

ВОЛОШИНА Н.П.¹, ЕГОРКИНА О.В.¹, ЕВТУШЕНКО С.К.², МОСКАЛЕНКО М.А.²

¹ ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков

² Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

ПРОЕКТ ПРОТОКОЛА ЛЕЧЕНИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся сочетанием аутоиммунно-воспалительных и нейродегенеративных процессов и приводящее со временем к стойкой инвалидности. Код по МКБ-10 — G35. В связи с ростом распространенности аутоиммунных заболеваний и увеличением возможностей их ранней диагностики РС все чаще диагностируется в возрасте до 18 лет. В 2011 г. в Украине зарегистрировано 19 873 больных РС. По данным зарубежных авторов, в 3–10 % случаев РС начинается в возрасте до 18 лет, в 3–5 % — до 16 лет, менее 1 % — до 11 лет. Среди всех пациентов с РС, проходивших лечение в ГУ «ИНПН НАМН Украины» (по данным катамнеза), пациенты с педиатрическим РС (пРС) составляют 5 %, а пациенты с РС с педиатрическим дебютом — 14 %. Неоднородность показателей распространенности пРС варьирует от 0,3 до 10 % в связи

с отсутствием единого международного регистра больных. РС является мультифакториальным заболеванием, в иницировании которого важную роль играют, в том числе, недостаток витамина D [1], вирусные инфекции (в частности, вирус Эпштейна — Барр, вирусы герпеса, ветряной оспы) [2–4] и воздействие сигаретного дыма [5] (рис. 1).

При постановке диагноза РС необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими демиелинизирующими заболеваниями. Диагноз должен быть установлен согласно клиническим и параклиническим критериям на основании клинического, нейровизуализационных и патобиологических обследований. Рекомендации по лечению РС должны быть сосредоточены на трех основных задачах: а) диагностика РС; б) лечение рецидивов; в) назначение препаратов превентивной терапии, включая клиническое наблюдение, коррекцию дозы, смену препарата, контроль терапевтической эффективности и развития болезни.

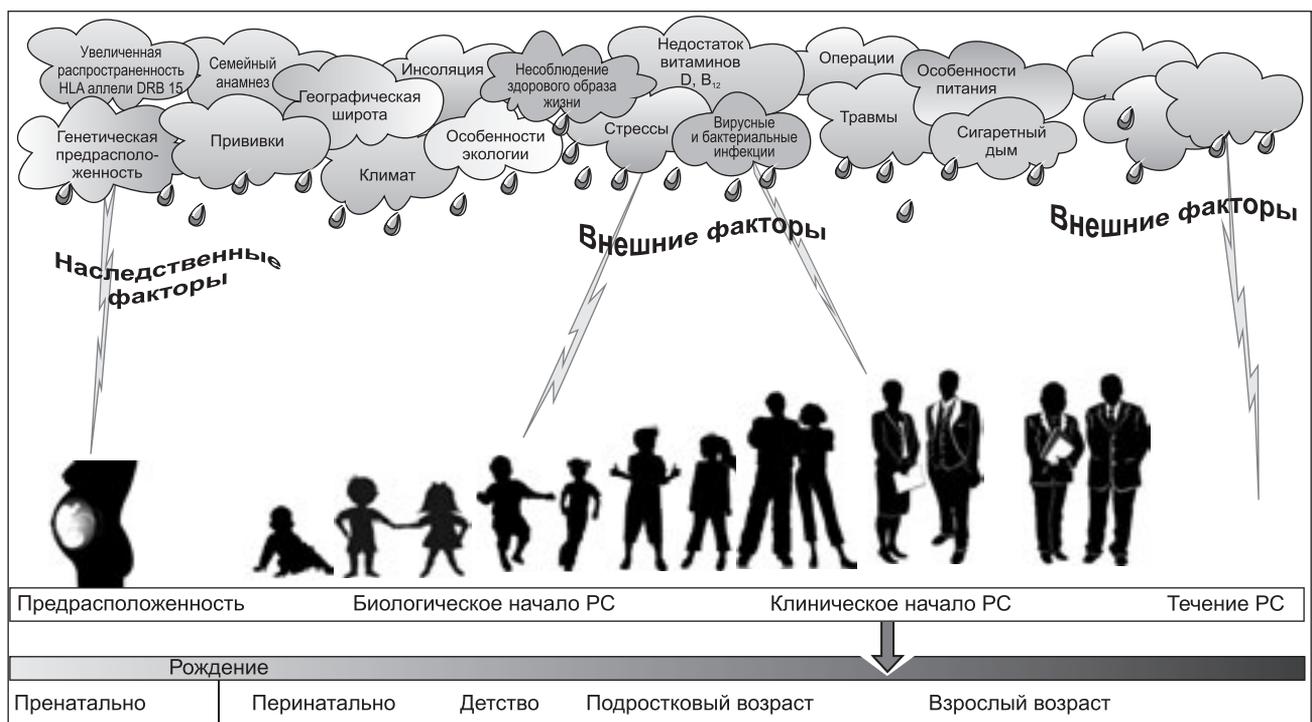


Рисунок 1. Участие наследственных и внешних факторов в возникновении и дальнейшем развитии РС

Оказание специализированной медицинской помощи детям с РС проводится врачами-неврологами — и детскими, и взрослыми, специализирующимися на демиелинизирующих заболеваниях ЦНС. Кроме того, в лечении детей с РС принимают участие офтальмолог, терапевт, уролог, психиатр, физиотерапевт, а также методисты лечебной физкультуры, массажисты, медицинские сестры, имеющие специальную подготовку. Больным должны быть доступны амбулаторно-поликлиническая помощь и стационарное лечение.

Клиническая оценка и диагностика

Педиатрический РС нуждается в специальном рассмотрении, потому что многим пациентам детского возраста, пережившим первое демиелинизирующее событие, в дальнейшем может быть поставлен диагноз не РС, а другого демиелинизирующего заболевания. Различные клинические расстройства, характеризующиеся эпизодами демиелинизации ЦНС, как протекающими монофазно (острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), острый оптический неврит, часто постинфекционные), так и приобретающими хроническое течение (системные аутоиммунные заболевания, оптический нейромиеелит Девика (НМО), поперечный миелит), все чаще диагностируются у детей. Дифференциация между такими острыми монофазными заболеваниями и хроническими демиелинизирующими заболеваниями крайне сложна и требует

длительного клинического и нейрорадиологического наблюдения (рис. 2).

С целью проведения дифференциальной диагностики демиелинизирующего поражения ЦНС с дегенеративными заболеваниями и вирусным поражением и установления диагноза достоверного рассеянного склероза обязательным является проведение иммунологического обследования, включающего определение уровня альбумина и показателя интратекального синтеза IgG в спинномозговой жидкости (как эквивалента олигоклональных иммуноглобулинов); исследование уровня IgA, IgM, IgG, CD3 Т-лимфоцитов, CD4 Т-хелперов, CD8 Т-супрессоров, CD4/CD8, CD16CD56 натуральных киллеров, CD20 В-лимфоцитов, CD3+CD25+ активированных Т-лимфоцитов, CD95 фактора апоптоза, HLA-DR активированных лимфоцитов, комплемента С4 в крови. А также обязательное проведение полимеразной цепной реакции для выявления ДНК вирусов (CMV, HsV 1/2 типа, HHV 6 типа, EBV) в спинномозговой жидкости. Но при назначении иммуномодулирующих средств II–III поколения в целях избежания в процессе лечения возникновения мультифокальной лейкоэнцефалопатии — исследование JC-вируса в крови и ликворе.

При пРС выделяют три формы течения, такие же, как и при «взрослом» РС. Однако пРС несколько чаще, чем «взрослый» РС, имеет рецидивирующе-ремиттирующий тип течения (~90 % случаев). В нашей практике первично-прогредиентный тип течения заболевания не

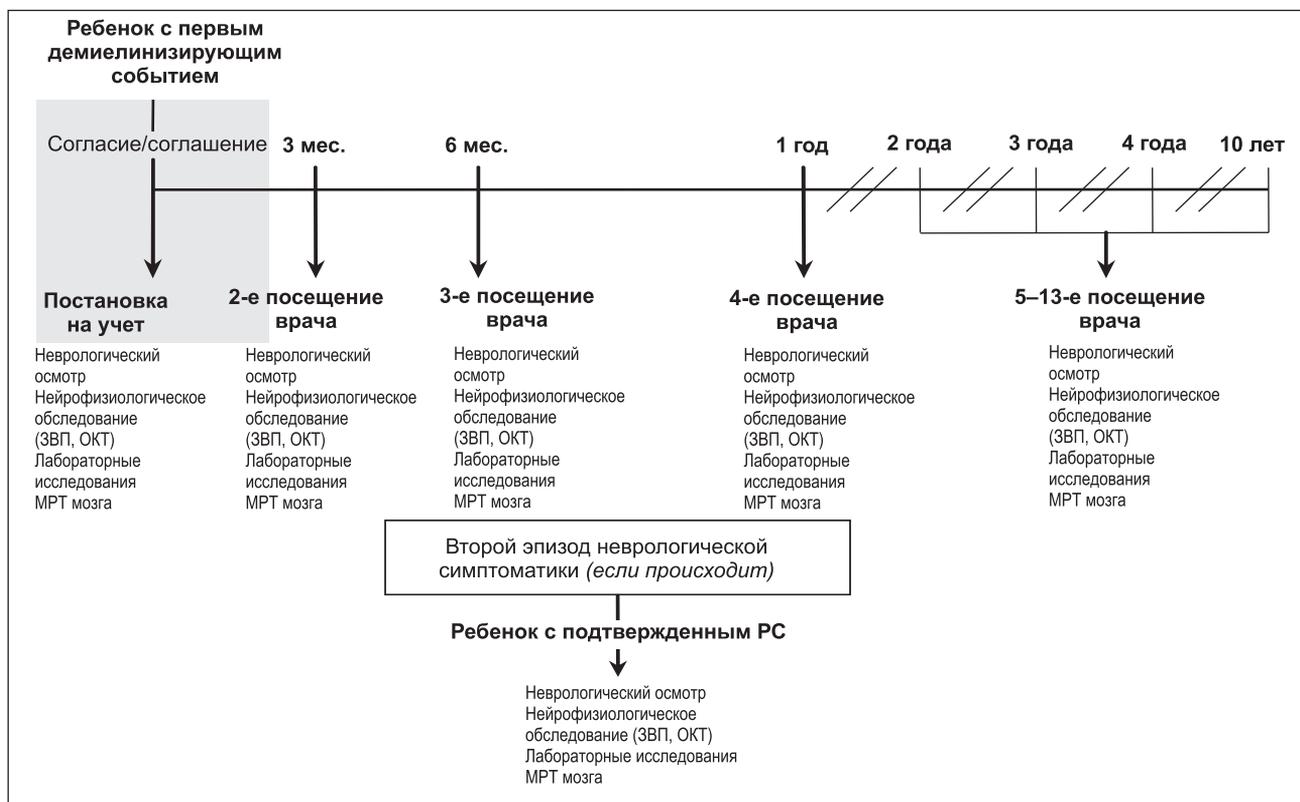


Рисунок 2. Схема клинического и нейрорадиологического наблюдения после первого демиелинизирующего события

Таблица 1. МРТ-критерии диагностики педиатрического РС

Barkhof (2001) [8]	KIDMUS (2004) [9]	Callen (2009) [10]
По крайней мере 3 из следующих: ≥ 9 Т2-очагов или ≥ 1 , накапливающего гадолиний ≥ 3 перивентрикулярных очагов ≥ 1 очага ствола мозга ≥ 1 инфратенториального очага или очаг в спинном мозге	Все следующие: ≥ 1 очага перпендикулярно длинной оси мозолистого тела Наличие единственного четко определяемого очага	По крайней мере 2 из следующих: ≥ 5 Т2-очагов ≥ 2 перивентрикулярных очагов ≥ 1 юкстакортикального очага

встречался, но в литературных источниках указываются 2–7 % случаев [6, 7].

Хотя пРС имеет близкое сходство с рецидивирующе-ремиттирующим РС (РРРС) с началом во взрослом возрасте, необходимо отметить некоторые особенности заболевания у детей. Нами анализировались данные результатов наблюдения за 65 детьми и подростками с пРС. Дети на ранней стадии заболевания испытывают рецидивы в 2–3 раза чаще, чем взрослые. Однако они менее длительные и проходят за 3–4 недели, тогда как у взрослых средняя длительность эксацербаций составляет 6–8 недель. Прослеживается зависимость пРС от пола. Среди наших пациентов в препубертатной группе преобладают мальчики — 5 : 1, а в постпубертатном периоде — девочки — 1,14 : 1.

Ошибки диагностики, к сожалению, встречаются очень часто, так как клиническая картина РС очень разнообразна и нет ни одного патогномоничного признака, характерного для этого заболевания.

Моносимптомное начало пРС наблюдалось у 67 % пациентов. Все они относятся к группе детей постпубертатного возраста. Полисимптомное начало отмечено у 23 % пациентов. При пРС преобладали зрительные нарушения (43 %), характеризующиеся развитием на разных стадиях болезни острых оптических невритов (ОН). Исходя из данных ЗВП* и ОКТ**, нами отмечено, что потеря *vis* с его последующим частичным восстановлением при папиллите (в отличие от ретробульбарного неврита (РБН)) происходит из-за аксонального повреждения зрительного нерва (ЗН) за счет двойной компрессии: внутриглазного отека ЗН и сдавливания отечных аксонов в решетчатой пластине; прогноз зрительных функций при монокулярном поражении лучше,

* Данные исследования позволяют понять, повреждены ли и насколько значительно нервные волокна. Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) позволяют установить наличие поражения зрительного нерва. Увеличение скорости проведения импульса по зрительному нерву является признаком наличия РС или другого демиелинизирующего заболевания. При вероятном РС или на начальных стадиях РС демиелинизация зрительного нерва может протекать бессимптомно (с отсутствием симптомов ухудшения зрения) и не всегда видна при МРТ-исследовании, но может быть установлена исследованием ЗВП.

** Оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяет детально исследовать сетчатку глаза, изменения в которой дают возможность судить о процессах, происходящих в ЦНС. Даже если ребенок не жалуется на снижение зрения (и это подтверждается результатами обычного осмотра у офтальмолога), при ОКТ-исследовании могут быть выявлены изменения сетчатки глаза. При наличии РС сетчатка начинает неуклонно истончаться.

чем при бинокулярном; при обострении уменьшается толщина перипапиллярного нервного пояса как в глазу с невритом, так и в парном глазу; зрительные функции при РС лучше коррелируют с уменьшением толщины комплекса ганглионарных клеток, чем с уменьшением толщины перипапиллярного нервного пояса. ЗВП на шахматный реверсивный паттерн — один из самых чувствительных методов при диагностике РБН. При полисимптомном начале пРС также рекомендовано исследовать мультимодальные вызванные потенциалы (акустические ствольные и соматосенсорные). Когнитивные нарушения разной степени выраженности, отличающиеся качественно и количественно, наблюдались у всех пациентов с пРС. Очень частым симптомом была усталость. Боли, характерные для РС у взрослых, не были представлены ни у одного из наших пациентов с пРС.

Отличительными особенностями неврологических симптомов, особенно при пРС, являются их быстрое развитие, нестойкость, непостоянство с характерным синдромом клинического расщепления, проявляющимся несоответствием между клиническими симптомами и объективным поражением функциональных систем ЦНС (подтвержденным нейрофизиологически данными ЗВП и ОКТ), и очагами, выявленными при МРТ-исследовании.

В отличие от взрослых, у которых первый острый приступ демиелинизации в > 80 % случаев представляет собой первую атаку РС, у детей первый приступ демиелинизации (атаки), даже при наличии острого неврита или другого моносимптома, неврита зрительного нерва или РС в семейном анамнезе, отсутствии энцефалопатии, судорог и признаков менингизма, переходит в РС только в 20–60 % случаев в течение 5 лет после первой атаки у детей младше 10 лет.

Отличительные особенности пРС от РС у взрослых имеются не только в неврологическом статусе, не только в прогностических факторах, но и при оценивании результатов МРТ-исследований.

МРТ является наиболее важным диагностическим инструментом при пРС, позволяющим исключить многие дифференциальные диагнозы, особенно когда отсутствуют или сомнительны клинические проявления демиелинизирующих поражений ЦНС. МРТ-обследования должны проводиться на не менее чем 1,5-тесловых томографах.

МРТ-исследования при педиатрическом РС обеспечивают «окно» в ранние аспекты патогенеза РС.

Чтобы подтвердить диагноз педиатрического рассеянного склероза в клинической практике, с течением

времени были разработаны различные наборы МРТ-критериев (табл. 1).

У детей младше 10 лет на МРТ в режиме T2 очаги в головном мозге могут быть непостоянными, иметь склонность к укрупнению, носить псевдотуморозный характер, плохо накапливать гадолиний, иметь тенденцию к исчезновению на последующих МРТ-изображениях, что определяется патогенезом при РС в детском возрасте — превалирование воспаления над нейродегенерацией. Исследования взрослых пациентов с РС наглядно демонстрируют аксональную и нейронную потери даже в областях мозга с небольшим воспалением [11]. В детском возрасте очаги чаще встречаются ближе к варолиевому мосту и реже — в перивентрикулярных областях, и, кроме того, чаще наблюдаются очаги, поражающие серое вещество глубинных структур головного мозга (таламуса). Сокращение объемов таламуса у пациентов с РС в сравнении со здоровыми детьми не только ярко выражено, но и коррелирует с нарушением когнитивных функций; предполагается, что потеря объема тканей имеет четкое клиническое воздействие — это подтверждается нашими исследованиями и данными литературы [12].

В 2007 году Международная группа по изучению педиатрического РС (IPMSSG) подготовила рабочее определение педиатрического РС для улучшения согласованности в терминологии между авторами и практиками и сформулировала консенсусные соглашения по диагностике пРС.

Диагностические критерии для педиатрического РС согласно Krupp и соавт. [13]

Увеличение латентности пика P100 (особенно необходимо маленьким детям, которые не могут вербализовать нарушения зрения или выпадения полей зрения или еще не читают):

— 2 атаки;

а) распространение во времени (по крайней мере 30 дней отделяют 2-ю атаку от 1-й);

б) распространение в пространстве (объективный клинический признак 2 или более очагов);

— 1 атака;

а) появление новых T2-ВИ или накапливающих контраст очагов в течение 3 месяцев после первой атаки;

б) первое или второе МРТ-исследование показывает три из четырех особенностей:

- 9 или более очагов в белом веществе или 1 очаг с накоплением контраста;

- 3 или более перивентрикулярных очага;

- 1 юкстакортикальный очаг;

- 1 инфратенториальный очаг;

в) или 2 очага на МРТ, один из которых может быть в спинном мозге, и наличие олигоклональных полос или повышение титра IgG в спинномозговой жидкости.

Использование МРТ-критериев McDonald (2010) [14] для определения распространения в пространстве и времени, особенно по первичной МРТ, не подходит для детей до 10 лет.

Для пациентов старше 10 лет диагноз достоверного РС может быть установлен на основе критериев McDonland (2010) с использованием результатов исследования МРТ для определения распространения в пространстве и времени.

У пациентов с пРС часто отсутствует четкая корреляция между выраженностью клинической симптоматики и степенью повреждения ЦНС по данным МРТ.

МРТ при ОРЭМ имеет свои особенности: показывает большие (≥ 2 см) очаги, которые могут поражать как серое, так и белое вещество мозга, наличие диффузного двустороннего поражения, отсутствие или наличие не более двух очагов в перивентрикулярной области в режиме T2 и отсутствие черных дыр в режиме T1.

Дифференциацию между ОРЭМ и РС сложно осуществить в младшей возрастной группе, так как при ОРЭМ на МРТ могут присутствовать псевдотуморозные очаги, как при пРС, и клинически он может начинаться с энцефалопатии.

Для выявления зрительных нарушений необходимо офтальмологическое исследование, включающее обследование окулистом и нейрофизиологическое обследование с исследованием ЗВП и ОКТ. Оно является обязательным для диагностики РС, особенно при дебюте заболевания.

При обследовании окулистом в пользу РС свидетельствуют:

— острое одно- или двустороннее снижение остроты зрения, часто сочетающееся с болевым локальным синдромом при движениях глазных яблок;

— нарушение цветового зрения, особенно часто — восприятия красного цвета;

— побледнение диска зрительного нерва и его атрофия;

— нарушение зрачковых реакций на свет на стороне пораженного глаза и снижение содружественной реакции на свет на стороне клинически здорового глаза; зрачок Маркуса Гунна (содружественная реакция на свет выражена сильнее, чем прямая);

— наличие относительных и абсолютных центральных и парацентральных скотом;

— колебания остроты зрения на фоне тепловых нагрузок и физических упражнениях (феномен Утгоффа).

Однако при РС обследование у окулиста при остром ОН и жалобах пациента на зрительные нарушения может и не выявить каких-либо видимых изменений на глазном дне, поэтому в обязательном порядке проводится нейрофизиологическое обследование с исследованием ЗВП и ОКТ.

При диагностировании РС пациенты имеют различный неврологический дефицит. Степень тяжести начиная с первой атаки и на протяжении всего заболевания оценивается по расширенной шкале инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale) (J.F. Kurtzke, 1983), основанной на оценках восьми областей ЦНС, известных как функциональные системы (ФС). Для EDSS оцениваются следующие функциональные системы: двигательная,

чувствительная, координационная, зрительная, глазодвигательная, вестибулярная, тазовые нарушения и др. Баллы EDSS от 1,0 до 4,5 относятся к пациентам с РС, у которых мобильность полностью сохранена. Баллы EDSS от 5,0 до 9,5 — к пациентам, у которых мобильность нарушена.

Динамика развития заболевания (прогрессирование или замедление), эффективность действия лекарственных препаратов (снижение темпов прогрессирования) оцениваются баллами шкалы EDSS.

EDSS является золотым стандартом в оценке инвалидности при РС, но оценивает только физические недостатки и не учитывает когнитивные и психосоциальные проблемы, также влияющие на качество жизни больных.

Когнитивные функции у детей и подростков с РС особенно уязвимы, поскольку болезнь протекает во время ключевых периодов активной первичной миелинизации и созревания нейрональных связей мозга, охватывая период обучения, становления личности и планирования больным своего профессионального будущего.

Когнитивная дисфункция у детей регистрируется уже в начале заболевания и имеет тенденцию со временем прогрессировать. Она зависит от возраста возникновения первой атаки, поражения неспецифической таламической системы (подтвержденного МРТ), поэтому имеет разную степень выраженности и может быть не связана с физической инвалидностью.

Когнитивные нарушения — важный прогностический симптом и фактор дальнейшего развития, а также социализации больных. Данные исследования детей и подростков с РС свидетельствуют о зависимости нарушений высших психических функций (ВПФ) у всех пациентов главным образом не столько от количества и размеров кортикальных и субкортикальных очагов, сколько от разной степени выраженности нарушений функционирования неспецифической системы мозга (у части пациентов — включая ее высшие, лобно-базальные отделы). При этом у больных РС с ОН отмечаются нарушения функционирования системы мозга, которая не только реализует зрительные функции на всех уровнях организации, но и осуществляет анализ и синтез значимой информации с использованием сложных символических кодов. Специфика нарушений ВПФ у больных РС с ОН может быть обусловлена поражением неспецифической таламической системы, реализующей зрительное внимание за счет избирательного проведения релевантных сенсорных стимулов. Одну из ключевых ролей в уменьшении активации кортикальных и субкортикальных связей играет аксонопатия ЗН, развивающаяся по типу валлеровской дегенерации в таламической системе.

При РС у подростков в дополнение к когнитивной дисфункции может наблюдаться целый ряд поведенческих расстройств: тревожность, эйфория, патологические смех и плач и самое распространенное — глубокая депрессия, сочетающаяся с наличием очагов в префронтальной коре, височных долях (преимущественно слева) и в области гиппокампа.

Когнитивные нарушения и психоневрологические проявления болезни негативно влияют на качество жизни пациента.

Качество жизни у больных с РС должно оцениваться с помощью опросника оценки качества жизни SF-36 (англ. The Short Form-36) по соответствующим шкалам. Оценку аффективных расстройств нужно проводить по шкале депрессии Бека, а оценку боли (если таковая присутствует) — по визуальной аналоговой шкале.

Стратегии лечения

Хотя дети и подростки имеют отличную от взрослых биологию с точки зрения метаболизма препарата, иммунных механизмов и неполной зрелости миелина ЦНС, не было официальных клинических испытаний по оценке эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов у детей и подростков с РС. Их использование, в большинстве случаев off-label, основывается на результатах испытаний у взрослых с РС, мнении экспертов, историях болезни и данных наблюдательных исследований, и для детей и подростков применяют модели лечения, аналогичные моделям лечения взрослых.

За период наблюдения серьезных побочных эффектов у пациентов с РС не наблюдалось, однако отсроченные побочные эффекты длительного применения препаратов, начатого в детском возрасте, неизвестны.

Не существует никаких одобренных руководящих принципов для лечения РС, но Международной исследовательской группой педиатрического РС (IPMSSG) разработано заявление согласия относительно текущего использования и дальнейшей оценки существующих, а также новых иммуномодулирующих видов терапии РС, недавно утвержденных или в настоящее время находящихся в III фазе клинических испытаний при РС у взрослых [15].

Применение препаратов у детей также сопряжено с проблемами принятия решений не самими пациентами, а их родителями, членами семьи или опекунами, сопровождающими детей.

При обращении в медицинское учреждение пациентом в обязательном порядке заполняется форма № 003-6/о, в которой он дает согласие на проведение ему диагностики и лечения. При лечении детей с РС в ГУ «ИНПН НАМН Украины» дополнительно подписывается информированное рекомендательно-согласительное согласие на применение ребенку препаратов для лечения острых состояний, связанных с рецидивами, и препаратов длительного применения, модулирующих течение РС, как первой, так и второй линией терапии (см. прил.).

В некоторых регионах мира назначение иммуномодулирующей терапии при РС ограничено нормативами для пациентов только с 12 лет.

Аргументы в пользу раннего начала лечения РС основываются на концепции, что у детей при РС преобладают воспалительные процессы, поэтому имеющиеся препараты, предназначенные для лечения воспалительного процесса при «взрослом» РС, могут

иметь у пациентов с РС положительное воздействие. Цель лечения состоит в том, чтобы предотвратить возникновение поражений головного мозга и ограничить повреждение, как только это произошло. Иными словами:

- в купировании рецидивов (ускорение восстановления и предотвращение инвалидности после рецидива);
- предотвращении или отдалении во времени развития новых рецидивов либо уменьшении их выраженности;
- предотвращении развития болезни, инвалидности и когнитивного ухудшения;
- воздействию на симптомы, нарушающие привычный образ жизни.

Обязательно мониторируются неврологический статус, частота и тяжесть рецидивов, данные МРТ, ЗВП, ОКТ.

Принципы действия терапии:

- препараты должны быть эффективными;
- препараты должны быть безопасными;
- дозы должны быть индивидуально подобранными.

Лечение рецидивов РС

Необходимо строгое соблюдение единых требований к порядку определения рецидива и его терапии.

Рецидив — это внезапное ухудшение симптома или симптомов РС или появление нового симптома или симптомов длительностью не менее 24 часов и отделенное от предыдущего рецидива по крайней мере одним месяцем. Продолжаться рецидив может от нескольких дней до нескольких недель, хотя рецидивы могут длиться и месяцы.

При рецидиве проводится МРТ для подтверждения наличия накапливающих контраст очагов, при нарушениях зрения — ЗВП и ОКТ.

Таблица 2. Лечение острых демиелинизирующих событий ЦНС

Лечение	Педиатрическая доза	Периодичность	Способ применения
Метилпреднизолон	20–30 мг/кг	Ежедневно 3–5 дней	Внутривенно
Иммуноглобулин	0,4 г/кг	Ежедневно 2–5 дней	Внутривенно
Плазмаферез	1 объем	Через день — до 5 процедур	Внутривенно

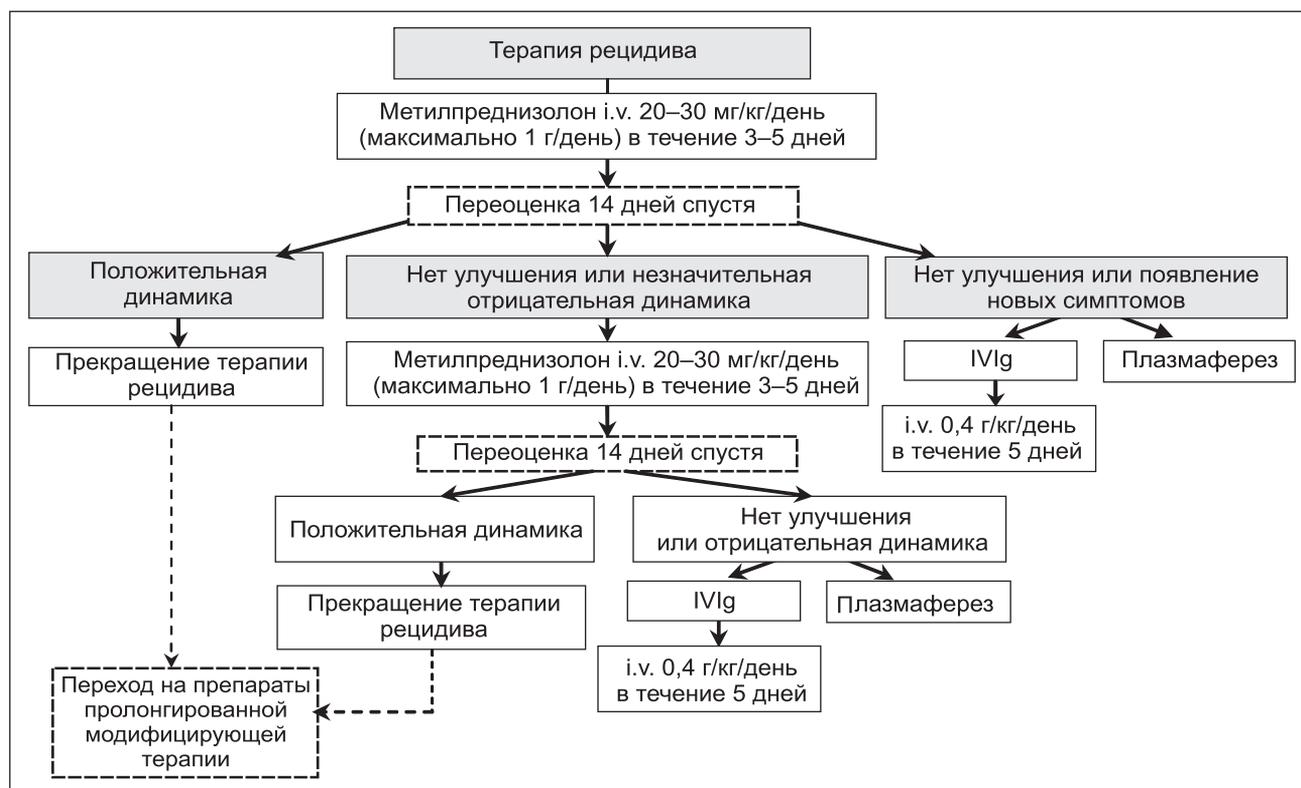


Рисунок 3. Схема терапии острого демиелинизирующего события

Примечания: при угрожающих жизни состояниях суточная доза метилпреднизолона может составлять 30 мг/кг, разделенных на 2 приема, но не более 1200 мг в сутки; детям метилпреднизолон назначают в низких дозах; величина дозы в большей степени зависит от тяжести состояния, чем от возраста или массы тела, но суточная доза не должна быть ниже 0,5 мг/кг; риск развития осложнений при применении метилпреднизолона зависит от величины дозы и длительности лечения, поэтому в каждом конкретном случае необходимо подбирать оптимальную дозу препарата, продолжительность лечения, а также режим введения (ежедневно или прерывисто); i.v. — внутривенно; IVIg — внутривенный иммуноглобулин.

Клинических испытаний лечения рецидивов РС у детей и подростков не проводилось. Терапия рецидива экстраполирована из исследований лечения рецидивов РС у взрослых с ограниченным клиническим опытом у детей, подтверждающих ее эффективность. Основные стандартные методы терапии рецидивов пРС, применяемые в настоящее время, приведены в табл. 2.

Чаще всего применяется схема введения *глюкокортикоستيероидов* (ГКС) (метилпреднизолон) i.v. в пульс-дозах. Назначение этих препаратов рассчитано прежде всего на их мощное противоотечное, противовоспалительное и мембраностабилизирующее действие, которое способствует быстрому купированию отека и воспаления и регрессу симптомов.

Терапия высокими дозами ГКС (рис. 3) проводится только в стационарных условиях и в утренние часы, с учетом возраста и веса пациента, при контроле клинических анализов крови и мочи, контроле сахара в крови и моче, печеночных ферментов, артериального давления. Для пациентов с эпилептическими припадками ГКС назначают в меньших дозах (250 мг/сут). Как правило, дети достаточно легко переносят курс пульс-терапии ГКС. Однако могут возникнуть побочные эффекты, такие как металлический привкус во рту, покраснение лица, раздражительность, эмоциональное возбуждение, чувство тревоги, нарушения сна (назначение седативных и снотворных препаратов быстро приводит к нормализации эмоционального статуса и сна), икота, повышенный аппетит, гиперемия лица, отечность лица, тахикардия, головные боли, которые исчезают самостоятельно по окончании данного курса лечения. Значительно более редкими побочными эффектами являются брадикардия и гипотония. Брадикардия и гипотония наблюдаются не более чем в 1–2 % случаев проведения пульс-терапии и обычно отмечаются во время инфузии метилпреднизолон или в первые 1,5–2 ч после ее окончания.

У ряда детей с частыми рецидивами многократное использование терапии высокими дозами ГКС может привести к более серьезным осложнениям, таким как повышенная восприимчивость к инфекциям (частое развитие интеркуррентных инфекций (бактериальных и вирусных)), гипокалиемия, остеопороз, стероидные язвы желудка, синдром Иценко — Кушинга, сахарный диабет, катаракта, а также различные виды психозов. В связи с этим необходимы постоянный контроль за содержанием в крови сахара, минералов, антител к герпесвирусной инфекции и консультации смежных специалистов.

У детей при длительном приеме ГКС в таблетках возможна задержка в росте.

Перед началом пульс-терапии ГКС целесообразна консультация гастроэнтеролога, при наличии в анамнезе эпилептических приступов — консультация эпилептолога, проведение ЭЭГ. В период введения ГКС

необходимо назначение антацидных средств, блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, для профилактики гипокалиемии и гипокальциемии — препаратов калия и кальция. Препаратом выбора является кальция карбонат. Рекомендуемая доза препарата — 500 мг один раз в день на ночь, запивая 200 мл воды. Длительность курса — 20 дней. При этом следует обеспечить питание с достаточным количеством калия.

С родителями пациента необходимо провести беседу о соблюдении диетического режима при терапии высокими дозами ГКС, о возможных побочных эффектах такой терапии и получить информированное согласие на проведение курса ГКС при рецидиве. Несмотря на свои долгосрочные риски, краткосрочные курсы терапии ГКС являются достаточно безопасными и хорошо переносятся большинством детей.

Диетический режим при терапии глюкокортикоستيоидами:

- повышенное количество продуктов, содержащих клетчатку (фрукты, овощи, отруби, хлеб грубого помола), у больных со склонностью к запорам;
- больным с колебаниями неврологических симптомов при тепловых нагрузках рекомендуется прием охлажденных блюд и напитков;
- повышенное количество солей магния (до 0,5 г/сут) — орехи, курага, отруби;
- повышенное количество солей калия (до 3 г/сут) — курага, чернослив, изюм, бананы, картофель в мундире;
- повышенное количество кальция (до 1,5 г/сут) — сыр, творог, молоко и т.д. — для предотвращения развития остеопороза;
- обогащение рациона витамином С и витаминами группы В за счет повышенного потребления фруктов (шиповник, черная смородина, цитрусовые) и овощей (салаты из моркови, свеклы, гарниры из кабачков, цветной капусты и др.);
- исключение экстрактивных возбуждающих веществ (копчености, консервы, соусы, приправы), тугоплавких жиров (гуси, утки, осетрина);
- исключение тонизирующих напитков;
- ограничение жидкости для снижения опасности водной интоксикации и гипонатриемии.

Внутривенный иммуноглобулин (IVIg) (международное непатентованное название — иммуноглобулин человека нормальный).

Человеческий иммуноглобулин содержит широкий спектр опсонизирующих и нейтрализующих антител против бактерий, вирусов и других возбудителей. Является одним из вариантов лечения острых демиелинизирующих атак при пРС (табл. 2). У детей с пРС IVIg используется в следующих случаях:

- если нет ответа на пульс-терапию ГКС;
- при непереносимости ГКС;
- если имеются противопоказания к применению ГКС;

— при наличии обширных супратенториальных очагов ствола мозга, спинного мозга, устойчивых к высоким дозам ГКС;

— при частых рецидивах, требующих высокого кумулятивного воздействия ГКС;

— при стероидной зависимости.

Терапия IVIg применяется в дозировке 0,4 г/кг/день в течение 5 дней (табл. 2, рис. 3). По окончании пульс-терапии и выходе из рецидива для стабилизации состояния препарат вводят один раз в месяц на протяжении длительного времени (до 2 лет).

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.

Плазмаферез спорадически используется при РС (табл. 2, рис. 3). Применяется для снижения уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые считаются патогенными и откликаются на такую терапию.

Плазмаферез является терапевтическим вариантом терапии тяжелых рецидивов. Он был предложен в качестве альтернативного лечения у детей:

— при повторяющихся в течение короткого периода времени рецидивах, чтобы избежать побочных эффектов частой пульс-терапии ГКС;

— с обширными супратенториальными очагами ствола мозга или спинного мозга, не реагирующими на терапию высокими дозами ГКС.

Плазмаферез выполняется через день, до 5 процедур, под контролем факторов свертывания крови.

Побочные эффекты: нарушение свертываемости крови, нарушение печеночных фракций, гипокалиемия, гипонатриемия, снижение уровня белка в крови и др.

Дети и подростки с РС оказываются перед пожизненным аутоиммунным воспалительным заболеванием, которое характеризуется незначительной вариабельностью серьезности между пациентами и значительным риском физической и умственной инвалидности к началу взрослой жизни. Какую интенсивность должна иметь начальная терапия? Есть два возможных подхода к ведению пациентов с РС: «начать с малого и наращивать» — модель, основанная на активности заболевания, в настоящее время являющаяся стандартной практикой для большинства педиатрических пациентов [16, 17], и «сильное начало и поддержание» — модель, вовлекающая мощную иммуносупрессию, сопровождаемую поддержанием ремиссии с помощью менее сильнодействующих препаратов, похожая на ведение педиатрических пациентов с тяжелыми формами ревматологических заболеваний [18–20].

Таблица 3. Болезнь-изменяющая терапия при педиатрическом РС

Лечение	Педиатрическая доза	Периодичность	Способ применения
Интерферон β-1b	250 мг*	Через день	Подкожно
Интерферон β-1a	30 мг*	1 раз в неделю	Внутримышечно
Интерферон β-1a	22 или 44 мг*	3 раза в неделю	Подкожно
Глатирамера ацетат	20 мг*	Ежедневно	Подкожно

Примечание: * — см. далее в тексте о титровании дозы при инициации терапии и полной дозе в зависимости от возраста.

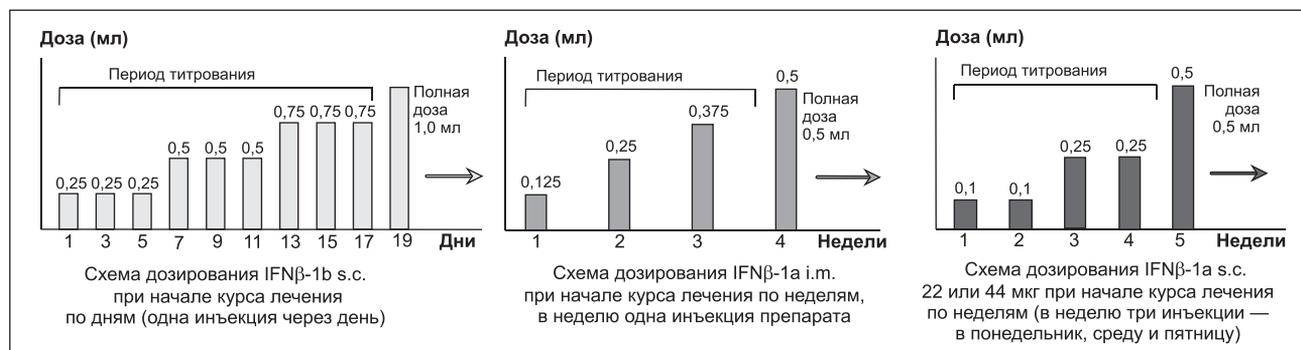


Рисунок 4. Схема титрования IFNβ

Примечания: врач вместе с пациентом и его родными может принять решение об изменении (увеличении) интервала времени (без изменения графика проведения инъекций) перед следующим увеличением дозы в зависимости от побочных эффектов, которые могут возникнуть в начале лечения; при явно выраженных побочных эффектах срок титрования с постепенным равномерным увеличением дозы можно увеличить до 3 месяцев; IFNβ-1a — интерферон β-1a; IFNβ-1b — интерферон β-1b; i.m. — внутримышечно; s.c. — подкожно.

Терапия первой линии

IPMSSG (2012 г.) [15] рекомендует начинать терапию первого ряда детям и подросткам, не лечившимся ранее и с подтвержденным диагнозом рецидивирующе-ремиттирующего РС, одной из трех форм интерферона- β (IFN β) или глатирамера ацетата (GA) (табл. 3).

Детям предпочтителен прием оригинальных препаратов, используемых у детей и подростков с пРС на основе класса I доказательств у взрослых с РС. Существует целый ряд опубликованных исследований класса IV, описывающих краткосрочные профили безопасности, а также результаты эффективности у пациентов с пРС [21–29].

IFN β -1b был использован нами в качестве первой линии терапии с 2007 года. С 2011 года используется IFN β -1a (i.m.).

Опыт применения препаратов первой линии терапии показал, что эти препараты безопасны и хорошо переносятся детьми и подростками. Но долгосрочный профиль безопасности, включая воздействие на рост и половое созревание, у детей неизвестен.

Особое внимание необходимо уделять детям до 12 лет, для которых назначение этих препаратов off-label. При назначении детям и подросткам одной из трех форм препарата IFN β право выбора остается за пациентом и его родственниками и обязательно подписывается информированное рекомендательно-согласительное согласие.

Мы не рекомендуем начинать лечение препаратами первой линии пациентам, диагноз которых основывается только на данных МРТ при отсутствии клинических симптомов (радиологический изолированный синдром). Результаты наблюдения за пациентом после первого демиелинизирующего эпизода показаны на рис. 2.

Терапия проводится при контроле клинического наблюдения, данных МРТ, ЗВП, ОКТ, клинических и биохимических анализов крови.

Никаких исследований графиков титрования IFN β при пРС не проводилось. Тем не менее исследования у взрослых не продемонстрировали четкой взаимосвязи веса или индекса массы тела с дозой IFN β . Мы рекомендуем, чтобы дети были титрованы к полной переносимой дозе, используя для руководства график титрования взрослых (рис. 4). Для детей старше 10 лет предлагаем инициирование IFN β с 25–50 % от рекомендуемой взрослой дозы, пошагово увеличивая до достижения полной или максимальной переносимой дозы в течение 1–3 месяцев при хорошей переносимости. У детей младше 10 лет лечение IFN β начинают с 10 % от взрослой дозы и медленно увеличивают до максимальной переносимой дозы. При отсутствии исследований определения дозы и титрования GA у детей с пРС клиническая практика — начинать с полной дозы, как и у взрослых пациентов с РС.

Общие концепции и стратегии по использованию существующих видов терапии первой линии при пРС представлены на рис. 5.

IPMSSG предложено рабочее определение для неадекватного ответа на лечение при пРС:

— прием препарата (в полной дозировке) минимум 6 месяцев (должны приниматься во внимание механизм действия, фармакокинетика, фармакодинамика конкретных препаратов);

— полное соблюдение требований терапии;

— и по крайней мере одно из следующих:

а) по сравнению с периодом до терапии: частота рецидивов — увеличившаяся или не снизившаяся или на МРТ — новые T2- или Gd⁺-очаги;

б) ≥ 2 подтвержденных рецидивов (клинические или МРТ-рецидивы) в течение 12-месячного или более короткого периода.

Определение неадекватной реакции на лечение должно быть индивидуальным для конкретного пациента и может предполагать дополнительные функции, такие как симптомы рецидива, местоположение и степень тяжести. Плохое восстановление после рецидива и прогрессирование болезни также могут быть рассмотрены при определении недостаточного ответа на лечение. Быстрое когнитивное снижение также должно быть принято во внимание [15].

Лечение детей с неадекватным ответом на лечение IFN β или GA может включать в себя переход от IFN β к GA или наоборот, переход от одного IFN β к другому, ранее не применявшемуся IFN β или может быть связано с эскалацией к терапии второй линии. МРТ-исследования должны выполняться с использованием стандартизированных протоколов МРТ с гадолинием. При рецидивах проводится терапия острого демиелинизирующего события (рис. 3) без прерывания проводимой терапии.

У детей, принимающих IFN β , наблюдаются 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, некроз места инъекции. При приеме GA возможны аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.

При развитии гриппоподобных реакций в первые 1–3 мес. терапии IFN β применяют ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства: парацетамол в дозе 10–15 мг/кг, ибупрофен в дозе 10 мг/кг. Нимесил детям до 12 лет противопоказан.

Расстройства в анализах функции печени могут быть более явными у младших детей, получающих IFN β . Большинство повышений встречается в первые 6 месяцев терапии. Временное прерывание или сокращение терапии IFN β приводят к нормализации АСТ и АЛТ с безопасным повторным включением терапии IFN β .

Положительными эффектами препаратов первой линии терапии являются снижение частоты рецидивов,

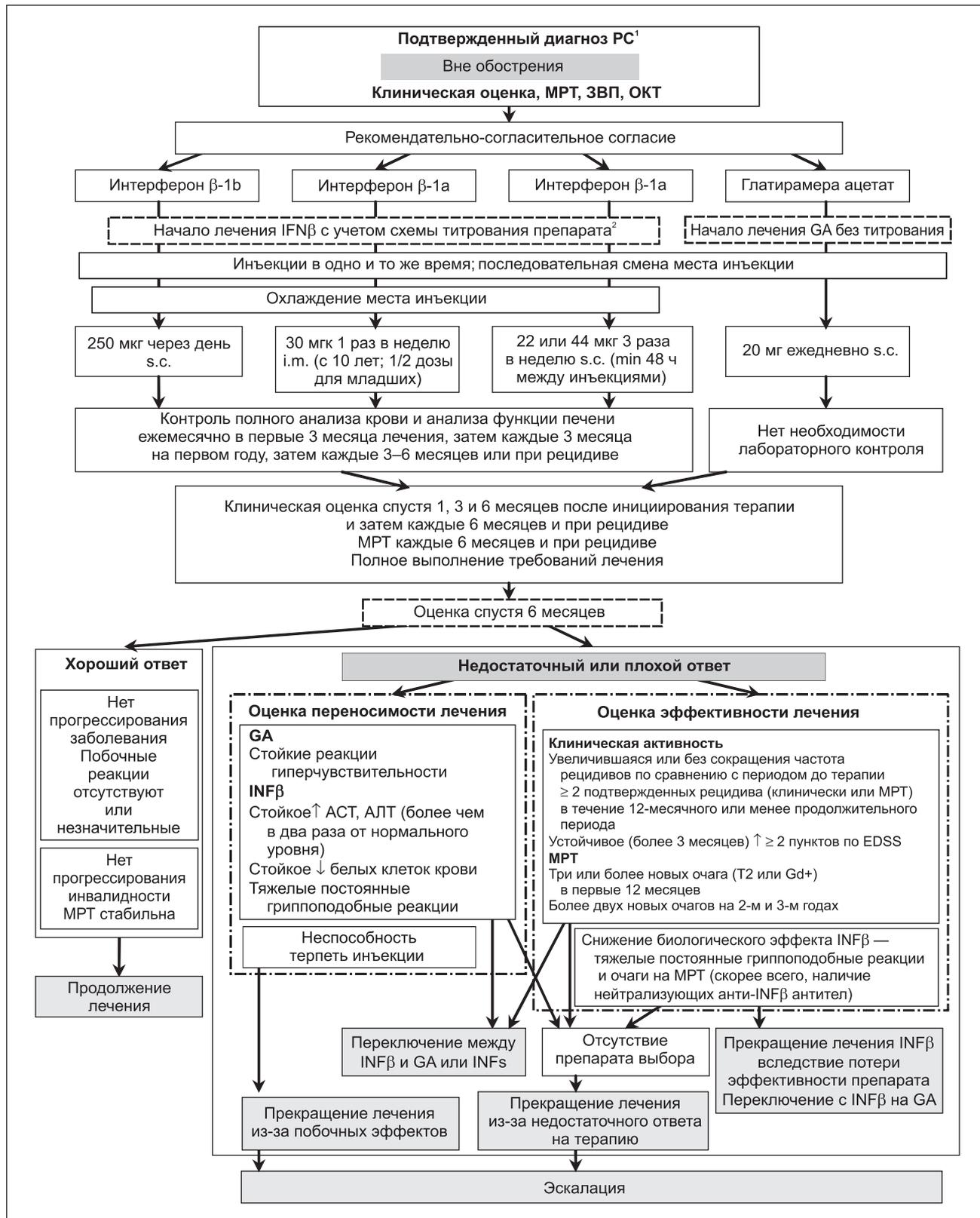


Рисунок 5. Общие концепции и стратегии по использованию существующих видов терапии первой линии при РС

Примечания: ¹ — см. рис. 2; ² — см. график титрования на рис. 4; РС — рассеянный склероз; МРТ — магнитно-резонансная томография; ЗВП — зрительные вызванные потенциалы; ОКТ — оптическая когерентная томография; INFβ — интерферон β; INFs — интерфероны β; GA — глатирамера ацетат; i.m. — внутримышечно; s.c. — подкожно; Gd+ — накапливающие гадолиний; АЛТ — аланинтрансаминаза; АСТ — аспартаттрансаминаза; EDSS — расширенная шкала инвалидизации; ГКС — глюкокортикостероиды.

долгосрочная стабильность заболевания, уменьшение потребности в госпитализации и улучшение качества жизни. Однако общепризнано, что в совокупности 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.

Терапия второй линии

Терапия препаратами второй линии в случае неадекватного ответа на лечение препаратами первой линии (IFN β и GA) может играть важную роль в лечении пРС. Но в настоящее время нет однозначного решения в отношении того, какие препараты второй линии терапии могут использоваться при пРС.

Натализумаб одобрен для лечения рецидивирующих форм «взрослого» РС на основании исследований класса I в США для РППС и в Европе для пациентов с неадекватным ответом на иммунотерапию первой линии или с тяжелым, быстро развивающимся РППС. Натализумаб лицензирован для применения с 18 лет. Препарат хорошо переносится, но существует риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), вызываемой полиомавирусом JC (JCV), потенциальная гепатотоксичность. Данные о риске ПМЛ у детей отсутствуют, но достоверно известно, что он зависит от длительности терапии натализумабом. В опубликованных работах, описывающих использование натализумаба у детей и подростков с пРС, отмечены уменьшение клини-

ческих и МРТ-рецидивов и благоприятный профиль переносимости и безопасности.

Пациентам, относящимся к группе иммунодефицита (ВИЧ, туберкулез, онкозаболевания, после прохождения курса химиотерапии), лечение натализумабом не назначается.

В литературе имеется несколько сообщений о случаях применения натализумаба при пРС [30, 31]. Из 269 пациентов с пРС, наблюдаемых в американских центрах передового опыта педиатрического РС, 15 (5,5 %) применяли натализумаб в качестве второй или третьей линии терапии. Этот препарат хорошо переносится и приводит к улучшению контроля за болезнью [32]. Только двое из детей, получавших натализумаб, впоследствии изменили терапию: у одного возникла реакция гиперчувствительности и еще один прекратил терапию вследствие побочных эффектов (желудочно-кишечные расстройства). До сих пор не было никаких сообщений о ПМЛ, связанной с этой возрастной категорией [33].

Biogen Idec и Elan сообщили о том, что американское Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) одобрили внесение изменений в инструкцию по применению натализумаба, что поможет проводить в индивидуальном порядке оценку соотношения риска и пользы для больных РС. Согласно новой инструкции, положительный статус по антителам к вирусу JC является фактором риска для развития ПМЛ. Наибольшему риску развития ПМЛ подвергаются пациенты с положительным статусом по антителам к вирусу JC, получавшие ранее иммунодепрессанты и проходившие лечение натализумабом на протяжении более двух лет [34, 35].

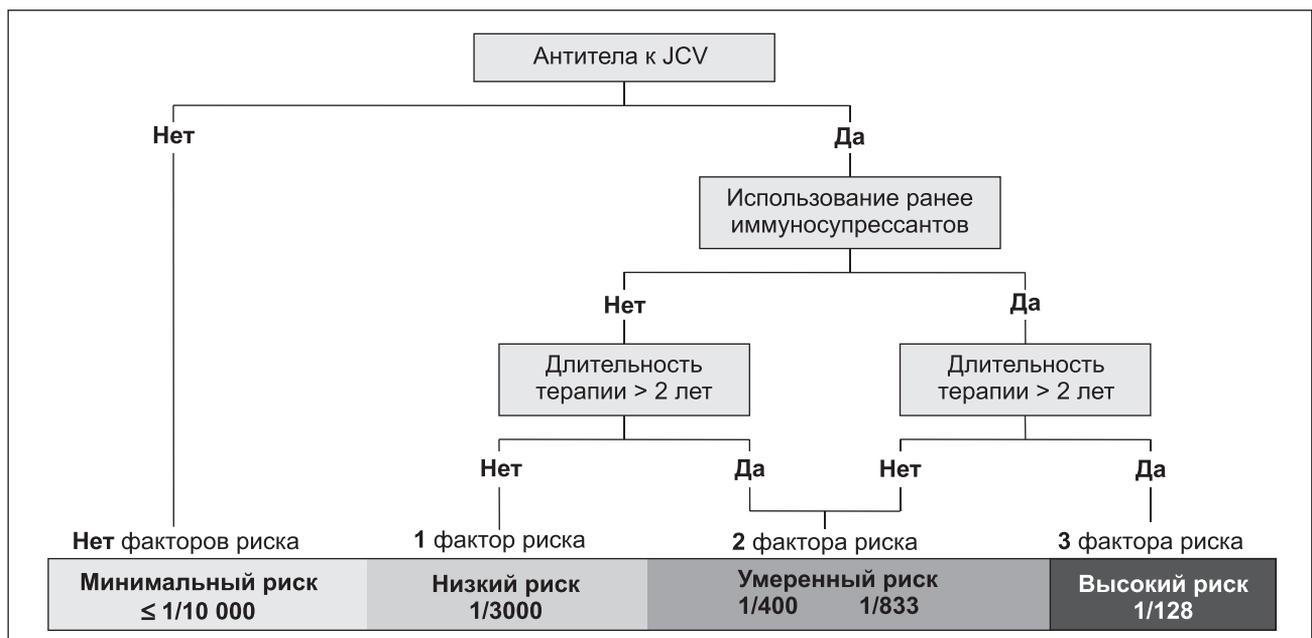


Рисунок 6. Стратификация риска ПМЛ в соответствии с количеством факторов риска, определенных в настоящее время

Примечание: JCV — вирус JC.

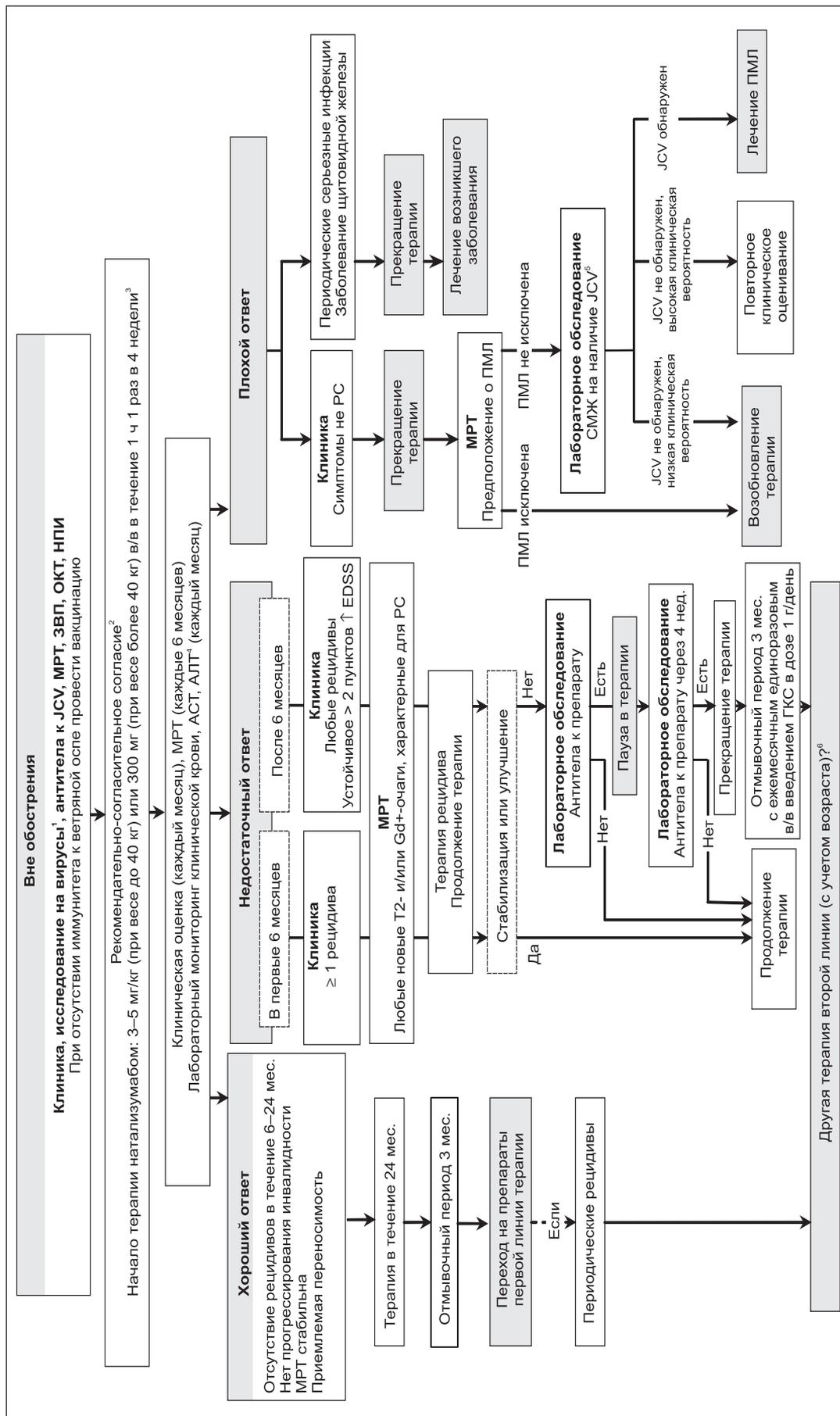


Рисунок 7. Схема лечения педиатрической РС препаратом второй линии натализумаб

Примечания: ¹ — исследование на вирусы герпетической группы необходимо для исключения пациентов с активными антителами IgM; ² — рекомендовательно-согласительное согласие желательное подписывать также в случае возобновления терапии после перерыва, в 24 месяца (при продолжении терапии) и ежегодно после 24 месяцев; ³ — вопрос об оптимальных режимах дозирования натализумаба при ПРС окончательно не решен; ⁴ — при увеличении АСТ, АЛТ более чем в 2 раза от нормального уровня — приостановить терапию до нормализации показателей; ⁵ — неэффективно на ранних стадиях; ⁶ — новые лекарственные средства, предпочтительно с другим механизмом действия, надеются, появятся в ближайшем будущем; EDSS — расширенная шкала статуса инвалидности; Gd+ — контраст-накапливающие очаги; JCV — полиомавирус JC; АЛТ — аланинтрансаминаза; АСТ — аспартаттрансаминаза; ГКС — глюкокортикостероиды; ЗВП — зрительная когерентная томография; ОКТ — оптическая когерентная томография; НПИ — нейрпсихологическое исследование; ОКТ — оптическая когерентная томография; ПМЛ — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Реализация 2-ступенчатой процедуры ELISA с высокой чувствительностью и специфичностью для выявления антител к вирусу JC дает возможность стратифицировать риск развития ПМЛ. Существует общеввропейская программа, которая анализирует образцы, взятые у больных с РС, в центральной лаборатории (Unilabs, Дания). Для участия в этой программе медицинского центра необходимо в ней зарегистрироваться.

На практическом уровне в настоящее время предприняты попытки стратифицировать риск ПМЛ на основе 3 переменных: наличие/отсутствие антител к вирусу JC, наличие/отсутствие предыдущих иммуносупрессивных видов лечения и продолжительность лечения в месяцах (более или менее 24 месяцев). С их помощью создан алгоритм «риск/польза», который дает возможность стратифицировать риск на 3 группы: минимальный и низкий риск ($\leq 1/10\ 000$ – $1/3000$), умеренный риск ($1/833$ – $1/400$) и высокий риск ($1/128$), что позволяет предоставлять пациентам более точную информацию о балансе пользы и риска. Эти данные требуют уточнений, но являются лучшим численным приближением среди доступных в настоящее время данных (рис. 6) [36].

Хотя анализ СМЖ (ликвора) для проверки на ДНК вируса JC является очень специфичным для диагностики ПМЛ, на ранних стадиях заболевания он часто дает отрицательные результаты [37, 38]. Поэтому он не является хорошим инструментом для скрининга пациентов и используется только у больных с подозрительными клиническими или МРТ-результатами.

Ввиду потенциального риска ПМЛ натализумаб должен использоваться только в случаях с неадекватным ответом на препараты первой линии терапии или с тяжелым, агрессивным РС. ПМЛ является основным сдерживающим фактором для широкого использования натализумаба. Также не решены вопросы в отношении оптимальных режимов дозирования при РС.

Профиль риска должен быть сбалансирован с потенциальной пользой в каждом конкретном случае, и эти факторы должны быть всесторонне обсуждены с пациентом и его семьей. После оценки риска и пользы назначения препарата детям и подросткам право выбора остается за пациентом и его родственниками, и в случае принятия решения о применении препарата обязательно подписывается информированное рекомендательно-согласительное согласие.

Рекомендательно-согласительное согласие желательно подписывать также в случае возобновления терапии после перерыва, в 24 месяца (при продолжении терапии) и ежегодно после 24 месяцев.

Оптимальная продолжительность терапии — 24 месяца. Поскольку риск ПМЛ возрастает с продолжительностью применения натализумаба, это послужило поводом для ограничения у детей общей продолжительности непрерывного лечения до 2 лет.

При весе более 40 кг возможно увеличение дозы до 300 мг внутривенно в течение 1 ч 1 раз в 4 недели.

Для пациентов с хорошим ответом на лечение в течение 24-месячного периода проводится деэскалация к препаратам первой линии терапии, как это предложено для взрослых, с предварительным отмывочным периодом в течение 3 месяцев (в индивидуальном порядке может быть принято решение об уменьшении этого срока).

Если на препаратах первой линии терапии рецидивы возобновятся, необходимо рассмотреть применение нового лекарственного препарата.

Пациенты, которые не достигают приемлемого ответа на лечение, должны переключаться на другой препарат второй линии терапии. Необходим 3-месячный отмывочный период для уменьшения риска кумулятивной токсичности, хотя при агрессивном течении болезни отмывочный период может сокращаться, но это решается индивидуально в каждом конкретном случае.

Схема применения натализумаба приведена на рис. 7.

Еще один препарат второй линии терапии, зарегистрированный в Украине, — финголимод.

При приеме финголимоды необходимо с остороженностью относиться к возможным оппортунистическим инфекциям, макулярному отеку [39], реальный риск которых (или каких-либо других побочных действий) будет известен после многолетнего использования финголимоды в клинической практике. FDA рекомендует проводить кардиоваскулярный мониторинг пациентов, что связано с повышенным риском возникновения брадиаритмии [40]. Некоторая информация получена в небольших когортах взрослых пациентов с РС, включенных в клиническое исследование финголимоды II фазы: многие из них продолжают лечение препаратом уже на протяжении 7 лет от момента включения в исследование. Сообщается также, что у пациентов, которые прекращают по каким-либо причинам принимать финголимод, ожидаемая нормализация количества лимфоцитов в последующие несколько недель наступает не всегда, у некоторых тяжелая лимфопения может сохраняться месяцы и годы после прекращения лечения [41]. Причины этого явления неизвестны, их предстоит детально изучить.

План исследования финголимоды при РС был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) 21 ноября 2012 года [42]. Конкретные проблемы в отношении использования финголимоды при РС — это его воздействие на тимусное Т-лимфоцитарное созревание и выход, а также риск оппортунистических инфекций.

Митоксантрон показывает эффективность в снижении рецидивов и инвалидности при рецидивирующе-ремиттирующем и вторично-прогрессирующем РС у взрослых и одобрен FDA для лечения активного РС у взрослых в 2000 году.

У нас имеется опыт применения митоксантрона при агрессивном течении рецидивирующе-ремиттирующего РС. У троих пациентов в возрасте 14, 17 и 17 лет с кумулятивной дозой 64, 80 и 80 мг/м² соответственно

митоксантрон показал кратковременное снижение активности заболевания и не проявил никаких долгосрочных побочных эффектов за время наблюдения (9, 3 и 5 лет). Кумулятивная доза митоксантрона не должна превышать 80–120 мг/м². Используемая схема: митоксантрон 8–12 мг/м² внутривенно + метилпреднизолон с пересчетом на килограммы (не более 1 г при весе более 55 кг) каждые три месяца в течение двух лет.

Однако с приемом митоксантрона связан повышенный риск тяжелых осложнений, таких как лейкемия, кардиомиопатия, инфекции и бесплодие, в дополнение к таким побочным эффектам, как тошнота, рвота и потеря волос, сильно ограничивающим использование этого препарата. Профиль риска митоксантрона привел к сокращению его использования у взрослых с РС, и IPMSSG не рекомендует его применение у детей.

В реальных условиях Украины митоксантрон является одним из наиболее оптимальных препаратов по соотношению «цена/эффективность/доступность» в сравнении с интерферонами, глатирамера ацетатом, внутривенными иммуноглобулинами и препаратами второй линии терапии.

При отсутствии эффекта от иммуномодулирующих препаратов первой и второй линии терапии следует учитывать обусловленное критической величиной показателя шкалы инвалидизации EDSS в 6,5 балла ограничение выбора препаратов, и использование возможностей иммуносупрессивной и комбинированной терапии остается индивидуальным выбором врача и пациента в каждом конкретном случае.

Комбинированная терапия как препаратами первой линии (IFNβ и GA), так и препаратами первой линии с препаратами второй линии не рекомендуется.

Эскалация к комбинированной терапии с использованием комбинации препаратов первой линии терапии с ежемесячными высокими дозами ГКС (метилпреднизолон) продолжительностью более 6 месяцев может привести к осложнениям длительного использования ГКС, включая остеопороз, гипертонию, гипергликемию, катаракту и повышенный риск инфекций. Поэтому мы не рекомендуем назначение такой комбинации препаратов при пРС.

В рамках бюджетной программы КПКВ 2301400 «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру» ежегодно за деньги Государственного бюджета Украины производится централизованная закупка лекарственных средств для лечения больных рассеянным склерозом и их распределение. В протокол № 6 совещания Департамента лечебно-профилактической помощи МЗ Украины об определении перечня лекарственных средств по «Заходах щодо медикаментозного забезпечення хворих на розсіяний склероз» от 27.07.2011 г. внесен пункт: «Во время распределения лекарственных препаратов, закупленных за государственные деньги, предпочтение отдавать детям и подросткам».

Согласно приказам МЗ Украины № 542 от 18.07.2012 г. «Про розподіл лікарських засобів для лікування хворих на розсіяний склероз, закуплених за кошти Державного бюджету України на 2012 рік» и № 729 от 21.09.2012 г. «Про розподіл лікарського засобу «Бетфер®-1b» для лікування хворих на розсіяний склероз, закупленого за кошти Державного бюджету України на 2012 рік», больные рассеянным склерозом частично обеспечиваются препаратами первой линии терапии, но вообще отсутствует обеспечение препаратами второй линии терапии. Причем для детей предпочтителен прием оригинальных препаратов.

На данный момент существующий протокол ведения взрослых больных с РС устарел, так как в нем не предусмотрено использование применяемых во всем мире и зарегистрированных в Украине препаратов второй линии терапии РС.

Лечение РС является сложным процессом, что обусловлено гетерогенностью течения и активности заболевания. Единого метода лечения, который бы останавливал активность РС у всех пациентов, в том числе у детей, нет. Нами предложен проект протокола лечения, который поможет врачу выбрать терапию, наиболее подходящую конкретному пациенту с пРС на каждой стадии заболевания. Считаем, что он ляжет в основу протокола лечения больных с педиатрическим РС, необходимость в котором остро назрела.

Список литературы

1. 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.
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. Alotaibi S., Kennedy J., Tellier R., Stephens D., Banwell B. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis // *JAMA.* — 2004. — 291. — P. 1875-1879.
4. 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.
5. 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.
6. Быкова О.В., Студеникин В.М., Кузенкова Л.М. и др. Опыт длительного эффективного лечения препаратом ребиф 22 рассеянного склероза у детей и подростков // *Журн. невропат. и психиатр. Рассеянный склероз.* — 2006. — С. 116-121.
7. Евтушенко С.К., Москаленко М.А. Рассеянный склероз у детей (клиника, диагностика, лечение). — К., 2009. — 250 с.
8. Евтушенко С.К., Морозова Т.М. и др. Нейрофизиологическая диагностика и лечение когнитивных расстройств при заболевании головного мозга у детей: Методические рекомендации, утвержденные МЗ Украины. — Донецк, 2010. — 45 с.
9. McDonald W.I., Compston A., Edan G., Goodkin D., Hartung H.P., Lublin F.D. et al. Recommended diagnostic criteria for

multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis // *Ann. Neurol.* — 2001. — 50. — P. 121-127.

10. Mikaeloff Y., Adamsbaum C., Husson B., Vallee L., Ponsot G., Confavreux C. et al. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood // *Brain.* — 2004. — 127. — P. 1942-1947.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. Duzova A., Bakkaloglu A. Central nervous system involvement in pediatric rheumatic diseases: current concepts in treatment // *Curr. Pharm. Des.* — 2008. — 14. — P. 1295-1301.

19. 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.

20. Ranchin B., Fargue S. New treatment strategies for proliferative lupus nephritis: keep children in mind! // *Lupus.* — 2007. — 16. — P. 684-691.

21. 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.

22. 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.

23. Ghezzi A., Amato M.P., Capobianco M., Gallo P., Marrosu G., Martinelli V. et al. Disease-modifying drugs in childhood-onset multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study // *Mult Scler (Houndmills).* — 2005. — 11. — P. 420-424.

24. Ghezzi A., Amato M.P., Capobianco M. et al. Treatment of early-onset multiple sclerosis with intramuscular interferon-beta-1a: long-term results // *Neurol. Sci.* — 2007 Jun. — 28(3). — C. 127-132.

25. 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.

26. 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.

27. Tenenbaum S.N., Segura M.J. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis // *Neurology.* — 2006. — 67. — P. 511-513.

28. 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.

29. 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.

30. Huppke P., Stark W., Zurcher C. et al. Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis // *Arch. Neurol.* — 2008. — 65. — P. 1655-1658.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. Biogen Idec. Tysabri (natalizumab) injection: full prescribing information. Revised: 08/2012 // http://www.tysabri.com/en_US/tysb/site/pdfs/TYSABRI-pi.pdf

35. 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

36. Sandrock A., Hotermans C., Richman S., Natarajan A., Lee S., Plavina T. et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy // 25th annual meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers. — 2011. — P. 92.

37. 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.

38. Chen Y., Bord E., Tompkins T., Miller J., Tan C.S., Kinzel R.P. et al. Asymptomatic reactivation of JC virus in patients treated with natalizumab // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — 361. — P. 1067-1074.

39. Gilenya (Fingolimod) Prescribing Information, May 2012. Highlights of prescribing information // http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022527s008lbl.pdf

40. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: Recomendaciones modificadas para observación cardiovascular y uso del medicamento Gilenya (fingolimod) para la esclerosis múltiple // <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm304654.htm>

41. 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.

42. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products // http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500136986.pdf

Получено 10.11.12 □

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины»

РЕКОМЕНДАТЕЛЬНО-СОГЛАСИТЕЛЬНОЕ СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА НА ПРОВЕДЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ

« ____ » _____ 20__ г.

Я, _____

(ФИО пациента (ребенка))

и

_____ (ФИО родителя или лица, его заменяющего)

при активном согласии подписываем данное «Рекомендательно-согласительное согласие» о том, что

_____ (ФИО пациента)

предложено пройти лечение препаратом второй линии терапии при рассеянном склерозе (РС) натализумаб (Tysabri®), используемом для снижения частоты рецидивов и уменьшения прогрессирования инвалидности при:

— быстро прогрессирующей тяжелой форме РС с рецидивирующе-ремиттирующим течением;

— РС с рецидивирующе-ремиттирующим течением с неадекватным ответом на полный курс лечения препаратами первой линии терапии IFNβ (интерферонами бета) или GA (глатирамера ацетатом):

препарат _____, длительность приема _____, частота рецидивов _____;

препарат _____, длительность приема _____, частота рецидивов _____.

Мы проинформированы о возможных побочных эффектах при лечении препаратом Tysabri®, включая: риск развития тяжелых оппортунистических инфекций (прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии), аллергических реакций с анафилаксией; возможную гепатотоксичность препарата.

Мы проинформированы об отсутствии фармакокинетических исследований Tysabri® при педиатрическом РС, о том, что препарат лицензирован для применения с 18 лет, и об отдельных данных успешного применения препарата у детей и подростков в дозе 300 мг в виде в/в инфузии с интервалом в 4 недели на основании данных исследований у взрослых с РС.

Мы имели возможность задать любые вопросы относительно данного лечения и получили на них ответы.

После тщательной оценки польза/риск мы отдаем предпочтение терапии препаратом Tysabri® при соблюдении всех рекомендаций лечащего врача.

Наши обязательства:

1. Посещать в плановом порядке своего лечащего невролога 1 раз в 3 месяца или чаще (по требованию невролога).

2. Проводить по требованию лечащего невролога все необходимые нейровизуализационные и лабораторные обследования.

3. В случае возникновения любых необычных или нежелательных эффектов, связанных с лечением препаратом Tysabri®, сообщить об этом своему лечащему невропатологу

_____ (ФИО лечащего невропатолога, контактный телефон)

и явиться на внеплановый осмотр.

Информацию предоставил врач _____

Подпись пациента _____

Подпись родителя пациента _____

Подпись лечащего невропатолога _____

Подпись руководителя отделения _____