

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

“Согласовано”

*Председатель УМС
Департамента здравоохранения*

Л.Г.Костомарова

“Утверждаю”

*Руководитель Департамента
здравоохранения*

А.П.Сельцовский

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

***Методические рекомендации
(№40)***

*Главный детский невропатолог
Департамента здравоохранения*

Л.В.Калинина

Москва 2003

Учреждение-разработчик: Научно-исследовательский институт педиатрии ГУ НЦЗД РАМН

Составители: О.В.Быкова, Н.В.Андрееенко, Л.М.Кузенкова,
О.И.Маслова, В.М.Студеникин, С.Н.Федорова

Рецензент: Главный детский невролог МЗ Московской области,
д.м.н. профессор М.А.Лобов

Предназначение: для детских неврологов, психоневрологов, педиатров, научных сотрудников и практических специалистов неврологических и психоневрологических больниц и отделений, поликлиник, консультативно-диагностических центров

Данный документ является собственностью
Департамента здравоохранения Правительства Москвы
и не подлежит тиражированию и распространению
без соответствующего разрешения

Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС). РС, как правило, поражает людей молодого и среднего возраста, которые утрачивают работоспособность, а на поздних стадиях, иногда, способность к передвижению и самообслуживанию, что обуславливает большую социальную значимость этого заболевания. По данным Всемирной Организации Здравоохранения среди неврологических заболеваний РС является наиболее распространенной неврологической причиной стойкой нетрудоспособности у молодых людей.

В последние годы отмечается отчетливое увеличение количества больных рассеянным склерозом во всем мире. Распространенность РС растет во многих странах, что связано не только с удлинением жизни больных, но и с истинным увеличением заболеваемости. Наиболее часто рассеянный склероз встречается в странах Северной и Центральной Европы, Канаде — более 100 больных на 100000 населения [Granieri E. et al, 1993]. В России, странах Южной Европы, Австралии и США рассеянный склероз встречается с частотой от 30 до 100 случаев на 100000 населения.

Эпидемиологические данные о РС у детей крайне скудны и неоднородны, однако по результатам различных исследований у 0,3—7% больных РС, первые симптомы заболевания появляются до 16 летнего возраста. Анализ частоты РС с началом в детском возрасте в различных регионах России, проведенный М.Е. Гусевой в 1994 году, показал, что частота РС у детей в России колеблется от 2 до 10% [Guseva M.E., 1994]. Случаи детского РС были выявлены в Башкирии [Агапова Л.А., 1980], Западной Сибири [Малкова Н.А., 1988], Амурском [Ушакова З.А., 1980] и Приморском краях [Гуляева С.Е. и соавт., 1992]. Большая группа детей с РС наблюдается Евтушенко С.К. и Ефименко В.Н. на Украине [Евтушенко С.К., 1997] и Лачкапиани А.Н. в Грузии [Лачкапиани А.Н., 1986].

История изучения проблемы рассеянного склероза у детей и подростков

Исторически РС рассматривался как заболевание с дебютом во взрослом возрасте. Однако, первые описания клинических случаев рассеянного склероза у детей появились в начале XX века, еще раньше — результаты первых аутопсий в медицинской литературе.

В 1980-х годах были сделаны первые попытки систематизировать накопленные данные о РС у детей и особенностям его течения. Тем не менее, несмотря на более чем столетнюю историю изучения

этой проблемы, до сих пор знания педиатров и детских неврологов об этом заболевании, особенно с дебютом в раннем детском возрасте, далеко не являются исчерпывающими.

Самым ранним возрастом дебюта достоверного, патоморфологически подтвержденного РС, принято считать 10 месяцев — клинический случай, описанный С.Shaw и E.Alvord в 1987 году. Опубликованы описания и ряда других случаев с дебютом заболевания в раннем детском возрасте, однако до сих пор каждая подобная последующая публикация встречает много критических замечаний и является темой особой дискуссии.

Анализу особенностей клинического течения РС у детей в возрасте до 6 лет посвящено исследование, проведенное в Италии и Великобритании [Ruggieri M. et al, 1999]. Авторы описали 6 собственных наблюдений и проанализировали 49 случаев из литературы, когда РС начинался в возрасте до 6 лет. При этом у 5 больных с дебютом РС на первом году жизни заболевание характеризовалось крайне неблагоприятным течением.

Анализ течения РС у детей и подростков до сих пор сводится к описанию отдельных клинических случаев или малочисленных групп пациентов, и только единичные публикации содержат информацию о более, чем 100 больных [Duquette P., Murray T.I., Pleines I. et al, 1987]. За редким исключением, опубликованные данные являются ретроспективными и основываются на информации, полученной из медицинской документации или анамнестически собранной у членов семей пациентов.

До 1980 года, по данным Н.Bauer и F.Hanefeld, в литературе всего было описано 129 случаев достоверного РС у детей. С 1981 по 1993 гг. эти же авторы зарегистрировали уже 176 случаев РС с ранним началом и привели собственные данные о 20 случаях РС с началом заболевания до 15 лет. В течение двадцати лет (с 1966 по 1986 гг.) во Франции были накоплены данные о 19 детях с РС, причем во всех случаях диагноз был достоверен. 125 случаев с началом заболевания в возрасте до 16 лет были описаны и ретроспективно проанализированы P.Duquette и соавт. в Канаде.

В 1997 году были опубликованы результаты ретроспективного исследования 149 клинических случаев РС с дебютом в детском и подростковом возрасте из четырех провинций Италии [Ghezzi A., Deplano V., Faroni J. et al, 1997]. В 2002 году итальянские исследователи опубликовали данные уже проспективного исследования 54 пациентов из пяти Медицинских Центров, с клинически достоверным рассеянным склерозом и дебютом заболевания до 15 лет [Ghezzi A., Pozzilli C., et al, 2002].

Международные стандарты диагностики и неврологического исследования пациентов с рассеянным склерозом

Большое значение имеет правильная диагностика заболевания. Диагноз РС остается основанным в первую очередь на клинических критериях. Основным критерием клинически «достоверного» РС является дессиминация «в месте и во времени», т.е. выявление признаков не менее двух отдельно расположенных очагов в ЦНС, возникновение которых разделено по времени периодом не менее чем в месяц (т.е. эти очаги должны возникнуть не одновременно) (табл. 1). Очень важно, что всегда диагноз РС должен ставиться в последнюю очередь, при исключении других причин подобного многоочагового поражения мозга. При наличии одного эпизода с многоочаговым поражением головного мозга и с последующей ремиссией, наиболее предпочтителен диагноз острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ), который во многих случаях клинически не отличим от первой атаки РС.

Табл. 1. Диагностические критерии РС (McDonald W.I. et al., 2001)

Клиническая картина	Необходимые дополнительные данные
Две и более атаки, объективные данные о наличии двух и более очагов	Не требуются
Две и более атаки, объективные данные о наличии одного очага	Доказанное с помощью МРТ распространение в пространстве и времени или Два и более очагов на МРТ и характерные изменения в ликворе или Ожидание следующей клинической атаки, указывающей на новое место поражения
Одна атака, объективные данные о наличии двух и более очагов	Распространение очагов во времени по данным МРТ или Вторая клиническая атака
Одна атака, клинические данные о наличии одного очага (моносимптомное начало; клинически изолированный синдром)	Распространение в пространстве по данным МРТ или Два и более очагов по данным МРТ и характерные изменения в ликворе и Распространение очагов во времени по данным МРТ или Вторая клиническая атака
Постепенное прогрессирование неврологической симптоматики, схожее с РС	Характерные изменения в ликворе и Распространение очагов в пространстве, доказанное наличием: 1) 9-ти и более T2 очагов в головном мозге, или 2) 2-х и более очагов в спинном мозге, или 3) 4-8-ми очагов в головном мозге и 1 очаг в спинном мозге по данным МРТ и Распространение очагов во времени по данным МРТ или Продолжающееся прогрессирование не менее 1 года

Исследование неврологического статуса у больных рассеянным склерозом проводят с использованием двух оценочных шкал Куртцке: шкалы неврологического дефицита (FS) и шкалы инвалидности (EDSS) [International Federation of MS Societies, 1985].

Шкала неврологического дефицита или Functional System Scales (FSS), используется для клинической оценки функционального состояния проводящих систем при РС и содержит семь разделов

(табл. 2), в каждом из которых отражена условная классификация нарушений функции каждой системы в баллах, от менее до более выраженных. Количество баллов оценивают по каждой шкале в отдельности (от FS1 до FS7), а также подсчитывают общую сумму баллов неврологического дефицита.

**Табл. 2. Шкалы неврологического дефицита (по J.F.Kurtzke [International Federation of MS Societies, 1985]).
По всем разделам 0 баллов — обозначает отсутствие изменений**

Группа	Классификация в зависимости от степени нарушения функций
Симптомы поражения пирамидного пути (FS1)	1 - патологические пирамидные рефлексы без снижения силы 2 - незначительное снижение мышечной силы 3 - незначительный или умеренный гемипарез или парапарез (слабость, но расцениваемая как повышенная утомляемость при сохранении основных функций после небольшого отдыха), тяжелый монопарез (значительная утрата функций) 4 - отчетливый гемипарез или парапарез (с нарушением функций), умеренный тетрапарез (функция значительно восстанавливается после короткого отдыха) 5 - паралич, гемиплегия, или отчетливый тетрапарез 6 - тетраплегия
Нарушение координации (FS2)	1 - неврологические симптомы без нарушения функции 2 - незначительная атаксия (функции практически не страдают, но интенционный тремор или мимоподание отчетливо выявляются в пробах) 3 - умеренная атаксия туловища или конечностей (тремор и дисметрия затрудняют движения) 4 - выраженная атаксия во всех конечностях (направленные движения сильно затруднены) 5 - невозможность выполнения направленных движений из-за атаксии.
Симптомы поражения черепных нервов, кроме II пары (FS3)	1 - симптомы без нарушений функций 2 - умеренно выраженный нистагм или другие незначительные нарушения 3 - выраженный нистагм, отчетливые симптомы вовлечения глазодвигательных или лицевого нервов, умеренные симптомы поражения других черепных нервов 4 - выраженная дизартрия или другие выраженные нарушения 5 - невозможность глотать или говорить
Нарушение чувствительности (FS4)	1 - снижение вибрационной и мышечно-суставной чувствительности на 1 или 2 конечностях 2 - некоторое снижение тактильной, болевой чувствительности или чувства давления, и/или умеренное снижение вибрационной чувствительности на 1 или 2 конечностях, или только снижение мышечно-суставного чувства на 3 или 4 конечностях 3 - отчетливое снижение тактильной, болевой чувствительности или чувства давления, и/или потеря вибрационной на 1 или 2 конечностях или незначительное снижение тактильной, болевой и/или умеренное снижение проприоцептивной чувствительности на 3 или 4 конечностях 4 - значительное снижение тактильной, болевой чувствительности или потеря проприоцепции (или в комбинации) на 1 или 2 конечностях, или умеренное снижение тактильной, болевой чувствительности и/или выраженные нарушения проприоцепции на более чем 2 конечностях 5 - потеря чувствительности на одной или двух конечностях, или умеренное снижение тактильной или болевой и/или потеря проприоцепции на всем теле ниже головы 6 - потеря всех видов чувствительности ниже головы.
Группа	Классификация в зависимости от степени нарушения функций
Нарушение функций тазовых органов (FS5)	1 - незначительные нарушения мочеиспускания (императивные позывы или задержки) 2 - умеренно выраженные задержки, императивные позывы или редкие эпизоды недержания 3 - частые эпизоды недержания мочи 4 - необходимость в постоянной катетеризации и постоянных дополнительных мероприятий для эвакуации кишечника 5 - полное недержание мочи 6 - полное недержание мочи и кала
Симптомы поражения зрительного нерва (FS6)*	1 - скотома, острота зрения лучше чем 0,6 2 - худший глаз со скотомой с максимальной остротой зрения от 0,6 до 0,4 3 - худший глаз с большой скотомой или умеренное сужение полей зрения, но при максимальной остроте зрения от 0,4 до 0,2 4 - худший глаз с сужением полей зрения и максимальной остротой зрения от 0,2 до 0,1 или симптомы из раздела 3 плюс максимальная острота зрения лучшего глаза 0,4 или меньше 5 - худший глаз с максимальной остротой зрения ниже 0,1, или симптомы из раздела 4 плюс острота зрения лучшего глаза 0,4 и меньше 6 - симптомы из раздела 5 плюс острота зрения лучшего глаза 0,4 и меньше
Изменение интеллекта (FS7)	1 - снижение памяти (не влияет на работоспособность) 2 - незначительное снижение интеллекта 3 - умеренное снижение интеллекта 4 - заметное снижение интеллекта 5 - деменция

* Изменения зрения в шкале FS6 с помощью неврологического осмотра оцениваются весьма приблизительно, поэтому для оценки выраженности зрительных нарушений мы ориентировались в первую очередь на данные офтальмологического осмотра

Шкала инвалидности или Expanded Disability Status Scale (EDSS) J.Kurtzke, включает десять рубрик от 0 баллов — нет симптомов, до 10 баллов — смерть от РС. Эта шкала позволяет оценить не только выраженность нарушений неврологических функций, но и степень адаптации больного к имеющимся нарушениям (табл. 3). Для динамической оценки течения и прогноза РС рассчитывают временной интервал до наступления стойкой инвалидности — (3 балла) по шкале EDSS.

Табл. 3. Шкала инвалидности больных РС по J.Kurtzke (Expanded Disability Status Scale — EDSS) и ее связь со шкалами неврологического дефицита (FS) [International Federation of MS Societies, 1985]. По всем FS 0 баллов — обозначает отсутствие изменений

EDSS	Связь со шкалами FS
1.0 — только микросимптомы (пирамидные знаки или снижение вибрационной чувствительности)	одна из шкал FS=1
1.5 - только микросимптомы	более чем одна шкала FS=1
2.0- небольшая слабость, слабо выраженные нарушения походки, сенсорные или глазодвигательные нарушения, амбулаторный больной	одна шкала FS=2, по другим 0 или 1
2.5 - небольшая слабость, слабо выраженные нарушения походки, сенсорные или глазодвигательные нарушения, амбулаторный больной	две шкалы FS=2, по другим 0 или 1
3.0 - умеренно выраженная слабость или монопарез, атаксия, либо их комбинация, больной амбулаторный	одна шкала FS=3 или по 3-4 шкалам FS=2
3.5 - умеренно выраженная слабость или монопарез, атаксия, либо их комбинация, остается амбулаторным	одна FS=3 и одна-две FS=2, или две шкалы FS=3, или пять FS=2
4.0 - относительно выраженная слабость, до 12 часов в день может находиться в вертикальном положении, остается амбулаторным, больной себя обслуживает, может пройти без помощи и отдыха 500м	одна FS=4 остальные 0 или 1, или менее тяжелые комбинации
4.5 - требуется минимальная помощь, может работать полный день, пройти без помощи и отдыха 300 м	
5.0 - может пройти без помощи и отдыха 200 м, работать полный день трудно	одна FS=5 остальные 0 или 1, или другие комбинации тяжелее, чем в графе 4
5.5 - может пройти без помощи и отдыха 100 м, не может работать полный день	
6.0 - непостоянная или односторонняя поддержка при ходьбе для ходьбы на расстояние 100 м	по нескольким шкалам FS=3
6.5 - постоянная поддержка с 2-х сторон для ходьбы на 20 м без отдыха	по нескольким шкалам FS=3 и более
7.0 - не может пройти 5 м с помощью, только в кресле-коляске, но сам передвигается в ней весь день	по нескольким шкалам FS=4 или только по шкале пирамидной системы 5 и более
7.5 - не может ходить, нужна помощь при передвижении в кресле-коляске, не может быть в ней весь день	
8.0 - ограничен кроватью или креслом, себя обслуживает с помощью рук	комбинация FS=4 по нескольким шкалам
8.5 - эффективно использует руки, но трудности в самообслуживании	
9.0 - прикован к постели, возможны общение и еда	в большинстве шкал FS=4 или более
9.5. - беспомощен, не может говорить, есть, глотать	

Также оценивают следующие показатели течения РС:

- возраст дебюта заболевания;
- клинические особенности дебюта заболевания;
- ежегодную частоту обострений заболеваний за период ремиттирующего течения, как отношение количества обострений заболевания за период ремиттирующего течения к длительности этого периода (в годах);

— индекс прогрессирования, как отношение показателя FS к длительности заболевания (в годах), отражающий скорость нарастания неврологического дефицита;

— длительность ремиссий (особенно длительность первой и второй ремиссии);

— время наступления вторичного прогрессирования и время формирования стойкого неврологического дефицита (достижение 3 баллов по EDSS).

Клинические проявления рассеянного склероза у детей и подростков

Данные литературы

Большинство исследований РС с ранним дебютом указывают на преобладание девочек среди больных. В то время как у взрослых больных преобладание женского пола отмечается в соотношении 2:1, у детей и подростков этот индекс достигает 3:1. По данным P. Duquette, наиболее частыми клиническими симптомами дебюта заболевания являются сенсорные нарушения, оптические невриты и диплопия; причем автор подчеркивает хорошую компенсацию неврологического дефицита на начальных стадиях заболевания и медленное его прогрессирование у детей.

F. Hanefeld, автор Геттенбергского исследования, проведенного в Германии у 39 пациентов в 1994 году, предложил разделить РС педиатрического возраста на две категории: «детский» РС с дебютом заболевания до 10 лет (до начала пубертатного периода) и «ювенильный» РС с дебютом заболевания от 10 до 15 лет. Основные клинические проявления дебюта, по результатам этого исследования, были общими для двух возрастных групп и характеризовались преобладанием оптических невритов, глазодвигательных расстройств и нарушений походки. Отдаленный прогноз прогрессирования заболевания оказался более благоприятным в группе с «детским» РС, в то время как пациенты с «ювенильным» РС, независимо от пола, демонстрировали более «злокачественное» течение РС, с частыми обострениями и быстрым формированием стойкого неврологического дефицита [Hanefeld F., Bauer H.I., Christen H.I., et al, 1991].

В ретроспективном итальянском исследовании [Ghezzi A., Deplano V., Faroni J. et al, 1997] выявлено, что в возрастном диапазоне до 12 лет мальчики несколько преобладают над девочками, зато после 15 лет число девочек среди больных РС резко возрастает до соотношения 4:1. В возрастном диапазоне от 12 до 15 лет заболеваемость девочек преобладает с коэффициентом 3:1, что достоверно

больше, чем у взрослых. Как клиническую особенность, исследователи отмечают высокую частоту симптомов поражения ствола мозга в дебюте заболевания. В проспективном исследовании итальянских авторов, проведенном позже [Ghezzi A., Pozzilli C., et al, 2002], также подчеркивается зависимость соотношения представленности женского и мужского пола от возраста дебюта заболевания, что авторы связывают с триггерным воздействием гормональных факторов на дебют РС в пубертатном периоде. Среди симптомов манифестации РС у детей авторы отмечают высокую частоту двигательных нарушений и, опять, симптомов поражения ствола мозга. Как на неблагоприятный прогностический фактор, исследователи указывают на высокую частоту обострений в течение первых двух лет заболевания, и подчеркивают отсутствие зависимости длительного прогноза течения РС у детей от их пола, возраста дебюта РС и его клинических симптомов. Результаты проспективного исследования, проведенного в 1999 году в Португалии, подтверждают необоснованность пессимистического подхода к исходам РС с ранним дебютом, указывая на отсутствие связи степени инвалидизации пациентов с возрастом дебюта заболевания [Silva A., Sa M.J., 1999].

Отсутствие зависимости прогноза прогрессирования заболевания от возраста, а также выраженности и особенностей клинических проявлений его дебюта в своем исследовании отмечают и израильские авторы [Pinhas-Hamiel O., Sarova-Pinhas I., Achrion A., 2001]. Интересно отметить, что исследователи «взрослого» РС также подчеркивают более высокую зависимость инвалидизации от текущего возраста пациентов (на момент исследования), нежели от возраста дебюта РС [Trojano M., Liguori M., et al, 2002].

Собственные данные

Динамическое клиничко-лабораторное исследование было проведено у 56 пациентов (25 мальчиков и 31 девочка) с достоверным РС и с началом заболевания до 15 лет. Клиничко-демографические характеристики этой группы больных представлены в табл. 4.

Как показывает кривая распределения детей по возрасту дебюта РС в зависимости от пола, наблюдалось отчетливое преобладание мальчиков в возрастной группе от 3 до 5 лет (7 мальчиков, девочек нет), и отчетливое преобладание девочек в возрастной группе от 10 до 13 лет (18 девочек и 10 мальчиков) (рис. 1).

Самыми частыми симптомами дебюта заболевания у детей были симптомы поражения ствола головного мозга (28,6% случаев) и оптические невриты (32,1% случаев). Женский пол был связан с более высокой частотой оптический невритов и сенсорных наруше-

ний в дебюте РС, тогда как мужской пол — с более высокой частотой двигательных нарушений (табл. 5). Ни в одном случае нарушение тазовых функций не было первым симптомом РС у детей.

Табл. 4. Основные характеристики группы детей (56 пациентов) с РС

	все пациенты (56 детей)	мальчики (25 детей)	девочки (31 ребенок)
Средний возраст дебюта РС (годы)	11,16±2,9 (от 3,0 до 15,5)	10,74±3,4 (от 3,0 до 15,0)	11,49±2,5 (от 6,3 до 15,5)
Средняя продолжительность заболевания (годы)	2,65±1,6 (от 0,3 до 8,2)	2,66±1,4 (от 0,3 до 5,25)	2,64±1,74 (от 0,5 до 8,2)
Характер течения заболевания: ремиттирующее вторично- прогрессирующее	51 ребенок (91%) 5 детей (8,9%)	23 (92%) 2 (8%)	28 (90,3%) 3 (9,7%)
Среднее количество обострений (за период ремиттирующего течения)	2,96±1,17 (от 2 до 6)	2,76±0,93 (от 2 до 5)	3,13±1,34 (от 2 до 6)

Рис. 1. Кривая распределения детей с РС в зависимости от пола и возраста начала РС

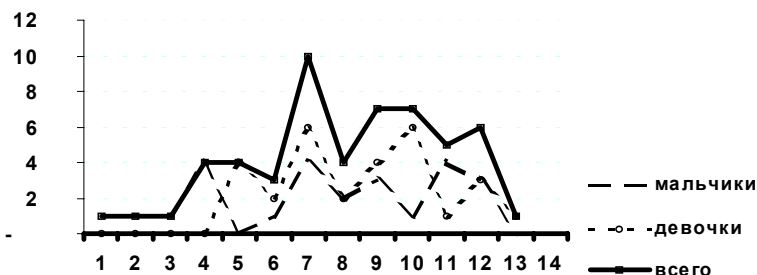


Табл. 5. Клинические характеристики дебюта заболевания у 56 детей с достоверным диагнозом РС

Клинические характеристики	Все дети с РС (n = 56)	Мальчики (n = 25)	Девочки (n = 31)
Симптомы поражения пирамидного тракта (FS1)	7 (12,5%)	5 (20%)	2 (6,6%)
Нарушение координации(FS2)	7 (12,5%)	3 (12%)	4 (12,9%)
Симптомы поражения черепных нервов, кроме II пары (FS3)	16 (28,6%)	8 (32%)	8 (25,8%)
Нарушение чувствительности (FS4)	7 (12,5)	1 (4%)	6 (19,4%)
Нарушение функций тазовых органов (FS5)	-	-	-
Симптомы поражения зрительного нерва (FS6)	18 (32,1%)	7 (28%)	11 (35,5%)
Нейропсихологические нарушения (FS7)	1 (1,8%)	1 (4%)	-

Все дети наблюдались в динамике и были осмотрены от 2 до 7 раз за 2—5 лет наблюдения. В двух случаях это заболевание носило семейный характер (матери двух девочек тоже страдали РС). Во время динамического наблюдения этих пациентов оценивали тяжесть и

характер течения заболевания, клинические особенности дебюта и обострений, продолжительность ремиссий, скорость развития инвалидности и время наступления вторичного прогрессирования. Основные показатели течения заболевания представлены в табл.6. Средний бал по шкале инвалидности при последнем наблюдении составил $2,35 \pm 0,18$, стойкой инвалидности (3 баллов по EDSS) к моменту последнего наблюдения достигли 15 пациентов (26,31%), среднее время достижения EDSS=3 от начала заболевания составило $3,06 \pm 0,47$ года.

Табл. 6. Характеристики результатов неврологического обследования 56 детей с достоверным диагнозом РС

	Все дети с РС (n = 56)	Мальчики (n = 25)	Девочки (n = 31)
Возраст дебюта заболевания (годы)	$11,16 \pm 0,39$	$10,74 \pm 0,67$	$11,49 \pm 0,46$
Общее количество баллов по шкале FS	$8,63 \pm 0,54$	$8,56 \pm 0,85$	$8,68 \pm 0,71$
Общее количество баллов по шкале инвалидизации (FS)	$2,35 \pm 0,18$	$2,38 \pm 0,28$	$2,32 \pm 0,24$
Количество пациентов, достигших FS=3	15 (26,8%)	7 (28%)	8 (25,8%)
Характер клинического течения:			
Ремиттирующее	51 (91,1%)	23 (92%)	28 (90,3%)
Вторично-прогрессирующее	5 (8,9%)	2 (8%)	3 (9,7%)
Количество обострений за период ремиттирующего течения	$2,96 \pm 0,15$	$2,76 \pm 0,18$	$3,13 \pm 0,24$
Ежегодная частота обострений за период ремиттирующего течения	$1,61 \pm 0,19$	$1,53 \pm 0,34$	$1,67 \pm 0,21$
Индекс прогрессирования заболевания	$4,66 \pm 0,62$	$4,93 \pm 1,18$	$4,45 \pm 0,66$
Длительность первой ремиссии (годы)	$0,91 \pm 0,15$	$0,96 \pm 0,2$	$0,88 \pm 0,2$
Длительность второй ремиссии (годы)	$0,81 \pm 0,14$	$0,78 \pm 0,2$	$0,83 \pm 0,2$
Время наступления вторичного прогрессирования	(n = 5) $3,4 \pm 1,25$	(n = 2) $3,0 \pm 0,4$	(n = 3) $3,6 \pm 0,3$

В группе обследованных детей преобладали нетяжелые больные с EDSS до 4 баллов и FS до 10 баллов, что отразилось на низких средних показателях. Обращает внимание очень малое число случаев с нарушениями функций тазовых органов, что привело к довольно низкому значению среднего показателя. Это может быть объяснено как небольшой длительностью заболевания, так и особенностью течения РС при начале заболевания в детском возрасте.

Не было выявлено ни одного случая с первично-прогрессирующим течением заболевания, все больные (100%) имели ремиттирующее течение РС. Пять больных (8,9%) достигли стадии вторичного прогрессирования, т.е. стадии заболевания, когда четкие обострения и ремиссии сменяются неуклонным прогрессированием, через $3,4 \pm 1,25$ лет от начала РС.

Среднегодовая частота обострений за время наблюдения составила $1,55 \pm 0,19$, среднее количество обострений за время болезни (при ремиттирующем течении заболевания) составило $2,91 \pm 0,17$.

Средняя продолжительность первой ремиссии составила $0,9 \pm 0,15$, а второй ремиссии — $0,8 \pm 0,14$ лет.

Корреляционный анализ ассоциаций между характеристиками течения РС у детей показал, что тяжесть состояния детей по FS прямо зависела от длительности заболевания ($KK = -0,33$ при $p = 0,014$), тяжесть необратимой инвалидности (количество баллов по EDSS) была прямо связана с длительностью первой ремиссии ($KK = 0,28$, $p = 0,017$).

Один из наиболее информативных показателей активности заболевания — индекс прогрессирования, рассчитываемый как отношение показателя тяжести необратимого неврологического дефицита к длительности заболевания, был обратно связан с длительностью первой и второй ремиссии, ($KK = 0,24$, $p = 0,04$ и $KK = 0,32$, $p = 0,038$ соответственно), то есть чем короче были первые две ремиссии, тем быстрее прогрессировало заболевание.

Высоко достоверная прямая ассоциации была получена между возрастом начала РС и частотой обострений заболевания ($KK = 0,46$ при $p < 0,001$), т.е. чем меньше был возраст дебюта РС, тем меньше была последующая частота обострений. Возраст дебюта заболевания был обратно связан с количеством баллов по EDSS на момент последнего наблюдения ($KK = -0,256$ при $p = 0,028$), т.е. при раннем начале, несмотря на более редкие обострения, заболевание быстрее прогрессировало с накоплением необратимого неврологического дефицита.

Развитие стойкой инвалидности (достижение 3 баллов по EDSS) было прямо и сильно связано со степенью выраженности двигательных ($KK = 0,600$, $p < 0,01$) и координаторных ($KK = 0,473$, $p < 0,01$) нарушений в неврологическом статусе обследованных детей, то есть инвалидизация пациентов формировалась, в основном, за счет нарушения двигательной и координаторной функции. Также развитие стойкой инвалидности было прямо связано с продолжительностью заболевания ($KK = 0,406$, $p < 0,01$) и количеством предшествующих обострений ($KK = 0,493$, $p < 0,01$).

Таким образом, анализ ассоциаций показал, что длительность первой и второй ремиссии имеет большое значение для определения последующего течения РС, обуславливая тяжесть заболевания, в том числе скорость наступления стойкой инвалидности. При раннем начале РС обострения отмечались реже, но заболевание раньше приобретало характер постепенно прогрессирующего с накоплением необратимого неврологического дефицита.

Прогностические факторы рассеянного склероза с дебютом в детском и подростковом возрасте

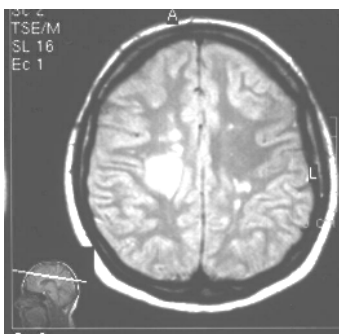
Факторы прогноза прогрессирования рассеянного склероза с дебютом в детском и подростковом возрасте давно являются темой научных дискуссий [Sevon M., Sumelahti M.L., et al, 2001]. Большое значение для понимания прогностических особенностей педиатрического рассеянного склероза имеют сравнительные исследования, сопоставляющие клинические данные РС с дебютом в детском и взрослом возрасте. Примером подобного исследования является работа итальянских авторов [Silmone I.L., Carrara D., et al, 2001], в которой проводится сравнительная оценка прогностической значимости клинических и демографических факторов в двух возрастных категориях пациентов. Как показатель неблагоприятного прогноза прогрессирования РС при дебюте в детском возрасте, исследователи отметили высокую частоту обострений на его ранних этапах.

Статистическая оценка полученных ими данных показала, что вероятность достижения стойкой инвалидизации и вторичного прогрессирования РС через определенный отрезок времени у пациентов с ранним дебютом заболевания была достоверно ниже, чем у взрослых больных. Авторы связывают это с высокой пластичностью центральной нервной системы в детском возрасте, однако подчеркивают, что в то же время ранний дебют РС нельзя считать прогностически более благоприятным фактором.

Предположение о высокой функциональной пластичности мозга, более интенсивной ремиелинизации и о менее тяжелом нейрональном повреждении у детей, подтверждается результатами длительного динамического МРТ-наблюдения детей и подростков с ремиттирующим РС, проведенного австрийскими авторами [Balassy C., Bernert G., et al, 2001]. По их мнению, одним из основных отличий РС с дебютом в детском возрасте, несмотря на высокую частоту обнаружения «гигантских» очагов [Maeda Y., Kitamoto I., et al, 2001], является более медленное формирование необратимых изменений: как рентгенологических (образование «черных дыр», атрофии мозга), так и клинических (формирование стойкого неврологического дефицита).

Предположение о наличии клинико-томографической диссоциации — частого выявления большого количества T2-гиперинтенсивных очагов и гигантских «опухолеподобных» очагов (рис. 2) на фоне минимального неврологического дефицита у детей с рассеянным склерозом, было высказано нами в собственном исследовании [Маслова О.И., Быкова О.В., и соавт., 2002].

Рис. 2. «Опухолеподобный» очаг на МРТ головного мозга в режиме T2



Изменение взгляда на прогноз прогрессирования РС с дебютом в детском и подростковом возрасте, а также на такие особенности течения заболевания у этих пациентов, как хорошее восстановление утраченных функций после обострений, преобладание воспалительного процесса над дегенеративным (характерные как для начальных этапов РС вообще, так и для РС с дебютом в детском возрасте, в частности), послужило поводом ожидать от этой категории пациентов наиболее позитивного ответа на своевременно начатое лечение.

Лечение рассеянного склероза у детей и подростков

Данные зарубежной литературы

Общепринятый в мире консенсус в области лечения РС у взрослых, пока не был достигнут в отношении детей и подростков — в основном благодаря недостаточной информации об особенностях проявлений РС в детской популяции. На сегодняшний день, большинство авторов считают инфузии высоких доз метилпреднизолона оптимальным стандартом для купирования обострений у детей с РС, в случае возникновения побочных эффектов, ассоциированных с высокими дозами кортикостероидов, приемлемой альтернативой метилпреднизолону считают плазмаферез.

Такие препараты, как бета-интерфероны (бета-ИФН) и глатирамера ацетат (ГА), доказали свою эффективность для иммуномодулирующего лечения РС у взрослых, однако не были системно изучены в детском возрасте. Опубликованные, на сегодняшний день, в литературе результаты применения препаратов для иммуномодулирующего лечения РС в детском и подростковом возрасте являются единичными, некоторые исследования, описанные наиболее подробно, приведены в табл. 7.

Табл. 7. Рекомендации экспертной комиссии Американской Академии Неврологии по использованию бета-интерферона при РС (Report of the Quality Standarts Subcommittee of the American Academy of Neurology, 1994)

Клинические показания	<ul style="list-style-type: none"> - ремиттирующее течение достоверного РС - возраст больных от 18 до 50 лет - тяжесть заболевания не должна превышать 5.5 по шкале EDSS - за предшествующих два года у больного должно быть не менее двух достоверных обострений, после которых были периоды ремиссии или стабилизации длительностью не менее 30 дней
Клинические противопоказания	<ul style="list-style-type: none"> - первично прогрессирующее течение РС - тяжелые сопутствующие заболевания (деменция, алкоголизм, злокачественные опухоли, другие хронические заболевания) или осложнения РС - имеется или планируется беременность
Лечение бета-интерфероном следует прекратить если:	<ul style="list-style-type: none"> - имеется постепенное нарастание тяжести заболевания на протяжении 6 месяцев - больному проведено более трех курсов кортикостероидов или АГКТ за год лечения бета-интерфероном - на фоне лечения бета-интерфероном развилась тяжелая депрессия или были суицидальные попытки - невыполнение больным предписаний невролога по приему препарата - выраженные побочные эффекты от приема бета-интерферона (местные или системные) - имеется или планируется беременность

В США (1999 год) клиническое наблюдение, проведенное А.В. Adams и соавт., впервые продемонстрировало позитивный опыт длительного (30 месяцев) лечения бета-ИФН-1b (Бетаферон) мальчика 7 лет с ремиттирующим РС. Эффективность терапии была выражена настолько ярко, что авторы описали ее как «драматическую», и заключалась не только в редукции неврологического дефицита и отсутствии обострений всем протяжении лечения, но и подтверждалась динамическими данными МРТ. Доза бета-ИФН-1b была адаптирована к возрасту: начальная — 4 млн МЕ, через год была увеличена до 6 млн МЕ. Побочных эффектов во время лечения отмечено не было. Данное исследование является единственным, на сегодняшний день, опубликованным случаем контроля нейтрализующих антител (НАТ) к бета-ИФН у детей — исследователями было отмечено отсутствие влияния транзиторного повышения титра НАТ на клинический и МРТ — эффект терапии.

Во Франции (2001 год) — исследование, проведенное Y. Mikaeloff, и соавт. показало эффективность и хорошую переносимость терапии РС препаратами бета-ИФН у 16 детей и подростков до 18 лет: бета-ИФН-1a в/м или п/к у 15 детей и бета-ИФН-1b (Бетаферон) у одного ребенка. У всех пациентов, кроме одного, самого младшего, для лечения использовались стандартные, «взрослые» дозы препаратов. Клиническую эффективность препаратов и результаты динамического МРТ-исследования на фоне лечения авторы считают сравнимыми с таковыми у взрослых больных.

На фоне терапии отмечены следующие побочные реакции: гриппоподобный синдром на введение препаратов в течение первых недель применения у 11 пациентов, миалгия у 3-х пациентов,

транзиторное повышение печеночных трансаминаз у 1 пациента. Лечение препаратом ИФН-1а было прекращено у 4-х пациентов из-за сохранения частоты обострений — пациенты были переведены на ИФН-1б с позитивным клиническим эффектом.

В Аргентине (2001 год) — исследование, проведенное S.N. Тепембаум и соавт. также описывает позитивный опыт применения препаратов бета-ИФН-1а п/к (Ребиф, 16 детей), бета-ИФН-1б (Бетаферон, 5 детей) и глатирамер ацетата (ГА или копаксон, 4 детей) всего у 19 детей с ремиттирующим РС и вторично-прогрессирующим РС с обострениями. Клинические и МРТ данные об эффективности данного вида лечения у детей и подростков с РС были тщательно проанализированы авторами в группах пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим РС, и расценены как позитивные. Отмечены следующие побочные реакции: гриппоподобный синдром в начале терапии у 8 пациентов, головные боли у 4 пациентов, местные реакции у 5 пациентов, полиартрит у 1 пациента, миалгия у 3-х пациентов, транзиторное повышение печеночных трансаминаз у 8 пациентов и депрессия с суицидальной попыткой — у 1 пациента. В данной публикации обращает внимание применение «взрослых», обычных доз препаратов бета-ИФН и ГА, так как практика уменьшения доз («адаптация» к возрасту), снижала клиническую эффективность терапии.

В США (2001 год) — ретроспективное исследование, проведенное E.Waubant и соавт. с помощью стандартного опросника, разосланного практикующим неврологам США, выявило опыт иммуномодулирующего лечения РС у детей и подростков, и продемонстрировало эффективность и хорошую переносимость терапии РС препаратами бета-ИФН-1а у 33 пациентов в возрасте от 8 до 15 лет.

В Чехии (2001 год) — был опубликован позитивный опыт применения препаратов бета-ИФН-1а и бета-ИФН-1б у трех пациентов с ремиттирующим РС в возрасте до 16 лет [Talab R.T., Talabova M.T., Serclova L.S., 2002], а в Израиле (2001 год) — первый в зарубежной литературе, опыт применения высоких доз препаратов иммуноглобулинов G для внутривенного введения с целью иммуномодулирующего лечения ремиттирующего РС у 6 детей [Pinhas-Hamiel O., Sarova-Pinhas I., Achrion A., 2001].

Сравнительные характеристики эффективности и безопасности вышеперечисленных клинических исследований представлены в табл. 8 и 9.

Табл. 8. Некоторые характеристики клинических исследований применения препаратов бета-ИФН и ГА у пациентов педиатрического возраста с РС (по данным Tenenbaum S. et al, 2001, Adams A. et al, 1999, и Mikaeloff Y. et al, 2001, Waubant E. et al, 2001, Talab R.T. et al, 2001, Pinhas-Hamiel O. et al, 2001)

Страна и год публикации	Аргентина (2001)	США (1999)	Франция (2001)	США (2001)	Чехия (2001)	Израиль (2001)
Авторы исследования	Tenenbaum S, Segura M, Fejerman N.	Adams A, Tyor W, Holden K.	Mikaeloff Y, Moreau Th, Debouveri M.	Waubant E, Hietpas J, Stewart T	Talab RT, Talabova MT, Serclova LS.	Pinhas-Hamiel O, Sarova-Pinhas I, Achiron A.
Количество пациентов	22 пациента (10 девочек, 12 мальчиков), 14 пациентов с детским РС, 8 пациентов с ювенильным РС	1 пациент – длительное наблюдение	16 пациентов (14 девочек, 2 мальчика)	33 пациента	3 пациента	6 пациентов
Тип течения РС	PPPC - 18 пациентов ВПРС с обострениями - 4 пациента	PPPC	PPPC	PPPC	PPPC	PPPC
Возраст пациентов в начале лечения	10,5 (от 3,7 до 19 лет) для детского РС 16 лет (от 15 до 20 лет) для ювенильного РС	7 лет	15,5 лет (от 10,5 до 17)	12,7 лет (от 8 до 15)	Нет данных	Нет данных
Применявшиеся препараты	Ребиф – 16 пациентов Бетаферон – 5 Копаксон - 4	Бетаферон	Авонекс – 13 больных Ребиф – 2 Бетаферон - 1	Авонекс	ИФН-бета-1а Бетаферон	Препараты ВВИГ
Длительность лечения	30 месяцев (от 6 до 51)	32 месяца	1 год (от 0,5 до 2,5)	17 месяцев (от 5 до 36)	Нет данных	Нет данных

Табл. 9. Некоторые показатели переносимости лечения препаратами бета-ИФН пациентов педиатрического возраста с РС (по данным исследований Tenenbaum S. et al, 2001 и Mikaeloff Y. et al, 2001)

Страна и год публикации	Аргентина (2001)	Франция (2001)
Авторы исследования	Tenenbaum S, Segura M, Fejerman N.	Mikaeloff Y, Moreau Th, Debouveri M.
Количество пациентов	22 пациента (10 девочек, 12 мальчиков), 14 пациентов с детским РС, 8 пациентов с ювенильным РС	16 пациентов (14 девочек, 2 мальчика)
Побочные эффекты	Гриппоподобный синдром – 74% Местные реакции – 26% Головные боли – 21% Транзиторные системные реакции – 10% Ювенильный хронический полиартрит – 5% Депрессия с суицидальными попытками – 5% Транзиторное повышение печеночных ферментов – 42%	Гриппоподобный синдром - 11 Изолированная миалгия - 3, Местные реакции – 3 Транзиторное повышение печеночных ферментов - 1
Прекращение лечения	Ребиф – терапия прервана у 2-х пациентов в связи с тяжелыми побочными реакциями Бетаферон – терапия прервана у 1 пациента в связи с частыми обострениями Копаксон – терапия прервана у 1 пациента в связи с частыми обострениями	4 пациента с Авонекса были переведены на Ребиф из-за частых обострений на фоне лечения

Отечественный опыт иммуномодулирующего лечения рассеянного склероза у детей и подростков

В России, на сегодняшний день, опыт применения иммуномодулирующих препаратов при РС в педиатрическом возрасте практически отсутствует. Также как и результаты зарубежных исследований, данные, полученные отечественными неврологами у детей с РС, недостаточно систематизированы и трудно поддаются анализу, в основном, из-за малого количества описанных клинических случаев и различной продолжительности терапии.

Большой опыт использования иммуномодулирующих препаратов у подростков с РС (возраст начала лечения от 14 до 17 лет) накоплен в Санкт-Петербурге на кафедре неврологии Государственного Медицинского Университета им.Павлова [Тоголян Н.А.] и включает в себя практику применения ГА у пациентов с ремиттирующим РС (2 пациента), бета-ИФН как при ремиттирующем (Ребиф 22 — 2 пациента, Бетаферон — 2 пациента), так и прогрессирующим РС (Бетаферон — 2 пациента). Применяли стандартные дозы препаратов, используемые во взрослой практике. Продолжительность терапии варьировала от 2-х месяцев до 3-х лет. Среди побочных реакций доминировал гриппоподобный синдром (иногда с усилением симптомов основного заболевания на фоне лихорадки, что явилось причиной прекращения лечения у одного пациента) и местные кожные реакции. Позитивный клинический эффект (отсутствие обострений на фоне терапии и уменьшение/стабилизация количества баллов по шкале EDSS), подтвержденный динамическим МРТ-исследованием (отсутствие новых очагов на МР-томограммах), был отмечен в обеих группах пациентов, однако был более выражен у детей с ремиттирующим РС (рис. 3).

В Москве в Научном Центре Здоровья Детей РАМН совместно с кафедрой неврологии и нейрохирургии РГМУ к 2002 году препаратом бета-ИФН-1a (Ребиф 22) было пролечено 5 пациентов с ремиттирующим РС в возрасте 12 — 16 лет. Продолжительность терапии составляла не менее одного года. Побочных реакций за время применения препарата отмечено не было. Показателями клинической эффективности терапии явились как позитивная динамика баллов по шкале EDSS, так и значительное уменьшение количества обострений на фоне лечения (из пяти пациентов только у одного было зарегистрировано нетяжелое обострение, не потребовавшее применения кортикостероидов) (рис. 4).

Рис. 3. Уменьшение количества активных очагов при динамическом МРТ-исследовании головного мозга у пациента 15 лет с ремиттирующим РС фоне 6 месяцев терапии бета-ИФН-1б (Бетаферон)

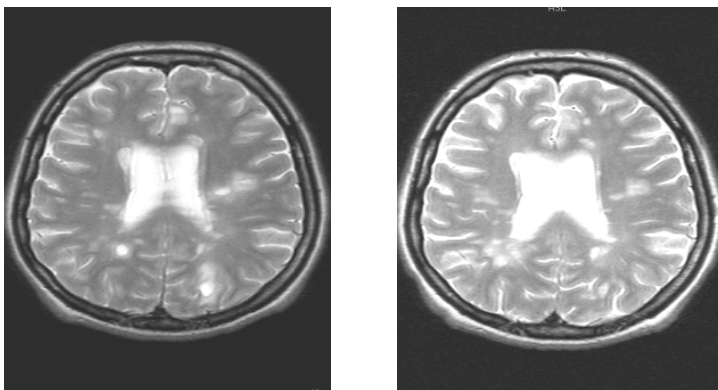
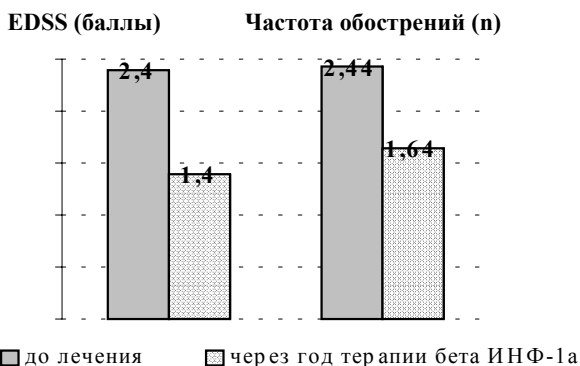


Рис. 4. Динамический анализ клинических данных 5 пациентов с ремиттирующим РС в возрасте до 16 лет, на фоне 12 месяцев терапии бета-ИФН-1а (Ребиф 22) — уменьшение частоты обострений и количества баллов по шкале EDSS



В настоящее время группа детей, получающих терапию бета-ИФН-1а, была нами существенно увеличена. На сегодняшний день уже существуют предварительные данные об эффективности и переносимости терапии бета-ИФН-1а (Ребиф) в дозе 22 мкг 3 раза в неделю, подкожно, в группе еще 9 пациентов с достоверным ремиттирующим РС, в возрасте до 18 лет (средний возраст дебюта заболевания 11,6±2,2 лет; средняя продолжительность заболевания к началу лечения 2,6±2,2 года; средний возраст к началу лечения 14,4±2,4 года).

Все пациенты к моменту предварительной оценки эффективности и переносимости терапии получили курс лечения длительностью не менее 3-х месяцев (средняя продолжительность лечения $4,0+0,86$ мес.); планируемая продолжительность терапевтического курса составит не менее 12 месяцев.

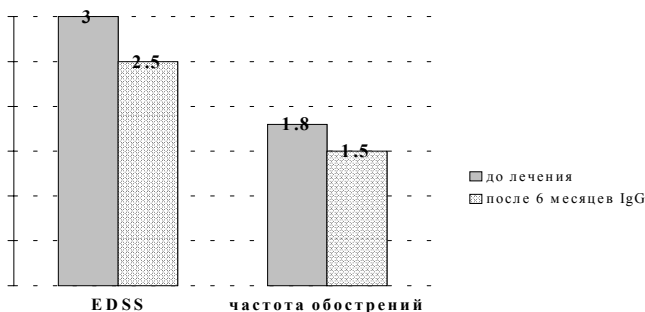
При проведении первого динамического клинического наблюдения в группе пациентов до 18 лет на фоне терапии бета-ИФН-1а (Ребиф 22) была определена тенденция к уменьшению среднего балла по шкале EDSS от $2,16+0,96$ до $1,94+0,95$; при исходной средней среднегодовой частоте обострений, составлявшей $1,46+0,26$ в группе, лишь у одного пациента за время терапии было зарегистрировано одно стертое обострение РС, не потребовавшее применения кортикостероидов.

За время терапии только у одного ребенка отмечались местные побочные реакции на лечение в виде инфильтрата в месте инъекции, потребовавшего применения местной симптоматической терапии, и только у двух детей в течение первых трех недель лечения были зарегистрированы единичные подъемы температуры до фебрильных цифр, купировавшиеся назначением антипиретиков.

Изменений лабораторных показателей периферической крови у детей зарегистрировано не было.

Московский опыт иммуномодулирующей терапии РС с ранним дебютом также включает в себя практику применения высоких доз препаратов иммуноглобулинов G для внутривенного введения у 3-х пациентов с РС в возрасте до 16 лет [Быкова О.И., Бойко А.Н., Маслова О.И., 2000]. Доза препаратов иммуноглобулина G использовалась из расчета: 200 мг на кг веса, внутривенно капельно, 1 инфузия в месяц, в течение 6 месяцев. Среди побочных эффектов терапии обращает внимание феномен «повышенной ломкости сосудистой стенки», встретившийся у одного пациента, который, однако, был быстро купирован кратковременным применением дицинона. Эффективность этого метода иммуномодулирующей терапии РС длительно дискутируется в литературе, однако предварительные результаты данного исследования свидетельствуют о хорошей переносимости и уменьшении количества обострений и инвалидизации по шкале EDSS у детей с РС (рис. 5).

Рис. 5. Анализ клинических данных терапии препаратами IgG трех пациентов до 16 лет с ремиттирующим РС — ежемесячные инфузии препаратов IgG для внутривенного введения (Интраглобин в дозе 200 мг/кг, в течение года)



В Казанском Государственном Медицинском Университете также имеется опыт применения бета-ИФН-1b (Бетаферон) у двух детей 12 и 14 лет с ремиттирующим РС в течение 3-х и 12 месяцев соответственно. Причем, благодаря тому, что лечение было проведено в 1998—1999 гг., есть возможность проследить катамнез этих детей. Важно отметить, у пациента, получавшего инъекции бета-ИФН-1b 12 месяцев, обострений РС не было не только на фоне лечения, но и в течение 4-х лет после его прекращения, т.е. имел место эффект «последствия» препарата.

Заключение

Постепенно данные о РС с дебютом в детском и подростковом возрасте накапливаются, но они пока не согласованы, нет единой концепции о возрасте стратификации «детского» и «ювенильного» РС, о его клинических и прогностических особенностях.

Исследования в области иммуномодулирующего лечения педиатрического РС, опубликованные на сегодняшний день, включают статистически малое количество клинических случаев и не имеют единого дизайна, вследствие чего их результаты трудно сопоставимы. Подавляющее большинство этих исследований посвящено результатам применения препаратов бета-ИФН и ГА. Согласно данным клинических испытаний, эти препараты являются предпочтительными у взрослых пациентов с РС с обострениями, однако исчерпывающие данные об их эффективности и безопасности в детском возрасте пока отсутствуют. Лишь единичные публикации [3] содержат информацию о применении у детей с РС высоких доз препаратов иммуноглобулинов G для внутривенного введения, которые давно и

успешно применяются в педиатрии при целом ряде неврологических и соматических заболеваний, и, возможно, могли бы занять определенное место в терапии РС у данной возрастной категории больных.

В то же время, делая основной акцент на методы иммуномодулирующего лечения РС у детей, как изменяющие прогноз заболевания, нельзя забывать, что тактики купирования обострений РС и симптоматического лечения остаточного неврологического дефицита в детском и подростковом возрасте, также остаются пока не стандартизированными, как в отношении препаратов выбора, так и в отношении их дозирования и продолжительности применения.

Только в единичных исследованиях поднимаются вопросы о состоянии когнитивных функций, школьной успеваемости и социальной адаптации детей с РС [Boyd J.R., MacMillan L.J., 2000], хотя при учете возраста этих пациентов эти факторы являются одними из ведущих, определяющих качество жизни, как самих больных, так и их семей.

Совокупность нерешенных вопросов в области детского РС, в условиях растущей заболеваемости РС вообще и увеличения процента случаев с дебютом РС в педиатрическом возрасте, в частности, диктует необходимость проведения рандомизированных мультицентровых исследований особенностей клиники и лечения РС у детей и подростков по единому протоколу, для чего необходимо создание единых программ и регистров для учета таких пациентов, как в рамках отдельных стран, так и на международном уровне.

НПЦ ЭМП
Тираж 100 экз.