

# **ПРОЕКТ**

## **Клинические рекомендации по диагностике и лечению рассеянного склероза у детей**

Авторы:

Кузенкова Л. М., Чухловина М.Л., Гузева В.И., Нечаева Н. Л., Намазова-Баранова  
Л. С., Бурсагова Б. И., Куренков А. Л., Студеникин В. М., Мамедъяров А. М.

## СОКРАЩЕНИЯ

АД – артериальное давление

АКТГ – адренокортикотропный гормон

БОС – биологическая обратная связь

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

ВП – вызванные потенциалы

ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

ГКС – глюкокортикостероиды

ГЭБ – гемато-энцефалический барьер

КИС – клинически изолированный синдром

ЛФК – лечебная физкультура

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит

ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

ПМЛ – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз

ППРСО – первично-прогрессирующий рассеянный склероз с обострениями

РРС – ремиттирующий рассеянный склероз

РС – рассеянный склероз

ФС – функциональная система

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

EDSS – Expanded Disability Status Scale

FDA – Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)

GA – глатирамера ацетат

IFN- $\beta$  – интерферон-бета

IgA – иммуноглобулин A

IgG – иммуноглобулин G

IPMSSG – [International Pediatric MS Study Group](#) (международная группа по изучению педиатрического РС)

JCV – John Cunningham virus (JC-virus)

MELAS – Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes

NMSS – National Multiple Sclerosis Society

## **СОДЕРЖАНИЕ**

- I. Определение
- II. МКБ шифры
- III. Частота
- IV. Этиология. Патогенез
- V. Классификация
- VI. Клиническая картина
- VII. Диагностика
- VIII. Дифференциальный диагноз
- IX. Терапия
- X. Список использованной литературы

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

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

## **МКБ ШИФРЫ**

G35 Рассеянный склероз

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

В мире зарегистрировано 3 млн. случаев, в Европе – 350 тыс., в США – 450 тыс., в России – 150 тыс. (А.А. Баранов и др., 2013). При изучении эпидемиологии рассеянного склероза в Москве было установлено, что дебют заболевания до 16 лет отмечался у 5,66% пациентов (Бойко А.Н. и соавт, 2014).

Самым ранним возрастом дебюта достоверного, патоморфологически подтвержденного РС принято считать 10 мес. – клинический случай, описанный С.Shaw и Е.Alvord в 1987г. (Shaw С.М. et al., 1987; Быкова О.В. и др., 2004). В Европе на педиатрический рассеянный склероз приходится до 5% всех случаев болезни (Tenembaum S.N, 2013). Во всех популяциях женщины болеют РС в 1,5-2 раза чаще, чем мужчины. При этом у детей в возрастной группе до 10 лет частота возникновения РС примерно одинакова как у девочек, так и у мальчиков, и лишь в подростковом возрасте она значительно возрастает в женской популяции. Данная закономерность послужила одной

из причин, разделения педиатрического РС на две возрастные категории: "детский" РС с дебютом заболевания до 10 лет (до начала пубертатного периода) и "ювенильный" РС с дебютом заболевания от 10 до 15 лет. Отдаленный прогноз прогрессирования заболевания, более благоприятен в группе больных с "детским" РС, в то время как пациенты с "ювенильным" РС, независимо от пола, имеют более "злокачественное" течение РС с частыми обострениями и быстрым формированием стойкого неврологического дефицита (Venkateswaran S et al., 2010).

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

## **ЭТИОЛОГИЯ. ПАТОГЕНЕЗ**

Несмотря на большое число исследований, посвященных изучению этиопатогенеза рассеянного склероза, причины его развития окончательно неясны. Наиболее обоснованной считается мультифакторная теория, подразумевающая сочетание генетической предрасположенности и внешних факторов (включая инфекционные агенты).

Некоторые основные положения о роли наследственных факторов подтверждаются данными многолетних исследований о генетической предрасположенности к РС, которая определяется набором генов, как связанных, так и не связанных с иммунным ответом (в зависимости от этнического своеобразия). РС является мультигенным заболеванием с вовлечением локусов, имеющих разное значение в различных этнических группах. Генетические факторы могут обуславливать своеобразие клинических форм РС; при этом возможно одновременное присутствие различных генов, влияющих на особенности патогенеза, течения и прогноз процесса демиелинизации. Единственный универсальный локус, слабо связанный с повышенным риском развития РС, картирован на 6-й хромосоме в области Human Leukocytes Antigens (HLA) класса II главного комплекса гистосовместимости, т.е. подтвердилась хорошо известная ранее, слабая, но наиболее устойчивая ассоциация РС с определенным гаплотипом HLA, как правило, DR2 (Ebers G., 2005; Szczucinski A. 2007). Наиболее значимой эта ассоциация оказалась при обследовании случаев РС с ранним началом заболевания, то есть в возрасте до 16 лет (Boiko A.N., 2002).

Хондкариан О.А. с соавт., (1987), указывают, что антигены HLA, а именно HLA-A3, B7, DR2, DW2, DQ6 косвенно ответственны за развитие педиатрического РС. Также Гусевым Е.И. с соавт.,(1997), показано, что для РС характерны определенные генотипы цепей Т-клеточного рецептора, константных и переменных регионов иммуноглобулинов, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), белков миелина, транспортных белков, а также ряда ферментов.

Проявления генетической предрасположенности к РС нередко связаны с внешними факторами. Среди внешних факторов имеет значение частота перенесенных ребенком инфекций, психоэмоциональный стресс, наличие контактов с токсическими веществами (СО, мышьяк, свинец, цинк, марганец и др.), особенности питания (избыточное количество белка и жиров животного происхождения) и алиментарный дефицит по ряду витаминов (витамин D, B<sub>12</sub> и т.д.). Накапливается все больше доказательств роли недостаточности витамина D в развитии РС. Витамин D – мощный регуляторный фактор, способный подавлять иммунопатологические реакции организма (чрезмерную активность Т1-хелперов, повреждающих миелиновую оболочку нервов), он является прямым и косвенным регулятором дифференцировки и активации CD4<sup>+</sup> Т-клеток. Высокий уровень содержания витамина D в крови снижает риск РС (у лиц европеоидной расы); повышение уровня 25-гидроксивитамина D на каждые 50 нмоль/л уменьшает риск заболевания примерно на 40%). Некоторые инфекционные факторы могут являться «триггерами» РС: вирусы (кори, ретровирусы, Эпштейна-Барр, другие герпесвирусы, парамиксовирусы и т.д.), микоплазмы, стафилококки, стрептококки, бледная спирохета, грибки и другие патогены.

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

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

Развитию воспалительной реакции в ЦНС при РС предшествует активация анергичных Т-клеток на периферии вне ЦНС с последующим проникновением аутореактивных Т-клеток через ГЭБ посредством увеличения экспрессии молекул адгезии (Яхно Н.Н., 2003). Выход лейкоцитов из сосудистого русла осуществляется через ряд этапов: селектинопосредованная адгезия, диапедез, миграция к очагу воспаления (Пак Л.А., 2014).

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

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

Проникшие в нервную систему активированные Т-клетки, вторично активированные макрофаги и клетки микроглии выделяют провоспалительные цитокины: интерферон-гамма, лимфотоксин, фактор некроза опухолей- $\alpha$ , что ведет к развитию ограниченной воспалительной реакции. На этом фоне начинает быстро меняться микроокружение головного мозга за счет резкого возрастания содержания медиаторов воспаления, изменяется проницаемость ГЭБ, в результате открывается доступ вторичного потока моноцитов и других клеток воспаления в ЦНС (Опольский М.Б., 2005). Помимо активации клеточного звена, в патогенез РС вовлекается и гуморальное звено иммунитета, повышается активность системы комплемента. В результате каскада иммунологических и биохимических нарушений развивается повреждение миелина и олигодендроцитов.

Raine C.S., Bonetti B., Cannella B. (1998) показано, что ключевым фактором патогенеза повреждений при РС является гибель нейронов, которая реализуется как запрограммированная гибель клетки (ПГК) (апоптоз) и патологическая клеточная смерть (некроз). В результате происходит повреждение аксонов и нейронов, степень выраженности которого варьирует по интенсивности как в различных очагах поражения у одного пациента, так и при сравнении очагов у разных больных РС. В настоящее время установлено, что в качестве индуцирующих апоптоз факторов выступают провоспалительные цитокины (фактор некроза опухолей- $\alpha$ , гамма-интерферон) (Смирнов И.Е., 2013).

Основные патоморфологические изменения (воспалительные бляшки) развиваются в белом веществе и характеризуются распадом миелиновых оболочек проводниковых систем в различных отделах головного и спинного мозга. Наиболее часто они локализуются в боковых и задних столбах спинного мозга, в области моста, мозжечке и зрительных нервах. Поражаются, главным образом, эволюционно молодые нервные

структуры — пирамидные проводники, задние столбы спинного мозга, неперекрещенные волокна зрительного нерва. Проведенные в последние годы исследования доказали, что патологические изменения при РС также имеют место в сером веществе коры головного мозга, подкорковых образованиях и периферической нервной системе.

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

Одновременно с процессом демиелинизации идет и процесс ремиелинизации, что особенно заметно на краях активной бляшки. Ремиелинизация обуславливает наличие клинических ремиссий заболевания. Однако, несмотря на появление процесса ремиелинизации уже на ранних стадиях образования бляшки, восстановление миелиновой оболочки происходит недостаточно эффективно. Чем длительнее течение заболевания, тем менее выражен процесс ремиелинизации, что обуславливает прогрессирование неврологического дефицита (Caprariella A.V., 2012).

Помимо развития воспалительных реакций, демиелинизирующего процесса и глиальных нарушений в последние годы большое внимание при РС уделяют и вовлечению в процесс аксонов. Именно аксональное повреждение считают ответственным за развитие необратимого неврологического дефицита и трансформацию ремиттирующего течения с лабильностью симптомов в виде чередования периодов ухудшения и последующего восстановления нарушенных функций во вторично-прогрессирующее с неуклонным нарастанием темпов инвалидизации пациентов (Lucchinetti C., 1996).

## **КЛАССИФИКАЦИЯ**

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

Клинические формы РС выделяют на основе типа течения заболевания:

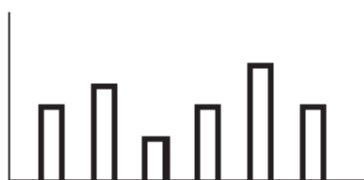
1. ремиттирующий РС (РРС);
2. вторично-прогрессирующий РС (ВПРС);
3. первично-прогрессирующий РС (ППРС);
4. первично-прогрессирующий РС с обострениями (ППРСО).

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

*Обострение РС (экзацербация)* – это появление нового симптома или группы симптомов или отчётливое ухудшение уже имевшихся, при отсутствии лихорадки, с или без объективного подтверждения, длительностью более 24 часов, после того как неврологическое состояние больного было стабильным или улучшалось на протяжении не менее месяца. Два отдельных обострения должны быть разделены периодом в 30 дней

*Ремиссия РС* – существенное улучшение неврологических симптомов, которые длились не менее 24 часов. Ремиссия может быть полная и неполная и должна длиться не менее 1 месяца, чтобы считаться достоверной.

### **Ремиттирующий рассеянный склероз**



А – отдельные обострения с полными клиническими ремиссиями

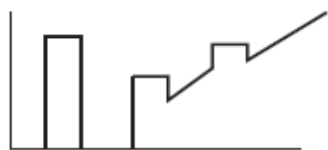


Б – обострения с неполными клиническими ремиссиями, но между ними нет нарастания симптоматики

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



## Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз



А – обострения сохраняются, и между ними симптоматика продолжает нарастать



Б – обострений нет, возможна лишь временная стабилизация состояния

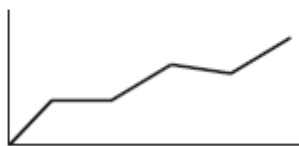
Для ВПРС характерно постепенное нарастание симптоматики с редкими обострениями (или без них), с периодами стабилизации. При этом частота трансформации ремиттирующего течения РС во вторично-прогрессирующее увеличивается по мере длительности заболевания, достигая 24%, 47%, 59%, 74% и 78% при длительности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

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

## Первично-прогрессирующий рассеянный склероз



А – симптоматика неуклонно нарастает с самого дебюта заболевания



Б – возможны периоды стабилизации состояния или даже незначительного улучшения

*Первично-прогрессирующий тип РС* отмечается у 2-7% детей и характеризуется неуклонно прогрессирующим нарастанием неврологических нарушений с самого начала заболевания и на протяжении не менее 1 года. Течение ППРС более злокачественное, чем

при ремиттирующем РС. Ранее продемонстрировано, что у всех больных с ППРС при длительности заболевания в  $\geq 25$  лет имеются существенные проблемы в самообслуживании, тогда как при вторично-прогрессирующем РС это характерно не более чем для 50% больных. У детей и подростков с РС этот тип течения встречается крайне редко.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая презентация симптомов РС у детей и подростков так же разнообразна, как и у взрослых. Наиболее часто у детей РС дебютирует оптическим невритом, обусловленным демиелинизацией зрительного нерва. Источником миелина аксонов ганглионарных клеток сетчатки, образующих зрительный нерв, являются олигодендроциты, а не шванновские клетки (в отличие от других черепных и периферических нервов), что делает миелиновую оболочку зрительных нервов идентичной миелину ЦНС. Как правило, воспаление локализуется на участке зрительного нерва от выхода его из костного канала до зрительного перекреста, поэтому чаще используют термин «ретробульбарный неврит». Клинически он проявляется подострой, обычно односторонней неполной потерей зрения, сопровождающейся болезненностью при движениях глаз, афферентными нарушениями зрачковых реакций и развитием центральной или парацентральной скотомы. Снижение остроты зрения развивается обычно в течение 7-10 дней с последующим полным или частичным восстановлением зрения (Шмидт Т.Е., 2012).

Характерными офтальмологическими симптомами при РС являются:

- глазной симптом Лермитта — появление цветowych вспышек (фосфенов) перед глазами (обусловлено повышенной чувствительностью демиелинизированных нервных волокон к механическим воздействиям);
- нарушение цветового зрения, особенно часто восприятия красного цвета;
- зрачок Маркуса Гунна (содружественная реакция на свет выражена сильнее, чем прямая);
- наличие относительных и абсолютных центральных и парацентральных скотом;
- нарушение объёмного зрения (феномен Пульфриха);
- колебания остроты зрения на фоне тепловых нагрузок и физических упражнениях (феномен Уттоффа);
- отсутствие в острый период изменений на глазном дне; побледнение диска зрительного нерва и его атрофия развиваются уже после стихания остроты процесса.

Второй наиболее распространённой группой симптомов являются чувствительные нарушения. На ранних этапах заболевания они кратковременны и проявляются, как правило, парестезиями или снижением тактильной и болевой чувствительности, начинаясь в кончиках пальцев с последующим распространением, не всегда соответствуя топоическим областям проводниковых нарушений. Характерным симптомом чувствительных расстройств является симптом Лермитта — ощущение прохождения электрического тока по позвоночнику с иррадиацией в ноги или руки при наклоне головы. При дальнейшем прогрессировании заболевания развиваются нарушения глубокой чувствительности в виде асимметрии вибрационной чувствительности, значительным нарушением мышечно-суставного чувства (при длительности заболевания более 5 лет), а также нарушения температурной чувствительности и (реже) болевой синдром.

Наиболее частыми двигательными расстройствами при РС являются мышечная слабость, спастичность, а также мозжечковая и сенситивная атаксия. Спастичность обусловлена демиелинизацией кортико-спинального тракта и сопровождается характерными пирамидными симптомами: повышением сухожильных и надкостничных рефлексов, появлением патологических знаков (симптом Бабинского появляется одним из первых). У части пациентов первым симптомом РС может быть острый поперечный миелит (трансверз-миелит) с развитием нижнего спастического парапареза, нарушением чувствительности (соответственно уровню поражения) и тазовых нарушений. Симптомы вовлечения мозжечка и его связей могут проявляться в виде нарушения походки и равновесия (вплоть до невозможности самостоятельно ходить), статической и динамической атаксии, дисметрии, гиперметрии, асинергии, интенционного дрожания, неточного выполнения координаторных проб, скандированной речи, мегалографии, генерализованного дрожания по типу тяжелого гиперкинеза (Кузенкова Л.М., 2013).

Для течения РС у детей характерны также симптомы вовлечения ствола головного мозга и черепных нервов: глазодвигательные и бульбарные нарушения, поражение лицевого и тройничного нервов. Нарушения движений глаз, приводящие к двоению, часто встречаются у детей с РС, как в дебюте заболевания, так и при дальнейшем его развитии. При этом лишь изредка они обусловлены демиелинизацией отводящего, глазодвигательного или блокового нервов. Значительно чаще причиной двоения становится поражение медиального продольного пучка в стволе мозга, что приводит к развитию межъядерной офтальмоплегии.

Тазовые расстройства чаще всего представлены задержкой мочеиспускания, которая значительно снижает качество жизни молодых пациентов с РС. Пациенты страдают от императивных позывов в сочетании с трудностью опорожнения мочевого

пузыря, что называется детрузорно-сфинктерной диссинергией. Более того, у значительной части больных даже при отсутствии жалоб обследование выявляет неполное опорожнение мочевого пузыря. Если остаточный объем мочи после опорожнения мочевого пузыря превышает 100 мл, велик риск вторичного присоединения инфекции.

Наконец, существует широкий спектр нейropsychологических нарушений у детей с РС, включающий частичное или тотальное снижение когнитивных функций, аффективные расстройства (депрессия, эйфория, тревожность, панические атаки) и церебрастенические проявления (синдром хронической усталости, утомляемость).

Помимо стойких очаговых неврологических симптомов у пациентов с РС встречаются также пароксизмальные расстройства, длительностью обычно не более 2 минут, повторяющиеся в течение дня до нескольких сотен раз. К ним относят симптом Лермитта, лицевые миокимии, кратковременные эпизоды дизартрии, акинезии, атаксии, а также эпилептические приступы (обусловленные, вероятно, расположением бляшек вблизи коры головного мозга) (Платонова А.Н., 2010).

К атипичным проявлениям РС относятся афазия, гемианопсия, экстрапирамидные двигательные расстройства, выраженная мышечная атрофия, а также фасцикуляции. Отдельные клинические проявления РС с различной частотой встречаются в дебюте и в развернутой фазе заболевания (Гольцова Н.В., 2009).

В 2007 году Национальным Обществом рассеянного склероза (National Multiple Sclerosis Society — NMSS) введен термин «педиатрический РС», которым определяют состояние с множественными эпизодами демиелинизации, диссеминированными во времени и в пространстве, у детей, в т.ч. младше 10 лет. К особенностям течения РС у детей и подростков относятся ремитирующее течение заболевания, преобладание мальчиков среди пациентов с дебютом заболевания до 8 лет и девочек, среди пациентов с дебютом РС старше 12 лет; частый дебют заболевания в виде оптического неврита, стволовых или сенсорных нарушений. Для течения РС у детей и подростков характерна высокая частота возникновения очагов воспаления в стволе головного мозга и мозжечке, наличие в ЦНС «опухолеподобных» сливных очагов, большой объем очагового поражения ЦНС в сочетании с умеренным неврологическим дефицитом (феномен клинко-томографической диссоциации) и хорошая компенсация неврологического дефицита после первого обострения РС. крайне низкая частота ППРС; а также отчетливое влияние активности заболевания в течение первых двух лет на его отдаленный прогноз. Проспективные наблюдения показали, что в целом при начале заболевания в детском и подростковом возрасте отмечается более благоприятное течение РС.

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

### **Пирамидные функции**

0 - Норма

1 - Патологические знаки без нарушения функций

2 - Минимальные нарушения

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

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

5 - Параплегия, гемиплегия или выраженный тетрапарез

6 - Тетраплегия

### **Мозжечковые функции**

0 - Норма

1 - Патологические знаки без нарушения функций

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

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

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

5 - Неспособность выполнять координированные движения из-за атаксии

### **Стволовые функции**

0. Норма

1 - Патологические знаки без нарушения функций

2 - Умеренный нистагм или другие легкие нарушения

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

4 - Выраженная дизартрия или другие выраженные нарушения

5 - Неспособность глотать и/или говорить

### **Сенсорные функции**

0 - Норма

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

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

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

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

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

6 - Чувствительность почти полностью отсутствует во всем теле ниже головы

### **Функции мочевого пузыря и кишечника**

0 - Норма

- 1 - Небольшая неуверенность при мочеиспускании, императивные позывы или задержка
- 2 - Умеренная неуверенность при мочеиспускании, императивные позывы, задержка мочеиспускания или стула или изредка недержание (периодическая необходимость самостоятельной катетеризации, ручного сдавления мочевого пузыря или ручной эвакуации стула)
- 3 - Частое недержание мочи
- 4 - Необходимость почти постоянной катетеризации и мер по опустошению кишечника
- 5 - Потеря функции мочевого пузыря
- 6 - Потеря функции кишечника и мочевого пузыря

### **Зрительная функция**

- 0 - Норма
- 1 - Скотома и снижение остроты зрения (с коррекцией) не ниже 20/30 (0,67)
- 2 - Скотома на худшем глазу и максимальная острота зрения (с коррекцией) от 20/30 до 20/59 (0,67-0,34)
- 3 - На худшем глазу большая скотома или умеренное сужение полей зрения, с максимальной остротой зрения (с коррекцией) от 20/60 до 20/99 (0,33-0,2)
- 4 - На худшем глазу выраженное сужение полей зрения, максимальная острота зрения (с коррекцией) от 20/100 до 20/200 (0,1-0,2); нарушения, перечисленные в п. 3, в сочетании с максимальной остротой зрения на лучшем глазу не более 20/60 (0,3)
- 5 - На худшем глазу максимальная острота зрения (с коррекцией) менее 20/200 (0,1); нарушения, перечисленные в п. 4, в сочетании с максимальной остротой зрения на лучшем глазу не более 20/60 (0,3)
6. Нарушения, перечисленные в п. 5, в сочетании с максимальной остротой зрения на лучшем глазу не более 20/60 (0,3)

### **Функции мышления**

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

- 2 - Небольшое снижение интеллекта
- 3 - Умеренное снижение интеллекта
- 4 - Выраженное снижение интеллекта
- 5 - Деменция

***Определение степени инвалидизации больного (Расширенная шкала инвалидизации по Курцке — Expanded Disability Status Scale, EDSS, 1983):***

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10.0 - Смерть из-за рассеянного склероза.

## **ДИАГНОСТИКА**

Ошибки диагностики, к сожалению, встречаются очень часто, так как клиническая картина РС очень разнообразна и нет ни одного патогномоничного признака, характерного для этого заболевания (Чухловина М.Л. и др., 2009; Волошина Н.П. и др., 2012). Клинический неврологический осмотр пациента должен проводиться очень тщательно, т. к. небольшое нарушение вибрационной чувствительности, незначительное снижение цветовосприятия, небольшой нистагм — могут быть первыми проявлениями заболевания.

Клиническая диагностика основывается на двух основных особенностях заболевания:

- волнообразном течении, то есть чередовании обострений и ремиссий при ремиттирующей форме РС, колебании скорости прогрессирования при прогрессивной форме РС;
- многоочаговости поражения белого вещества ЦНС.

Основной параклинический метод диагностики РС - магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга. В режиме T2-взвешенных изображений выявляются характерные гиперинтенсивные очаги, размером обычно от 3 мм и более, овоидной формы, часто сливные, соответствующие зонам демиелинизации в головном мозге. Наиболее типичная локализация очагов — перивентрикулярно, в мозолистом теле

с характерным распространением очагов из мозолистого тела в белое вещество («пальцы Доусона»), в стволе мозга, мозжечке, спинном мозге и зрительных нервах. Важным диагностическим признаком РС является «диссеминация процесса в пространстве» – выявление гиперинтенсивных очагов сразу в нескольких зонах ЦНС. С целью определения активности воспалительного процесса проводится МРТ с в/в контрастированием. Накопление контрастного вещества (гадолиний, магневист) очагами, происходящее вследствие нарушения гематоэнцефалического барьера, наблюдается как в «активных» очагах (с преобладанием воспалительных процессов), так и в «неактивных» демиелинизированных и ремиелинизированных участках мозга. При этом в активных очагах накопление контраста отмечается в виде кольца или полукольца, а неактивные очаги, как правило, накапливают контрастное вещество гомогенно (Высоцкая Л.М., 2007).

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

Изменения состава cerebro-спинальной жидкости при РС не патогномоничны. Наиболее доказательным критерием диагностики РС является наличие олигоклональных антител к белкам миелина в ЦСЖ, а также повышение уровня иммуноглобулина G в ЦСЖ по сравнению с сывороткой крови. Олигоклональные антитела обнаруживаются у 90-95% пациентов с достоверным РС, при этом, появившись однажды, они сохраняются в ЦСЖ пожизненно. Тем не менее, существует целый ряд заболеваний, при которых также возможно появление олигоклональных антител: системная красная волчанка, острый рассеянный энцефаломиелит, синдром Гийена-Барре, нейроборрелиоз и другие. И напротив, отсутствие олигоклональных антител к белкам миелина в ЦСЖ не исключает диагноз РС, хотя и снижает вероятность его установки (Шмидт Т.Е., 2012).

Таким образом, диагноз РС устанавливается на основании совокупности клинических, инструментальных и лабораторных данных. Для диагностики РС у детей и подростков используются рекомендации (диагностические критерии), разработанные международной экспертной группой McDonald W.I. и соавт. (2001) с пересмотром и модификацией Polman С.Н. и соавт. (2005, 2010). В соответствии с обновленными диагностическими критериями McDonald W.I. и соавт., (2010) рассматриваются следующие клинические ситуации, ассоциированные с РС:

Таблица 1.

## Диагностические критерии рассеянного склероза (McDonald et al., 2010)

Клинические проявления	Необходимые дополнительные исследования
> 2 обострений, объективные клинические данные о наличии > 2 очагов	Не требуются
> 2 обострений, объективные клинические данные о наличии 1 очага и анамнез о предыдущем обострении	Не требуются
> 2 обострений, объективные клинические данные о наличии 1 очага	МРТ: диссеминация в пространстве: <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 1 T2-гиперинтенсивного очага, как минимум в 2 из 4 характерных для РС зонах (юстакортикально, перивентрикулярно, инфратенториально, в спинном мозге)</li> </ul> или 1. ожидание следующего обострения
1 обострение, объективные клинические данные о наличии > 2 очагов	Диссеминация во времени, которая может быть подтверждена: <p>I. наличие на последующей МРТ нового T2-гиперинтенсивного очага и/или очага накапливающего контраст, по сравнению с предыдущей МРТ, независимо от срока проведения базового МРТ-исследования</p> или <ul style="list-style-type: none"> <li>наличие на МРТ бессимптомного очага(ов) накапливающего контраст и очага не накапливающего контраст</li> </ul> или <ul style="list-style-type: none"> <li>ожидание следующего обострения</li> </ul>
1 обострение, объективные клинические данные о наличии 1 очага (Клинически изолированный синдром – КИС)	МРТ: диссеминация во времени и в пространстве: <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 1 T2-гиперинтенсивного очага, как минимум в 2 из 4 характерных для РС зонах (юстакортикально, перивентрикулярно, инфратенториально, в спинном</li> </ul>

	<p>мозге)</p> <p><i>или</i></p> <p>ожидание следующего обострения</p> <p><i>и</i></p> <p>1. наличие на последующей МРТ нового T2-гиперинтенсивного очага и/или очага накапливающего контраст, по сравнению с предыдущей МРТ, независимо от срока проведения базового МРТ-исследования</p> <p><i>или</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• наличие на МРТ бессимптомного очага (ов) накапливающего контраст и очага не накапливающего контраст</li> </ul> <p><i>или</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ожидание следующего обострения</li> </ul>
Отсутствие обострений при постепенном прогрессировании неврологической симптоматики	<p>1. прогрессирование заболевания в течение 1 года (ретроспективно или проспективно)</p> <p>И наличие как минимум 2 из 3 критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 T2-гиперинтенсивный очаг, расположенный юкстакортикально или перивентрикулярно или инфратенториально;</li> <li>• &gt; 2 T2-гиперинтенсивных очагов в спинном мозге;</li> <li>• характерные изменения ЦСЖ (наличие олигоклональных групп IgG в ЦСЖ или повышенный индекс IgG)</li> </ul>

В эти уточнённые критерии внесён новый термин – *клинически изолированный синдром (КИС)*. Этим термином определяют первый демиелинизирующий эпизод с характерной очаговой неврологической симптоматикой (оптический неврит, поперечный миелит, расстройство чувствительности). В зависимости от результатов параклинического обследования выделяют группу пациентов с низким риском развития РС, у которых картина МРТ не соответствует типичным изменениям для РС (или изменения на МРТ отсутствуют вовсе), и группу пациентов, имеющих высокий риск развития РС, с наличием очагов характерной локализации, но без диссеминации очагов во времени. Таким детям

необходимо особенно тщательное наблюдение и при необходимости – максимально раннее назначение терапии препаратами, изменяющими течение РС.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

При впервые возникшем у ребёнка предполагаемом эпизоде демиелинизации необходимо проведение дифференциальной диагностики с некоторыми другими заболеваниями.

острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ)

метаболическими расстройствами (митохондриальные – синдром MELAS, болезнь Лебера, нарушения в обмене липидов, аминокислот)

лейкодистрофиями (адренолейкодистрофия, метахроматическая лейкодистрофия)

нейроинфекциями, при которых также возникают очаги демиелинизации в ЦНС  
оптикомиелитом Девика

сосудистыми заболеваниями (мигрень, инсульты)

Наиболее часто РС дифференцируют с острым рассеянным энцефаломиелитом (ОРЭМ), при котором также возникают эпизоды очаговой неврологической симптоматики (как монофазные, так и повторные) и выявляются участки демиелинизации на МРТ. Однако при ОРЭМ чувствительные или двигательные расстройства обязательно должны сопровождаться нарушениями психики или нарушением сознания. Часто развитию ОРЭМ предшествует вирусная инфекция, но это не является обязательным условием постановки диагноза. В клинической картине наиболее характерно: поведенческие расстройства, нарушения психики, угнетение сознания вплоть до комы. Очаговая неврологическая симптоматика может быть представлена двигательными нарушениями, атаксией, оптическим невритом, мононевропатиями с поражением черепных нервов, дизартрией или афазией, эпилептическими приступами. Основные ориентиры при проведении дифференциальной диагностики между РС и ОРЭМ у детей представлены в таблице:

**Таблица 3.**

### **Дифференциальная диагностика рассеянного склероза и ОРЭМ.**

Типичные черты	ОРЭМ	РС
Демографические характеристики	Чаще до 10 лет, нет преобладания пола	Чаще после 10 лет, преобладание девочек
Предшествующее острое вирусное заболевание	Очень часто (70%)	Не обязательно

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

## ТЕРАПИЯ

Цель современной терапии РС – снизить активность заболевания, замедлив прогрессирование патологического процесса, облегчить симптомы болезни и дольше сохранить качество жизни пациента.

В настоящее время не существует методов излечения РС, но благодаря современным иммуномодулирующим препаратам – ПИТРС (препараты, изменяющие течение рассеянного склероза) — появилась возможность вмешиваться в естественный ход развития заболевания.

Основные принципы лечения РС:

- Своевременное назначение иммуномодулирующей терапии (ПИТРС)

- При позитивном клиническом эффекте (относительно низкая частота обострений, отсутствие резкого роста инвалидизации) терапия ПИТРС должна проводиться настолько долго, пока переносится больным
- Обязательное лечение каждого обострения пульс-дозами кортикостероидов
- Для лечения тяжелых некупируемых обострений РС применяется плазмаферез
- Симптоматическая терапия для коррекции когнитивных нарушений (ноотропы, метаболиты, нейротрофические препараты), судорожных приступов и пароксизмальных состояний (антиконвульсанты), нарушений тазовых функций, координаторных расстройств (ноотропы, бета-блокаторы), спастичности (миорелаксанты), аффективно-эмоциональных расстройств (анксиолитики, антидепрессанты)
- Немедикаментозная терапия (физиотерапия, БОС, занятия ЛФК)

### ПРЕПАРАТЫ ИЗМЕНЯЮЩИЕ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

#### **Препараты первой линии**

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

**Таблица 3.**

#### **Препараты, изменяющие течение РС у детей**

Действующее вещество	Дозировка	Группа	Кратность и способ введения	Торговое наименование	Разрешённый возраст на территории РФ
IFN- $\beta$ -1a	30 мкг (6 млн ME)	низкодозные	1 р/неделю в/м	Авонекс Синновекс	С 16 лет С 12 лет
IFN- $\beta$ -1a	22 мкг (6 млн. ME)		3 р/неделю п/к	Ребиф-22 Генфаксон-22	С 12 лет С 16 лет
IFN- $\beta$ -1a	44 мкг (12 млн ME)	высокодозные	3 р/неделю п/к	Ребиф-44 Генфаксон-44	С 12 лет С 16 лет
IFN- $\beta$ -1b	250 мкг (8 млн. ME)		через день п/к	Бетаферон Экставиа	С 18 лет



				Ронбетал	
Глатирамера ацетат	20 мг		ежедневно п/к	Копаксон	

После установки достоверного диагноза «Рассеянный склероз» необходимо максимально быстро инициировать терапию ПИТРС (Кузенкова Л.М., 2013). В случае ремиттирующего течения РС у детей лечение начинают с низкодозных препаратов интерферона- $\beta$ . Во избежание развития побочных реакций необходима ротация мест инъекций и титрование дозы препарата: при первом назначении вводится  $\frac{1}{4}$  дозы, после 3 инъекций при отсутствии выраженных побочных эффектов и хорошей переносимости дозу повышают до  $\frac{1}{2}$  в течение 3 введений, затем — до  $\frac{3}{4}$  дозы также на 3 введения, после чего препарат назначается в полной дозе согласно режиму введения. На территории РФ применение препаратов интерферона- $\beta$  имеет возрастные ограничения, тогда как в США и многих европейских странах данные препараты применяются у детей независимо от возраста.

Противопоказания к назначению ПИТРС:

- прогрессирующее течение РС (нет обострений на протяжении не менее 1 года, прогрессирование инвалидности не менее чем на 1 балл за 6 месяцев);
- тяжелые сопутствующие заболевания, например деменция, алкоголизм, эпилептический синдром (для бета-интерферонов), злокачественные опухоли, другие хронические заболевания или осложнения РС;
- беременность и кормление грудью (так как влияние препаратов на плод во время беременности и на новорожденного при кормлении грудью пока не изучено).

У детей, принимающих IFN  $\beta$ , могут наблюдаться следующие побочные эффекты: гриппоподобный синдром, головная боль, миалгия, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея, снижение аппетита), изменения в лабораторных показателях (повышение печеночных ферментов, снижение гемоглобина, лейкопения, тромбоцитопения), местные кожные реакции, абсцесс или некроз места инъекции. При приеме GA возможны аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. При развитии гриппоподобных реакций в первые 1–3 мес. терапии IFN $\beta$  применяют ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства: парацетамол в дозе 10–15 мг/кг, ибупрофен в дозе 10 мг/кг. Нимесулид детям до 12 лет противопоказан.

Положительными эффектами препаратов первой линии терапии являются снижение частоты рецидивов, долгосрочная стабильность заболевания, уменьшение потребности в госпитализации и улучшение качества жизни.

*При недостаточной эффективности низкодозных препаратов интерферона-β необходима смена на высокодозный препарат интерферона-β или глатирамера ацетат.*

*Недостаточно эффективным лечение считается тогда, когда в течение года или за более короткий промежуток времени у ребёнка наблюдается более 2 обострений РС.*

Согласно литературным данным, средняя эффективность препаратов первой линии терапии не превышает 35–38 %. Кроме того, клиницистам, имеющим опыт наблюдения за пациентами с РС, получающими препараты первой линии терапии, знакомы ситуации, когда после 2–3 лет стойкой ремиссии проявляются признаки неконтролируемой активности заболевания (Волошина Н.П. и др., 2012).

IPMSSG предложено рабочее определение для неадекватного ответа на лечение при РС у детей: минимальная продолжительность терапии 6 месяцев с учётом полной комплаентности и наличие одного из следующих признаков:

- Увеличение или сохранение частоты обострений или значительное увеличение количества Т2-гиперинтенсивных или контраст-позитивных очагов по результатам МРТ в динамике
- Более 2 обострений в течение года или меньшего срока

*Показания к прекращению терапии ПИТРС:*

- отсутствие снижения частоты обострений по сравнению с периодом до начала курса или 3 и более обострения с проведением курсов кортикостероидов и нарастанием EDSS (инвалидности);
- постепенное нарастание тяжести РС не менее чем на 1 балл EDSS (при EDSS от 0 до 5 и на 0,5 баллов при EDSS от 5,5 до 6,5 баллов) на протяжении не менее 6 месяцев;
- развитие на фоне лечения непереносимых побочных эффектов;
- документально подтвержденное невыполнение предписаний невролога больным;
- имеется или планируется беременность;
- информированный и документированный в письменном виде отказ пациента;
- грубый когнитивный дефицит или психотические расстройства;
- некрозы в месте инъекций требуют временной или постоянной отмены.

При обострениях основного заболевания проводится терапия острого демиелинизирующего события без прерывания проводимой терапии (Волошина Н.П. и др., 2012).

## **Препараты второй линии**

### **Митоксантрон**

Модулирующим влиянием на течение РС также обладают цитостатические препараты, что обусловлено их супрессорным влиянием на иммунные клетки. Однако выраженность побочных эффектов данной группы препаратов ограничивает длительность терапии и делает нецелесообразным их использование на ранних стадиях болезни. Наибольшее распространение при лечении РС нашел митоксантрон, обладающий иммуносупрессивным эффектом на Т- и В-лимфоциты, уменьшающий антиген-индуцированную пролиферацию антиген-презентирующих клеток, а также снижающий продукцию провоспалительных цитокинов.

Препарат митоксантрон–лэнс, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 2 мг/мл (10 мг/5 мл, 20 мг/10 мл, 25 мг/12,5 мл или 30 мг/15 мл) вводится внутривенно капельно, в течение 30 минут, из расчета  $12 \text{ мг/м}^2$  1 раз в 3 месяца, суммарная доза препарата не должна превышать  $80 \text{ мг/м}^2$ . Доказано, что ранее применяемая курсовая доза  $100 \text{ мг/м}^2$  обладает выраженным кардиотоксическим эффектом.

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

По данным двойного слепого плацебоконтролируемого исследования митоксантрона при прогрессирующем РС у взрослых выявлено снижение прогрессирования инвалидизации, уменьшение необходимости проведения пульс-терапии метилпреднизолоном, а также увеличение времени до первого обострения. Митоксантрон является единственным препаратом, эффективность которого при прогрессирующем течении РС подтверждена клиническими исследованиями.

### **Иммуноглобулины**

В ряде случаев для снижения частоты и выраженности обострений, замедления прогрессирования инвалидизации используется внутривенное введение иммуноглобулина G. При этом препарат может быть назначен: пациентам детского возраста; пациенткам, планирующим беременность, и в период лактации; при плохой переносимости ИФН- $\beta$  и глатирамера ацетата.

Внутривенные иммуноглобулины применяются в дозировке 0,15-0,2 г/кг в течение 5 дней, а затем 1 раз в месяц по 0,15-0,2 г/кг на протяжении длительного времени. Противопоказания: гиперчувствительность (в том числе к мальтозе и сахарозе в случае препаратов, которые содержат данные вспомогательные вещества), дефицит

иммуноглобулина класса А (IgA) и наличие антител против IgA. Побочные эффекты и осложнения: головная боль, головокружение, мигренозные боли, тошнота, рвота, боли в животе, диарея, боли в спине, миалгия, артериальная гипо- или гипертензия, тахикардия, чувство сдавливания или боль в грудной клетке. Редко аллергические реакции, гипертермия, коллапс, асептический менингит, острый некроз почечных канальцев.

#### Натализумаб (Тизабри)

В настоящее время в зарубежной клинической практике натализумаб рекомендован в качестве препарата второй линии для лечения рецидивирующих форм РС у взрослых с неадекватным ответом на иммунотерапию первой линии или с тяжелым, быстро развивающимся РС. Это препарат рекомбинантных моноклональных антител к молекулам адгезии, который применяется в виде ежемесячных внутривенных инфузий 300 мг раствора, содержащего 20 мг натализумаба. Препарат хорошо переносится, однако одним из редких, но крайне тяжелых осложнений его применения является прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). Развитие данного состояния связывают с реактивацией латентного полиомавируса JC (JCV), вызывающей массивное поражение белого вещества. В опубликованных работах, описывающих использование натализумаба у детей и подростков с РС, отмечены уменьшение клинических и МРТ-обострений и благоприятный профиль переносимости и безопасности (Huppke P. et al., 2008; Borriello G et al., 2009).

Помимо препаратов, уже доказавших свою эффективность при РС, в настоящее время разрабатываются новые терапевтические направления. При этом как используемые в широкой практике, так и испытывающиеся лекарственные средства направлены в основном на уменьшение иммуновоспалительного компонента патогенетического процесса. Комплексный каскад иммунологических изменений обуславливает большое разнообразие потенциальных мишеней для терапевтического вмешательства. Изучаются различные препараты для перорального приема, что представляется целесообразным, поскольку будет более удобным для пациентов и, возможно, повлияет на приверженность больных к длительной терапии.

#### Финголимода гидрохлорид

Финголимода гидрохлорид – пероральный синтетический модулятор сфингозин-1-фосфатных рецепторов лимфоцитов (Левин О.С. и др., 2011; Волошина Н.П. и др., 2012).

При приеме финголимода необходимо с остороженностью относиться к возможным оппортунистическим инфекциям, макулярному отеку (Gilenya (Fingolimod) Prescribing Information, 2012), реальный риск которых (или каких-либо других побочных действий) будет известен после многолетнего использования финголимода в клинической

практике. FDA рекомендует проводить кардиоваскулярный мониторинг пациентов, что связано с повышенным риском возникновения брадиаритмии. Некоторая информация получена в небольших когортах взрослых пациентов с РС, включенных в клиническое исследование финголимода II фазы: многие из них продолжают лечение препаратом уже на протяжении 7 лет от момента включения в исследование.

### ТЕРАПИЯ ОБОСТРЕНИЙ

Терапией первого выбора для купирования обострений РС является внутривенное введение глюкокортикостероидов в пульс-дозах.

Наиболее часто в клинической практике применяют метилпреднизолон (Метипред, Солумедрол), применение которых, позволило полностью вытеснить адренокортикотропный гормон (АКТГ), поскольку синтетические глюкокортикостероиды (метилпреднизолон и солумедрол) более эффективны и вызывают меньшую задержку натрия и меньшую потерю калия. Доза препарата и продолжительность лечения устанавливается врачом индивидуально в зависимости от показаний и тяжести заболевания. Пульс-терапия метилпреднизолоном при обострении РС – в среднем 1 г/сут в/в (25-30 мг/кг/сут), в течение 3-7 дней, до купирования симптомов обострения.

Терапия высокими дозами ГКС проводится только в стационарных условиях, в утренние часы, с учётом возраста и веса пациента, под контролем клинических и биохимических показателей периферической крови (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, глюкоза, печеночные ферменты) и мочи (удельный вес, лейкоциты, белок), артериального давления в связи с возможным развитием побочных эффектов применения ГКС. При многократном применении пульс-терапии ГКС у детей с частыми обострениями РС возможно развитие вторичного иммунодефицита, гипокалиемии, остеопороза, стероидной язвы желудка, синдрома Иценко-Кушинга, сахарного диабета, тромбозов, катаракты, а также стероидного психоза.

Пульс-терапия проводится на фоне применения препаратов-корректоров, направленных на предупреждение возникновения побочных реакций (препараты калия, кальция, селективные H<sub>2</sub>-блокаторы и др.).

Внутривенное введение глюкокортикостероидов позволяет применять более высокие дозы и лучше переносится, чем пероральный приём гормональных препаратов. Более того, по данным проведённых исследований, применение преднизолона per os для купирования обострений даёт неплохой клинический эффект, но в долгосрочной перспективе (в течение последующих 2 лет) приводит к более выраженной активности заболевания.

В случае тяжело купируемого обострения, при неэффективности пульс-терапии кортикостероидами рекомендуется дополнительное проведение **плазмафереза** (3-5 сеансов). Процедура плазмафереза завершается введением 0,5 – 1 г метилпреднизолона внутривенно, либо плазмаферез чередуется с введением глюкокортикоида по схеме «день - через день».

### СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

В период между обострениями и при нарастании неврологического дефицита пациентам зачастую необходима симптоматическая терапия. Так, развивающаяся при прогрессировании спастичность может существенно ограничивать функциональную активность детей и подростков с РС. Однако необходимо учитывать, что повышение мышечного тонуса может компенсировать мышечную слабость, сохраняя тем самым способность к передвижению, в связи с чем, необходимо корректировать только выраженную спастичность, значительно затрудняющую активные движения. Лечение должно сочетать физические методы воздействия (массаж, ЛФК, физиотерапия) и фармакотерапию (антиспастические препараты).

Баклофен – структурный аналог ГАМК, назначается в начальной дозе 2,5-5 мг/сутки, с возможным повышением до 100 мг/сутки. Эффективность препарата достаточно высока, однако пациент становится зависим от препарата и при его резкой отмене возможно развитие тяжёлого синдрома отмены с эпилептическими приступами, галлюцинациями.

Тизанидин (Сирдалуд, Тизанил) – центральный агонист  $\alpha 2$ -адренорецепторов; доза от 2-4 мг/сутки до максимальной 36 мг/сутки. Рекомендуется дробное назначение (до 6 р/сутки) для уменьшения побочных эффектов в виде сонливости, брадикардии, гипотензии. Возможно совместное назначение с баклофеном.

Толперизон (Мидокалм) – центральный агонист Н-холинорецепторов; начальная доза 150 мг/сутки, максимальная – 1,5 г/сутки. Может вызывать расширение сосудов и, как следствие, падение АД.

Тазовые расстройства могут существенно снижать качество жизни подростков с РС, поэтому необходимо проведение их симптоматического лечения. При императивных позывах используют препараты, замедляющие сокращение детрузора сфинктера мочевого пузыря и уменьшающие его сократительную способность: оксибутинин (дриптан) перорально, 2,5-10 мг каждые 12 часов; толтеродин (детрузитол) 2 мг каждые 12 часов; гиосцина бутилбромид (бускопан) сублингвально, 0,125 мг каждые 4 часа. Для лечения детрузорно-сфинктерной диссинергии применяют препарат из группы  $\alpha 1$ -

адреноблокаторов – тамсулозин (омник) по 1 капсуле в сутки. При затруднённом мочеиспускании назначают препараты, усиливающие сокращение детрузора и расслабляющие шейку мочевого пузыря:  $\alpha$ -адреноблокаторы (доксазозин, terazодин, празозин); или препараты, уменьшающие напряжение сфинктера – тизанидин, баклофен, диазепам.

Пароксизмальные расстройства при РС часто бывают представлены эпилептическими приступами. Их лечение основывается на стандартных принципах назначения антиконвульсантов при симптоматической эпилепсии, в возрастных дозировках. Чаще всего назначаются карбамазепины, реже – другие антиэпилептические препараты.

Депрессия при РС является как следствием наличия хронического прогрессирующего заболевания, так и непосредственным проявлением неврологической симптоматики в клинической картине болезни. Для лечения депрессии при РС предпочтение отдаётся селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (прозак, золофт, паксил), а также методам психотерапии – индивидуальной и групповой.

В качестве симптоматической терапии при РС у детей и подростков могут применяться также витаминные препараты (пиридоксин), бета-адреноблокаторы при лечении тремора, ноотропная терапия (гопантеновая кислота, пирацетам и др.) для коррекции когнитивных нарушений, а также диетотерапия с преобладанием полиненасыщенных жирных кислот, витаминов и микроэлементов.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

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



13. Duzova A., Bakkaloglu A. Central nervous system involvement in pediatric rheumatic diseases: current concepts in treatment // *Curr. Pharm. Des.* — 2008. — 14. — P. 1295-1301.
14. Cree B.A. Acute inflammatory myelopathies/ *Handbook Clinical Neurol* 2014, V.122, №3.-p.613-667
15. Ebers G. Prognostic factors for multiple sclerosis: the importance of natural history studies. // *J. Neurol.* — 2005;Suppl 252:15-20.
16. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Tysabri: EPAR — product information//[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000603/WC500044686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf)
17. Ghezzi A., Amato M.P., Annovazzi P., Capobianco M., Gallo P., La Mantia L. et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience // *Neurol. Sci.* — 2009. — 30. — P. 193-199.
18. Ghezzi A., Amato M.P., Capobianco M. et al. Treatment of earlyonset multiple sclerosis with intramuscular interferonbeta-1a: long-term results // *Neurol. Sci.* — 2007 Jun. — 28(3). — C. 127-132.
19. Ghezzi A., Amato M.P., Capobianco M., Gallo P., Marrosu G., Martinelli V. et al. Disease-modifying drugs in childhoodjuvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study // *Mult Scler (Houndmills)*. — 2005. — 11. — P. 420-424.
20. Ghezzi A., Banwell B., Boyko A. et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view // *Mult. Scler.* — 2010. — 16. — P. 1258-1267.
21. Gilenya (Fingolimod) Prescribing Information, May 2012. Highlights of prescribing information//  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/022527s008lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022527s008lbl.pdf)
22. Hammarin A.L., Bogdanovic G., Svedhem V., Pirskanen R., Morfeldt L., Grandien M. Analysis of PCR as a tool for detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid for diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy // *J. Clin. Microbiol.* — 1996. — 34. — P. 2929-2932.
23. Huppke P., Stark W., Zurcher C. et al. Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis // *Arch. Neurol.* — 2008. — 65. — P. 1655-1658.
24. Johnson T.A., Shames I., Keezer M. et al. Reconstitution of circulating lymphocyte counts in FTY720-treated MS patients // *Clin. Immunol.* — 2010. — 137. — P. 15-20.

25. Kornek B., Bernert G., Balassy C., Geldner J., Prayer D., Feucht M. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis // *Neuropediatrics*. — 2003. — 34. — P. 120-126.
26. Krupp L.B., Banwell B., Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders // *Neurology*. — 2007. — 68 (Suppl. 2). — P. 7-12.
27. Lucchinetti C., Brueck W., Rodriguez M., Lassmann H. Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity in pathogenesis // *Brain Pathol.*— 1996.— V. 6.— P. 259-274.
28. Mikaeloff Y., Caridade G., Tardieu M. et al. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children // *Brain*. — 2007. — 130. — P. 2589-2595.
29. Mikaeloff Y., Moreau T., Debouverie M., Pelletier J., Lebrun C., Gout O. et al. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis // *J. Pediatr.* — 2001. — 139. — P. 443-446.
30. Mowry E.M., Krupp L.B., Milazzo M., Chabas D., Strober J.B. et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis // *Ann. Neurol.* — 2010. — 67. — P. 618-624.
31. Pohl D., Krone B., Rostasy K., Kahler E., Brunner E., Lehnert M. et al. High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis // *Neurology*. — 2006. — 67. — P. 2063-2065.
32. Pohl D., Rostasy K., Gartner J., Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a // *Neurology*. — 2005. — 64. — P. 888-890.
33. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria // *Ann. Neurol.* — 2011 Feb. — 69 (2). — P. 292-302.
34. Ramanan A.V., Campbell-Webster N., Ota S. et al. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids // *Arthritis Rheum.* — 2005. — 52. — P. 3570-3578.
35. Ranchin B., Fargue S. New treatment strategies for proliferative lupus nephritis: keep children in mind! // *Lupus*. — 2007. — 16. — P. 684-691.
36. Rostasy K., Reindl M. Role of autoantibodies in acquired inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system in children/ *Neuropediatrics* 2013 V.44 №6.- p.297-901

37. Shaw C.M., Alvord E.C. Multiple sclerosis beginning in infancy. *J Child Neurol* 1987; 2: 252-256.
38. Szczuczinski A., Losy J. Chemokines and chemokines receptors in multiple sclerosis: Potential targets for new therapies. // *Acta Neurol Scand* 2007; v 115 P. 137-146.
39. Suppiej A., Cainelli E., Casara Y., Cappellari A., Nasadini M., Sartori S. Long-term neurocognitive outcome and quality of life in pediatric acute disseminated encephalomyelitis/*Pediatr Neurol* 2014. V.5 №4. –p.363-367
40. Tenenbaum S.N., Segura M.J. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis // *Neurology*. — 2006. — 67. — P. 511-513.
41. Tenenbaum S.N. Treatment of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in children and adults/ *Clinical neurol. Neurosurg* 2013, 115 suppl1: p.21-29
42. Till C., Ghassemi R., Aubert-Broche B. et al. MRI correlates of cognitive impairment in childhood-onset multiple sclerosis // *Neuropsychology*. — 2011 May. — 25 (3). — P. 319-332.
43. Venkateswaran S., Banwell B. Pediatric multiple sclerosis // *Neurologist*. – 2010. – 16 (2). – P. 92-105.
44. Waubant E., Hietpas J., Stewart T., Dyme Z., Herbert J., Lacy J. et al. Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated // *Neuropediatrics*. — 2001. — 32. — P. 211-213.
45. Yeh E., Rodriguez M. Disease modifying therapy and response to treatment in pediatric MS // *Demyelinating Disorders of the Central Nervous System in Childhood* / Ed. by Chabas D., Waubant E. — Cambridge University Press, Cambridge UK, 2010. In press.
46. Yeh E.A., Weinstock-Guttman B., Ramanathan M. et al. Magnetic resonance imaging characteristics of children and adults with paediatric-onset multiple sclerosis // *Brain*. — 2009. — 132. — P. 3392-3400.
47. А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова «Атлас редких болезней» / ФГБУ «Науч. центр здоровья детей» РАМН. – М. ПедиатрЪ, 2013. - 304 с.
48. Бойко А.Н, Кукель Т.М., Лысенко М.А., Вдовиченко Т.В., Гусев Е.Н. Клиническая эпидемиология рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2014г, Т.114, в.2, с.10-15
49. Быкова О.В., Маслова О.И., Гусева М.Р., Бойко С.Ю., Тотолян Н.А., Матвеева Т.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз у детей и подростков: история изучения проблемы и современный опыт иммуномодулирующего лечения – *Ж. Неврологии и психиатрии* 2004; 104:4: 4-10

50. Волошина Н.П., Егоркина Проект протокола лечения педиатрического рассеянного склероза Международный неврологический журнал 8 (54) 2012.
51. Высоцкая Л.М. Особенности иммунологических и нейрофизиологических показателей у детей с рассеянным склерозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. 2007.
52. Гольцова Н.В. Особенности клинической картины и эндокринного статуса у подростков с рассеянным склерозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. 2009.
53. Гузева В.И. Руководство по детской неврологии – 3 изд. – М.: Мед. информ. агентство, 2009. – 640 с.
54. Гузева В.И., Чухловина М.Л. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. – М.: Миклош, 2004. - 540 с.
55. Гузева В.И., Чухловина М.Л. Рассеянный склероз. Диагностика и лечение (возрастные аспекты).- СПб.: Фолиант, 2003. – 174с.
56. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д. Рассеянный склероз. Справочник. – М.: Реал Тайм, 2009. – 296 с.
57. Ж. Айкарди Заболевания нервной системы у детей. Пер. с англ. под ред. А.А. Скоромца Издательство: Бином и Издательство Панфилова - 2013 - 568с.
58. Кузенкова Л.М., Пак Л.А., Студеникин В.М., Шатилова Н.Н., Бурсагова Б.И., Смирнов И.Е. Опыт применения препарата интерферона бета-1альфа в лечении рассеянного склероза у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – N 5. – С.24-29.
59. Левин О.С. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии: справочник / О.С. Левин – 6е изд. – М.: МЕДпресс-информ. – 2012. – 352 с.
60. Левин О. С., Штульман Д. Р. Неврология. Справочник практического врача 7-е изд., доп. и перераб. - М.: Медпресс-информ, 2011. – 1024 с.
61. Малашиха Ю.А. Иммунный барьер мозга. – М.: Медицина, 1986. – 147 с.
62. Опольский М.Б. Патогенетические механизмы нарушения гемато-энцефалического барьера при рассеянном склерозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. 2005.
63. Пак Л.А., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Кузенкова Л.М., Бурсагова Б.И., Шатилова Н.Н. Изменения продукции матриксных металлопротеиназ и цитокинов при лечении рассеянного склероза у детей препаратами интерферона-бета. // Российский педиатрический журнал. – 2014. – N 1. – С.14-18.
64. Платонова А.Н. Качество жизни подростков с рассеянным склерозом на фоне терапии интерферонами бета: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2010.

65. Соколова Л.И., Кобысь Т.А., Домрес Н.В. Современные критерии Мак-Дональда в диагностике рассеянного склероза *Международный неврологический журнал* 7 (53) 2012.
66. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Шатилова Н.Н., Кузенкова Л.М. Диагностическое и патогенетическое значение маркеров апоптоза при рассеянном склерозе у детей. // *Педиатрия*. – 2013. – N 6. – С.47-53.
67. Чухловина М.Л., Улицкий Л.А. *Неврология: Справочник*. – СПб.: Питер, 2009. – 304с.
68. Шатилова Н.Н. Динамика активности матриксных металлопротеиназ и маркеров апоптоза при рассеянном склерозе у детей. [Текст]: дис...канд.мед.наук: 14.01.08: защищена 08.06.2013: утв. 28.09.2013 / Шатилова Надежда Николаевна. – Москва, 2013. – 125 с.
69. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. *Рассеянный склероз: руководство для врачей* / Т.Е.Шмидт, Н.Н.Яхно. –2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2010. – 272 с.
70. Шток В.Н., Левин О.С. *Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы*. – М.: Медицинское информационное агенство, 2010. – 520 с.
71. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. *Болезни нервной системы*. 2-е изд. Т. 1. – М.: Медицина, 2003. – С. 443-459.