости и безопасности проводимого курса лечения.

При наличии у пациента показаний для госпитализации (см. Порядок госпитализации, **Приложение Г18**) дается направление на стационарное лечение.

При наличии показаний (см. Порядок работы комиссии по назначению ПИТРС, **Приложение Г19**) дается направление на Комиссию по назначению ПИТРС (**Приложение Г20**).

При наличии у больного признаков стойкой утраты трудоспособности оформляется направление в бюро медико-социальной экспертизы (БМСЭ).

**Приложение Г9. Форма заявления об отмене ПИТРС.**

**ФОРМА ЗАЯВЛЕНИЯ ОБ ОТМЕНЕ ПИТРС**

(оригинал в амбулаторной карте, копия в материалах комиссии)

В областную комиссию по назначению  
ПИТРС

от

гр. \_\_\_\_\_,

проживающего по

адресу: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**ЗАЯВЛЕНИЕ**

Прошу отменить препарат \_\_\_\_\_, принимаемый мной по  
Федеральной (или региональной) льготе с \_\_\_\_\_, по поводу заболевания  
рассеянный склероз в связи с  
(причина) \_\_\_\_\_

Я информирован(а) врачами о последствиях прекращения приема препарата. Я  
задал все интересующие вопросы и получил на них ответы.

Данное решение принято мной добровольно и осознанно, претензий к органам  
здравоохранения и врачам не имею.

Дата

Подпись

## **Приложение Г10. Информация для пациента и Информированное согласие на терапию ПИТРС.**

### **Информация для пациента и Информированное согласие на терапию ПИТРС**

#### **I. Информация для пациента**

Уважаемый пациент,

Вам установлен диагноз «рассеянный склероз» (РС) – одно из распространенных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) у лиц молодого возраста, это хроническое прогрессирующее аутоиммунное заболевание, при котором поражается миелиновая оболочка нервных волокон головного и спинного мозга. Считается, что причиной повреждения является патологическая гиперактивность естественных защитных сил организма (иммунной системы), которые, воздействуя на ЦНС, вызывают ее воспаление и, в конечном счете, утрату миелина и нервных волокон, важным является и прогрессирующая дегенерация нервных клеток. Почему это происходит до сих пор точно не известно.

В большинстве случаев РС начинается приступами (обострениями) симптомов с последующим полным или неполным восстановлением.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы несколько препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), все они прошли многочисленные многоцентровые международные исследования по определению их безопасности и эффективности. Точный механизм их действия не известен, однако, считается, что они снижают патологическую активность иммунной системы, наблюдающуюся при РС, то есть потенциально снижают риск возникновения обострений, либо снижают выраженность возникающих симптомов. Однако, ни один из препаратов не позволят полностью излечить РС.

Во всех проведенных исследованиях ключевой позицией терапии ПИТРС является непрерывность их использования и полное следование режиму дозирования, отраженному в инструкции. Отклонение от предлагаемой схемы и прекращение использования препарата возможно только по рекомендации Вашего лечащего врача, в противном случае могут возникнуть нежелательные последствия для организма, которые могут привести к невозможности использования у Вас данного препарата.

Использование ПИТРС сопряжено с возникновением индивидуальных для каждого препарата побочных эффектов, имеющих в некоторых случаях выраженные проявления. Для получения более подробной информации о возможных побочных

эффектах назначенного Вам препарата, пожалуйста, обратитесь к Вашему лечащему врачу. В случае возникновения тяжелых побочных эффектов Вы должны немедленно сообщить об этом Вашему лечащему врачу.

Существует ряд противопоказаний, при возникновении которых Вам может быть отменен лекарственный препарат, основным из них является беременность и лактация. Отмена препарата необходима в связи с недостатком знаний о его действия на плод, поэтому при возникновении беременности Вы должны немедленно сообщить об этом Вашему лечащему врачу. Во избежание возникновения случайных беременностей необходимо использовать надежный метод контрацепции: внутриматочная спираль, пероральные контрацептивы и адекватные барьерные методы (презервативы со спермицидом).

Согласно распоряжению Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2008 г. N 2053-р утвержден «Перечень централизованно закупаемых за счет средств федерального бюджета лекарственных средств, предназначенных для лечения больных ... рассеянным склерозом...», на основании которого Вам предлагается бесплатно получать назначенный Вам лекарственный препарат

\_\_\_\_\_.

## **II. Информированное согласие**

Я был (была) проинформирован(а) нижеподписавшимся лечащим врачом о возможном действии препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, побочных эффектах и риске. Я извещен(а) о необходимости соблюдать режим лечения, регулярно принимать назначенный мне препарат, в кратчайшие сроки сообщать моему лечащему врачу об ухудшении моего состояния, согласовывать прием любых, не прописанных мне лекарственных средств.

Я предупрежден(а) о том, что в случае повторного грубого нарушения режима использования лекарственного средства (неявка за выпиской рецепта и получением препарата в аптеке без уважительной причины свыше 7 дней), препарат может быть отменен в целях моей безопасности, так как предсказать вероятные исходы бесконтрольного использования ПИТРС не представляется возможным.

Мое лечение является добровольным. В случае возникновения у меня причин для прекращения терапии я могу прекратить прием препарата после письменного уведомления моего лечащего врача и подтверждения факта отмены с его стороны.

Я имел(а) возможность задать вопросы и в настоящий момент вопросов не имею.

Я получил(а) подписанный и датированный экземпляр этого Информированного согласия.

С назначенным мне лечением согласен  
(согласна)

От назначенного мне лечения отказался  
(отказалась)

ПАЦИЕНТ

ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ

---

ФИО ПЕЧАТНЫМИ БУКВАМИ

---

ФИО ПЕЧАТНЫМИ БУКВАМИ

---

ПОДПИСЬ

ДАТА и ВРЕМЯ

---

ПОДПИСЬ

ДАТА и ВРЕМЯ

**Приложение Г11. Препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), разрешенные в РФ**

<b>МНН</b>	<b>Торговое наименование</b>	<b>Производитель, владелец регистрационного удостоверения</b>
<i>Первая линия</i>		
<b>Интерферон бета-1b:</b>	Бетаферон	Bayer Schering Pharma AG, Германия
	Инфибета	ЗАО «Генериум», Россия
	Интерферон бета-1b	ЗАО «Биокад», Россия
<b>Интерферон бета-1a для п/к введения:</b>	Ребиф	Merck Serono S.p.A., Италия
	Генфаксон	MR Pharma S.A., Аргентина
<b>Интерферон бета-1a для в/м введения:</b>	Авонекс	Pierre Fabre Medicament Production, Франция; рег. удостоверение – Biogen Idec Inc., Великобритания
	СинноВекс	CinnaGen Co., Иран
<b>Пэгинтерферон бета-1a</b>	Плегриди	Biogen Idec Inc., Великобритания
<b>Глатирамера ацетат 20</b>	Копаксон-Тева	Teva, Израиль, IVAX Pharmaceuticals UK Limited, Великобритания
	Аксоглатиран ФС	ЗАО "Ф-Синтез", ОАО "Фармстандарт-УфаВИТА"
	Глатират	Синтон с.р.о., Чешская Республика, РОВИ Контракт Мэнюфекчеринг С.Л., ЗАО "ОРТАТ", Россия
	Тимексон	ЗАО «Биокад», Россия
<b>Глатирамера ацетат 40</b>	Копаксон 40	Teva, Израиль, IVAX Pharmaceuticals UK Limited, Великобритания
<b>Терифлуномид</b>	Абджио	Sanofi-Winthrop Industrie, Франция,
<b>Диметилфумарат</b>	Текфидера	Vifor AG, Швейцария, рег. удостоверение – Biogen Idec Inc., Великобритания
<i>Вторая линия</i>		
<b>Натализумаб</b>	Тизабри	Vetter Pharma-Fertigung, Германия; рег. удостоверение - Biogen Idec Inc., Великобритания
<b>Финголимод</b>	Гилениа	Novartis Pharma, Швейцария
	Несклер	ЗАО "ИИХР", ЗАО "МираксБиоФарма", ООО "БиоИнтегратор", Россия
<b>Алемтузумаб</b>	Лемтрада	Джензайм Европа Б.В., Нидерланды
<b>Митоксантрон</b>	Новантрон, Онкотрон	Вает-Ледерле (США-Великобритания)
<b>Окрелизумаб</b>	Окревус	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария

**Приложение Г12.** Принципы отмены и замены ПИТРС.

Критерии неэффективности терапии ПИТРС «первой линии» и замены на препараты «второй линии» (действие при наличии 3 признаков)\* [23].

Классификация ответа	Обострения *	Прогрессирование инвалидности	Данные МРТ**	Действие
Нет ответа (резистентность)	1 и более среднее или тяжелое обострение	Необратимое нарастание EDSS на 1 балл за 6 месяцев или на 2 балла за 12 месяцев	>1 новых Gd+ очагов на T1-ВИ и/или >2 новых или увеличенных очагов на T2-ВИ	Переход на ПИТРС второй линии
	2 и более средних или тяжелых обострения	нет	>1 новых Gd+ очагов на T1-ВИ и/или >2 новых или увеличенных очагов на T2-ВИ	
	2 и более средних или тяжелых обострения	Необратимое нарастание EDSS на один балл за 6 месяцев или на 2 балла за 12 месяцев	Нет негативных изменений	
Субоптимальный ответ	1 среднее или тяжелое обострение	нет	>1 новых Gd+ очагов на T1-ВИ и/или >2 новых или увеличенных очагов на T2-ВИ	«горизонтальная замена» внутри ПИТРС «первой линии»
	1 легкое обострение	Необратимое нарастание EDSS на один балл за 6 месяцев или на 2 балла за 12 месяцев	Нет или только нарастание атрофии мозга ***	
	2 легких обострения	нет	Нет негативных проявлений	Возможна «горизонтальная замена» внутри ПИТРС «первой линии»
	2 средних или тяжелых обострения	нет	>1 новых Gd+ очагов на T1-ВИ и/или >2 новых или увеличенных очагов на T2-ВИ	Переход на ПИТРС второй линии



\* Тяжесть обострения оценивается по шкале тяжести обострений (см. раздел "Этап определения стадии заболевания")

\*\* МРТ проводится на томографе с величиной магнитной индукции не менее 1,5 Тл с использованием протокола, включающего: T2-ВИ в аксиальной и сагиттальной проекциях с толщиной среза 5 мм, T2-FLAIR-ВИ в аксиальной и сагиттальной проекциях с толщиной среза 5 мм, T1-ВИ в коронарной проекции с толщиной среза 3 мм, DWI в аксиальной проекции с толщиной среза 5 мм, после внутривенного введения контрастного вещества обычно используется 3D T1-ВИ с изотропным вокселем и толщиной среза 1 мм (если планируется морфометрическая обработка, то 3D T1-ВИ проводится и до контрастирования). Повторная МРТ оптимально проводить на том же приборе, на котором проводили предыдущее исследование, используя ту же методологию.

\*\*\* Оценка атрофии проводится по компьютеризированным технологиям (SIENA, BPF и др.) или как нарастание расширения боковых желудочков головного мозга (увеличение отношения расстояния между латеральными стенками боковых желудочков на уровне отверстий Монро к расстоянию между внутренними костными пластинками черепа), или как уменьшение размеров таламуса; нормальная атрофия мозга с возрастом не превышает 0,4% объема вещества в год.

### **Принципы отмены терапии ПИТРС**

Прекращение приема препарата оформляется решением комиссии, при этом критерием отмены является:

неуклонное прогрессирование заболевания в течение 6 и более месяцев, а именно: имеется постепенное нарастание тяжести РС не менее, чем на 1 балл EDSS при исходной оценке EDSS от 0 до 5 баллов и на 0,5 балла при исходной оценке от 5,5 до 6,5 баллов на протяжении не менее 6 месяцев;

### **Принципы смены терапии ПИТРС**

Решение о необходимости смены терапии оформляется врачебной комиссией, при этом критериями являются следующие:

**а. Неэффективность терапии:** необходимость проведения 2 и более курсов кортикостероидов за 1 год в сочетании с отрицательной динамикой по данным МРТ: значительное увеличение количества новых T2-очагов или очагов, накапливающих контраст, по сравнению с исследованием, выполненным до начала лечения

**б. Развитие состояний, являющихся противопоказаниями к терапии**

### **отдельными ПИТРС:**

- выявление тяжелой депрессии или суицидальная попытка (отмена интерферонов);
- неадекватно контролируемая эпилепсия (отмена интерферонов);
- труднокурабельное течение патологии щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом) (отмена интерферонов).

**в. Выраженные нежелательные реакции (НР) или развитие серьезных нежелательных реакций (СНР)** с обязательным предоставлением формы регистрации НР, разработанной для подачи в Минздрав<sup>2</sup>:

- выраженные, частые и стойкие генерализованные постинъекционные реакции (отмена глатирамера ацетата);
- некроз в местах инъекций;
- клинически значимые изменения лабораторных показателей (степень токсичности 3 или 4).

<sup>2</sup> «Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства», форма представлена на сайте Росздравнадзора [www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru) в разделе «Лекарственные средства, мониторинг безопасности, карта-извещение».

### **Наличие иных обстоятельств, препятствующих терапии ПИТРС:**

a. документально подтвержденный факт невыполнения больным предписаний невролога по приему препарата (т.е. проведения курса лечения) и пропуски визитов к наблюдающим неврологам по контролю за эффективностью и переносимостью, отмена лечения производится после получения письменного объяснения причин невыполнения предписаний или отсутствия данных о больном в течение 2 месяцев с оформлением отмены препарата решением врачебной комиссии;

b. наличие выраженного когнитивного дефицита или психотического состояния, при невозможности продолжать терапию ПИТРС.

### **Отказ от терапии ПИТРС**


В случае добровольного отказа пациента от приема ПИТРС, пациент направляется на комиссию по назначению ПИТРС, где проводится разъяснительная беседа о необходимости терапии и возможных последствиях для состояния здоровья больного в случае прекращения лечения. Если пациента не удастся убедить продолжить лечение, он пишет **заявление об отказе** (см. **Приложение Г9**), оформляется решение комиссии по отмене препарата. Заключение комиссии и

заявление подклеиваются в амбулаторную карту. Комиссия по назначению ПИТРС информирует Департамент здравоохранения о прекращении приема препарата данным пациентом.

Врачебная комиссия поликлиники может оформить отказ от приема ПИТРС самостоятельно, если пациент добровольно отказывается от приема препарата и не хочет идти на комиссию, при этом он пишет заявление (см. Приложение Г9), которое подклеивается в амбулаторную карту. Об отказе от приема ПИТРС информируется комиссия по назначению ПИТРС и Департамент здравоохранения. Если пациент без уважительной причины, в течение 2 месяцев от назначенной даты выписки рецепта не приходит на прием к неврологу, отказ от приема препарата оформляется ВК поликлиники (данная процедура описана в Информированном согласии, см. Приложение Г10). При этом врачи должны попытаться связаться с пациентом по телефону, почте или провести активный патронаж силами участкового терапевта, с соответствующей записью в амбулаторной карте.

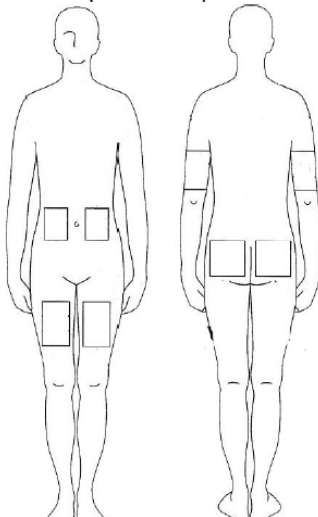
**Приложение Г13.** Опросник для определения побочных эффектов терапии ПИТРС [24].

**Опросник для определения побочных эффектов терапии ПИТРС**

Фамилия И.О.		Дата заполнения	
Препарат			
Используете ли Вы инжектор (инъектор)?	да	нет	
 Обычное время введения препарата	00.00 04.00	04.00 08.00	08.00 12.00
	12.00 16.00	16.00 20.00	20.00 00.00

Обведите или впишите ответ, наиболее точно соответствующий Вашему состоянию

**1. Реакции в месте инъекции**

Боли при введении	нет	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		легкая			умеренная			сильная			невыносимая
Боли при прикосновении	нет	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		легкая			умеренная			сильная			невыносимая
Отек	нет	есть	<=3 см	3-6 см	>6 см	Чаше реакции возникают при инъекции в					
			_____ часов	_____ дней							
Уплотнения	нет	есть	<=3 см	3-6 см	>6 см						
			_____ часов	_____ дней							
Покраснения	нет	есть	<=3 см	3-6 см	>6 см						
			_____ часов	_____ дней							
Язвы в месте инъекций	нет	есть	<=3 см	3-6 см	>6 см						
			_____ часов	_____ дней							
Зуд	нет	Небольшой			Умеренный			Выраженный			
		Небольшие			Умеренные			Выраженные			

**2. Общие симптомы после введения препарата**

Повышение температуры тела	нет	есть	37,0-37,4 <sup>0</sup> С	37,5-37,9 <sup>0</sup> С	38,0 <sup>0</sup> С и выше
			до 6 ч	6-12 ч	12-24 ч
Ощущение озноба	нет	слабое		умеренное	сильное
Заложенность носа	нет	легкая		умеренная	сильная
Боли в суставах	нет	слабые		умеренные	сильные
Боли в мышцах	нет	слабые		умеренные	сильные
Потливость	нет	При умеренной нагрузке		При небольшой нагрузке	В покое

Сонливость	нет	Только в расслабленном состоянии	Дремота, учащение зевания	Засыпание при активном действии	
Усталость, разбитость	нет	Не мешает выполнять действия	Отказ от неважных дел из-за усталости	Отказ от важных дел из-за усталости	
Быстрая утомляемость	нет	Не мешает выполнять действия	Отдых нужен чаще обычного	Отдых нужен почти постоянно	
Принимаете ли Вы для устранения симптомов какие-либо препараты?	нет	да	ибупрофен	парацетамол	
			Небольшой эффект	Хороший эффект	Отличный эффект
Боли в сердце	нет	слабые	умеренные	сильные	
Перебои в сердце	нет	легкие	умеренные	выраженные	
Чувство нехватки воздуха	нет	«пустое» дыхание	сдавление в груди	задержка дыхания	
Тошнота	нет	умеренная	Ограничение пищи	Отказ от еды	
Головные боли	нет	слабые	умеренные, переносимые	сильные, невыносимые	
		лоб	висок	темя	затылок
Чувство страха	нет	легкое	умеренное	паника	
Спазмы в ногах	нет	легкие	умеренные	выраженные	

### 3. Общие симптомы в период использования препарата

Тоска, грусть	нет	Потеря интересов	Ощущение безнадежности	Идеи самоубийства			
Раздражительность	нет	Чувство внутреннего напряжения	Вспыльчивость	Агрессивное поведение			
Тревога	нет	Легкое беспокойство	Интенсивное беспокойство	Выраженное беспокойство			
Нарушение засыпания	нет	до 30 мин	до 2 часов	Более 2 часов			
Ночные пробуждения	нет	одно	два-три	более трех			
Удовлетворенность сном	полная	умеренная	плохая	нет			
Стул	реже	1 в 3 дня	1 в 2 дня	1 в день	2 в день	3 в день	чаще
Другое							
Как, в целом, Вы оцениваете переносимость терапии?	плохо	удовлетворительно	хорошо	отлично			
Вес		Рост					

**Приложение Г14.** Оценка лабораторных показателей при терапии инъекционными ПИТРС «первой линии»

Изменение показателей белой и красной крови, уровней печеночных ферментов является наиболее частым побочным эффектом терапии и оценивается по Общей шкале токсичности (Таблица Г14.1 и Таблица Г14.2).

**Действия при выявлении токсичности:**

- Степень 1 (или степень 2 только для лимфоцитов) – терапию продолжать
- Степень 2 – снизить дозу на 25-50% до нормализации показателей
- Степень 3 – отмена терапии до восстановления показателей и направление на комиссию по назначению ПИТРС
- Степень 4 – отмена терапии и направление на комиссию по назначению ПИТРС

**Таблица Г14.1. Общая шкала токсичности: оценка общего анализа крови.**

Показатель	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Гемоглобин (г/л)	>116-100	80-100<	65-80<	<65
Лейкоциты x 10 <sup>9</sup> /л	3,0-4,0<	≥2,0-3,0<	≥1,0-2,0<	<1,0
Лимфоциты x 10 <sup>9</sup> /л	0,8-1,0<	0,5-0,8<	0,2-0,5<	<0,2
Нейтрофилы x 10 <sup>9</sup> /л	1,5-1,9<	1,0-1,5<	0,5-1,0<	<0,5
Тромбоциты x 10 <sup>9</sup> /л	75-145<	50-75<	25-50<	<25

**Таблица Г14.2. Общая шкала токсичности: оценка биохимического анализа крови.**

Показатель	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
<b>Общий билирубин</b> (ВГН до 21,9 мкмоль/л)	1,5 x ВГН	1,5-3 x ВГН	3-10 x ВГН	> 10 x ВГН
<b>АЛТ</b> (ВГН до 43 ед/л)	2,5 x ВГН	2,5-5,0 x ВГН	5-20 x ВГН	>20 x ВГН
<b>АСТ</b> (ВГН до 37 ед/л)				
<b>Гаммаглутамилтрансфераза (ГГТ)**</b> (ВГН до 49 ед/л)				
<b>Щ.фосфатаза**</b> (ВГН до 118 ед/л)				

\* ВГН — верхняя граница нормы, возможно изменение нормы в зависимости от локальной лаборатории,

\*\* ГГТ и щ.фосфатаза- могут исследоваться как дополнительные маркеры токсичности.

**Комментарий:** В случае нормальных лабораторных показателей в течение первого года лечения, повторные анализы делаются 1 раз в 6 месяцев. В случае назначения препаратов бета-интерферона проводится анализ крови на гормоны щитовидной железы (Т4, ТТГ) не реже 1 раза в 12 месяцев

**Приложение Г15. Симптоматическая терапия РС.**

Согласно Стандарту первичной медико-санитарной помощи при рассеянном склерозе в стадии ремиссии (приложение к Приказу Минздрава России от 24.12.2012 г. №1542н) для симптоматической терапии при РС могут быть использованы следующие средства

**(Таблица Г15):**

**Таблица Г15.** Лекарственные средства для симптоматической терапии РС.

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Ед. изм.	Средняя суточная доза
<b>Препараты для коррекции усталости</b>				
N04BB	Производные адамантана	Амантадин* (Мидантан, ПК-Мерц)	мг	100
N06BX	Другие психостимуляторы и ноотропные препараты	Пирацетам* (Луцетам)	мг	2000
		Глицин*	мг	600
		Метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин* (Семакс)	мкг	500
		Полипептиды коры головного мозга скота* (Кортексин, Церебролизин)	мл	5
N07XX	Прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы	Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарная кислота* (Цитофлавин)	мл	10
		Этилметилгидроксипиридина сукцинат* (Мексидол, Мексикор, Мексиприм)	мг	100
<b>Препараты для коррекции депрессии</b>				
N06AA	Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов	Имипрамин* (Мелипрамин)	мг	25
		Амитриптилин*	мг	50
N06AB	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Флуоксетин* (Прозак, Профлузак, Флувал)	мг	20
		Сертралин* (Асентра, Золофт, Стимулотон)	мг	50
		Пароксетин* (Паксил, Рексетин)	мг	20
N06AX	Другие антидепрессанты	Пипофезин* (Азафен)	мг	50
<b>Препараты для коррекции тревоги</b>				
N03AE	Производные бензодиазепина	Клоназепам*	мг	4
N05BA	Производные бензодиазепина	Диазепам* (Реланиум, Релиум, Сибазон)	мг	10
		Лоразепам*	мг	1
<b>Препараты для коррекции когнитивных нарушений</b>				
N06DA	Антихолинэстеразные средства	Галантамин* (Нивалин, Реминил)	мг	16
N07AX	Другие парасимпатомиметики	Холина альфосцерат* (Глиатилин, Церебро, Церетон)	мг	800
B06AB	Прочие гематологические средства	Актовегин	мл	5

N06BX	Другие психостимуляторы и ноотропные препараты	Пирацетам* (Луцетам)	мг	2000
		Метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин* (Семакс)	мкг	500
		Винпоцетин* (Кавинтон)	мг	5
		Полипептиды коры головного мозга скота* (Кортексин, Церебролизин)	мл	5
<b>Препараты для коррекции инсомнии</b>				
N05CD	Производные бензодиазепина	Нитразепам*	мг	5
N05CF	Бензодиазепино-подобные средства	Зопиклон* (Имован, Пиклодорм, Сомнол)	мг	7,5
<b>Препараты для коррекции двигательных нарушений</b>				
A16AX	Прочие препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ	Тиоктовая кислота* (Берлитион, Липоевая кислота, Октолипен, Тиогаμμα, Тиоктацид БВ, Тиолепта, Эспа-Липон)	мг	600
N06BX	Другие психостимуляторы и ноотропные препараты	Полипептиды коры головного мозга скота* (Кортексин, Церебролизин)	мл	5
N07AX	Другие парасимпатомиметики	Холина альфосцерат* (Глиатилин, Церепро, Церетон)	мг	800
<b>Препараты для коррекции спастичности</b>				
M03AX	Другие миорелаксанты периферического действия	Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс* (Ботокс, Диспорт, Ксеомин)	ЕД	500
M03BX	Другие миорелаксанты центрального действия	Баклофен*		
		Толперизон (Мидокалм)	мг	150
		Тизанидин* (Сирдалуд)	мг	4
N05BA	Производные бензодиазепина	Диазепам* (Реланиум, Релиум, Сибазон)	мг	10
		Лоразепам*	мг	1
<b>Препараты для коррекции координаторных и вестибулярных нарушений</b>				
N03AE	Производные бензодиазепина	Клоназепам*	мг	4
N03AF	Производные карбоксамида	Карбамазепин* (Тегретол, Финлепсин)	мг	400
N07CA	Препараты для устранения головокружения	Бетагистин* (Бетасерк, Вестибо, Тагиста)	мг	32
N06BX	Другие психостимуляторы и ноотропные препараты	Винпоцетин* (Кавинтон)	мг	5
<b>Препараты для купирования болевых синдромов</b>				
N03AF	Производные карбоксамида	Карбамазепин* (Тегретол, Финлепсин)	мг	400
N03AG	Производные жирных кислот	Вальпроевая кислота* (Депакин, Конвулекс, Конвульсофин, Энкорат)	мг	1000
N06AA	Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов	Имипрамин* (Мелипрамин)	мг	25
		Амитриптилин*	мг	50



N06AB	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Флуоксетин* (Прозак, Профлузак, Флувал)	мг	20
		Сертралин* (Асентра, Золофт, Стимулотон)	мг	50
		Пароксетин* (Паксил, Рексетин)	мг	20
N06AX	Другие антидепрессанты	Пипофезин* (Азафен)	мг	50
<b>Препараты для коррекции функции мочеиспускания</b>				
G04BD	Спазмолитики, применяемые в урологии	Солифенацин* (Везикар)	мг	5
		Толтеродин (Детрузитол)	мг	4
G04CA	Альфа-адреноблокаторы	Тамсулозин* (Омник)	мкг	400
		Доксазозин* (Камирен, Кардура)	мг	4
H01BA	Вазопрессин и его аналоги	Десмопрессин* (Минирин)	мкг	20
N07AA	Антихолинэстеразные средства	Пиридостигмина бромид* (Калимин)	мг	180
		Неостигмина метилсульфат* (Прозерин)	мг	30
<b>Препараты для коррекции функции кишечника</b>				
A06AB	Контактные слабительные средства	Бисакодил* (Дульколак)	мг	5
		Сеннозиды А и В* (Регулак, Сенаде)	мг	15
A06AD	Осмотические слабительные средства	Лактулоза* (Дюфалак, Нормазе, Порталак)	мл	20
<b>Препараты для терапии пароксизмальных состояний</b>				
N03AE	Производные бензодиазепина	Клоназепам*	мг	4
N03AF	Производные карбоксиамида	Карбамазепин* (Тегретол, Финлепсин)	мг	400
N03AG	Производные жирных кислот	Вальпроевая кислота* (Депакин, Конвулекс, Конвульсофин, Энкорат)	мг	1000
<b>Препараты для коррекции гриппоподобного синдрома</b>				
M01AE	Производные пропионовой кислоты	Ибупрофен* (Нурофен)	мг	400
<b>Препараты для коррекции аллергических реакций</b>				
R06AC	Замещенные этилендиамины	Хлоропирамин* (Супрастин)	мг	25
R06AX	Другие антигистаминные средства системного действия	Лоратадин* (Кларитин, Ломилан)	мг	10

**Комментарий:** один и тот же лекарственный препарат может быть указан для коррекции нескольких синдромов; в скобках в качестве справочной информации указаны наиболее известные торговые названия;

\* препараты, входящие в перечень ЖНВЛП (по состоянию на 23 октября 2017).

**Приложение Г16.** Критерии диагностики острого рассеянного энцефаломиелита [25].

Для установления диагноза ОРЭМ необходимо наличие всех признаков:

- впервые развившийся эпизод мультифокального поражения ЦНС предположительно воспалительного демиелинизирующего характера,

- наличие энцефалопатии (изменение сознания или поведения, несвязанные с лихорадкой, соматическим заболеванием, постиктальным периодом эпилептического припадка),

- при МРТ-исследовании в течение трех месяцев от начала эпизода выявляются следующие типичные изменения: большие (более 1-2 см) диффузные очаги с нечеткими границами, расположенные преимущественно в белом веществе головного мозга; редко обнаруживаются очаги, гипоинтенсивные в T1-ВИ; возможно наличие очагов в таламусе или базальных ганглиях.

- в течение трех месяцев или более после начала эпизода отсутствуют новые клинические или МРТ очаги

- подострая энцефалопатия (нарушение сознания, поведения или когнитивных функций)

- развитие симптомов в течение от 1 недели до 3 месяцев

в течение трех месяцев от начала заболевания допускается появление новых симптомов, моно- или мульти-фокальных, например, оптического неврита, миелита, при условии, что они не отделены периодом полной ремиссии от начальных симптомов (в случае полной ремиссии устанавливается диагноз РС)

- имеется последующее улучшение или полное восстановление, хотя возможно сохранение резидуального неврологического дефицита

- По данным МРТ выявляются клинически значимые очаги в белом веществе со следующими характеристиками:

- остро возникшие

- множественные (реже возможен один большой очаг)

- супра- или/и инфратенториальные

- обычно имеется хотя бы один большой очаг (1-2 см в диаметре)

- в очагах имеется накопление контраста (в острый период все очаги накапливают контраст, при более позднем проведении МРТ часть очагов могут уже не накапливать контраст, но это не является подтверждением диссеминации во времени).

- возможно наличие очагов в базальных ганглиях, но это не является обязательным

**Приложение Г17.** Критерии оптиконевромиелита и оптиконевромиелит-ассоциированных синдромов (ОНМ-АС, спектра заболеваний, связанных с антителами к аквапорину) [30].

Критерии оптиконевромиелит-ассоциированных синдромов (ОНМ-АС) с наличием антител к аквапорину-4:

- 1) наличие хотя бы одного основного клинического синдрома (см. ниже),
- 2) положительный результат исследования на антитела IgG к аквапорину-4 наиболее чувствительным методом (рекомендуется исследование методами с клеточной презентацией антигена, cell-based assay),
- 3) исключение альтернативных заболеваний.

Критерии ОНМ-АС у пациентов с отрицательным результатом исследования на антитела к аквапорину-4 или у пациентов, которым исследование на антитела к аквапорину-4 не проводилось:

- 1) наличие хотя бы двух основных клинических синдромов (см. ниже), появившихся во время одного или более клинических обострений и соответствующих следующим условиям:
  - а) хотя бы один основной клинический синдром – это оптический неврит, острый миелит с продольно-распространенным поперечным миелитом (LETM, longitudinally extensive transverse myelitis) или синдром area postrema,
  - б) диссеминация в пространстве (два или более различных основных клинических синдрома),
  - в) наличие дополнительных МРТ-признаков (см. ниже);
- 2) отрицательный результат исследования на антитела к аквапорину-4 лучшим из доступных методов или данное исследование не проводилось,
- 3) исключение альтернативных заболеваний.

Основные клинические синдромы при установлении диагноза ОНМ-АС:

- 1) оптический неврит,
- 2) острый миелит,
- 3) синдром area postrema (синдром самого заднего поля): эпизод необъяснимой икоты или тошноты и рвоты,
- 4) остро возникший стволовой синдром,
- 5) клинически значимая нарколепсия или острый гипоталамический синдром с наличием на МРТ очагов в гипоталамической области, типичных для ОНМ-АС,

- б) клинически значимый церебральный синдром с наличием очагов в головном мозге, типичных для ОНМ-АС.

МРТ-признаки, подтверждающие диагноз у пациентов с отрицательным результатом исследования на антитела к аквапорину-4 или у пациентов, которым исследование на антитела к аквапорину-4 не проводилось:

- 1) Признаки при остром оптическом неврите:
  - а) отсутствие изменений или неспецифические очаги в белом веществе ИЛИ
  - б) очаг в зрительном нерве гиперинтенсивный на T2-ВИ или накапливающий контрастное вещество на T1-ВИ, распространяется на более чем половину длины зрительного нерва или вовлекает хиазму.
- 2) Признаки при остром миелите:
  - а) интрамедуллярный очаг, длина которого больше или равна длине трех позвоночных сегментов (LETM, longitudinally extensive transverse myelitis, продольно-распространенный поперечный миелит) ИЛИ
  - б) наличие участка атрофии спинного мозга, длина которого больше или равна длине трех сегментов спинного мозга, у пациентов с наличием в анамнезе острого миелита соответствующе локализации.
- 3) Признаки при синдроме area postrema: наличие очагов в дорзальной части продолговатого мозга, очагов в области area postrema.
- 4) Признаки при остром стволовом синдроме: наличие периэпендимальных очагов в стволе.

## **Приложение Г18. Порядок госпитализации в стационар больных с РС.**

1) Неотложная госпитализация (осуществляется по направлению неврологов СМП, неврологов поликлиники или сотрудников кафедры неврологии):

а) все случаи обострения заболевания, включая пациентов с данными за многоочаговый дебют РС или КИС (при нетяжелых обострениях возможно ведение пациентов в условиях дневного стационара).

2) Плановая госпитализация (осуществляется по направлению неврологов поликлиники или сотрудников кафедры с подписью зав. кафедрой на стандартном бланке направления с необходимыми данными дополнительных обследований: флюорограмма, общие анализы крови и мочи, ЭКГ, осмотр гинеколога для женщин):

а) решение диагностических задач при первичном обращении вне обострения, при наличии умеренно выраженного или тяжелого неврологического дефицита;

б) ухудшение (прогрессирование) – нарастание EDSS на 1 балл и более на протяжении 2 месяцев;

в) терапия митоксантроном;

г) терапия иммуноглобулинами внутривенно;

д) терапия натализумабом.

3) Плановая госпитализация (по согласованному графику):

а) курсы метаболической терапии, физиотерапии и кинезиотерапии пациентам с легкими неврологическими нарушениями, при невозможности проведения данных мероприятий в амбулаторных условиях (дневной стационар поликлиники);

б) курсы метаболической терапии, физиотерапии и кинезиотерапии пациентам с умеренно выраженными неврологическими нарушениями, затрудняющими их функциональную активность и возможность ходьбы;

в) курсы метаболической терапии, физиотерапии и кинезиотерапии больным с тяжелыми неврологическими нарушениями, при невозможности проведения данных видов лечения на дому, возможности обеспечения ухода в стационаре и ожидаемом положительном эффекте терапии, пациенты госпитализируются в палаты с санузелом по предварительному согласованию с зав. отделением и администрацией больницы.

**4) Очередное переосвидетельствование в БМСЭ не является показанием для госпитализации в стационар!**

**Приложение Г19. Порядок работы комиссии по назначению препаратов, изменяющих течение РС.**

**Общие требования**

С целью оптимизации контроля за назначением ПИТРС рекомендуется создание комиссий, в которые входят специалисты-неврологи, занимающиеся проблемами РС. Состав комиссии определяется локальными документами (приказами) лечебного учреждения, города, области.

Поликлинические неврологи, направляющие больного, могут лично присутствовать на заседании или оформить направление (Приложение №8).

**Показания для направления на комиссию по назначению ПИТРС**

- 1) Решение вопроса о первичном назначении ПИТРС:
  - а) ремиттирующий РС с EDSS не выше 6,5 баллов;
  - б) прогрессирующий РС с обострениями с EDSS не выше 6,5 баллов.
- 2) Оценка эффективности и переносимости назначенного препарата 1 раз в 3 месяца в течение первого года, затем 1 раз в 6 месяцев.
- 3) Необходимость смены препарата по медицинским показаниям.
- 4) Случаи сложные для диагностики (после консультации со специалистом, занимающимся лечением больных РС).
- 5) Настоятельное требование больного или его родственников назначения ПИТРС, независимо от типа течения и степени тяжести РС.

Частота заседаний комиссии определяется потребностями субъекта РФ.

**Комиссия принимает решение по следующим вопросам:**

- первичное назначение и выбор лекарственного препарата для длительной терапии РС (ПИТРС);
- продолжение терапии ПИТРС исходя из его эффективности и безопасности;
- отмена ПИТРС по медицинским показаниям (см. Принципы отмены ПИТРС), в том числе в связи с его неэффективностью, определение тактики дальнейшего ведения, решение о переходе на препараты «второй линии».

Решение комиссии оформляется в виде заключения с подписями всех членов комиссии. Один экземпляр заключения выдается пациенту, другой остается в документах работы комиссии. Копия заключения комиссии по назначению ПИТРС передается в Департамент здравоохранения. Пациент предоставляет экземпляр решения комиссии поликлиническому неврологу, который подклеивает его в амбулаторную карту.

**Приложение Г20** Направление на комиссию по назначению ПИТРС.

**НАПРАВЛЕНИЕ НА КОМИССИЮ ПО НАЗНАЧЕНИЮ ПИТРС**

Наименование  
медицинского учреждения

Фамилия				Отчество																
Имя																				
Пол	муж	жен	Дата рождения																	
СНИЛС																				

Адрес регистрации			
Область		район	
город/село		улица	
телефон		дом	корп. кв.

Место работы и должность

Группа инвалидности

Диагноз	Рассеянный склероз	Клинически изолированный синдром	
Течение	Ремиттирующее	Первично-прогрессирующее	Вторично-прогрессирующее
Стадия	обострение	ремиссия	прогресирование стабилизация
EDSS			

Основные синдромы и степень выраженности

Дистанция ходьбы

самостоятельная ходьба без ограничений  
 может пройти без помощи и отдыха 500 м  
 может пройти без помощи и отдыха 300 м  
 может пройти без помощи и отдыха 200 м  
 может пройти без помощи и отдыха 100 м  
 ходьба с непостоянной или односторонней поддержкой 100 метров  
 постоянная поддержка с 2-х сторон для ходьбы на 20 метров  
 не может пройти 5 метров с помощью  
 не может ходить

Дебют (дата, основной синдром)

Следующие обострения (даты, синдромы)

ФИО врача

телефон

подпись

дата направления

Пациенту необходимо обязательно во время консультации иметь с собой: МРТ (снимки и заключение), амбулаторную карту, выписки из стационара, данные дополнительных методов обследования (ОАК, ОАМ, АлАТ, АсАТ, ЭКГ, рентгенограмму легких, анализ на ТТГ и Т4), заключение окулиста.

**Приложение Г21.** План управления рисками ПМЛ при терапии натализумабом (см. также **Приложение Б Алгоритм 3.3.10**).

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) - редкая, прогрессирующая, потенциально фатальная инфекция головного мозга, вызывается JC вирусом. Поражаются пациенты со сниженным иммунитетом: больные со СПИДом до назначения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) 1-8%, пациенты, перенесшие трансплантацию органов (редко, <<1%), пациенты со злокачественными опухолями кроветворной системы; больные, получавшие противоопухолевую или иммуносупрессивную терапию; редкие случаи ПМЛ ассоциированы с применением натализумаба.

**Диагностика ПМЛ:** Клиническая картина: неврологический дефицит нарастает в течение нескольких недель. Клиника: изменения личности, поведения, когнитивных функций, афазия, миоклонические судороги, гемипарезы и гемиплегии, корковые нарушения зрения, в конечной стадии - деменция, кома и гибель больного – *необходимо дифференцировать с обострениями и прогрессированием при РС*. Течение вариабельно, летальный исход без лечения наступает в течение 6-12 месяцев.

МРТ-признаки: крупные гиперинтенсивные очаги на T2-взвешенных или FLAIR изображениях, чаще монофокальные, располагаются в субкортикальном БВ, чаще поражаются U-волокна, типичные очаги не формируют масс-эффекта или отека – *дифференцировать с очагами при РС*. В 40%-50% случаев в очагах присутствуют признаки контрастного усиления.

Анализ ЦСЖ - исследование ДНК JC вируса с помощью ПЦР в реальном времени (примерно у половины пациентов число копий ДНК JCV было небольшим <500 копий/мл).

При наличии клинической картины ПМЛ рекомендуется немедленная отмена препарата и проведение использованием плазмафереза для его выведения и восстановления функции ГЭБ.

**Риск ПМЛ при использовании натализумаба.**

Факторы риска развития ПМЛ:

- 1) присутствие вируса JC (серопозитивность),
- 2) наличие иммуносупрессии (ИС) в анамнезе,
- 3) длительность терапии

К пациентам высокого риска ПМЛ относятся **(Таблица Г21)**:



**Таблица Г21.** Пациенты с высоким риском ПМЛ

<p>Пациенты с тремя факторами риска ПМЛ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Иммуносупрессия (ИС) в анамнезе</li> <li>2. Длительность терапии натализумабом &gt; 2 лет</li> <li>3. Серопозитивный статус</li> </ol>	<p>Пациенты, получающие натализумаб более 2 лет и имеющие титр выше 1,5</p>
---	---

**Клиническое обследование при развитии новых или усугублении имеющихся симптомов, либо при появлении изменений на МРТ, предположительно указывающих на ПМЛ у пациентов, получающих натализумаб**

