

Клинические рекомендации

Рассеянный склероз

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем:

G35.0

Возрастная группа:

Взрослые и дети

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- Всероссийское общество неврологов
- Национальное общество нейрорадиологов
- Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний
- Российский комитет исследователей рассеянного склероза

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	7
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	9
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....	9
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	10
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ..	10
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	13
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	15
2.1 Жалобы и анамнез	16
2.2 Физикальное обследование.....	17
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	17
2.4 Инструментальные диагностические исследования	21
2.5 Иные диагностические исследования	24
3.1 Терапия обострений РС.....	26
3.2 Терапия, изменяющая течение РС	30
3.2. Хирургическое лечение.....	40
3.3. Иное лечение	40
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	45

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	56
6. Организация оказания медицинской помощи	71
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	76
Критерии оценки качества медицинской помощи	77
Список литературы.....	83
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру	107
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	112
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	116
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	117
Приложение В. Информация для пациента	129
Приложение Г1. Шкала повреждения функциональных систем (ФС) по J.F.Kurtzke.....	131
Приложение Г2. Расширенная шкала степени тяжести состояния пациента (EDSS)	138
Приложение Г3. Критерии диагностики РС МакДональда, модификация 2017 года	140
Приложение Г4. Критерии диагностики РС МакДональда, модификация 2010 года	142
Приложение Г5. Дифференциальная диагностика РС	144
Приложение Г6. Дополнения MAGNIMS по применению МРТ при установлении диагноза РС по критериям МакДональда 2010 года	149
Приложение Г7. Форма структурированного протокола заключения МРТ	150
Приложение Г8. Принципы формулировки клинического диагноза	152
Приложение Г9. Принципы замены ПИТРС	154
Приложение Г10. Общая шкала токсичности.....	156
Приложение Г11. Форма заявления об отмене ПИТРС.....	157
Приложение Г12. План управления рисками ПМЛ при терапии натализумабом.	158
Приложение Г13. Критерии Международной группы по изучению детского рассеянного склероза, 2013 г.....	162

Приложение Г14. Критерии оценки тяжести обострений.	164
--	-----

Список сокращений

АФС	– антифосфолипидный синдром
ВАРС	– высокоактивный рассеянный склероз
ВГН	– верхняя граница нормы
ВИ	– взвешенное изображение
ВПРС	– вторично-прогрессирующий рассеянный склероз
ГКС	- глюкокортикостероиды
ГГТ	– гамма-глутамилтрансфераза
ИТП	– иммунная тромбоцитопения
КВ	– контрастное вещество
КИС	– клинически изолированный синдром
МЗ	– Министерство здравоохранения
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МЭС	– медико-экономические стандарты
НДАЗ	– нет данных за активность заболевания
НПР	– нежелательная побочная реакция
ОНМ	– оптиконейромиелит
ОНМ-АС	– оптиконейромиелит-ассоциированные синдромы
ОРЭМ	– острый рассеянный энцефаломиелит
ПИТРС	– препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
ППРС	– первично-прогрессирующий рассеянный склероз
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РИС	– радиологически изолированный синдром
РКИ	– рандомизированное клиническое исследование
РРС	– ремиттирующий рассеянный склероз
РС	– рассеянный склероз
СКВ	– системная красная волчанка
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
ТТГ	– тиреотропный гормон
ЦНС	– центральная нервная система
ЦСЖ	– цереброспинальная жидкость
EDSS	– Расширенная шкала инвалидизации
ФС	– Функциональные системы (шкала функциональных систем Куртцке)
IgG	– иммуноглобулин класса G
IgM	– иммуноглобулин класса M

MSIF – Международная Федерация пациентов с рассеянным склерозом

** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

– препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

Термины и определения

Активность РС по данным МРТ – состояние, определяемое по данным МРТ, характеризующееся появлением новых и/или увеличением размера старых очагов на T2-ВИ и/или наличием накапливающих парамагнитный контраст очагов на T1-ВИ в головном и/или спинном мозге.

Диссеминация в пространстве – классический критерий РС, входящий в состав критериев МакДональда 2010 и 2017 года, согласно которому пациент должен иметь клинические признаки поражения не менее двух различных участков центральной системы (ЦНС), либо соответствовать критериям диссеминации в пространстве по данным МРТ, либо комбинацию этих признаков

Диссеминация во времени – классический критерий РС, входящий в состав критериев МакДональда 2010 и 2017 года, согласно которому пациент должен иметь не менее двух клинических обострений, либо соответствовать критериям диссеминации во времени по данным МРТ, либо комбинацию этих признаков.

Клинически изолированный синдром (КИС) – первый и единственный клинический эпизод нарушения неврологических функций, вызванный повреждением одного или нескольких отделов центральной нервной системы (ЦНС), длящийся свыше 24 часов, при этом имеющиеся данные клиники и МРТ-картины не удовлетворяют критериям диагностики РС (критерии Мак Дональда 2010 и 2017).

Оптимальный ответ на терапию (нет данных за активность заболевания, НДАЗ) – отсутствие обострений, отсутствие прогрессирования неврологического дефицита в течение периода наблюдения, отсутствие активности по данным МРТ.

Острый демиелинизирующий эпизод – остро возникшая симптоматика, клинически подозрительная на проявления РС или другое демиелинизирующее заболевание.

ПИТРС первой линии – ПИТРС, назначаемые в качестве препаратов первого выбора при РС.

ПИТРС второй линии – ПИТРС, назначаемые в качестве препаратов последующего выбора в случае неэффективности или непереносимости препаратов первой линии, либо в случае наличия быстропрогрессирующего течения РС в качестве препаратов первого выбора. При оценке безопасности терапии требуется проведение дополнительных специальных анализов и консультаций иных специалистов, кроме врача-невролога.

Резистентность к терапии – это клинико-радиологические характеристики течения РС, возникающие на фоне проводимой терапии, на основании которых необходимо принятие решения об эскалации терапии (Приложение Г9).

Субоптимальный ответ на терапию – это клинико-радиологические характеристики течения РС и лабораторные показатели на фоне проводимой терапии, на основании которых необходимо принятие решения о смене терапии на препарат с иным механизмом действия в рамках той же линии ПИТРС (Приложение Г9).

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунновоспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы, следствием которого является инвалидизация пациентов и значительное снижение качества жизни [1].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Имеется полигенная наследственная предрасположенность к РС. В настоящее время выделено более 200 генетических факторов, формирующих эту предрасположенность. Реализация предрасположенности происходит при участии внешних факторов, среди которых на первом месте рассматриваются вирусные инфекции (особенно ретровирусы и вирус Эпштейн-Барр), недостаток витамина Д, раннее начало курения, изменения микробиома кишечника и другие факторы [2].

Продуцируемые Т- и В-клетками системно и локально в ткани провоспалительные цитокины вызывают активацию аутореактивных Т-лимфоцитов, приводят к аутоиммунному воспалительному поражению ткани ЦНС. Уже на ранних стадиях заболевания отмечаются нейродегенеративные изменения. Активация клонов сенсibilизированных клеток наряду с недостатком противовоспалительной, регуляторной систем, способствует хронизации процесса. Вторично активированные макрофаги и микроглия также секретируют провоспалительные цитокины [3].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Во всем мире имеется нарастание числа случаев РС, что связано как с улучшением диагностики и повышением возможностей патогенетической и симптоматической терапии, так и с истинным увеличением заболеваемости по неясным пока причинам. По данным публикации «Атлас РС Международной Федерации пациентов рассеянным склероз» (MSIF) с 2008 по 2013 годы распространенность РС возросла на 10% за 5 лет с 30

до 33 случаев на 100 000 населения. При отсутствии адекватного современного лечения в среднем через 10 лет до 50% пациентов имеют трудности в выполнении профессиональных обязанностей, через 15 лет более 50% имеют трудности в самостоятельном передвижении, а при длительности РС более 20 лет – проблемы в самообслуживании [4].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

G35.0 – Рассеянный склероз

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Типы течения рассеянного склероза [1]:

Ремиттирующий рассеянный склероз (РРС) – тип течения РС, характеризующийся наличием обострений, между которыми не отмечается прогрессирование инвалидизации. В период ремиссии могут иметься признаки стойкого неврологического дефицита [5].

Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС) – тип течения РС, возникающий после периода ремиттирующего РС и характеризующийся наличием подтвержденного прогрессирования инвалидизации, независимого от обострений [5]. При данной форме РС могут сохраняться типичные обострения заболевания, между которыми наблюдается подтвержденное прогрессирование РС.

Первично-прогрессирующий РС (ППРС) – тип течения РС, характеризующийся подтвержденным прогрессированием инвалидизации с момента появления первых симптомов заболевания, с возможными периодами стабилизации состояния, во время которых не происходит нарастания неврологического дефицита. Достаточным считается непрерывное нарастание симптомов в течение 1 года, для диагностики используется специальный раздел критериев МакДональда 2017 года [5]. При данной форме могут наблюдаться типичные обострения заболевания, между которыми имеется подтвержденное прогрессирование инвалидизации, однако заболевание дебютирует не с обострений, а с прогрессирования [5]. У детей и подростков с РС практически всегда наблюдается РРС, иногда с активным началом по типу острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ), с переходом в ВПРС. ППРС при начале РС в возрасте до 16 лет встречается крайне редко, такие случаи всегда нуждаются в тщательном уточнении диагноза [6–8].

С 2013 года внедряется новая классификация типов течения заболевания, в рамках которой выделяют неактивный РС (без обострений и без признаков активности РС по данным МРТ), активный РС (наличие обострений или признаков активности РС по данным МРТ), РС с прогрессированием и РС без прогрессирования [9]. Постепенный переход на данную классификацию представляется целесообразным, однако, существенно затрудняет использование ПИТРС, содержащих в инструкциях по применению в разделе «показания» ремиттирующий, вторично-прогрессирующий и первично-прогрессирующий РС [9].

С учётом особенностей течения выделяют особые формы РС:

- **Злокачественный РС** (болезнь Марбурга) – острая форма тяжёлого течения РС, характеризующаяся быстрым усилением инвалидизации без ремиссий и в самых тяжёлых случаях – развитием летального исхода в течение нескольких месяцев от момента начала заболевания. Характерно развитие массивных очагов в стволе мозга, на МРТ эти очаги, как правило, активно накапливают парамагнитный контраст. Вариант по типу болезни Марбурга может начинаться как сразу после дебюта РС, так и сменять на определенном этапе типичное течение РС. Частота развития такого варианта РС не превышает 5%.

- **Быстропрогрессирующий рассеянный склероз** – тип течения РРС на фоне отсутствия терапии ПИТРС (наивные пациенты). При данном типе в течение одного года наблюдения имеют место два или более обострения с подтвержденным усилением инвалидизации и выявлением 1 или более контрастируемого очага на T1-ВИ или увеличением количества очагов на T2-ВИ по данным МРТ головного и/или спинного мозга в сравнении с предшествующим исследованием. Общепризнанная дефиниция данного типа течения РС была приведена в отчете РКИ финголимода при подгрупповом анализе эффективности [10]. Ключевым моментом данного определения является инвалидизирующий характер обострений. Недостаточный объем данных из РКИ в настоящий момент не позволяет с высокой долей достоверности сравнивать эффективность терапии при данной форме РС [11]. Данные будущих исследований, возможно, смогут уточнить и расширить формулировку и предоставить больше доказательств ее целесообразности.

Высокоактивный рассеянный склероз (ВАРС) – это клинико-радиологические характеристики течения РС, возникающие на фоне проводимой терапии ПИТРС, на основании которых необходимо принятие решения об эскалации терапии (Приложение Г9).

Стадии заболевания:

Обострение рассеянного склероза – субъективные (сообщаемые пациентом) и/или объективные (выявляемые при неврологическом осмотре) симптомы, характерные для острого воспалительного демиелинизирующего процесса в ЦНС (фокального или мультифокального), либо в виде усугубления уже имеющихся неврологических симптомов, либо в виде появления новых неврологических симптомов, не наблюдаемых ранее, с острым или чаще подострым началом, длительностью свыше 24 часов, с полным или неполным регрессом симптомов, при условии отсутствия лихорадки, других признаков инфекционного заболевания, предшествующих метаболических нарушений, явлений стресса [5].

В случае последовательного появления симптомов они считаются одним обострением, если новый симптом или группа симптомов, или отчетливое ухудшение уже имевшихся симптомов появляется в период от 24 часов до 30 дней с момента появления первого; и считаются двумя разными обострениями, если от начала первого до начала второго имеется период стабильного или улучшающегося состояния длительностью не менее 30 дней [5]. В соответствии с критериями МакДональда в редакции 2017 года понятия «обострение», «атака», «экзацербация» являются синонимами [5].

Ремиссия рассеянного склероза – период отсутствия обострений, прогрессирования и ухудшения симптомов в течение, как минимум, 30 дней; в случае появления нового симптома или группы симптомов, или отчетливого ухудшения уже имевшихся симптомов в срок до 30 дней включительно ремиссия не фиксируется, состояние расценивается как продолжающееся обострение.

Подтверждённое прогрессирование инвалидизации – стойкое нарастание неврологических нарушений (по Расширенной шкале инвалидизации (EDSS), Приложения Г1 и Г2) по сравнению с исходным уровнем, вне периода обострений и не связанное с перенесённым ранее обострением. Подтвержденное прогрессирование выставляется тогда, когда у пациента сохраняется или увеличивается балл EDSS по сравнению с датой первого зафиксированного нарастания неврологических нарушений минимум через 6 месяцев, при условии отсутствия обострений в период измерения. Значимым нарастанием неврологических нарушений является увеличение EDSS на $\geq 1,5$ балла при исходном балле EDSS=0, на ≥ 1.0 балл для пациентов с исходным EDSS=1.0 – 5.5 баллов, или ≥ 0.5 балла – для пациентов с исходным уровнем EDSS ≥ 6.0 [9]. Самый ранний период, когда подтвержденное прогрессирование может быть зафиксировано, составляет 3 месяца. Более достоверным и важным для рутинной практики можно считать подтвержденное прогрессирование инвалидизации через 6 месяцев.

Подтверждённое усиление инвалидизации – стойкое ухудшение неврологических

нарушений (по шкале EDSS (Приложения Г1 и Г2) после окончания обострения, которое было подтверждено как минимум двумя измерениями EDSS, одно из которых было выполнено не ранее 30 дней с момента начала обострения, а второе – не менее чем через 3 месяца после этого [10]. Усиление инвалидизации можно рассматривать как вклад обострения в накопление инвалидизации пациента. При этом необходимо учитывать, что после тяжелых обострений пациент может иметь увеличение балла по шкале EDSS на самых ранних этапах, но это не является прогрессированием.

Подтверждённое уменьшение инвалидизации – стойкое уменьшение неврологических нарушений по шкале EDSS (Приложения Г1 и Г2) по сравнению с исходным баллом EDSS. Подтвержденное уменьшение выставляется, когда у пациента уменьшение балла EDSS по сравнению с первым зафиксированным уменьшением неврологических нарушений сохраняется в течение 6 месяцев. Уменьшением неврологических нарушений является снижение EDSS на 1.0 балл по сравнению с исходным баллом [11]. У пациентов, которые имеют длительность обострения более 30 дней с постепенным снижением балла EDSS, данное снижение не может быть рассмотрено как уменьшение. Базовой точкой расчета для измерения улучшения является точка измерения EDSS после завершения обострения. Уменьшение инвалидизации необходимо рассматривать как наилучший результат снижения воспалительной активности и реабилитационной помощи пациентам с РС.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Поражение зрительного нерва: односторонний оптический неврит (часто при ретробульбарной локализации очага – ретробульбарный неврит), часто в сочетании с болью при движении глазного яблока и снижением остроты зрения или появление скотом, длящимся от 2 до 4 недель; менее характерным является двусторонний оптический неврит без боли или с постоянной болью, полная и стойкая утрата зрения, отёк диска зрительного нерва и другие изменения на глазном дне.

Поражение мозжечка и его путей: статическая и динамическая мозжечковая атаксия – неустойчивость при ходьбе, дисметрия и миопопадание в координаторных пробах, мегалография, асинергии, интенционное дрожание, мозжечковая дизартрия (скандированная речь).

Поражение ствола головного мозга: межъядерная офтальмоплегия, нистагм (центральный), парез отводящего нерва, гипестезия половины лица; менее характерны:

снижение слуха, невралгия тройничного нерва, центральный или периферический парез лицевого нерва.

Поражение спинного мозга: моно- и гемипарезы, нижний парапарез, утрата чувствительности по проводниковому типу, симптом Лермитта, императивные позывы на мочеиспускание, недержание мочи, задержки мочеиспускания; менее характерны: полный поперечный миелит, сегментарные нарушения чувствительности, радикулопатии, выпадение вибрационной чувствительности, сенситивная атаксия, недержание кала.

Поражение больших полушарий головного мозга: субкортикальный когнитивный дефицит (снижение памяти и внимания, скорости выполнения нейропсихологических тестов), хроническая усталость или утомляемость, центральный гемипарез, депрессия, реже тревожность, эйфоричность, менее характерными являются гемианопсии, острые нарушения поведения и эпилептические приступы.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

- **Рекомендуется** всем пациентам старше 18 лет с подозрением на РС для **раннего подтверждения диагноза** использование критериев МакДональда (редакция 2017 года) (Приложение Г3) [12].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

***Комментарий:** Использование критериев МакДональда в редакции 2017 года обладает более высокой чувствительностью у пациентов на ранних стадиях заболевания, чем редакция критериев 2010 года или применением МРТ-критериев MAGNIMS 2016, что позволяет раньше установить диагноз РС. Следует, однако, учитывать, что специфичность критериев в редакции 2017 года ниже, чем в редакции 2010 года [12]. Для подтверждения диагноза рекомендуется использование алгоритма, разработанного на основе критериев МакДональда (редакция 2017 года) с целью наиболее ранней постановки диагноза (Приложение Б – 1,1 и 1,2) [5]. У пациентов с атипичным дебютом рекомендовано использовать критерии МакДональда в редакции 2010 года [12]. Тщательное проведение дифференциальной диагностики снизит риск ошибочной постановки диагноза РС [12–14].*

- **Рекомендуется** у всех пациентов младше 18 лет с подозрением на РС при отсутствии энцефалопатии/общемозговой симптоматики в дебюте для подтверждения диагноза использование критериев МакДональда (редакция 2017 г, Приложение Г3) [5].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

***Комментарий:** Международное исследование по валидации критериев МакДональда в редакции 2017 года для популяции пациентов младше 18 лет продемонстрировало результаты, позволяющие использовать их в диагностике РС у детей [15]. Проспективное когортное исследование с участием пациентов младше 18 лет также продемонстрировало результаты, позволяющие использовать критерии МакДональда в редакции 2017 года для данной популяции*

[16].

- **Рекомендуется** у всех пациентов младше 18 лет с подозрением на РС при наличии энцефалопатии/общемозговой симптоматики в дебюте для подтверждения диагноза РС использование критериев Международной группы по изучению детского рассеянного склероза (редакция 2013 г, Приложение Г13) [17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Исследований, оценивающих характеристики критериев Международной группы по изучению детского рассеянного склероза для пациентов с указанной симптоматикой, не проводилось.*

2.1 Жалобы и анамнез

- У всех пациентов с подозрением на РС **рекомендуется** подробный сбор анамнеза на предмет наличия признаков острых демиелинизирующих эпизодов в прошлом для определения возможности соответствия критериям диссеминации в пространстве и времени (Приложение Г3) [5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Оценка данных анамнеза должна проводиться врачом-неврологом для определения соответствия жалоб характерным клиническим проявления обострения РС и соответствия критериям диссеминации в пространстве и времени (Приложение Г3).*

- Всем пациентам с подозрением на РС **рекомендуется** проводить полную дифференциальную диагностику с другими неврологическими и не неврологическими заболеваниями с целью уменьшения риска диагностической ошибки и нанесения вреда пациенту по причине отложенного или неправильного лечения (План дифференциальной диагностики изложен в Приложении Г5) [18–20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *Исследование Yamout с соавт. продемонстрировало, что только 70% пациентов, направленных к специалисту по РС, поставили диагноз РС [19]. Из пациентов с другими диагнозами 3,5% полностью соответствовали критериям*

РИС. Наиболее распространенными альтернативными диагнозами были психические расстройства (16,3%), неспецифические МРТ-поражения белого вещества (14,7%), заболевания спектра оптиконеуромиелимита (9,5%), мигрень (8,6%) и системные аутоиммунные заболевания (8,6%) [19]. Исследование Solomon с соавт. продемонстрировало, что 33% пациентов наблюдались с неправильным диагнозом в течение более 10 лет. 70% из них получали терапию ПИТРС и 31% имели нежелательные явления, связанные с терапией ПИТРС [20].

- Всех пациентов с наличием оптического неврита на момент осмотра или в анамнезе **рекомендуется** консультация невролога с целью исключения РС [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.2 Физикальное обследование

- При проведении неврологического осмотра пациентов с подозрением на РС **рекомендуется** использовать Шкалу функциональных систем по Куртцке (ФС (Приложение Г1) и Расширенную шкалу инвалидизации (EDSS; Приложение Г2) [5,22,23].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на РС **рекомендуется** назначать следующие лабораторные анализы для исключения сопутствующих заболеваний и определения возможности назначения последующей терапии ПИТРС [24,25]:
 - Клинический анализ крови развернутый;
 - Биохимический анализ крови (маркеры функции печени и почек (в том числе определение скорости клубочковой фильтрации), воспаления, уровень кальция, глюкозы);
 - Анализ крови на уровень ТТГ, свободный Т4, антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину.
 - Общий анализ мочи с микроскопией осадка;
 - Анализ крови на антитела к ВИЧ, гепатиту В и С, бледной трепонеме,
 - Исследование антинуклеарного фактора

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Данный перечень исследований рассматривается экспертами-членами рабочей группы как достаточный, но не исчерпывающий. План обследования должен исходить из клинической картины заболевания и других данных, полученных при объективных, лабораторных и инструментальных методах обследования.*

- Пациентам с подозрением на РС, при наличии признаков, заставляющих включить в дифференциальный диагноз церебральную аутосомно-доминантную артериопатию с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), с целью проведения дифференциального диагноза **рекомендуется** назначать молекулярно-генетическое исследование гена NOTCH3 [26].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Пациентам с подозрением на РС, при наличии признаков, заставляющих включить в дифференциальный диагноз дефицит витамина В12, с целью проведения дифференциального диагноза **рекомендуется** назначать анализ крови на уровень витамина В12 [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Пациентам с подозрением на РС, при наличии признаков, заставляющих включить в дифференциальный диагноз прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию (ПМЛ), с целью проведения дифференциального диагноза **рекомендуется** назначать анализ цереброспинальной жидкости методом полимеразноцепной реакции (ПЦР) на наличие JC-вируса [28].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *ПМЛ развивается в результате реактивации полиомавируса JC у JCV-серопозитивных пациентов. После того, как вирус приобретает нейротропность, он инфицирует клетки олигодендроциты и вызывает литическую инфекцию ЦНС [29]. Определение ДНК вируса в цереброспинальной жидкости при наличии соответствующей клинической картины позволяет поставить диагноз*

ПМЛ [28].

- Пациентам с подозрением на РС, при наличии признаков, заставляющих включить в дифференциальный диагноз заболевания спектра оптиконейромиелита, с целью проведения дифференциального диагноза **рекомендуется** назначать анализ крови на антитела к аквапорину-4 [30].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Антитела к аквапорину являются высокоспецифичным маркером оптиконейромиелита, клиническая специфичность составляет 97-98%. Наибольшей чувствительностью и специфичностью обладает методика определения антител к аквапорину-4 в культуре трансфицированных клеток, экспрессирующих аквапорин-4 [30].

- Пациентам с подозрением на РС, при наличии признаков, заставляющих включить в дифференциальный диагноз системные заболевания соединительной ткани, с целью проведения дифференциального диагноза **рекомендуется** назначать анализ крови на антинуклеарный фактор и определение антител к экстрагируемому ядерному антигену IgG [31–33].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Системные заболевания соединительной ткани имеют разнообразные проявления, в том числе, вовлекающие ЦНС. Исследования Leuchten с соавт. и Нага с соавт. показывают, что скрининговое тестирование на антинуклеарный фактор и определение антител к экстрагируемому ядерному антигену IgG имеют высокую чувствительность и специфичность при выявлении таких заболеваний как системная красная волчанка, синдром Шегрена [32,33]. Важной особенностью является высокая отрицательная прогностическая значимость и низкая позитивная прогностическая значимость [31]. Выявление указанных антител не является признаком системного заболевания само по себе, однако в таком случае требуется консультация ревматолога.

- Пациентам с подозрением на РС в качестве дополнительного метода подтверждения диагноза РС **рекомендуется** назначать парное исследование сыворотки крови и цереброспинальной жидкости на олигоклональные

иммуноглобулины класса IgG с установлением типа синтеза [5,34–39].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Чувствительность и специфичность определения олигоклональных иммуноглобулинов класса IgG по данным разных авторов составляет около 90% и 60%, соответственно [34,36,37]. 2-ой и 3-ий типы синтеза олигоклональных IgG являются наиболее характерными для РС [35]. Исследование может использоваться в качестве дополнительного метода, подтверждающего диссеминацию во времени в соответствии с критериями МакДональда в редакции 2017 года [5,38]. Отсутствие олигоклональных иммуноглобулинов не является подтверждением отсутствия у пациента РС, что встречается с частотой до 13% случаев при РС и до 33% при КИС [34]. Наличие олигоклональных IgG в ЦСЖ является независимым фактором, повышающим риск конверсии КИС в достоверный РС [39].

- Пациентам с подозрением на РС в качестве дополнительного лабораторного метода подтверждения диагноза РС **рекомендуется** провести парное исследование сыворотки крови и цереброспинальной жидкости на концентрацию свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа (к-СЛЦ) и индекс свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа [40].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: анализ ЦСЖ и сыворотки крови на концентрацию и индекс к-СЛЦ является количественным биомаркером, отражающим уровень интратекальной продукции иммуноглобулинов [41]. Исследования, посвященные диагностической ценности данного биомаркера, демонстрируют чувствительность и специфичность, сопоставимую с определением олигоклональных иммуноглобулинов [42–44]. В дополнение к исследованию на олигоклональные иммуноглобулины, определение данного биомаркера повышает информативность диагностики и позволяет выявлять воспалительный процесс у пациентов с отрицательным анализом на олигоклональные антитела [41,44]. Исследования разных авторов указывают на прогностическую значимость к-СЛЦ для определения риска прогрессирования РС [45,46].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на РС **не рекомендуется** постановка диагноза РС только на основании данных МРТ, с целью снижения риска ошибочного диагноза [47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: РС устанавливается, прежде всего, на основании характерной клинической картины [5]. МРТ является дополнительным методом исследования, повышающим точность и скорость диагностики.

- Всем пациентам с подозрением на РС **рекомендуется** проведение МРТ головного мозга с контрастированием для исключения иной природы неврологического заболевания, а также для установления соответствия процесса критериям диссеминации в пространстве и времени [48].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Протокол первичного МРТ исследования головного мозга должен включать в себя следующие обязательные последовательности: 1) T2-FLAIR и T2/PD в аксиальной плоскости, 2) 2D или 3D T2-FLAIR в сагиттальной плоскости, 3) 2D или 3D T1-ВИ с введением КВ. Для получения снимков с контрастным усилением, рекомендуется использовать стандартную дозировку КВ (0.1-0.2 ммоль/кг в зависимости от концентрации КВ), вводимую на протяжении 30 секунд, минимум за 5 минут до получения постконтрастного T1-ВИ. При необходимости дополнительно проводятся: 1) 2D или 3D T1-ВИ без КВ, 2) 2D и/или 3D DIR, 3) ДВИ в аксиальной плоскости. Исследуется весь объём мозга, толщина срезов ≤ 5 мм в зависимости от программы [49].

- Пациентам с подозрением на РС и наличием клинических симптомов поражения спинного мозга или картиной МРТ головного мозга, не удовлетворяющей критериям диссеминации в пространстве, **рекомендуется** дополнительное проведение МРТ шейного отдела спинного мозга с целью снижения риска ошибочного диагноза и критериального подтверждения возможного диагноза РС [50]. Выполнение МРТ грудного и пояснично-крестцового отделов **рекомендуется** при подозрении на локализацию очага в этих областях.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности

доказательств – 3)

Комментарий: *Выполнение МРТ шейного отдела спинного мозга одновременно с МРТ головного мозга позволяет сократить частоту повторного направления на МРТ и избежать повторного введения контраста. В случае наличия возможности необходимо сразу выполнять оба исследования. Обязательными для включения в протокол МРТ последовательностями являются: 1) T2 и PD в импульсной последовательности быстрое «спиновое эхо» в сагиттальной плоскости, 2) 2D и/или 3D T2-ВИ в импульсной последовательности быстрое «спиновое эхо» в аксиальной плоскости. При выявлении очагов на T2-ВИ обязательно выполняется T1-ВИ в импульсной последовательности «спиновое эхо» с введением КВ в сагиттальной и аксиальной плоскостях. В качестве альтернативы PD последовательности могут быть использованы STIR или PSIR в сагиттальной плоскости. Срезы должны выполняться без промежутков между срезами, толщиной не более 3 мм в сагиттальной плоскости и не более 5 мм в аксиальной плоскости [51].*

- Пациентам с подозрением на РС старше 40 лет с неспецифическими находками на МРТ головного мозга **рекомендуется** дополнительное проведение МРТ шейного отдела спинного мозга с целью снижения риска ошибочного диагноза и критериального подтверждения возможного диагноза РС [50].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *Выполнение МРТ шейного отдела спинного мозга одновременно с МРТ головного мозга позволяет сократить частоту повторного направления на МРТ и избежать повторного введения контраста. В случае наличия возможности необходимо сразу выполнять оба исследования. Обязательными для включения в протокол МРТ последовательностями являются: 1) T2 и PD в импульсной последовательности быстрое «спиновое эхо» в сагиттальной плоскости, 2) 2D и/или 3D T2-ВИ в импульсной последовательности быстрое «спиновое эхо» в аксиальной плоскости. При выявлении очагов на T2-ВИ обязательно выполняется T1-ВИ в импульсной последовательности «спиновое эхо» с введением КВ в сагиттальной и аксиальной плоскостях. В качестве альтернативы PD последовательности могут быть использованы STIR или PSIR в сагиттальной плоскости. Срезы должны выполняться без промежутков между срезами, толщиной не более 3 мм в сагиттальной плоскости и не более 5 мм в аксиальной*

плоскости [51] .

- Пациентам с подозрением на РС, у которых при однократном МРТ исследовании не удалось установить соответствие критериям диссеминации в пространстве и времени, **рекомендуется** назначение повторного МРТ исследования для оценки динамики и соответствия критериям диагностики РС [51–53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: В 2016 году группой MAGNIMS предложены дополнения по применению МРТ при установлении диагноза РС по критериям МакДональда 2010 года (Приложение Г6), однако эти дополнения не полностью соответствуют новым критериям РС 2017 года, поэтому приводятся в качестве справочной информации [54]. В случае обнаружения у пациента с клинической картиной острого демиелинизирующего эпизода на первичной МРТ двух и более очагов, характеристики которых указывают на демиелинизирующий характер поражения при отсутствии признаков контрастного усиления, повторная МРТ головного мозга должна быть выполнена через 3-6 месяцев от первичной [52,53]. В случае выявления на МРТ двух и более очагов, характеристики которых указывают на демиелинизирующий характер поражения, у пациента без клиники острого демиелинизирующего эпизода или при неспецифической клинической картине (радиологически изолированный синдром – РИС) повторную МРТ рекомендуется проводить через 12-24 месяца [55]. При этом обязательными для включения в протокол повторной МРТ головного мозга последовательностями являются: 3D T1-ВИ без контрастного усиления, 2D или 3D T2-FLAIR в сагиттальной и аксиальной плоскости, 2D или 3D T2-ВИ в аксиальной плоскости, 2D или 3D T1-ВИ в аксиальной плоскости с введением КВ с толщиной срезов не более 3 мм без промежутков между срезами, а также 2D ДВИ в аксиальной плоскости с толщиной срезов не более 5 мм. При необходимости возможно выполнение 2D и/или 3D DIR, SWI, T1-ВИ SE и PD-взвешенных изображений. Покрытие МРТ должно составлять весь объём мозга, разрешение пикселя не должно превышать 1x1 мм на срез. [51].

- Пациентам с подозрением на РС при выполнении МРТ исследований **рекомендуется** оформление структурированного протокола заключения, с целью оценки динамики очагов, сопоставления критериям диссеминации (Приложение

Г7) [56,57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Экспертами-членами рабочей группы, однозначно рекомендуется заполнение структурированного протокола заключения, на основе которого лечащий врач может принимать решения о дальнейшей тактике ведения пациента. Без заполнения структурированного протокола заключения услуга проведения МРТ исследования считается не выполненной или выполненной некачественно.*

2.5 Иные диагностические исследования

- У пациентов с подозрением на РС при наличии симптомов неврита зрительного нерва в настоящий момент или в анамнезе в качестве дополнительного метода исследования **рекомендуется** использовать дополнительные инструментальные методы диагностики: зрительные вызванные потенциалы, МРТ орбит для объективизации эпизода зрительных нарушений [58,59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *Чувствительность определения очаговых изменений зрительного нерва на МРТ составляет до 93% [58]. Наличие контрастируемого очага демиелинизации в зрительном нерве связано с более тяжелым течением неврита зрительного нерва и менее благоприятным прогнозом восстановления зрения [58]. В исследовании Frederiksen с соавт. чувствительность диагностики замедления проведения вызванных потенциалов при неврите зрительного нерва составила 77%, амплитуда зрительных вызванных потенциалов коррелировали с остротой зрения [59]. Увеличение латентности было связано с наличием подтвержденного диагноза РС [59].*

- Пациентам с подозрением на РС, при наличии симптомов неврита зрительного нерва в настоящий момент или в анамнезе, в качестве дополнительного метода исследования **рекомендуется** назначение оптической когерентной томографии для определения истончения слоя нервных волокон и слоя ганглионарных клеток сетчатки [60].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: *Наилучшая чувствительность метода достигается приблизительно через 3 месяца после перенесённого неврита зрительного нерва [49]. Атрофия слоя зрительных волокон сетчатки является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении прогрессирования инвалидизации [61]. В систематическом обзоре Britze с соавт. показано, что атрофия слоя ганглионарных клеток проявляется раньше, чем атрофия слоя зрительных волокон сетчатки и лучше предсказывает восстановление функции зрения [62].*

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Терапия РС состоит из трех составляющих компонентов: 1) терапия обострений РС, 2) препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС) и 3) симптоматическая терапия (коррекция отдельных симптомов заболевания). В настоящее время препаратов, с доказанным нейропротективным и нейрорепаративным эффектом при РС не зарегистрировано.

3.1 Терапия обострений РС

- При наличии у пациента с РС клинических признаков обострения РС, подтвержденных объективно врачом-неврологом (вне зависимости от факта выполнения МРТ центральной нервной системы и/или при наличии активности по данным МРТ) **рекомендуется** терапия обострения РС с целью уменьшения выраженности и продолжительности симптомов обострения РС и уменьшения их продолжительности [63,64] (Приложение Б. Алгоритм 2).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- В качестве терапии обострения РС у пациентов с РС **рекомендуется** использование глюкокортикостероидов в высоких дозах с целью уменьшения выраженности и продолжительности симптомов обострения РС [63–65].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: До начала терапии глюкокортикостероидами следует учитывать возможные побочные эффекты использования ГКС.

- При наличии у пациентов с РС обострения РС в ситуации, когда риски терапии обострения РС превышают возможную пользу терапии, **рекомендуется** воздержаться от терапии обострения РС по совместному решению врача-невролога и пациента с РС с целью предотвращения побочных эффектов терапии обострения РС (критерии оценки тяжести обострения представлены в Приложении Г143) [63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Лечащий врач может обсуждать с пациентом возможность не применять глюкокортикостероиды для лечения неинвалидизирующих обострений или обострений, с момента начала которых прошел продолжительный период времени (например, больше 3 месяцев). По данным исследования Национального института здравоохранения Великобритании, исследования эффективности глюкокортикостероидов по сравнению с плацебо, как правило, имели низкое качество [63]. По данным мета-анализа Miller с соавт., разница клинического эффекта кортикостероидов составила лишь 0.76 балла EDSS по сравнению с группой плацебо в конце лечения по сравнению с исходным уровнем [64]. Решение о воздержании от терапии обострения должно приниматься только совместно с пациентом. Freedman с соавт. предложена классификация, позволяющая определить степень тяжести обострения с целью дальнейшей маршрутизации помощи пациенту (Приложение Г14) [66].*

- С целью уменьшения выраженности и продолжительности симптомов обострения РС у пациентов с РС в качестве лекарственного препарата первого выбора **рекомендуется** использовать метилпреднизолон** для внутривенного применения в режиме пульс-терапии в дозе 1000 мг в течение 3-5 дней (максимально – 7) для пациентов старше 18 лет включительно, для пациентов младше 18 лет доза рассчитывается исходя из веса ребенка: 500 мг при весе 25-40 кг, 750 мг при весе 40-55 кг, 1000 мг при весе свыше 55 кг [65,67–69].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: *Рандомизированное исследование La Mantia с соавт. и систематический обзор с применением мета-анализа Citterio с соавт. демонстрируют, что внутривенное введение метилпреднизолона при обострении РС в режиме пульс-терапии способствовало значимому снижению показателя EDSS через 4- 5 недель [65,69].*

- В случае невозможности использования метилпреднизолона с целью уменьшения выраженности и продолжительности симптомов обострения РС у пациентов с РС старше 18 лет **рекомендуется** использование дексаметазона** для внутривенного

капельного применения по схеме: 8 мг в сутки в течение 7 дней, затем 4 мг в сутки в течение 4 дней, затем 2 мг в сутки в течение 3 дней [69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Приведенное РКИ имело малый размер выборки и не продемонстрировало статистически значимых преимуществ терапии дексаметазоном перед терапией метилпреднизолоном при оценке показателя EDSS через 7 и 15 дней после терапии [69]. Количество пациентов без обострений РС через 1 год после терапии обострения РС в группе высокодозного метилпреднизолона было статистически значимо выше, чем в группе дексаметазона.

- В случаях, затрудняющих проведение терапии обострений РС парентеральными глюкокортикостероидами, для пациентов с РС старше 18 лет с обострением РС **рекомендуется** использование пероральных (таблетированных) глюкокортикостероидов в эквивалентных суточных дозах (эквивалентных 1000 мг метилпреднизолона) в течение 3-5 дней с целью уменьшения продолжительности и выраженности симптомов обострения РС [65,68,70–74].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Нет достоверных данных о статистически значимых различиях в эффективности и безопасности парентеральных и пероральных глюкокортикостероидов в эквивалентных дозах в качестве терапии обострения РС в течение 5 дней. Однако, мощность исследований, включённых в мета-анализ, была ограниченной, а результаты не везде были согласованными, что не позволяет сделать окончательный вывод об однозначной эквивалентности данных типов терапии [65,68,70–74].

- В случаях, затрудняющих проведение терапии обострений РС парентеральными глюкокортикостероидами, у пациентов с РС до 18 лет при обострении РС **рекомендуется** использование пероральных (таблетированных) глюкокортикостероидов в дозах, рассчитываемых исходя из веса ребенка: 20-30 мг/кг, но не превышая 1000 мг по метилпреднизолону** в разовой дозе, в течение 3-5 дней, с целью уменьшения выраженности и продолжительности симптомов обострения РС [67,68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Исследований, оценивающих эффективность таблетированных глюкокортикостероидов при обострении РС у пациентов до 18 лет, не проводилось.*

- У пациентов с РС при терапии обострений РС **не рекомендуется** применение длительных курсов пероральных глюкокортикостероидов (более 5 дней), в том числе с постепенным снижением дозы, с целью предотвращения развития побочных эффектов длительной терапии пероральными глюкокортикостероидами [69–71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Более длительные курсы терапии глюкокортикостероидами не являются более эффективными по сравнению с курсом продолжительностью до 5 дней [69–71].*

- В случае неэффективности курса терапии глюкокортикостероидами **рекомендуется** применение высокообъемного плазмафереза в количестве до 7 сеансов для терапии обострения РС [75–77].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *Эффективность плазмафереза в качестве дополнительной терапии для пациентов, у которых терапия кортикостероидами при обострении РС оказалась неэффективной, продемонстрирована в некоторых рандомизированных клинических исследованиях [76,77].*

- Пациентам с РС до 18 лет при обострении РС **рекомендуется** применение иммуноглобулина** человека нормального для внутривенного приема в курсовой дозе 2г/кг веса в течение 5 дней с целью уменьшения продолжительности и выраженности симптомов обострения РС при наличии противопоказаний к приему глюкокортикостероидов [78–81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения может рассматриваться как альтернативный метод лечения обострений РС у*

пациентов младше 18 лет, когда прием глюкокортикостероидов противопоказан. Введение иммуноглобулинов может уменьшать выраженность воспаления путем снижения уровня цитокинов и связывания антител против миелина путем блокирования Fc рецепторов, а также стимулировать ремиелинизацию [78,79]. Ряд репортированных случаев лечения детей с демиелинизирующими заболеваниями (РС, ОРЭМ) сообщают о возможной эффективности применения иммуноглобулинов для внутривенного введения, однако контролируемых исследований надлежащего качества не опубликовано [80,81].

3.2 Терапия, изменяющая течение РС

- Всем пациентам с РС перед назначением терапии, изменяющей течение РС, **рекомендуется** установить тип течения и уровень инвалидизации по шкале EDSS (Приложение Г2) [9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с ремиттирующим РС с уровнем EDSS $\leq 6,5$ баллов, не соответствующих критериям быстропрогрессирующего рассеянного склероза, при первом назначении терапии ПИТРС **рекомендуется** максимально раннее назначение ПИТРС первой линии: интерферон бета-1a** (для п/к и в/м введения), интерферон бета-1b**, пег-интерферон бета-1a**, глатирамера ацетат**, диметилфумарат**, терифлуномид** с целью снижения риска подтвержденного прогрессирования инвалидизации и развития ВПРС (Приложение Г9, Приложение Б. 4.1, 4.2, 4.3, 4.4) [82–91].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Раннее назначение терапии ПИТРС способствует снижению риска прогрессирования инвалидизации и развития ВПРС [91].

- **Интерферон бета-1a** 30 мкг для внутримышечного введения 1 раз в неделю** **рекомендуется** пациентам с РРС (с 12 лет) с целью предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга и инвалидизации, вызванной данными событиями [82,83].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Интерферон бета-1a** 44 мкг подкожно 3 раза в неделю (с 12 лет) и интерферон бета-1b** 250 мкг подкожно через день (с 18 лет) рекомендуются** пациентам с РРС с целью предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга и инвалидизации, вызванной данными событиями [83].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Пэг-интерферон (пегилированный интерферон) бета-1a** 125 мкг подкожно 1 раз в 14 дней рекомендуется** пациентам с РРС (с 18 лет) с целью предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга и инвалидизации, вызванной данными событиями [84,85].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Глатирамера ацетат** 20 мг подкожно ежедневно или глатирамера ацетат** 40 мг подкожно 3 раза в неделю рекомендуется** пациентам с РРС (с 18 лет) с целью предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга и инвалидизации, вызванной данными событиями [83,86,100].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Терифлуномид** 14 мг перорально 1 раз в сутки рекомендуется** пациентам с РРС (с 18 лет) с целью предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга и инвалидизации, вызванной данными событиями [87,88].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Диметилфумарат** (ДМФ) 120 мг перорально 2 раза в день (первая неделя), затем 240 мг перорально 2 раза в день рекомендуется** пациентам с РРС (с 18 лет) с целью предотвращения обострений и радиологической активности заболевания

по данным МРТ головного/спинного мозга и инвалидизации, вызванной данными событиями [89,90].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется регулярно (не реже 1 раза в 6 месяцев) проводить оценку эффективности проводимой терапии ПИТРС. Терапию ПИТРС следует считать эффективной в случае наличия оптимального ответа на терапию (НДАЗ, «нет данных за активность заболевания»). При этом срок наблюдения и оценки эффективности должен соответствовать среднему сроку наступления эффекта для данного лекарственного препарата [92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Критерий НДАЗ признается большинством экспертов как достоверный маркер ответа на терапию ПИТРС. В исследовании Rotstein с соавт. выполнение критерия НДАЗ через 2 года терапии обладало положительным прогностическим значением в 78.3% в отношении отсутствия прогрессирования инвалидизации через 7 лет [93].

- Для оценки эффективности терапии ПИТРС у пациентов с РС с целью предотвращения отмены терапии ПИТРС до начала развития эффекта терапии ПИТРС **рекомендуется** использовать следующие сроки начала ожидаемого эффекта от терапии [86,94–96]:

- для глатирамера ацетата** – 9-12 месяцев;

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2),

- интерферонов бета – 3-6 месяцев;
- терифлуномида** – 3-6 месяцев;
- диметилфумарата** – 3-6 месяцев;
- натализумаба** - 3-6 месяцев;
- финголимода** – 3-6 месяцев;
- алемтузумаба** – 24 месяца;
- окрелизумаба** – 12 месяцев;
- кладрибин** – 24 месяцев;

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности

доказательств – 5)

Комментарий: Исследования, направленные на определение сроков достижения эффективности ПИТРС, за исключением глатирамера ацетата, не проводились. Для всех ПИТРС, за исключением глатирамера ацетата, приведено мнение экспертов – членов рабочей группы. Рекомендация основана на данных отдельных РКИ, при этом сроки ожидаемого развития эффекта соответствуют срокам, в которые проводилась оценка эффективности терапии в представленных исследованиях. Исследования высокого методологического качества, в которых бы изучалось именно время наступления оптимального ответа на терапию, не проводились [86,94–96].

- Пациентам с РС, достигшим уровня EDSS $\geq 7,0$ баллов, при отсутствии обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ в течение периода не менее 2-х лет **не рекомендуется** продолжать терапию ПИТРС в связи с недоказанностью эффективности терапии в данной когорте пациентов и существенным повышением рисков побочных эффектов с целью предотвращения возможных побочных эффектов, связанных с терапией ПИТРС [97]. Решение о прекращении терапии ПИТРС должно приниматься только совместно с пациентом.
- Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

Комментарий: Исследований клинической эффективности ПИТРС в указанной когорте пациентов не проводилось, однако некоторые выводы можно сделать из анализа естественного течения заболевания. В исследовании Ahrweiller с соавт. показано, что частота обострений снижается на 46% каждые 5 лет после конверсии в ВПРС [98]. Похожие данные получены в исследовании Mateo Paz Soldan с соавт., которые показали, что в отобранной ими группе пациентов 91.6% обострений происходило в течение первых 5 лет после конверсии в ВПРС и 95.2% обострений развивалось до достижения возраста 55 лет [99]. При балле EDSS 6.0 и выше риск обострений и/или активности на МРТ ниже на 50%, поэтому отмена ПИТРС может не сопровождаться существенным риском возобновления клинической и радиологической активности РС [97].

- При развитии субоптимального ответа на терапию ПИТРС первой линии у пациента с РС с уровнем EDSS $\leq 6,5$ баллов, при условии высокой

комплаентности пациента и достаточного времени для развития эффекта терапии ПИТРС **рекомендуется** смена терапии ПИТРС в рамках первой линии ПИТРС (Приложение Б, Алгоритм 3, Приложение Г9) [101–106].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- При развитии резистентности на терапию ПИТРС первой линии у пациентов с РРС (ВАРС, «высокоактивный РС») с уровнем EDSS $\leq 6,5$ баллов, при условии высокой комплаентности пациента, достаточного времени для развития эффекта терапии ПИТРС **рекомендуется** эскалация терапии на ПИТРС второй линии (Приложение Б, Алгоритм 3, Приложение Г9) [101–106].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- При стойком субоптимальном ответе на терапию ПИТРС первой линии у пациентов с РРС (терапия проводилась двумя и более ПИТРС первой линии) **рекомендуется** эскалация терапии на ПИТРС второй линии (Приложение Б, Алгоритм 3, Приложение Г9) [101–104].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- У пациентов с быстро прогрессирующим РРС с уровнем EDSS $\leq 6,5$ баллов **рекомендуются** ПИТРС второй линии (финголимод**, натализумаб**, алемтузумаб**, #митоксантрон**, окрелизумаб**, кладрибин**). (Приложение Б, Алгоритм 3, Приложение Г9 [106–112].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Натализумаб** 300 мг внутривенно 1 раз в 28 дней рекомендуется** пациентам (с 18 лет) с быстро прогрессирующим РРС или с высокоактивным РРС с целью предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга и инвалидизации, вызванной данными событиями [113–117]. При применении Натализумаба у пациентов с РС с целью обеспечения безопасности пациента рекомендуется соблюдение плана управления рисками (Приложение Б. 4.6).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Финголимод** 0,5 мг перорально один раз в день рекомендуется (с 10 лет)** пациентам с быстро прогрессирующим РРС или с высокоактивным РС с целью предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга и инвалидизации, вызванной данными событиями [118–120]. При применении финголимода у пациентов с РС с целью обеспечения безопасности пациента рекомендуется соблюдение плана управления рисками (Приложение Б. 4.7).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Алемтузумаб** 12 мг внутривенно 2 курса терапии (5 инфузий в 1-й год и 3 инфузии во 2-й год) рекомендуется** пациентам (с 18 лет) с быстро прогрессирующим РРС или с высокоактивным РРС с целью предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга и инвалидизации, вызванной данными событиями [106,121,122]. При применении алемтузумаба у пациентов с РС с целью обеспечения безопасности пациента рекомендуется соблюдение плана управления рисками (Приложение Б. 4.8).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Окрелизумаб** 600 мг внутривенно 1 раз в 6 месяцев рекомендуется** пациентам (с 18 лет) с быстро прогрессирующим РРС или с высокоактивным РРС с целью предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга и инвалидизации, вызванной данными событиями [123,124]. При применении окрелизумаба у пациентов с РС с целью обеспечения безопасности пациента рекомендуется соблюдение плана управления рисками (Приложение Б. 4.9).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Кладрибин в таблетках** 10 мг (3,5 мг/кг массы тела пациента в течение 2**

лет: 1,75 мг/кг на 1 курс лечения в год общей продолжительностью не более 10 дней каждый курс без приёма препарата в последующие 2 года) рекомендуется пациентам (старше 18 лет) с быстропрогрессирующим РРС или с высокоактивным РРС с целью предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга и инвалидизации, вызванной данными событиями [96,125]. При применении кладрибина у пациентов с РС с целью обеспечения безопасности пациента рекомендуется соблюдение плана управления рисками (Приложение Б. 4.10).

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

- **#Митоксантрон** рекомендуется** при высокоактивном РРС (с 18 лет) при отсутствии альтернативы в качестве препарата резервной терапии в связи с негативным профилем безопасности (предельная относительно безопасная кумулятивная доза – 80 мг/м²) в дозировке 12 мг/м² в/в на 200 мл изотонического раствора хлорида натрия каждые 3 месяца с целью предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга и инвалидизации, вызванной данными событиями [126]. При применении митоксантрона# у пациентов с РС с целью обеспечения безопасности пациента рекомендуется соблюдение плана управления рисками (Приложение Б. 4.5).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

- У пациентов с РС с уровнем EDSS ≤ 6,5 баллов при использовании терапии ПИТРС второй линии (натализумаб**, финголимод**, окрелизумаб**, алемтузумаб**, кладрибин**, #митоксантрон**) и оптимальном ответе на терапию, в случае наличия высоких рисков нежелательных побочных реакций (НПР), угрожающих жизни пациента, или при наличии риска развития тяжелой инвалидизации в условиях продолжения данной терапии ПИТРС **рекомендуется** смена терапии на другой ПИТРС второй линии с соблюдением рекомендованных периодов переходов и планов управления рисками при смене [92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Рандомизированных клинических исследований, сравнивающих эффективность смены терапии в рамках ПИТРС второй линии, не проводилось.

Существует некоторый положительный опыт смены натализумаба (в основном, из-за рисков ПМЛ) на окрелизумаб, алемтузумаб, финголимод и кладрибин при соблюдении сроков перевода [127–132]. Однако исследование Vollmer с соавт. демонстрирует, что частота обострений может возрасти после смены натализумаба на финголимод при более продолжительном интервале переключения [133]. В исследовании Alping с соавт. смена натализумаба на ритуксимаб# была более эффективной, чем на финголимод [134].

- У пациентов с РС с уровнем EDSS $\leq 6,5$ баллов при использовании терапии ПИТРС второй линии (натализумаб**, финголимод**, окрелизумаб**, алемтузумаб**, кладрибин**, #митоксантрон**), при условии высокой комплаентности пациента, достаточного времени для развития эффекта терапии ПИТРС, при отсутствии оптимального ответа на терапию ПИТРС **рекомендуется** смена терапии на другой ПИТРС второй линии с соблюдением рекомендованных периодов переходов и планов управления рисками при смене [92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Рандомизированных клинических исследований, сравнивающих эффективность смены терапии в рамках ПИТРС второй линии, не проводилось. Эксперты-члены рабочей группы рассматривают смену терапии в рамках ПИТРС второй линии как способ добиться выполнения критерия оптимального ответа на терапию (НДАЗ) у пациентов с резистентностью к одному из ПИТРС второй линии. Выбор другого ПИТРС должен производиться с учетом спектра нежелательных явлений, предыдущего опыта пациента на терапии ПИТРС, сопутствующих заболеваний и текущей активности заболевания.

- Пациентам с ВПРС с обострениями с уровнем EDSS $\leq 6,5$ баллов **рекомендуется** назначение ПИТРС: интерферон бета-1a** (для п/к введения), интерферон бета-1b**, окрелизумаб**, #митоксантрон** с целью предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга и инвалидизации, вызванной данными событиями, но не с целью предотвращения прогрессирования РС [134].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: La Mantina с соавт. проанализировали 5 РКИ, в которых 3122

(1829 ИФН и 1293 плацебо) пациента, получавших лечение ИФН бета, соответствовали критериям ВПРС. Включенная популяция была гетерогенной с точки зрения исходных клинических характеристик заболевания, в частности доля пациентов с ВПРС с обострениями колебалась от 72% до 44% [134]. ИФН бета-1а и ИФН бета-1б не снижали риск прогрессирования, сохранявшегося в течение 6 месяцев после трех лет лечения. Анализ установил достоверное снижение риска прогрессирования заболевания через 3 месяца и риска развития новых обострений через три года. Риск развития новых активных очагов в головном мозге со временем снижался, но эти данные были получены в результате единичных исследований МРТ, выполненных в подгруппах пациентов; несмотря на отсутствие влияния на прогрессирование, рентгенологические данные подтверждали влияние на параметры МРТ [135].

- **Интерферон бета-1b** 250 мкг подкожно через день рекомендуется** пациентам с ВПРС с обострениями с уровнем EDSS $\leq 6,5$ баллов (с 18 лет) с целью предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга и инвалидизации, вызванной данными событиями, но не с целью предотвращения прогрессирования РС [135].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Несмотря на снижение частоты обострений у пациентов с ВПРС с активностью, терапия интерфероном бета-1b не замедляла прогрессирование инвалидизации в течение нескольких лет по сравнению с плацебо, что подтверждено данными крупного мета-анализа [135].

- **Интерферон бета-1a** 44 мкг подкожно 3 раза в неделю рекомендуется** пациентам с ВПРС с обострениями с уровнем EDSS $\leq 6,5$ баллов (с 12 лет) с целью предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга и инвалидизации, вызванной данными событиями, но не с целью предотвращения прогрессирования РС [135].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Несмотря на снижение частоты обострений у пациентов с ВПРС с активностью, терапия интерфероном бета-1a не замедляла прогрессирование инвалидизации в течение нескольких лет по сравнению с плацебо, что

подтверждено данными крупного мета-анализа [135].

- **Окрелизумаб** 600 мг внутривенно 1 раз в 6 месяцев рекомендуется** пациентам с ВПРС с обострениями и уровнем EDSS $\leq 6,5$ баллов (с 18 лет) с целью предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга и инвалидизации, вызванной данными событиями [123,124]. При применении окрелизумаба у пациентов с ВПРС с целью обеспечения безопасности пациента рекомендуется соблюдение плана управления рисками (Приложение Б. 4.9).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Безопасность и эффективность окрелизумаба не исследовалась у пациентов старше 55 лет. У таких пациентов окрелизумаб следует использовать с осторожностью.

- **#Митоксантрон** рекомендуется** пациентам с ВПРС с обострениями с уровнем EDSS $\leq 6,5$ баллов (с 18 лет) в качестве препарата резервной терапии при отсутствии альтернативы в связи с негативным профилем безопасности (предельная относительно безопасная кумулятивная доза – 80 мг/м²) в дозировке 12 мг/м² в/в на 200 мл изотонического раствора хлорида натрия каждые 3 месяца с целью предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга и инвалидизации, вызванной данными событиями [126]. При применении митоксантрона у пациентов с РС с целью обеспечения безопасности пациента рекомендуется соблюдение плана управления рисками (Приложение Б. 4.5).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

- Пациентам с ППРС с уровнем EDSS $\leq 6,5$ баллов **рекомендуется** назначение окрелизумаба** с целью предотвращения прогрессирования РС [136].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Безопасность и эффективность окрелизумаба не исследовалась у пациентов старше 55 лет. У таких пациентов окрелизумаб следует использовать с осторожностью.

- **Окрелизумаб** 600 мг внутривенно 1 раз в 6 месяцев** рекомендуется пациентам с ППРС и уровнем EDSS $\leq 6,5$ баллов (с 18 лет) с целью предотвращения прогрессирования РС [136]. При применении окрелизумаба у пациентов с ППРС с целью обеспечения безопасности пациента рекомендуется соблюдение плана управления рисками (Приложение Б. 4.9).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

3.2. Хирургическое лечение

Не предусмотрено

3.3. Иное лечение

Симптоматическая терапия является одной из важнейших составляющих лечения РС, рациональное использование препаратов позволяет существенно улучшить качество жизни пациентов. Симптоматическая терапия назначается любым медицинским специалистом по профилю своей деятельности. Назначение симптоматической терапии не зависит от получения или не получения пациентом ПИТРС, и индивидуально назначается в зависимости от стадии и типа течения заболевания.

Коррекция синдрома хронической усталости

- Пациентам с РС (старше 18 лет) для лечения синдрома хронической усталости рекомендуется использование #амантадина** в дозе 200 мг в сутки [137].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: *мета-анализ Yang с соавт. показал, что амантадин был наиболее эффективным средством для лечения синдрома хронической усталости, однако исследования высокого качества, подтверждающие это, отсутствуют [136].*

- Пациентам с РС (старше 18 лет) для лечения синдрома хронической усталости рекомендуется #левокарнитин в дозе 1 г 2 раза в сутки [137].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: *мета-анализ Yang с соавт. показал, что левокарнитин# был эффективен у некоторых пациентов с синдромом хронической усталости, однако все исследования были низкого качества [136].*

Коррекция нарушений мочеиспускания у пациентов с рассеянным склерозом

- У пациента с РС (старше 18 лет) с синдромом гиперактивности мочевого пузыря, проявляющегося частыми императивными позывами к мочеиспусканию или недержанием мочи, с целью коррекции расстройств мочеиспускания, **рекомендуется** использование оксибутина 5 мг 2-3 раза в сутки, или толтеродин 2-4 мг 1 раз в сутки [138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: *Антимускариновые препараты являются наиболее распространенным средством для лечения синдрома гиперактивности мочевого пузыря при РС [138]. Однако, данных по их эффективности при РС пока недостаточно, а Кокрановский обзор с применением мета-анализа демонстрирует отсутствие статистически значимого эффекта в улучшении симптомов гиперактивности мочевого пузыря [139]. Тем не менее, данные отдельных клинических исследований демонстрируют эффективность антимускариновых препаратов в лечении синдрома гиперактивности мочевого пузыря [140–142].*

- У пациента с РС (старше 18 лет) с синдромом гиперактивности мочевого пузыря, проявляющегося частыми императивными позывами к мочеиспусканию или недержанием мочи, с целью коррекции расстройств мочеиспускания, **рекомендуется** использование десмопрессина 10-100 мг 1 р/сутки [138,143,144].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *Десмопрессин показал эффективность в исследовании Valiquette с соавт., уменьшив процент ночей с никтурией с 97% до 66%, а также в исследовании Hilton с соавт., снизив частоту позывов к мочеиспусканию [143,144]. Все исследования были низкого качества.*

- У пациента с РС (старше 18 лет) с затруднением опорожнения мочевого пузыря

вследствие синдрома сфинктерно-детрузорной диссинергии **рекомендуется** использование альфа-1-адреноблокаторов (тамсулозин** 0,4 г 1 раз в сутки, доксазозин** 2-8 мг в сутки) с целью коррекции расстройств мочеиспускания [145–147].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: Положительный эффект при задержке мочеиспускания был показан в ряде исследований при рассеянном склерозе и других неврологических заболеваниях [146,147].

- У пациента с РС (старше 18 лет) с синдромом гиперактивности мочевого пузыря, проявляющегося частыми императивными позывами к мочеиспусканию или недержанием мочи, и резистентности к пероральным и интраназальным лекарственным препаратам **рекомендуется** использование препаратов ботулинического токсина типа А в виде интравезикальных инъекций по назначению врача-уролога с целью коррекции расстройств мочеиспускания [145–149].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Интравезикальное введение ботулинического токсина типа А приводило к увеличению максимального объема мочевого пузыря, уменьшению частоты позывов в течение дня и ночи, уменьшению количества эпизодов недержания мочи, а также частоты использования впитывающего белья [148–152]. Большинство исследований были проведены в смешанных группах, включая пациентов с различными причинами нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, что осложняет заключение вывода об эффективности метода лечения при рассеянном склерозе.

Коррекция нарушений мышечного тонуса.

- У пациента с РС (старше 18 лет) с синдромом спастичности **рекомендуется** использование баклофена**, тизанидина** или толперизона** (доза подбирается индивидуально с учетом переносимости и эффективности) с целью снижения мышечного тонуса [153–160].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности

доказательств – 2)

Комментарий: Систематический обзор клинических исследований сообщает об эффективности использования данных препаратов для коррекции спастического гипертонуса [154].

- В случае непереносимости либо неэффективности терапии баклофеном**, тизанидином** или толперизоном** у пациентов с РС (старше 18 лет) с синдромом спастичности **рекомендуется** использование габапентина** (доза подбирается индивидуально с учетом переносимости и эффективности) с целью снижения мышечного тонуса [154,161,162].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- У пациента с РС (старше 18 лет) с локальным спастическим гипертонусом мышц и неэффективности пероральной терапии спастичности **рекомендуется** применение препаратов ботулинического токсина типа А** внутримышечно обученным специалистом для облегчения передвижения пациента, манипуляций рукой или улучшения возможности обслуживания / самообслуживания [154,163–170].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Клинические исследования Нутап с соавт. и Gusev с соавт. продемонстрировали уменьшение выраженности нижнего спастического парализа у пациентов с EDSS ≥ 7.0 баллов [164,165]. Введение ботулинического токсина типа А в приводящие мышцы бедра увеличило объем движений в тазобедренном суставе, уменьшило выраженность спастического гипертонуса, боль в мышцах ног и облегчило проведение гигиенических мероприятий. Исследование Gracies с соавт. на менее инвалидизированной смешанной популяции пациентов (включая РС) с нижним спастическим парализом показало, что введение абоботулотоксина увеличило скорость ходьбы [166]. Ограниченные данные в смешанных популяциях существуют в отношении влияния ботулинического токсина типа А на гипертонус мышц рук при РС [167–169]. На сегодняшний день не получено данных, что действие и спектр НПР ботулинического токсина типа А отличается при лечении спастичности при РС по сравнению с другими нозологиями.

- У пациентов с РС (старше 18 лет) с такими симптомами и/или синдромами, как боль, синдром беспокойных ног, бессонница лечение **рекомендуется** осуществлять в соответствии с общими рекомендациями для таких синдромов и симптомов с целью их коррекции [171].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Специальных исследований при РС по данному вопросу не проводилось. В настоящий момент, лечение указанных синдромом подразумевает использование общих рекомендаций, не специализированных для лечения РС.*

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- Пациентам с РС **рекомендуется** проводить медицинскую реабилитацию усилиями мультидисциплинарной бригады специалистов с целью снижения уровня инвалидизации, улучшения показателей активности и участия и улучшения качества жизни [172,173].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Клинические исследования с умеренной доказательностью демонстрируют положительный эффект от мультидисциплинарной реабилитации.

- Пациентам с РС **рекомендуется** проводить медицинскую реабилитацию в рамках специализированного отделения нейрореабилитации в течение 3-5 недель с целью снижения уровня инвалидизации, улучшения показателей активности и участия и улучшения качества жизни [173–176].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Клинические исследования применения мультидисциплинарного подхода к реабилитации демонстрируют краткосрочную эффективность (до 12 недель) в рамках стационарного пребывания в течение 3-5 недель для показателей активности и участия и уменьшения имеющегося неврологического дефицита [173–175]. Данные исследований подтверждают со слабой силой доказательности, что интенсивная стационарная реабилитация превосходит по эффективности амбулаторную реабилитацию в краткосрочной перспективе (через 3 месяца) [176].

- Пациентам с РС, недавно перенесшим обострение с неполным регрессом симптомов, **рекомендуется** проведение мультидисциплинарной реабилитации с целью уменьшения неврологического дефицита, ограничений активности и участия [175,177,178].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: В систематическом обзоре 3 исследований (включая 1 рандомизированное плацебо-контролируемое исследование) показана эффективность мультидисциплинарной реабилитации в условиях круглосуточного стационара или дневного стационара при давности возникновения симптомов не более 5 месяцев [175,177,178].

- Всем пациентам с РС **рекомендуется** проводить оценку эффективности реабилитации валидированными объективными методами с использованием тестов, шкал и опросников для оценки ходьбы, баланса, функции рук, повседневной жизнедеятельности и качества жизни. Оценка должна проводиться до начала и после завершения реабилитации [179–181].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5 (сложившаяся клиническая практика))

Комментарий: Объективные методики оценки могут включать тесты оценки ходьбы (тест 6-минутной или 2-минутной ходьбы, тест 25 шагов, индекс мобильности Ривермид и др.), тесты оценки баланса (шкала баланса Берга, тест «Встань и иди» и др.) [179,180], тест функциональной независимости (FIM)), тест 9 колышков и отверстий, тест руки Френчай, Канадская шкала выполнения деятельности (COPM), опросник оценки качества жизни (SF-36, MSIS-29 или MSQOL-54). Методы оценки должны применяться в зависимости от клинической ситуации, но целесообразно использование набора тестов для оценки всего спектра нарушений. Исследования по эффективности реабилитации рассеянного склероза с применением оценки до вмешательства и после по сравнению с отсутствием оценок не проводились. Однако, сложившаяся клиническая практика подтверждает важность регулярного тестирования и оценки эффективности реабилитации для врачей, пациентов, страховых компаний и государства [181]. Многим методикам требуется адаптация и валидация в условиях российской клинической практики.

- После курса реабилитации в рамках круглосуточного стационара, пациентам с РС с любым типом течения **рекомендуется** долгосрочная (до 6 недель) реабилитация в условиях реабилитационного дневного стационара или на дому (до 12 недель) для уменьшения инвалидизации, улучшения показателей активности и участия, а также

качества жизни [173,182–184].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *Существуют ограниченные доказательства эффективности высокоинтенсивного реабилитационного вмешательства в течение 6 недель в амбулаторных условиях для улучшения показателей участия и качества жизни через 12 месяцев [173]. Для долгосрочных вмешательств амбулаторно или на дому существуют убедительные доказательства улучшения качества жизни пациентов [182–184].*

- **Рекомендуется** при кодировании реабилитационного диагноза пациентов с РС специалистам по медицинской реабилитации выставлять диагноз в категориях Международной классификации функционирования (МКФ) с целью унифицированного обозначения всех имеющихся нарушений пациента, а также для улучшения междисциплинарного взаимодействия [185–188].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Постановка реабилитационного диагноза с помощью МКФ занимает центральное место при планировании реабилитации. Опираясь на рекомендации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), специально для РС были разработаны и валидированы ключевые разделы МКФ для РС (ICF Core Set) [185–188]. Их использование помогает объективизировать состояние пациента и сформировать план реабилитации [185].*

- Пациентам с РС **рекомендуется** физическая реабилитация в качестве обязательного компонента реабилитационных программ для снижения инвалидизации, улучшения показателей активности и участия и качества жизни [172,184].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: *Существующие данные с высокой степенью доказательности подтверждают эффективность физических методов реабилитации (например, лечебной физкультуры, кинезотерапии, роботизированной механотерапии, гидрокинезотерапии) для улучшения показателей активности и участия, повышения мышечной силы, способность пациента к передвижению,*

независимости, аэробной выносливости, снижает утомляемость и улучшает показатели качества жизни [172,184]. Никакой из методов не обладает существенным преимуществом перед остальными.

- Пациентам с РС для уменьшения мышечной слабости и утомляемости **рекомендуется** физическая реабилитация, в особенности, с использованием тренировок на выносливость, силовых тренировок, роботизированной механотерапии, йоги, лечебной физкультуры в бассейне, спортивного скалолазания [172,189–194].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Полученные данные клинических исследований и их мета-анализа указывают на эффект физической реабилитации для уменьшения утомляемости. Наибольшую эффективность продемонстрировали тренировки на выносливость, силовые тренировки, роботизированная механотерапия, йога, тренировки баланса и смешанные методики [172,189]. Механизмом, определяющим эффективность физической реабилитации при утомляемости, является улучшение состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, прямой нейропротективный эффект реабилитации и нормализация работы гипоталамо-гипофизарной оси, которая, как считается, вовлечена в патогенез утомляемости при РС [189–192]. Исследования по оценке эффекта на утомляемость проводились в основном у пациентов с уровнем EDSS <6.0 баллов. Эффективность подобных методик у более инвалидизированных пациентов не изучалась, однако, при наличии возможности, физическая реабилитация должна проводиться пациентам с любым уровнем EDSS [172]. Лечебная физкультура в бассейне и гидрокинезотерапия показали эффективность в уменьшении утомляемости, мышечной силы, депрессии и качества жизни [195,196]. Небольшие рандомизированные клинические исследования по спортивному скалолазанию демонстрируют снижение утомляемости и увеличение мышечной силы [197]. Интенсивность и продолжительность вмешательства следует выбирать индивидуально для каждого пациента. Никакой из методов не обладает существенным преимуществом перед остальными.

- Пациентам с РС для уменьшения общей (не мышечной) утомляемости **рекомендуется** назначение специализированной индивидуальной программы

реабилитации с использованием когнитивной поведенческой терапии, обучения принципам сохранения энергии, а также проведение тренингов по формированию режима дня [172,194,198].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Данные исследований с применением мета-анализа с высокой достоверностью отмечают эффективность специализированных программ, направленных на борьбу с утомляемостью, включающих когнитивную поведенческую терапию и обучение принципам сохранения энергии [172,194]. Неоднозначные данные существуют в отношении использования охлаждающих жилетов [198]. Медикаментозная коррекция (амантадин# и модафинил#) утомляемости демонстрирует менее выраженный эффект по сравнению с комплексной реабилитацией.

- Пациентам с РС **рекомендуется** включение эрготерапии в программы реабилитации с целью уменьшения ограничений активности и участия, улучшения качества жизни [199].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Ряд РКИ низкого качества демонстрирует эффективность некоторых подходов в эрготерапии для улучшения показателей активности и участия, утомляемости и качества жизни. При включении эрготерапии в программы реабилитации следует прежде всего рассматривать такие методы как обучение и консультирование пациентов и программы сохранения энергии, имеющие доказательную базу при РС [199].

- Пациентам с РС **рекомендуется** мультидисциплинарная холистическая реабилитация верхних конечностей для уменьшения степени нарушений их функций, ограничения активности и участия. Наиболее эффективными вмешательствами могут считаться робот-ассистированная реабилитация, лечебной физкультуры и эрготерапия [200].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Исследования демонстрируют улучшение показателей реализации и капаситета (в структуре МКФ) верхних конечностей после проведения

комплексной мультидисциплинарной и робот-ассистированной реабилитации [200]. Лечебная физкультура и тренировки на выносливость показали улучшение показателей функций верхних конечностей, но не активности и участия [200].

- Пациентам с РС **рекомендуется** обучение навыкам самообслуживания, консультирование по адаптации среды (в процессе реабилитации), по вопросам трудоустройства с учетом имеющихся ограничений, а также подбор необходимых технических средств реабилитации для уменьшения степени выраженности ограничений, социальной дезадаптации и снижения качества жизни [201]. Консультации рекомендуется проводить эрготерапевтам, врачам по физической и реабилитационной медицине и социальным работникам.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- В процессе реабилитации **рекомендуется** проводить консультации и обучение с родственниками пациентов с РС для уменьшения ограничений активности и участия пациента, обучения родственников уходу за инвалидизированным пациентом и профилактики психологического выгорания родственников инвалидизированных пациентов [202].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Пациентам с РС для коррекции нарушений баланса и ходьбы, а также профилактики падений **рекомендуются** физические методы реабилитации баланса, робот-ассистированная и экзоскелет-ассистированная тренировка ходьбы и баланса, использование виртуальной реальности и тренажеров с обратной связью [196,203–211].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Клинические исследования и данные систематических обзоров выявили слабый или умеренный положительный эффект на показатели баланса при использовании индивидуальных и групповых упражнений для тренировки баланса [203], совмещенных с йогой [204], ЛФК в бассейне [196], упражнениями для зрения [205], сенсорной интеграцией [206], а также при использовании стабилметрических платформ с обратной связью для тренировки баланса [207].

В мета-анализе использование виртуальной реальности продемонстрировало эффективность, сопоставимую с традиционными методиками [208]. Клинические исследования с использованием робот-ассистированной тренировки ходьбы продемонстрировали значимое улучшение некоторых показателей баланса [209]. Клинические исследования умеренного и слабого методологического качества демонстрируют улучшения баланса и ходьбы после применения экзоскелет-ассистированной реабилитации [210,211]. Ни один из методов не имеет научно-обоснованного предпочтения перед остальными.

- Пациентам с РС с синдромом свисающей стопы **рекомендуется** применение функциональной электростимуляции для увеличения скорости ходьбы [212].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Систематический обзор с применением мета-анализа продемонстрировал значимое увеличение скорости ходьбы при применении функциональной электростимуляции мышц передней поверхности голени при синдроме свисающей стопы [212].

- Пациентам с РС с синдромом спастического гипертонуса **рекомендуются** следующие немедикаментозные методы с целью коррекции спастического гипертонуса, болевого синдрома, профилактики и лечения суставных контрактур: физические упражнения на растяжение и сокращение мышц-агонистов и антагонистов (отдельно или в сочетании с инъекциями ботулинического токсина типа А**), транскраниальная магнитная стимуляция, ношение индивидуальных ортезов покоя, гипсование и обучение стратегиям поведения в повседневной жизни с целью уменьшения спастического гипертонуса мышц, увеличения объема активных и пассивных движений, уменьшения болевого синдрома [213].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Систематический анализ данных рандомизированных клинических исследований выявил низкое качество проведенных исследований [213]. Тем не менее, ряд исследований демонстрируют краткосрочную (до 1 недели) или среднесрочную (до 6 месяцев) эффективность от проведения лечебной физкультуры (отдельно или в сочетании с инъекциями ботулинического токсина типа А), транскраниальной магнитной стимуляции [213]. Не показали

эффективности методы чрескожной электрической стимуляции нервов, вибрация всего тела, спортивное скалолазание и йога [213]. Исследования демонстрируют недостаточно согласованные данные по эффективности использования индивидуальных ортезов покоя и гипсования при инсульте или при других приобретенных повреждениях головного мозга, однако в большинстве публикаций отмечен значимый положительный эффект от вмешательства в отношении объема активных и пассивных движений, уменьшения болевого синдрома [214–216].

- Пациентам с РС, получающим терапию ботулиническим токсином типа А** для уменьшения спастического гипертонуса мышц верхних и нижних конечностей, **рекомендуется** дополнительное применение физических методов реабилитации для уменьшения гипертонуса и увеличения объема пассивных и активных движений пораженных конечностей [217].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Систематический обзор с применением мета-анализа демонстрирует с умеренной степенью доказательности эффективность сочетания упражнений на растяжение и терапии, вызванная ограничением движения, с инъекциями ботулинического токсина типа А [217]. Стоит отметить, что выраженность эффекта от данных мероприятий не высока, но превышает эффект от применения только инъекций ботулинического токсина.

- Пациентам с РС с нарушениями речи и глотания **рекомендуется** ранняя комплексная реабилитация с применением логопедического пособия, биологической обратной связи, обучения компенсаторным стратегиям и альтернативным способам коммуникации с целью уменьшения выраженности нарушений речи и глотания, улучшения дыхания, профилактики аспирации и снижения ограничений активности и участия [201].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Всем пациентам с РС, проходящим реабилитацию на амбулаторном или стационарном этапе, **рекомендуется** комплексное нейропсихологическое обследование с целью выявления нарушений памяти, внимания или других

когнитивных функций. В ряде случаев может быть рекомендован совместный осмотр эрготерапевта и нейропсихолога [218].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Большая часть пациентов с РС имеют нарушения когнитивных функций, что снижает качество жизни и влияет на инвалидизацию при РС [218]. Для коррекции нарушений требуется предварительная оценка выраженности нарушений.

- Пациентам с РС при выявлении объективного снижения показателей когнитивных функций по данным стандартизированных тестов **рекомендуется** нейропсихологическая реабилитация когнитивных функций с использованием холистического подхода и/или специализированных когнитивных тренингов (в том числе в электронной форме) [218–220].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Систематический обзор данных исследований с применением мета-анализа выявил слабый положительный эффект от проведения нейропсихологической реабилитации, при этом часть исследований имели низкое качество. Результаты некоторых мета-анализов конфликтуют с результатами других [218–220]. Исследования демонстрируют значимое улучшение показателей кратковременной и долговременной памяти, внимания, объема памяти и уменьшение депрессии после реабилитации [218,219]. Учитывая отсутствие доказанного эффекта на когнитивные функции от медикаментозной терапии, нейропсихологическую реабилитацию следует рассматривать как единственный доказанный метод улучшения когнитивных функций в настоящий момент. Продолжительность и виды вмешательства могут отличаться. В настоящий момент недостаточно данных, что определить преимущественную эффективность одного метода над другим [220].

- Пациентам с РС, проходящим реабилитацию на амбулаторном или стационарном этапе, **рекомендуется** консультация клинического психолога и психологическое обследование с целью выявления депрессии, тревожного синдрома, суицидальных наклонностей, нарушений мотивации и других эмоционально-волевых нарушений, а также для принятия решения о необходимости консультации психиатра [221–

223].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *Депрессия и тревога являются частыми психологическими нарушениями при РС, приводя к снижению качества жизни, риску суицида и снижению комплаентности [221–223].*

- Пациентам с РС при выявлении депрессивного синдрома по данным обследования клинического психолога, **рекомендуется** психологическое консультирование, индивидуальные и групповые тренинги с целью снижения выраженности депрессии и улучшения качества жизни [224–226].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: *Систематический обзор данных клинических исследований среднего качества (не все первичные конечные точки и выводы согласованы) с применением мета-анализа демонстрирует снижение уровня депрессии от применения психологического консультирования и когнитивной поведенческой терапии индивидуально и в группе [226]. Недостаточно данных представлено по эффективности психологического вмешательства для уменьшения тревожного синдрома.*

- Пациентам с РС **рекомендуется** проведение телемедицинской реабилитации для коррекции нарушений функций, улучшения показателей активности и участия (в структуре МКФ), уменьшения выраженности инвалидизации, уменьшения утомляемости и улучшения качества жизни [227].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: *Телемедицинская реабилитация может применяться в комплексном оказании помощи пациентам с РС. Очевидным преимуществом телереабилитации является возможность использования этого метода для наблюдения и контроля эффективности реабилитации у пациентов, проживающих удаленно. Исследования демонстрируют низкий уровень доказательности для проведенных вмешательств: в 9 РКИ, включенных в мета-анализ, использовали различные виды и продолжительность вмешательств. Реабилитационные телемедицинские мероприятия включали физические*

упражнения, образование пациентов, поведенческую терапию и программы, направленные на снижение симптомов [227].

- Пациентам с РС при недержании мочи **рекомендуются** физические методы реабилитации с целью уменьшения выраженности дисфункции мочевого пузыря и улучшения качества жизни [228].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *Рандомизированные клинические исследования выявили положительный эффект на показатели непроизвольного мочеиспускания и качества жизни при использовании физических упражнений для тренировки мышц малого таза, упражнений с применением биологической обратной связи с помощью электронейромиографии, стимуляции большеберцового нерва, стимуляции мышц тазового дна [228], совмещенных с ЛФК.*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Доказательных исследований по методам профилактики рассеянного склероза не проводилось. Вопросы первичной профилактики являются наиболее значимыми для людей, имеющих высокий риск развития РС, а именно – для родственников пациентов РС первой степени родства, пациентов с клинически изолированным синдромом, радиологически изолированным синдромом, носителями генетических маркеров РС (HLA-DR-1.15). Несмотря на отсутствие обширных исследований, отдельные эпидемиологические работы по методу случай-контроль показывают ассоциацию некоторых факторов риска с высокой частотой развития РС. К таким факторам относятся, курение, недостаток витамина D, вирусные инфекции, хронический психоэмоциональный стресс.

Вторичная профилактика включает в себя профилактику активности РС (клиническую, радиологическую) и прогрессирования, а также управление рисками на ПИТРС, согласно утвержденному плану. Значимым считается правильное ведение беременности и родов, ограничение вакцинирования и инсоляции, диетические рекомендации, своевременная коррекция психоэмоциональных нарушений (особенно депрессии и тревоги) [229,230].

- Пациента с РС **рекомендуется** взять на диспансерное наблюдение в рамках специализированной амбулаторной неврологической службы, организованной либо в виде специализированного клинко-диагностического кабинета/отделения или специализированного неврологического центра по оказанию помощи пациентам с демиелинизирующими заболеваниями, с целью эффективного наблюдения и сопровождения [231].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Организация специализированного центра/отделения/кабинета рассматривается экспертами-членами рабочей группы как единственно эффективная мера организации квалифицированной помощи пациентам с РС, а также способ сбора актуальной информации о распространённости заболевания и потребности в терапии ПИТРС, реабилитации и других мероприятиях.

- Пациентам с РС **рекомендуется** плановый диспансерный осмотр проводить не реже чем 1 раз в 6 месяцев, с целью актуализации типа течения и стадии болезни, оценки прогрессирования, оценки эффективности ПИТРС, оценки безопасности терапии ПИТРС, соблюдения плана управления рисками, корректировки тактики ведения [24,232].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Осмотр у специалиста по РС не реже 1 раза в 6 месяцев рассматривается экспертами-членами рабочей группы как достаточно эффективная мера для контроля эффективности и переносимости терапии, контроля над течением заболевания.

- Пациентам с РС при появлении новой неврологической симптоматики или значимого ухудшения имеющейся симптоматики длительностью свыше 24 часов **рекомендуется** проведение неврологического осмотра на предмет наличия обострения. При осмотре проводится объективизация имеющихся жалоб, исключение наличия инфекционного заболевания либо иной причины неврологических нарушений [24,25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Ухудшение симптомов РС может возникать по многим причинам, в том числе, в результате инфекционного заболевания. Только осмотр квалифицированного врача-невролога - специалиста по РС - сможет определить причину появления жалоб, зафиксировать обострение или прогрессирование заболевания, а также сделать выводы об эффективности принимаемой терапии ПИТРС.

- Пациентам с РС при первоначальном назначении ПИТРС, а также при любой смене терапии **рекомендуется** повторный прием врача-невролога с целью разъяснительной беседы лечащим врачом об ожидаемых результатах терапии, режиме терапии. Пациенту должна быть предоставлена информация о рисках и побочных эффектах терапии [25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Информированность пациента важна для повышения комплаенса.

Совместное принятие решения о назначении или смене терапии ПИТРС, информирование пациента о рисках и правилах приема ПИТРС, а также о плане управления рисками является необходимым этапом при начале любой терапии ПИТРС, что требует дополнительного времени и повторного визита именно с целью обсуждения и принятия решения.

- При назначении ПИТРС пациенткам с РС **рекомендуется** проводить беседу о необходимости применения надежных методов контрацепции в течение всего периода терапии ПИТРС и определенное время после окончания терапии (в случае лечения натализумабом**, алемтузумабом**, окрелизумабом**, терифлуномидом**, митоксантроном**, финголимодом**) [233–236].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

- Пациентам с РС **рекомендуется** проведение МРТ головного мозга с контрастированием по следующим показаниям [51,54]:
 - при наличии клинических признаков обострения РС;
 - перед началом терапии ПИТРС или при замене ПИТРС;
 - после родов;
 - при отсутствии корректных данных предыдущего исследования (например, пациент начинает наблюдаться в другой клинике, данные МРТ из предыдущей клиники отсутствуют);
 - при сомнении и предполагаемом пересмотре диагноза;
 - на фоне терапии ПИТРС (через 6 месяцев после начала терапии, через 12 месяцев после начала терапии, далее каждые 12 месяцев);
 - на фоне терапии натализумабом более 2 лет при наличии высокого риска развития ПМЛ (пациенты с высоким индексом антител к JC-вирусу $\geq 1,5$ или предшествующей терапией иммунодепрессантами в анамнезе) каждые 3-6 месяцев по сокращенному протоколу [51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Динамическое наблюдение пациента с использованием методики МРТ на фоне терапии ПИТРС для определения эффективности получаемой терапии. При анализе данных наблюдения следует учитывать, что начало клинического эффекта препарата обычно отсрочено и наступает (в зависимости*

от препарата) через 3 - 6 месяцев после начала его использования. Поэтому проведение контрольной МРТ при назначении или замене ПИТРС до срока 6 месяцев нецелесообразно. Проведение МРТ головного мозга в случае замены ПИТРС необходимо для обеспечения безопасности новой терапии и стартовой оценки активности РС.

- Пациентам с РС при выполнении МРТ исследовании **рекомендуется** оформление структурированного протокола заключения, с целью анализа динамики очагов, оценки эффективности проводимой терапии (Приложение Г7).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Экспертами-членами рабочей группы однозначно рекомендуется заполнение структурированного протокола заключения, на основе которого лечащий врач может принимать решения о дальнейшей тактике ведения пациента. Без заполнения структурированного протокола заключения услуга проведения МРТ исследования считается не выполненной или выполненной не качественно.

- Выбор тактики ведения беременности и метода родоразрешения у пациенток с РС **рекомендуется** осуществлять в соответствии с общими рекомендациями ведения беременности и родов по усмотрению лечащего акушера-гинеколога [233,234].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: при наличии у пациентки с РС нижнего парапареза с выраженной спастичностью целесообразно использовать метод кесарева сечения для предупреждения развития вторичной слабости родовой деятельности [234].

- Пациенткам с РС после родов **рекомендуется** особое внимание уделять профилактике инфекций и адекватной психокоррекции, наиболее оптимальным сроком возобновления приема ПИТРС является третий месяц послеродового периода при условии полного прекращения грудного вскармливания ребенка (с целью минимизации возможных рисков обострений через 3 месяца после родов) [233,235].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

- Пациентам с РС **рекомендуется** отказаться от курения, с целью предотвращения ухудшения прогноза течения заболевания [237,238].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Курение связано с большим риском обострений и прогрессирования РС [237,238]. С целью снижения риска прогрессирования инвалидизации рекомендуется информировать пациентов о пользе и способах отказа от курения.

- Пациентам с РС **рекомендуется** контроль уровня витамина D в сыворотке крови с последующей коррекцией его уровня до нормальных значений с целью снижения риска ухудшения течения заболевания; в случае невозможности контроля уровня витамина D необходимо рекомендовать безопасную дозу до 4000 МЕ на постоянный прием; необходимо избегать бесконтрольного приема доз, превышающих 10000 МЕ [239].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: Низкий уровень витамина D связан с повышением риска развития РС [239]. Основным ограничением, препятствующим использованию витамина D в качестве модифицирующей течение РС добавки, является отсутствие контролируемых рандомизированных исследований [239]. Существуют косвенные данные, указывающие на то, что прием витамина D может снизить частоту обострений, однако эти данные нуждаются в подтверждении [240,241]. Не известно также влияние приема витамина D на нейродегенеративный компонент РС и клиническое прогрессирование симптомов.

- При наличии у пациента с РС расстройств мочеиспускания **рекомендуется** направить пациента к профильному специалисту (уролог, гинеколог) для исключения сопутствующих заболеваний, приводящий к нарушению тазовых функций и выполнения УЗИ мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи, при необходимости проведения уродинамических исследований для обеспечения безопасности терапии расстройств мочеиспускания [138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Квалифицированное обследование у профильного специалиста позволит провести дифференциальную диагностику состояния, исключить причины, не связанные с поражением ЦНС и назначить адекватную терапию. Предпочтительнее направлять к специалистам, имеющим опыт в работе с пациентами неврологического профиля - нейроурологам.*

- При остаточном объеме мочи более 100 мл у пациентов с РС с расстройствами мочеиспускания **рекомендуется** проведение периодической самокатетеризации (после обучения специалистом) с целью коррекции расстройств мочеиспускания [138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Объем остаточной мочи, требующий периодической самокатетеризации, достоверно не определен. Необходимо учитывать индивидуальные особенности пациентов.*

- У пациентов с РС, получающих инъекционную терапию ПИТРС первой линии с целью профилактики появления и контроля местных НПР терапии (покраснение и отек, зуд, уплотнение, дискомфорт, кровоизлияние, липоатрофия, некроз) **рекомендуется** [242]:
 - при начале терапии интерферонами-бета – титровать дозу препарата согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата;
 - при наличии технической возможности использовать автоинжектор;
 - проконтролировать асептику и антисептику, технику выполнения инъекций пациентом;
 - перед инъекцией выдержать препарат при комнатной температуре в течение 20-30 минут;
 - после инъекции приложить охлажденный гель-пакет к месту инъекции на 2-3 минуты;
 - не вводить препарат в имеющиеся уплотнения после предыдущих инъекций;
 - в случае подозрения на воспалительные изменения в местах инъекций или некроз – срочно проконсультировать у хирурга.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Данные рекомендации по мнению экспертов-членов рабочей группы*

позволят снизить риск развития НПР. Дополнительное предоставление наглядной информации в виде раздаточных материалов, буклетов или материалов в сети Интернет поможет повысить информированность пациентов, особенно при нарушениях памяти.

- У пациентов с РС, получающих ПИТРС (интерфероны бета**), с целью профилактики появления и контроля гриппоподобного синдрома **рекомендуется** [242]:
 - при начале терапии - титровать дозу препарата согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата;
 - выполнять инъекцию в вечернее время или на ночь, за исключением лекарственного препарата пегилированный интерферон бета, инъекции которого желательно проводить в утренние, дневные часы;

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Данные рекомендации по мнению экспертов-членов рабочей группы позволят снизить риск развития НПР.*

- У пациентов с РС, получающих терапию ПИТРС, с целью контроля функции печени **рекомендуется** определение уровня печеночных ферментов (АсАТ, АлАТ, при необходимости – гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) и щелочная фосфатаза (ЩФ)) и билирубина сыворотки крови по окончании первого месяца терапии, затем с частотой не менее 1 раза в 3 месяца для пациентов с РС, получающих терапию интерферонами-бета**, глатирамером ацетатом**, диметилфумаратом**, кладрибином**, натализумабом** (для натализумаба – перед каждым введением препарата), финголимодом**, терифлуномидом** (для терифлуномида - первые 6 месяцев 1 раз в месяц). Пациентам, получающим терапию окрелизумабом**, рекомендуется контроль анализов каждые 6 месяцев. Пациентам, получающим терапию алемтузумабом**, рекомендуется контроль анализов каждый месяц в течение 4 лет терапии. [242,243]:
 - рекомендуется временное приостановление приема препарата с консультацией гастроэнтеролога и направлением в специализированный центр (кабинет) РС в случае, если: [242,244]
 - 1) уровень АлАТ/АсАТ превышает 8 верхнюю границу нормы (ВГН);
 - 2) уровень АлАТ/АсАТ превышает 5 ВГН на протяжении 2 недель (в 3

последовательных анализах);

3) уровень АлАТ/АсАТ превышает 3 ВГН в сочетании с повышением общего билирубина свыше 2 ВГН;

4) уровень АлАТ/АсАТ превышает 3 ВГН в сочетании с проявлениями тошноты, рвоты, боли и напряжения в правой подреберье, лихорадкой и/или эозинофилией (>5%);

5) уровень общего билирубина изолированно превышает 2 ВГН в повторных анализах с промежутком 48 часов.

Для терифлуномида** необходимо приостановление приема препарата с консультацией гастроэнтеролога и направлением в специализированный центр (кабинет) РС в случае, если уровень АЛТ/АСТ превышает 3 ВГН, подтвержденный через 2 недели;

- в случае подтверждения лекарственного гепатита на фоне терапии терифлуномидом** рекомендуется проведение ускоренного курса выведения препарата – активированный уголь 50 г каждые 12 часов в течение 11 дней (при плохой переносимости ежедневный прием необязателен) [242], дальнейшая терапия – согласно клиническим рекомендация по терапии лекарственного гепатита;
- в случае выявления отклонений уровня АлАТ/АсАТ, превышающих 3 ВГН, но не достигающих критериев отмены, рекомендован еженедельный мониторинг до нормализации показателей, возможно снижение дозы препарата до ½ дозы.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Клиническими исследованиями не определена периодичность выполнения анализов крови и тактика действия в каждом конкретном случае приема терапии ПИТРС. Данные рекомендации по мнению экспертов-членов рабочей группы позволяют снизить риск развития и выраженность НПР.

- У пациентов с РС, получающих терапию ПИТРС, с целью контроля функции кроветворения **рекомендуется** проведение развернутого клинического анализа крови (с подсчетом числа лимфоцитов, нейтрофилов) по окончании первого месяца терапии, затем с частотой не менее 1 раза в 3 месяца для пациентов с РС, получающих терапию интерферонами-бета**, глатирамера ацетатом**, диметилфумаратом**, натализумабом** (для натализумаба – перед каждым введением препарата), финголимодом**, терифлуномидом** [244] в связи с

повышенным риском развития инфекционных осложнений [245]. Пациентам на терапии окрелизумабом** рекомендуется выполнение исследований каждые 6 месяцев, на терапии алемтузумабом** – каждый месяц в течение 4 лет после проведенной терапии. Пациентам на терапии кладрибином** рекомендуется проведение исследований через два и шесть месяцев после начала лечения на первом и втором годах терапии:

- Для оценки риска возникновения осложнений рекомендуется использовать общую шкалу токсичности (Приложение Г10);
- В случае обнаружения 2 степени токсичности на фоне терапии интерферонами-бета** или глатирамера ацетатом** рекомендуется снизить дозировку препарата до $\frac{1}{2}$ дозы с повторным анализом через 4 недели, либо мониторировать показатели с периодичностью в 2 или 4 недели по решению врача-невролога; на фоне терапии диметилфумаратом** или финголимодом** рекомендуется повторить анализ через 4 недели;
- На фоне терапии интерферонами-бета**, глатирамера ацетатом**, терифлуномидом** в случае обнаружения 3 или 4 степени токсичности рекомендуется отменить препарат, повторить анализ крови в кратчайшие сроки и направить пациента в специализированный центр (кабинет) РС для решения вопроса о дальнейшей тактике;
- На фоне терапии диметилфумаратом** в случае обнаружения 3 или 4 степени токсичности по уровню лимфоцитов (уровень менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) либо при сохраняющемся уровне лимфоцитов ниже $0,8 \times 10^9/\text{л}$ в течение 6 месяцев рекомендуется отменить препарат, повторить анализ крови в кратчайшие сроки и направить пациента в специализированный центр (кабинет) РС для решения вопроса о дальнейшей тактике;
- На фоне терапии финголимодом** в случае обнаружения 4 степени токсичности по уровню лимфоцитов (менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$) или 3 степени токсичности по уровню тромбоцитов (менее $50 \times 10^9/\text{л}$) или 2 степени по уровню нейтрофилов (менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$) рекомендуется временно отменить препарат, повторить анализ крови в кратчайшие сроки и направить пациента в специализированный центр (кабинет) РС для решения вопроса о дальнейшей тактике.
- На фоне терапии кладрибином** в случае обнаружения 3 токсичности по уровню лимфоцитов (менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) активный контроль должен проводиться до восстановления числа лимфоцитов. В случае выявления 4 степени

токсичности по уровню лимфоцитов (менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$), целесообразно рассмотреть вопрос о профилактическом назначении противогерпетической терапии на пока сохранения лимфопении 4 степени токсичности. При необходимости 2-й годовой курс лечения может быть отложен на срок до 6 месяцев до восстановления приемлемого числа лимфоцитов (более $0,8 \times 10^9/\text{л}$). В случае, если период восстановления числа лимфоцитов занимает более 6 месяцев, прием кладрибина должен быть прекращен.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Клиническими исследованиями не определена периодичность выполнения анализов крови и тактика действия в каждом конкретном случае приема терапии ПИТРС. Данные рекомендации по мнению экспертов-членов рабочей группы позволят снизить риск развития и выраженность НПР.

- У пациентов с РС, получающих диметилфумарат**, с целью профилактики появления и контроля гастроинтестинальных НПР (тошнота, рвота, боли в животе), **рекомендуется** [90]:
 - принимать препарат вместе с приемом пищи;
 - консультация гастроэнтеролога;

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

- У пациентов с РС, получающих финголимод**, с целью профилактики появления и контроля кардиальных НПР (брадикардия, блокады) **рекомендуется** проводить мониторинг приема первой дозы препарата в условиях специализированного центра (кабинета) РС [119,246]. Перед решением вопроса о назначении лекарственного препарата финголимод пациент должен быть обязательно консультирован врачом кардиологом с проведением холтеровского мониторирования.

При благоприятном решении:

- до приема препарата рекомендуется провести измерение артериального давления и пульса, запись электрокардиограммы на предмет наличия противопоказаний к приему первой дозы: 1) ЧСС в покое менее 55 ударов/мин); 2) атриовентрикулярной блокады II и III степени (текущей или в анамнезе), 3) синоатриальной блокады; 4) синдрома слабости синусового узла;

5) удлинения QT ($QT_c > 470$ мс у женщин, $QT_c > 450$ мс у мужчин);

- после приема дозы препарата – каждый час в течение 6 часов необходимо провести измерение артериального давления и пульса; через 6 часов – запись электрокардиограммы;
- пациенты могут быть отпущены домой, если соблюдаются все условия: 1) частота пульса выше минимального значения в ходе 6-часового наблюдения, 2) нет симптомов брадикардии (головокружение, усталость, ощущение сердцебиения и т.д.), 3) на ЭКГ нет удлинения $QT \geq 500$ мс, 4) нет признаков впервые выявленной атриовентрикулярной блокады второй или более высокой степени, 5) прошло 6 часов от момента приёма первой дозы финголимода;
- если ЧСС через 6 часов после приема финголимода минимальна, то необходимо продлить мониторинг на 2 часа и более, до увеличения ЧСС;
- если у пациента ЧСС < 45 , $QT_c > 500$ мс, впервые возникшая АВ-блокада 2 степени или в любое время АВ-блокада 3 степени – продлить мониторинг до 24 часов;
- аналогичный мониторинг необходимо организовать в случае перерыва в приёме препарата свыше 7 дней.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Указанные рекомендации помогут предотвратить развитие клинически значимой брадикардии.

- У пациентов с РС, получающих натализумаб**, для профилактики появления оппортунистических инфекций (прогрессирующая мультифокальная энцефалопатия (ПМЛ)) **рекомендуется** проводить стратификацию пациентов по риску развития ПМЛ и действовать в соответствии с выбранным алгоритмом [247]: (Приложение Г12).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Несмотря на то, что большинство ПМЛ у пациентов с РС возникли на терапии натализумабом, следует учитывать, что развитие данной оппортунистической инфекции возможно на фоне терапии финголимодом, терифлуномидом, диметилфумаратом, алемтузумабом, окрелизумабом [248].

- У пациентов с РС, получающих препараты рекомбинантного интерферона бета**, с

целью установления причины субоптимального ответа на терапию ПИТРС **рекомендуется** сдача анализа крови для определения титра нейтрализующих антител (НАТ) к интерферону бета через 12 месяцев от начала терапии. У НАТ-негативных пациентов повторный анализ рекомендуется повторять не реже 1 раза в 12 месяцев. У пациентов со стойким низким титром НАТ рекомендуется исследование активности МхА-протеина, при отсутствии активности которого рекомендуется смена терапии на препарат с другим механизмом действия. У пациентов с высоким титром НАТ, сохраняющимся в повторных анализах, рекомендована смена терапии на препарат ПИТРС с другим механизмом действия [249].

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

Комментарий: *Определение клинической значимости выявления НАТ является сложным по нескольким причинам: многие исследования этой проблемы не имели достаточного количества участников, за которыми бы наблюдали в течение достаточно длительного времени; забор образцов для анализа проводился в разное время от начала терапии; не были определены единые референтные значения для низкого, среднего и высокого титра, особенно для разных видов интерферона бета [249–251]. Некоторые пациенты из НАТ-позитивных могут со временем стать НАТ-негативными [252]. Исследование Каррос с соавт. показывает, что определение НАТ в высоком титре через 1 год от начала терапии снижает эффективность терапии препаратами интерферона бета через 4 года [253]. Рекомендации Goodin с соавт. определяют консенсусные значения титров НАТ и тактику терапии в каждом конкретном случае [249].*

- У пациентов, получающих окрелизумаб**, алемтузумаб**, с целью профилактики реактивации хронических инфекций **рекомендуется** выполнение скрининговых исследований на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис и туберкулёз перед каждым введением препарата [123,124,136].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *Введение указанных ПИТРС может приводить к реактивации хронических инфекций, что отражено в инструкции по применению данных препаратов. С целью снижения риска терапии всем пациентам рекомендовано выполнение указанных исследований перед началом терапии.*

- Пациентам с ремиттирующим РС, имеющим контакт с пациентами с подтвержденными высоковирулентными вирусными инфекциями (в том числе с COVID-19), которым планируется назначение ПИТРС, с целью снижения риска тяжелого течения высоковирулентных вирусных инфекций (в том числе, вызванных SARS-CoV-2), **рекомендуется** терапия высокодозным интерфероном бета-1b** 250 мкг; высокодозным интерфероном бета-1a** 44 мкг; интерфероном бета-1a** 30 мкг; Пэг-интерфероном (пегиллированный интерферон) бета-1a** 125 мкг; глатирамера ацетатом** 20 мг и 40 мг при соблюдении соотношения польза/риск от рекомендованной терапии [254–258].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Данные рекомендации, по мнению экспертов-членов рабочей группы, позволят снизить риск развития тяжелого течения высоковирулентных вирусных инфекций в период эпидемических вспышек. Решение о начале рекомендованной терапии следует принимать совместно с пациентом при соблюдении соотношения польза/риск от рекомендованной терапии

- Пациентам с быстро прогрессирующим РС, имеющим контакт с пациентами с подтвержденными высоковирулентными вирусными инфекциями (в том числе с COVID-19), которым планируется назначение ПИТРС, с целью снижения риска тяжелого течения высоковирулентных вирусных инфекций (в том числе, вызванных SARS-CoV-2), **рекомендуется** терапия натализумабом** 300 мг внутривенно 1 раз в 28 дней [254–258].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Данная рекомендация, по мнению экспертов-членов рабочей группы, позволит снизить риск развития тяжелого течения высоковирулентных вирусных инфекций в период эпидемических вспышек у пациентов с быстро прогрессирующим РС, которым по жизненным показаниям рекомендована терапия ПИТРС второй линии.

- Пациентам с первично-прогрессирующим РС, имеющим контакт с пациентами с подтвержденными высоковирулентными вирусными инфекциями (в том числе с COVID-19), которым планируется назначение ПИТРС, с целью снижения риска

тяжелого течения высоковирулентных вирусных инфекций (в том числе, вызванных SARS-CoV-2), **рекомендуется** отложить терапию на 1 месяц [254–258].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Данная рекомендация, по мнению экспертов-членов рабочей группы, позволят снизить риск развития тяжелого течения высоковирулентных вирусных инфекций в период эпидемических вспышек у пациентов с ППРС.

- Пациентам с РС, имеющим контакт с пациентами с подтвержденными высоковирулентными вирусными инфекциями (в том числе с COVID-19) и получающим ПИТРС, с целью снижения риска тяжелого течения высоковирулентных вирусных инфекций (в том числе, вызванных SARS-CoV-2), **рекомендуется** в отношении определенных ПИТРС следующая тактика, с целью соблюдения соотношения польза/риск от проводимой терапии:
 - натализумаб^{**}: увеличить интервал между инфузиями до 6 недель после 6 месяцев терапии с интервалом 4 недели между инфузиями;
 - окрелизумаб^{**}: отложить планируемую инфузию на 1 месяц;
 - алемтузумаб^{**}: увеличить интервал между 1-ым и 2-ым лечебными циклами до 18 месяцев; при запланированном 3-ем или 4-ом лечебных курсах терапии проведение инфузии отложить до 6 месяцев [254–258].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Данная рекомендация, по мнению экспертов-членов рабочей группы, позволят снизить риск развития тяжелого течения высоковирулентных вирусных инфекций в период эпидемических вспышек.

- Пациентам с РС с подтвержденными высоковирулентными вирусными инфекциями (в том числе с COVID-19), получающим ПИТРС, с целью снижения риска тяжелого течения высоковирулентных вирусных инфекций (в том числе, вызванных SARS-CoV-2), **рекомендуется** приостановить до реконвалесценции по вирусному заболеванию все ПИТРС, кроме интерферон бета-1b^{**} 250 мкг; интерферон бета-1a^{**} 44 мкг; интерферон бета-1a^{**} 30 мкг; Пэг-интерферон (пегиллированный интерферон) бета-1a^{**} 125 мкг; глатирамера ацетат^{**} 20 мг и 40 мг, при соблюдении соотношения польза/риск от проводимой терапии [254–258].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности

доказательств – 5)

Комментарий: *Данная рекомендация, по мнению экспертов-членов рабочей группы, позволят снизить риск развития тяжелого течения высоковирулентных вирусных инфекций в период эпидемических вспышек. Требуются дальнейшие исследования по влиянию терапии ПИТРС на течение высоковирулентных вирусных инфекций (в том числе, вызванных SARS-CoV-2).*

6. Организация оказания медицинской помощи

- Для оказания помощи пациентам с РС **рекомендуется** организовывать отдельные структуры (кабинеты, клинико-диагностические кабинеты, отделения, специализированные неврологические центры по рассеянному склерозу) с целью диагностики, диспансерного наблюдения за данной категорией пациентов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Организация специализированного центра/отделения/кабинета рассматривается экспертами-членами рабочей группы как единственно эффективная мера организации квалифицированной помощи пациентам с РС, а также способ сбора актуальной информации о распространённости заболевания и потребности в терапии ПИТРС, реабилитации и других мероприятиях.

- Диспансерное наблюдение пациентов с РС **рекомендуется** осуществлять в специализированном клинико-диагностическом кабинете/отделении или специализированном неврологическом центре рассеянного склероза.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Организация специализированного центра/отделения/кабинета рассматривается экспертами-членами рабочей группы как единственно эффективная мера организации квалифицированной помощи пациентам с РС, а также способ сбора актуальной информации о распространённости заболевания и потребности в терапии ПИТРС, реабилитации и других мероприятиях.

- Терапию обострений РС легкой степени тяжести **рекомендуется** проводить в дневном стационаре (Приложение Г14)[259].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Не все пациенты нуждаются в госпитализации в круглосуточный стационар для проведения терапии обострения РС. Нет достаточных данных для достоверной оценки преимуществ терапии обострения РС в условиях круглосуточного стационара, дневного стационара, домашних условиях. РКИ, проведенное Chataway с соавт., со средним качеством доказательств,

включающее 124 пациента, не продемонстрировало различий в клинической эффективности между терапией обострения (внутривенными глюкокортикостероидами), проводимой в дневном стационаре и на дому.

- Терапию обострений РС средней и тяжелой степеней тяжести **рекомендуется** проводить в круглосуточном стационаре (Приложение Г14) [259].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Не все пациенты нуждаются в госпитализации в круглосуточный стационар для проведения терапии обострения РС. Нет достаточных данных для достоверной оценки преимуществ терапии обострения РС в условиях круглосуточного стационара, дневного стационара, домашних условиях. РКИ, проведенное Chataway с соавт., со средним качеством доказательств, включающее 124 пациента, не продемонстрировало различий в клинической эффективности между терапией обострения (внутривенными глюкокортикостероидами), проводимой в дневном стационаре и на дому.

- В случаях, затрудняющих проведение терапии обострений РС средней степени тяжести в круглосуточном стационаре, **рекомендуется** проводить лечение в дневном стационаре после обсуждения с пациентом [258].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Не все пациенты нуждаются в госпитализации в круглосуточный стационар для проведения терапии обострения РС. Нет достаточных данных для достоверной оценки преимуществ терапии обострения РС в условиях круглосуточного стационара, дневного стационара, домашних условиях. РКИ, проведенное Chataway с соавт., со средним качеством доказательств, включающее 124 пациента, не продемонстрировало различий в клинической эффективности между терапией обострения (внутривенными глюкокортикостероидами), проводимой в дневном стационаре и на дому.

- Пациентам, получающим инфузионные ПИТРС, для проведения внутривенных инфузий **рекомендуется** организовывать специализированные дневные стационары в структуре неврологических центров РС, клинико-диагностических кабинетов [231,260].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Проведение инфузии ПИТРС в рамках дневного стационара позволит снизить нагрузку на стационарное звено здравоохранения, обеспечив при этом оптимальный контроль за переносимостью и эффективностью терапии.

- В случае отсутствия показаний к назначению ПИТРС или письменного отказа пациента от терапии ПИТРС **рекомендуется** организация медицинской помощи по принципу доступности и качества (Приложение Г11).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: В первичную медицинскую документацию помещается документ, обосновывающий неполучение пациентом ПИТРС (решение специализированного центра; отказ пациента от получения ПИТРС). Пациентам, которые могут посещать первичное специализированное ЛПУ, проводится: осмотр лечащего врача-невролога (не реже 1 раза в 6 месяцев); назначение симптоматической терапии. Для пациентов, которые не могут посещать первичное специализированное ЛПУ, должна быть организована патронажная служба по месту первичного ЛПУ.

- В случае принятия решения пациенткой с РС о планировании беременности **рекомендуется** направить пациентку в специализированный Центр (отделение, кабинет, клинко-диагностический кабинет) РС для проведения беседы об особенностях течения беременности и послеродового периода при РС. РС не является показанием для прерывания беременности [233–235].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Решение вопроса об оказании экстренной и плановой хирургической помощи, в том числе стоматологической, пациенту с РС **рекомендуется** принимать на основании объемов оперативного вмешательства и состояния пациента [260].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: РС не является противопоказанием для проведения медицинского вмешательства, необходимого пациенту в связи с возникшим сопутствующим

заболеванием. Нет данных о наличии существенных противопоказаний к определенным видам медицинских вмешательств.

- Решение вопроса об анестезиологическом пособии пациенту с РС в случае оказания хирургической помощи, в том числе стоматологической, **рекомендуется** принимать на основании объемов оперативного вмешательства и состояния пациента [261].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: РС не является противопоказанием для проведения медицинского вмешательства, необходимого пациенту в связи с возникшим сопутствующим заболеванием. Нет данных о наличии существенных противопоказаний к определенным видам медицинских вмешательств.

- Пациентам с РС **рекомендуется** телемедицинская консультация с целью обучения пациента использованию ПИТРС, плановой оценки состояния в динамике, выписки рецепта, а также с целью обсуждения вопросов, не требующих присутствия пациента (например, обсуждение диеты, режима дня или рисков передачи РС по наследству).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Телемедицинская консультация является вариантом эффективного расходования сил и средств системы здравоохранения и пациента в условиях дефицита времени и ограничений мобильности инвалидизированных пациентов. Широкое введение телемедицинских консультаций позволит пациентам получить от врача информацию, которую, за неимением времени на очном приеме, они задать не смогут.

- Пациентам с РС **рекомендуется** дистанционное наблюдение с целью оценки динамики лабораторных и инструментальных показателей при выполнении плана управления рисками, оценки рекомендованных и выполненных показателей обследований, оценки качества жизни пациентов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Дистанционное наблюдение возможно с применением

информационных технологий и систем поддержки принятия решений, которые могут собирать, обрабатывать и фиксировать данные, полученные от пациента и передавать их лечащему врачу в соответствии с действующим законодательством.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

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

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

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
	Этап постановки диагноза		
1.	Для подтверждения диагноза всем пациентам старше 18 лет с подозрением на РС рекомендуется использование критериев МакДональда в редакции 2017 года	2	A
2.	Для подтверждения диагноза всем пациентам младше 18 лет с подозрением на РС при отсутствии энцефалопатии/общемозговой симптоматики в дебюте использование критериев МакДональда в редакции 2017 года	2	B
3.	Для подтверждения диагноза всем пациентам младше 18 лет с подозрением на РС при наличии энцефалопатии/общемозговой симптоматики в дебюте для подтверждения диагноза РС рекомендуется использовать критерии Международной группы по изучению детского рассеянного склероза в редакции 2013 года	5	C
4.	Всем пациентам с подозрением на РС рекомендуется проведение МРТ головного мозга с контрастированием	1	A
5.	Пациентам с подозрением на РС и наличием клинических симптомов поражения спинного мозга или картиной МРТ головного мозга, не удовлетворяющей критериям диссеминации в пространстве, рекомендуется дополнительное проведение МРТ шейного отдела спинного мозга	3	B

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
6.	Пациентам с подозрением на РС, при выполнении МРТ исследовании рекомендуется оформление структурированного протокола заключения	5	C
7.	Всем пациентам с подозрением на РС рекомендуется назначать следующие лабораторные анализы: клинический анализ крови развернутый; биохимический анализ крови (маркеры функции печени и почек, воспаления, уровень кальция, глюкозы); анализ крови на уровень ТТГ, свободный Т4, антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину; общий анализ мочи с микроскопией осадка; анализ крови на антитела к ВИЧ, гепатиту В и С, бледной трепонеме; исследование антинуклеарного фактора.	5	C
8.	Пациентам с подозрением на РС, в качестве дополнительного метода подтверждения диагноза РС, рекомендуется назначать парное исследование сыворотки крови и цереброспинальной жидкости на олигоклональные иммуноглобулины класса IgG с установлением типа синтеза	2	C
9.	При проведении неврологического осмотра пациентов с подозрением на РС рекомендуется использовать Шкалу функциональных систем по Куртцке (ФС) и Расширенную шкалу инвалидизации (EDSS)	1	A
	Этап лечение (диспансерное наблюдение)		

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
10	При наличии у пациента с РС клинических признаков обострения РС, подтвержденных объективно врачом-неврологом (вне зависимости от факта выполнения МРТ центральной нервной системы и/или при наличии активности по данным МРТ) рекомендуется терапия обострения РС	1	A
11	В качестве терапии обострения РС у пациентов с РС рекомендуется использование глюкокортикостероидов в высоких дозах	1	B
12	В случае неэффективности курса терапии глюкокортикостероидами рекомендуется применение высокообъемного плазмафереза в количестве до 7 сеансов для терапии обострения РС	2	B
13	Пациентам с РС до 18 лет при обострении РС рекомендуется применение иммуноглобулина человека нормального для внутривенного приема в курсовой дозе 2г/кг веса в течение 5 дней	5	C
14	Всем пациентам с РС перед назначением терапии, изменяющей течение РС, рекомендуется установить тип течения и уровень инвалидизации по шкале EDSS	5	C
15	Всем пациентам с ремиттирующим РС с уровнем EDSS $\leq$ 6,5 баллов, не соответствующих критериям быстро прогрессирующего рассеянного склероза, при первом назначении терапии ПИТРС рекомендуется максимально раннее	2	A

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
	назначение препаратов первой линии		
16	При развитии субоптимального ответа на терапию ПИТРС первой линии у пациента с РРС и уровнем EDSS $\leq 6,5$ баллов рекомендуется смена терапии ПИТРС в рамках первой линии ПИТРС	3	B
17	При развитии резистентности на терапию ПИТРС первой линии у пациентов с РРС («высокоактивный РС») и уровнем EDSS $\leq 6,5$ баллов рекомендуется эскалация терапии на ПИТРС второй линии	3	B
18	При стойком субоптимальном ответе на терапию ПИТРС первой линии у пациентов с РРС (терапия двумя и более ПИТРС первой линии) рекомендуется эскалация терапии на ПИТРС второй линии	3	B
19	У пациентов с быстропрогрессирующим РРС с уровнем EDSS $\leq 6,5$ баллов рекомендуются ПИТРС второй линии	3	A
20	Пациентам с ВПРС с обострениями с уровнем EDSS $\leq 6,5$ баллов рекомендуется назначение ПИТРС	1	B
21	Пациентам с ППРС с уровнем EDSS $\leq 6,5$ баллов рекомендуется назначение окрелизумаба	2	B
22	Пациентам с РС рекомендуется плановый диспансерный осмотр проводить не реже чем 1 раз в 6 месяцев, с целью актуализации типа течения и стадии болезни, оценки прогрессирования, оценки эффективности ПИТРС, оценки безопасности терапии	5	C

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
	ПИТРС, соблюдения плана управления рисками, корректировки тактики ведения		
	Этап реабилитация		
23	Рекомендуется при кодировании реабилитационного диагноза пациентов с РС специалистам по медицинской реабилитации выставлять диагноз в категориях Международной классификации функционирования	5	C
24	Рекомендуется проводить оценку эффективности реабилитации валидированными объективными методами с использованием тестов, шкал и опросников для оценки ходьбы, баланса, функции рук, повседневной жизнедеятельности и качества жизни. Оценка должна проводиться до начала и после завершения реабилитации	5	C
25	Рекомендуется физическая реабилитация в качестве обязательного компонента реабилитационных программ	1	A
26	Рекомендуется включение эрготерапии в программы реабилитации	2	B
27	Пациентам с РС при выявлении объективного снижения показателей когнитивных функций по данным стандартизированных тестов рекомендуется нейропсихологическая реабилитация когнитивных функций	1	B
28	Пациентам с РС при выявлении депрессивного синдрома по данным обследования клинического психолога, рекомендуется психологическое	1	B

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
	консультирование, индивидуальные и групповые тренинги		
29	Пациентам с РС с нарушениями речи и глотания рекомендуется ранняя комплексная реабилитация с применением логопедического пособия, биологической обратной связи, обучения компенсаторным стратегиям и альтернативным способам коммуникации	2	В

Список литературы

1. Гусев ЕИ, Бойко А, Столяров И. *Рассеянный Склероз*. Москва: Реал Тайм; 2009.
2. Ramagopalan S V., Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):727-739. doi:10.1016/S1474-4422(10)70094-6
3. Loma I, Heyman R. Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Treatment. *Curr Neuroparmacol*. 2011;9(3):409-416. doi:10.2174/157015911796557911
4. Thompson AJ, Baneke P. *Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) Design and Editorial Support by Summers Editorial & Design Graphics by Nutmeg Productions Printed by Modern Colour Solutions.*; 2013. www.msif.org. Accessed April 13, 2020.
5. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2
6. Gusev E, Boiko A, Bikova O, et al. The natural history of early onset multiple sclerosis: Comparison of data from Moscow and Vancouver. In: *Clinical Neurology and Neurosurgery*. Vol 104. Clin Neurol Neurosurg; 2002:203-207. doi:10.1016/S0303-8467(02)00039-2
7. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, et al. Course and prognosis in early-onset MS: Comparison with adult-onset forms. *Neurology*. 2002;59(12):1922-1928. doi:10.1212/01.WNL.0000036907.37650.8E
8. Etemadifar M, Afzali P, Tabrizi N, Hosseini S-A. Pediatric Multiple Sclerosis with Primary Progressive Course—Report of a Retrospective Cohort Study in Iran. *Neuropediatrics*. 2012;44(03):167-170. doi:10.1055/s-0032-1329614
9. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286. doi:10.1212/WNL.0000000000000560
10. CHMP. *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report.*; 2014. www.ema.europa.eu. Accessed April 13, 2020.
11. Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open*. 2017;7(3):e013430. doi:10.1136/bmjopen-2016-013430
12. Van Der Vuurst De Vries RM, Mescheriakova JY, Wong YYM, et al. Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients with a Typical Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol*. 2018;75(11):1392-1398.

- doi:10.1001/jamaneurol.2018.2160
13. Lee DH, Peschke M, Utz KS, Linker RA. Diagnostic value of the 2017 McDonald criteria in patients with a first demyelinating event suggestive of relapsing–remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2019;26(3):540-545. doi:10.1111/ene.13853
 14. Miclea A, Salmen A, Wiest R, et al. Prediction of conversion to multiple sclerosis using the 2017 McDonald and 2016 MAGNIMS criteria in patients with clinically isolated syndrome: a retrospective single-centre study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12. doi:10.1177/1756286419835652
 15. Wong YYM, De Mol CL, Van Der Vuurst De Vries RM, et al. Real-world validation of the 2017 McDonald criteria for pediatric MS. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation*. 2019;6(2). doi:10.1212/NXI.0000000000000528
 16. Fadda G, Brown RA, Longoni G, et al. MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2018;2(3):191-204. doi:10.1016/S2352-4642(18)30026-9
 17. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: Revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler J*. 2013;19(10):1261-1267. doi:10.1177/1352458513484547
 18. Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis. *Neurology*. 2016;87(13):1393-1399. doi:10.1212/WNL.00000000000003152
 19. Yamout BI, Khoury SJ, Ayyoubi N, et al. Alternative diagnoses in patients referred to specialized centers for suspected MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;18:85-89. doi:10.1016/j.msard.2017.09.016
 20. Solomon AJ, Klein EP, Bourdette D. “Undiagnosing” multiple sclerosis: The challenge of misdiagnosis in MS. *Neurology*. 2012;78(24):1986-1991. doi:10.1212/WNL.0b013e318259e1b2
 21. Ghezzi A, Martinelli V, Torri V, et al. Long-term follow-up of isolated optic neuritis: The risk of developing multiple sclerosis, its outcome, and the prognostic role of paraclinical tests. *J Neurol*. 1999;246(9):770-775. doi:10.1007/s004150050453
 22. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014;14(1):58. doi:10.1186/1471-2377-14-58

23. Bin Sawad A, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R, Turkistani F. Evaluation of the Expanded Disability Status Scale and the Multiple Sclerosis Functional Composite as clinical endpoints in multiple sclerosis clinical trials: quantitative meta-analyses. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(12):1969-1974. doi:10.1080/03007995.2016.1222516
24. Спирин Н, Бойко А, Степанов И, Шмитт Д. *Ведение Пациентов Рассеянным Склерозом. Методические Рекомендации.* Москва: РООИ «Здоровье человека»; 2015.
25. Perry M, Swain S, Kemmis-Betty S, et al. Multiple sclerosis: Summary of NICE guidance. *BMJ.* 2014;349. doi:10.1136/bmj.g5701
26. Wei LK, Griffiths LR, Irene L, Kooi CW. Association of NOTCH3 gene polymorphisms with ischemic stroke and its subtypes: A meta-analysis. *Med.* 2019;55(7). doi:10.3390/medicina55070351
27. Senol MG, Sonmez G, Ozdag F, Saracoglu M. Reversible myelopathy with vitamin B12 deficiency. *Singapore Med J.* 2008;49(11):e330-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19037544>. Accessed April 14, 2020.
28. Hammarin AL, 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(12):2929-2932. doi:10.1128/jcm.34.12.2929-2932.1996
29. Giovannoni G, Marta M, Davis A, Turner B, Gnanapavan S, Schmierer K. Switching patients at high risk of pml from natalizumab to another disease-modifying therapy. *Pract Neurol.* 2016;16(5):389-393. doi:10.1136/practneurol-2015-001355
30. Ruiz-Gaviria R, Baracaldo I, Castañeda C, Ruiz-Patiño A, Acosta-Hernandez A, Rosselli D. Specificity and sensitivity of aquaporin 4 antibody detection tests in patients with neuromyelitis optica: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(4):345-349. doi:10.1016/j.msard.2015.06.003
31. Slater CA, Davis RB, Shmerling RH. Antinuclear antibody testing: A study of clinical utility. *Arch Intern Med.* 1996;156(13):1421-1425. doi:10.1001/archinte.156.13.1421
32. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, et al. Performance of Antinuclear Antibodies for Classifying Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review and Meta-Regression of Diagnostic Data. *Arthritis Care Res.* 2018;70(3):428-438. doi:10.1002/acr.23292
33. Haga HJ, Hulten B, Bolstad AI, Ulvestad E, Jonsson R. Reliability and sensitivity of diagnostic tests for primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 1999;26(3):604-608.
34. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal

- bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: A meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):909-914. doi:10.1136/jnnp-2012-304695
35. Villar LM, Masterman T, Casanova B, et al. CSF oligoclonal band patterns reveal disease heterogeneity in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2009;211(1-2):101-104. doi:10.1016/j.jneuroim.2009.03.003
 36. Skov AG, Skov T, Frederiksen JL. Oligoclonal bands predict multiple sclerosis after optic neuritis: a literature survey. *Mult Scler*. 2011;17(4):404-410. doi:10.1177/1352458510391340
 37. Bourahoui A, de Seze J, Gutierrez R, et al. CSF isoelectrofocusing in a large cohort of MS and other neurological diseases. *Eur J Neurol*. 2004;11(8):525-529. doi:10.1111/j.1468-1331.2004.00822.x
 38. Arrambide G, Tintore M, Espejo C, et al. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain*. 2018;141(4):1075-1084. doi:10.1093/brain/awy006
 39. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler*. 2015;21(8):1013-1024. doi:10.1177/1352458514568827
 40. Passerini G, Dalla Costa G, Sangalli F, et al. Free Light Chains and Intrathecal B Cells Activity in Multiple Sclerosis: A Prospective Study and Meta-Analysis. *Mult Scler Int*. 2016;2016:2303857. doi:10.1155/2016/2303857
 41. Desplat-Jégo S, Feuillet L, Pelletier J, Bernard D, Chérif AA, Boucraut J. Quantification of immunoglobulin free light chains in cerebrospinal fluid by nephelometry. *J Clin Immunol*. 2005;25(4):338-345. doi:10.1007/s10875-005-5371-9
 42. Senel M, Tumani H, Lauda F, et al. Cerebrospinal fluid immunoglobulin kappa light chain in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *PLoS One*. 2014;9(4). doi:10.1371/journal.pone.0088680
 43. Presslauer S, Milosavljevic D, Huebl W, et al. Validation of kappa free light chains as a diagnostic biomarker in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: A multicenter study. *Mult Scler*. 2016;22(4):502-510. doi:10.1177/1352458515594044
 44. Makshakov G, Nazarov V, Kochetova O, Surkova E, Lapin S, Evdoshenko E. Diagnostic and prognostic value of the cerebrospinal fluid concentration of immunoglobulin free light chains in clinically isolated syndrome with conversion to multiple sclerosis. *PLoS One*. 2015;10(11). doi:10.1371/journal.pone.0143375
 45. Makshakov GS, Nazarov VD, Totolyan NA, et al. The association of intrathecal production of immunoglobulin free light chains and progression of multiple sclerosis.

- Zhurnal Nevrol i Psihiatr Im SS Korsakova*. 2017;117(10):4-10.
doi:10.17116/jnevro20171171024-10
46. Rinker JR, Trinkaus K, Cross AH. Elevated CSF free kappa light chains correlate with disability prognosis in multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;67(7):1288-1290.
doi:10.1212/01.wnl.0000238107.31364.21
47. Carmosino MJ, Brousseau KM, Arciniegas DB, Carboy JR. Initial evaluations for multiple sclerosis in a university multiple sclerosis center: Outcomes and role of magnetic resonance imaging in referral. *Arch Neurol*. 2005;62(4):585-590.
doi:10.1001/archneur.62.4.585
48. Hou Y, Zhang W-Y. Prognostic value of magnetic resonance imaging in patients with clinically isolated syndrome conversion to multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurol India*. 2013;61(3):231. doi:10.4103/0028-3886.115058
49. Брюхов В, Кротенкова И, Морозова С, Кротенкова М. Стандартизация МРТ-исследований при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им Корсакова*. 2016;10(2):27-34.
50. Sombekke MH, Wattjes MP, Balk LJ, et al. Spinal cord lesions in patients with clinically isolated syndrome: A powerful tool in diagnosis and prognosis. *Neurology*. 2013;80(1):69-75. doi:10.1212/WNL.0b013e31827b1a67
51. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, et al. Revised recommendations of the consortium of MS centers task force for a standardized MRI protocol and clinical guidelines for the diagnosis and follow-up of multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol*. 2016;37(3):394-401.
doi:10.3174/ajnr.A4539
52. Dalton CM, Brex PA, Miszkiet KA, et al. New T2 lesions enable an earlier diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Ann Neurol*. 2003;53(5):673-676.
doi:10.1002/ana.10580
53. Pestalozza IF, Pozzilli C, Di Legge S, et al. Monthly brain magnetic resonance imaging scans in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2005;11(4):390-394.
doi:10.1191/1352458505ms1175oa
54. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):292-303.
doi:10.1016/S1474-4422(15)00393-2
55. De Stefano N, Giorgio A, Tintoré M, et al. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Mult Scler*. 2018;24(2):214-221. doi:10.1177/1352458517717808
56. Alessandrino F, Pichiecchio A, Mallucci G, et al. Do MRI Structured Reports for Multiple

- Sclerosis Contain Adequate Information for Clinical Decision Making? *Am J Roentgenol*. 2018;210(1):24-29. doi:10.2214/AJR.17.18451
57. Arevalo O, Riascos R, Rabiei P, Kamali A, Nelson F. Standardizing Magnetic Resonance Imaging Protocols, Requisitions, and Reports in Multiple Sclerosis: An Update for Radiologist Based on 2017 Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis and 2018 Consortium of Multiple Sclerosis Centers Consensus Guidelines. *J Comput Assist Tomogr*. 2019;43(1):1-12. doi:10.1097/RCT.0000000000000767
 58. Kupersmith MJ, Alban T, Zeiffer B, Lefton D. Contrast-enhanced MRI in acute optic neuritis: relationship to visual performance. *Brain*. 2002;125(Pt 4):812-822. doi:10.1093/brain/awf087
 59. Frederiksen JL, Petrera J. Serial visual evoked potentials in 90 untreated patients with acute optic neuritis. *Surv Ophthalmol*. 1999;44(2 SUPPL. 1). doi:10.1016/S0039-6257(99)00095-8
 60. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9(9):921-932. doi:10.1016/S1474-4422(10)70168-X
 61. Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: A cohort study. *Lancet Neurol*. 2016;15(6):574-584. doi:10.1016/S1474-4422(16)00068-5
 62. Britze J, Pihl-Jensen G, Frederiksen JL. Retinal ganglion cell analysis in multiple sclerosis and optic neuritis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017;264(9):1837-1853. doi:10.1007/s00415-017-8531-y
 63. (UK) NCGC. *Multiple Sclerosis*. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25340249>. Accessed April 13, 2020.
 64. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Béthoux F, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler J*. 2000;6(4):267-273. doi:10.1177/135245850000600408
 65. Citterio A, La Mantia L, Ciucci G, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2000(4). doi:10.1002/14651858.CD001331
 66. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(3):307-323. doi:10.1017/S0317167100014244
 67. Frohman EM, Shah A, Eggenberger E, Metz L, Zivadinov R, Stüve O. Corticosteroids for Multiple Sclerosis: I. Application for Treating Exacerbations. *Neurotherapeutics*.

- 2007;4(4):618-626. doi:10.1016/j.nurt.2007.07.008
68. Repovic P, Lublin FD. Treatment of Multiple Sclerosis Exacerbations. *Neurol Clin.* 2011;29(2):389-400. doi:10.1016/j.ncl.2010.12.012
 69. Mantia L La, Eoli M, Milanese C, Salmaggi A, Dufour A, Torri V. Double-blind trial of dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis acute relapses. *Eur Neurol.* 1994;34(4):199-203. doi:10.1159/000117038
 70. Burton JM BJ. Cochrane Database of Systematic Reviews Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis (Review) Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis (Review). 2012. doi:10.1002/14651858.CD006921.pub3
 71. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): A randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;386(9997):974-981. doi:10.1016/S0140-6736(15)61137-0
 72. Pena JA, Lotze TE. Pediatric multiple sclerosis: current concepts and consensus definitions. *Autoimmune Dis.* 2013;2013:673947. doi:10.1155/2013/673947
 73. Ramo-Tello C, Grau-López L, Tintoré M, et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. *Mult Scler J.* 2014;20(6):717-725. doi:10.1177/1352458513508835
 74. Liu S, Liu X, Chen S, Xiao Y, Zhuang W. Oral versus intravenous methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2017;12(11). doi:10.1371/journal.pone.0188644
 75. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011;76(3):294-300. doi:10.1212/WNL.0b013e318207b1f6
 76. Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, et al. Double-blind study of true vs. Sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology.* 1989;39(9):1143-1149. doi:10.1212/wnl.39.9.1143
 77. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol.* 1999;46(6):878-886. doi:10.1002/1531-8249(199912)46:6<878::AID-ANA10>3.0.CO;2-Q
 78. Darabi K, Abdel-Wahab O, Dzik WH. Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: The Massachusetts General Hospital data and a review of the

- literature. *Transfusion*. 2006;46(5):741-753. doi:10.1111/j.1537-2995.2006.00792.x
79. Trebst C, Stangel M. Promotion of Remyelination by Immunoglobulins: Implications for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Curr Pharm Des*. 2005;12(2):241-249. doi:10.2174/138161206775193118
 80. Iannetti P. Intravenous immunoglobulin and interferon: Successful treatment of optic neuritis in pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol*. 2004;19(8):623-626. doi:10.1177/088307380401900811
 81. Apak RA, Anlar B, Saatci I. A case of relapsing acute disseminated encephalomyelitis with high dose corticosteroid treatment. *Brain Dev*. 1999;21(4):279-282. doi:10.1016/S0387-7604(99)00011-X
 82. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG) [see comments] [published erratum appears in *Ann Neurol* 1996 Sep;40(3):480]. *Ann Neurol*. 1996;39(3):285-294.
 83. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(11):CD009333. doi:10.1002/14651858.CD009333.pub3
 84. Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler*. 2015;21(8):1025-1035. doi:10.1177/1352458514557986
 85. Newsome SD, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Subgroup and sensitivity analyses of annualized relapse rate over 2 years in the ADVANCE trial of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016;263(9):1778-1787. doi:10.1007/s00415-016-8182-4
 86. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol*. 2001;49(3):290-297. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11261502>. Accessed April 15, 2020.
 87. Vermersch P, Czlankowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: A randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler J*. 2014;20(6):705-716. doi:10.1177/1352458513507821
 88. He D, Zhang C, Zhao X, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(3). doi:10.1002/14651858.CD009882.pub3

89. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1098-1107. doi:10.1056/NEJMoa1114287
90. Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(4). doi:10.1002/14651858.CD011076.pub2
91. Brown JWL, Coles A, Horakova D, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy with Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;321(2):175-187. doi:10.1001/jama.2018.20588
92. Parks NE, Flanagan EP, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM. NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. *J Neurol Sci*. 2017;383:31-34. doi:10.1016/j.jns.2017.10.015
93. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. 2015;72(2):152-158. doi:10.1001/jamaneurol.2014.3537
94. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(4):329-333. doi:10.1016/j.msard.2015.04.006
95. Hohlfeld R, Meinl E. Ocrelizumab in multiple sclerosis: markers and mechanisms. *Lancet Neurol*. 2017;16(4):259-261. doi:10.1016/S1474-4422(17)30048-0
96. Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):874-887. doi:10.1007/s13311-017-0573-4
97. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90(17):777-788. doi:10.1212/WNL.0000000000005347
98. Ahrweiller K, Rousseau C, Le Page E, et al. Decreasing impact of late relapses on disability worsening in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2019. doi:10.1177/1352458519848090
99. Soldán MMP, Novotna M, Zeid NA, et al. Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;84(1):81-88. doi:10.1212/WNL.0000000000001094
100. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013;73(6):705-713. doi:10.1002/ana.23938
101. Hyun JW, Kim SH, Jeong IH, et al. Utility of the Rio score and modified Rio score in Korean patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2015;10(5).

doi:10.1371/journal.pone.0129243

102. Río J, Rovira À, Tintoré M, et al. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN- β in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2008;14(4):479-484. doi:10.1177/1352458507085555
103. Sormani MP, Río J, Tintoré M, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2013;19(5):605-612. doi:10.1177/1352458512460605
104. Río J, Rovira A, Tintoré M, et al. Evaluating the response to glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients. *Mult Scler*. 2014;20(12):1602-1608. doi:10.1177/1352458514527863
105. Río J, Castelló J, Rovira A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon β in MS. *Mult Scler*. 2009;15(7):848-853. doi:10.1177/1352458509104591
106. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829-1839. doi:10.1016/S0140-6736(12)61768-1
107. Trojano M, Tintore M, Montalban X, et al. Treatment decisions in multiple sclerosis — insights from real-world observational studies. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(2):105-118. doi:10.1038/nrneurol.2016.188
108. Spelman T, Kalincik T, Zhang A, et al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015;2(4):373-387. doi:10.1002/acn3.180
109. Spelman T, Mekhael L, Burke T, et al. Risk of early relapse following the switch from injectables to oral agents for multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2016;23(4):729-736. doi:10.1111/ene.12929
110. He A, Spelman T, Jokubaitis V, et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2015;72(4):405-413. doi:10.1001/jamaneurol.2014.4147
111. Baroncini D, Ghezzi A, Annovazzi PO, et al. Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies. *Mult Scler*. 2016;22(10):1315-1326. doi:10.1177/1352458516650736
112. Barbin L, Rousseau C, Jousset N, et al. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab. *Neurology*. 2016;86(8):771-778. doi:10.1212/WNL.0000000000002395
113. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899-910. doi:10.1056/NEJMoa044397
114. Pucci E, Giuliani G, Solari A, et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis.

- Cochrane Database Syst Rev.* October 2011. doi:10.1002/14651858.cd007621.pub2
115. Extended interval dosing of natalizumab: is efficacy preserved?. ECTRIMS Online Library. Clerico M. Oct 10 2018; 228431. <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/228431/marinella.clerico.extended.interval.dosing.of.natalizumab.is.efficacy.preserved.html>. Accessed April 15, 2020.
 116. Bompreszi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: A two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014;7(5):227-231. doi:10.1177/1756285614540224
 117. Yamout BI, Sahraian MA, Ayoubi N El, et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;24:113-116. doi:10.1016/j.msard.2018.06.015
 118. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):545-556. doi:10.1016/S1474-4422(14)70049-3
 119. La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(4):CD009371. doi:10.1002/14651858.CD009371.pub2
 120. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1017-1027. doi:10.1056/NEJMoa1800149
 121. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380(9856):1819-1828. doi:10.1016/S0140-6736(12)61769-3
 122. Zhang J, Shi S, Zhang Y, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(11). doi:10.1002/14651858.CD010968.pub2
 123. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221-234. doi:10.1056/NEJMoa1601277
 124. Menge T, Dubey D, Warnke C, Hartung HP, Stüve O. Ocrelizumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(10):1131-1139. doi:10.1080/14737175.2016.1227242
 125. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):416-426. doi:10.1056/NEJMoa0902533

126. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(5):CD002127. doi:10.1002/14651858.CD002127.pub3
127. Kappos L, Radue EW, Comi G, et al. Switching from natalizumab to fingolimod : A randomized, placebo-controlled study in RRMS. *Neurology*. 2015;85(1):29-39. doi:10.1212/WNL.0000000000001706
128. Jokubaitis VG, Li V, Kalincik T, et al. Fingolimod after natalizumab and the risk of short-term relapse. *Neurology*. 2014;82(14):1204-1211. doi:10.1212/WNL.0000000000000283
129. Pfeuffer S, Schmidt R, Straeten FA, et al. Efficacy and safety of alemtuzumab versus fingolimod in RRMS after natalizumab cessation. *J Neurol*. 2019;266(1):165-173. doi:10.1007/s00415-018-9117-z
130. Hodgkinson S, Sharma M. *Temporal Profile of Lymphocytes Following Treatment with Cladribine Tablets in Patients Switching from Lymphocyte Depleting or Sequestering Disease Modifying Drugs (DMDs)*.
131. Mihalova T, Vernon K, Sharaf N, Talbot P, Rog D. 195 MS disease modifying therapy (DMT) sequencing – tysabri to mavenclad de-escalation in JC-virus positive MS patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(12):e49-e50. doi:10.1136/jnnp-2019-abn-2.166
132. Switching from natalizumab to anti-CD20 monoclonal antibodies:....ECTRIMS Online Library. Levin S. Sep 11 2019; 279030. <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/279030/seth.levin.switching.from.natalizumab.to.anti-cd20.monoclonal.antibodies.html>. Accessed June 1, 2020.
133. Vollmer B, Honce JM, Sillau S, et al. The impact of very short transition times on switching from Natalizumab to Fingolimod on imaging and clinical effectiveness outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2018;390:89-93. doi:10.1016/j.jns.2018.04.021
134. Alping P, Frisell T, Novakova L, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2016;79(6):950-958. doi:10.1002/ana.24651
135. La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C, et al. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;1:CD005181. doi:10.1002/14651858.CD005181.pub3
136. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209-220. doi:10.1056/NEJMoa1606468
137. Yang T ting, Wang L, Deng X yang, Yu G. Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*.

- 2017;380:256-261. doi:10.1016/j.jns.2017.07.042
138. Phé V, Chartier-Kastler E, Panicker JN. Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Urol*. 2016;13(5):275-288. doi:10.1038/nrurol.2016.53
 139. Nicholas RS, Friede T, Hollis S, Young CA. Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1). doi:10.1002/14651858.CD004193.pub2
 140. Harvey MA, Baker K, Wells GA. Tolterodine versus oxybutynin in the treatment of urge urinary incontinence: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(1):56-61. doi:10.1067/mob.2001.116371
 141. Ethans KD, Nance PW, Bard RJ, Casey AR, Schryvers OI. Efficacy and Safety of Tolterodine in People With Neurogenic Detrusor Overactivity. *J Spinal Cord Med*. 2004;27(3):214-218. doi:10.1080/10790268.2004.11753751
 142. Amend B, Hennenlotter J, Schäfer T, Horstmann M, Stenzl A, Sievert KD. Effective Treatment of Neurogenic Detrusor Dysfunction by Combined High-Dosed Antimuscarinics without Increased Side-Effects. *Eur Urol*. 2008;53(5):1021-1028. doi:10.1016/j.eururo.2008.01.007
 143. Valiquette G, Herbert J, Meade-D'Alisera P. Desmopressin in the management of nocturia in patients with multiple sclerosis: A double-blind, crossover trial. *Arch Neurol*. 1996;53(12):1270-1275. doi:10.1001/archneur.1996.00550120082020
 144. Hilton P, Hertogs K, Stanton SL. The use of desmopressin (DDAVP) for nocturia in women with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983;46(9):854-855. doi:10.1136/jnnp.46.9.854
 145. Khalaf KM, Coyne KS, Globe DR, et al. The impact of lower urinary tract symptoms on health-related quality of life among patients with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(1):48-54. doi:10.1002/nau.22670
 146. Stankovich E, Borisov V, T D. Tamsulozin v lechenii detrzorno-sfinkternoï dissinergii mochevogo puzyria u bol'nykh rasseiannym sklerozom [Tamsulosin in the treatment of detrusor-sphincter dyssynergia of the urinary bladder in patients with multiple sclerosis]. *Urologiia*. 2004;4:48-51.
 147. Kakizaki H, Ameda K, Kobayashi S, Tanaka H, Shibata T, Koyanagi T. Urodynamic effects of α 1-blocker tamsulosin on voiding dysfunction in patients with neurogenic bladder. *Int J Urol*. 2003;10(11):576-581. doi:10.1046/j.1442-2042.2003.00710.x
 148. Mehnert U, Birzele J, Reuter K, Schurch B. The effect of botulinum toxin type a on overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: A pilot study. *J Urol*. 2010;184(3):1011-1016. doi:10.1016/j.juro.2010.05.035

149. Gallien P, Reymann JM, Amarenco G, Nicolas B, De Sèze M, Bellissant E. Placebo controlled, randomised, double blind study of the effects of botulinum A toxin on detrusor sphincter dyssynergia in multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(12):1670-1676. doi:10.1136/jnnp.2004.045765
150. Schurch B, De Sèze M, Denys P, et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: Results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol*. 2005;174(1):196-200. doi:10.1097/01.ju.0000162035.73977.1c
151. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*. 2011;60(4):742-750. doi:10.1016/j.eururo.2011.07.002
152. Mangera A, Andersson KE, Apostolidis A, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin a: A systematic review of Botox (onabotulinumtoxinA) and Dysport (abobotulinumtoxinA). *Eur Urol*. 2011;60(4):784-795. doi:10.1016/j.eururo.2011.07.001
153. Gold R, Oreja-Guevara C. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: Multiple sclerosis spasticity guidelines. In: *Expert Review of Neurotherapeutics*. Vol 13. ; 2013:55-59. doi:10.1586/14737175.2013.865880
154. Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Mult Scler*. 2016;22(11):1386-1396. doi:10.1177/1352458516643600
155. Brar SP, Smith MB, Nelson LM, Franklin GM, Cobble ND. Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1991;72(3):186-189. doi:10.5555/uri:pii:0003999391901518
156. Feldman RG, Kelly-Hayes M, Conomy JP, Foley JM. Baclofen for spasticity in multiple sclerosis: Double-blind crossover and three-year study. *Neurology*. 1978;28(11):1094-1098. doi:10.1212/wnl.28.11.1094
157. Hudgson P, Weightman D. Baclofen in the Treatment of Spasticity. *Br Med J*. 1971;4(5778):15-17. doi:10.1136/bmj.4.5778.15
158. GB O, PS S, TK L, M R. Effect of Baclofen on Gait in Spastic MS Patients. *Acta Neurol Scand*. 2000;101(4). doi:10.1034/J.1600-0404.2000.101004244X./
159. Sachais BA, Logue JN, Carey MS. Baclofen, A New Antispastic Drug: A Controlled, Multicenter Trial in Patients With Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 1977;34(7):422-428. doi:10.1001/archneur.1977.00500190056008

160. Sawa GM, Paty DW. The Use of Baclofen in Treatment of Spasticity in Multiple Sclerosis. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol*. 1979;6(3):351-354.
doi:10.1017/S0317167100023994
161. Cutter NC, Scott DD, Johnson JC, Whiteneck G. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: A placebo-controlled, randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81(2):164-169. doi:10.1016/s0003-9993(00)90135-7
162. Mueller ME, Gruenthal M, Olson WL, Olson WH. Gabapentin for relief of upper motor neuron symptoms in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997;78(5):521-524.
doi:10.1016/S0003-9993(97)90168-4
163. Dressler D, Bhidayasiri R, Bohlega S, et al. Botulinum toxin therapy for treatment of spasticity in multiple sclerosis: review and recommendations of the IAB-Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders task force. *J Neurol*. 2017;264(1):112-120.
doi:10.1007/s00415-016-8304-z
164. Hyman N, Glickman S, Sayer A, et al. Botulinum toxin (Dysport®) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: A prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(6):707-712.
doi:10.1136/jnnp.68.6.707
165. Gusev YI, Banach M, Simonow A, et al. Efficacy and safety of botulinum type a toxin in adductor spasticity due to multiple sclerosis. *J Musculoskelet Pain*. 2008;16(3):175-188.
doi:10.1080/10582450802161952
166. Gracies JM, Esquenazi A, Brashear A, et al. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA in spastic lower limb: Randomized trial and extension. *Neurology*. 2017;89(22):2245-2253.
doi:10.1212/WNL.0000000000004687
167. Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity. *Neurology*. 1995;45(4):712-717. doi:10.1212/WNL.45.4.712
168. Konstanzer A, Ceballos-Baumann A, Dressnandt J, Conrad B. Lokale Injektionsbehandlung mit Botulinum-Toxin A bei schwerer Arm- und Beinspastik [Local injection treatment with botulinum toxin A in severe arm and leg spasticity]. *Nervenarzt*. 1993;64(8):517-523.
169. Turhanoglu A, Karabulut Z, Bayram H, Turhanoglu S, Erdogan F. Botulinum toxin A in the treatment of spasticity—An open label study. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2002;16:51-56.
170. Fu X, Wang Y, Wang C, et al. A mixed treatment comparison on efficacy and safety of treatments for spasticity caused by multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2018;32(6):713-721. doi:10.1177/0269215517745348

171. Overview | Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings | Guidance | NICE.
172. Khan F, Amatya B. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98(2):353-367.
doi:10.1016/j.apmr.2016.04.016
173. Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2).
doi:10.1002/14651858.CD006036.pub2
174. Freeman JA, Langdon DW, Hobart JC, Thompson AJ. The impact of inpatient rehabilitation on progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1997;42(2):236-244.
doi:10.1002/ana.410420216
175. Craig J, Young CA, Ennis M, Baker G, Boggild M. A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1225-1230.
doi:10.1136/jnnp.74.9.1225
176. Francabandera FL, Holland NJ, Wiesel-Levison P, Scheinberg LC. Multiple Sclerosis Rehabilitation: Inpatient vs. Outpatient. *Rehabil Nurs*. 1988;13(5):251-253.
doi:10.1002/j.2048-7940.1988.tb00634.x
177. Asano M, Raszewski R, Finlayson M. Rehabilitation interventions for the management of multiple sclerosis relapse: A short scoping review. *Int J MS Care*. 2014;16(2):99-104.
doi:10.7224/1537-2073.2013-031
178. Liu C, Playford ED, Thompson AJ. Does neurorehabilitation have a role in relapsing-remitting multiple sclerosis? *J Neurol*. 2003;250(10):1214-1218. doi:10.1007/s00415-003-0187-0
179. Baert I, Freeman J, Smedal T, et al. Responsiveness and clinically meaningful improvement, according to disability level, of five walking measures after rehabilitation in multiple sclerosis: A European multicenter study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014;28(7):621-631. doi:10.1177/1545968314521010
180. Baert I, Smedal T, Kalron A, et al. Responsiveness and meaningful improvement of mobility measures following ms rehabilitation. *Neurology*. 2018;91(20):E1880-E1892.
doi:10.1212/WNL.0000000000006532
181. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. 1996. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;455:3-5.
doi:10.1136/bmj.312.7023.71
182. Khan F, Pallant JF, Brand C, Kilpatrick TJ. Effectiveness of rehabilitation intervention in

- persons with multiple sclerosis: A randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(11):1230-1235. doi:10.1136/jnnp.2007.133777
183. Pozzilli C, Brunetti M, Amicosante AMV, et al. Home based management in multiple sclerosis: Results of a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(3):250-255. doi:10.1136/jnnp.73.3.250
 184. Solari A, Filippini G, Gasco P, et al. Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients. *Neurology*. 1999;52(1):57-62. doi:10.1212/wnl.52.1.57
 185. WHO | International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). WHO. 2019.
 186. Holper L, Coenen M, Weise A, Stucki G, Cieza A, Kesselring J. Characterization of functioning in multiple sclerosis using the ICF. *J Neurol*. 2010;257(1):103-113. doi:10.1007/s00415-009-5282-4
 187. Coenen M, Cieza A, Freeman J, et al. The development of ICF Core Sets for multiple sclerosis: results of the International Consensus Conference. *J Neurol*. 2011;258(8):1477-1488. doi:10.1007/s00415-011-5963-7
 188. Conrad A, Coenen M, Schmalz H, Kesselring J, Cieza A. Validation of the Comprehensive ICF Core Set for Multiple Sclerosis From the Perspective of Physical Therapists. *Phys Ther*. 2012;92(6):799-820. doi:10.2522/ptj.20110056
 189. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;73(18):1478-1484. doi:10.1212/WNL.0b013e3181bf98b4
 190. White LJ, Castellano V. Exercise and brain health - Implications for multiple sclerosis: Part 1 - Neuronal growth factors. *Sport Med*. 2008;38(2):91-100. doi:10.2165/00007256-200838020-00001
 191. White LJ, Castellano V. Exercise and brain health - Implications for multiple sclerosis: Part II - Immune factors and stress hormones. *Sport Med*. 2008;38(3):179-186. doi:10.2165/00007256-200838030-00001
 192. Gottschalk M, Kümpfel T, Flachenecker P, et al. Fatigue and regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2005;62(2):277-280. doi:10.1001/archneur.62.2.277
 193. Heine M, van de Port I, Rietberg MB, van Wegen EEH, Kwakkel G. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9). doi:10.1002/14651858.CD009956.pub2
 194. Asano M, Finlayson ML. Meta-Analysis of Three Different Types of Fatigue

- Management Interventions for People with Multiple Sclerosis: Exercise, Education, and Medication. *Mult Scler Int*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/798285
195. Kargarfard M, Shariat A, Ingle L, Cleland JA, Kargarfard M. Randomized Controlled Trial to Examine the Impact of Aquatic Exercise Training on Functional Capacity, Balance, and Perceptions of Fatigue in Female Patients With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99(2):234-241. doi:10.1016/j.apmr.2017.06.015
 196. Corvillo I, Varela E, Armijo F, Alvarez-Badillo A, Armijo O, Maraver F. Efficacy of aquatic therapy for multiple sclerosis: A systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;53(6):944-952. doi:10.23736/S1973-9087.17.04570-1
 197. Velikonja O, Čurić K, Ožura A, Jazbec SŠ. Influence of sports climbing and yoga on spasticity, cognitive function, mood and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(7):597-601. doi:10.1016/j.clineuro.2010.03.006
 198. Haselkorn JK, Hughes C, Rae-Grant A, et al. Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;85(21):1896-1903. doi:10.1212/WNL.0000000000002146
 199. Steultjens EE, Dekker JJ, Bouter LM, Cardol MM, Van den Ende EC, van de Nes J. Occupational therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3). doi:10.1002/14651858.cd003608
 200. Lamers I, Maris A, Severijns D, et al. Upper limb rehabilitation in people with multiple sclerosis: A systematic review. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016;30(8):773-793. doi:10.1177/1545968315624785
 201. Martinez-Assucena A, Marnetoft S-U, Rovira TR, Hernandez-San-Miguel J, Bernabeu M, Martinell-Gispert-Sauch M. Rehabilitation for Multiple Sclerosis, in Adults (II); Management and Impact on Impairment, Functioning, and Quality of Life: An Overview. *Crit Rev Phys Rehabil Med*. 2010;22(1-4):179-139. doi:10.1615/CritRevPhysRehabilMed.v22.i1-4.100
 202. Portillo MC, Corchón S, López-Dicastillo O, Cowley S. Evaluation of a nurse-led social rehabilitation programme for neurological patients and carers: an action research study. *Int J Nurs Stud*. 2009;46(2):204-219. doi:10.1016/j.ijnurstu.2008.09.012
 203. Gunn H, Markevics S, Haas B, Marsden J, Freeman J. Systematic Review: The Effectiveness of Interventions to Reduce Falls and Improve Balance in Adults with Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(10):1898-1912. doi:10.1016/j.apmr.2015.05.018
 204. Ahmadi A, Arastoo AA, Nikbakht M, Zahednejad S, Rajabpour M. Comparison of the effect of 8 weeks aerobic and yoga training on ambulatory function, fatigue and mood

- status in MS patients. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15(6):449-454.
doi:10.5812/ircmj.3597
205. Hebert JR, Corboy JR, Vollmer T, Forster JE, Schenkman M. Efficacy of Balance and Eye-Movement Exercises for Persons With Multiple Sclerosis (BEEMS). *Neurology*. 2018;90(9):e797-e807. doi:10.1212/WNL.0000000000005013
 206. Gandolfi M, Munari D, Geroi C, et al. Sensory integration balance training in patients with multiple sclerosis: A randomized, controlled trial. *Mult Scler*. 2015;21(11):1453-1462. doi:10.1177/1352458514562438
 207. Brichetto G, Spallarossa P, De Carvalho MLL, Battaglia MA. The effect of Nintendo® Wii® on balance in people with multiple sclerosis: A pilot randomized control study. *Mult Scler J*. 2013;19(9):1219-1221. doi:10.1177/1352458512472747
 208. Casuso-Holgado MJ, Martín-Valero R, Carazo AF, Medrano-Sánchez EM, Cortés-Vega MD, Montero-Bancalero FJ. Effectiveness of virtual reality training for balance and gait rehabilitation in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2018;32(9):1220-1234. doi:10.1177/0269215518768084
 209. Straudi S, Fanciullacci C, Martinuzzi C, et al. The effects of robot-assisted gait training in progressive multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler J*. 2016;22(3):373-384. doi:10.1177/1352458515620933
 210. McGibbon CA, Sexton A, Jayaraman A, et al. Evaluation of the Keeogo exoskeleton for assisting ambulatory activities in people with multiple sclerosis: An open-label, randomized, cross-over trial. *J Neuroeng Rehabil*. 2018;15(1). doi:10.1186/s12984-018-0468-6
 211. Afzal T, Tseng SC, Lincoln JA, Kern M, Francisco GE, Chang SH. Exoskeleton-assisted Gait Training in Persons With Multiple Sclerosis: A Single-Group Pilot Study. In: *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. Vol 101. W.B. Saunders; 2020:599-606. doi:10.1016/j.apmr.2019.10.192
 212. Miller L, McFadyen A, Lord AC, et al. Functional Electrical Stimulation for Foot Drop in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effect on Gait Speed. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98(7):1435-1452. doi:10.1016/j.apmr.2016.12.007
 213. Amatya B, Khan F, La Mantia L, Demetrios M, Wade DT. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(2). doi:10.1002/14651858.CD009974.pub2
 214. *Splinting for the Prevention and Correction of Contractures in Adults with Neurological Dysfunction Association of Chartered Physiotherapists in Neurology*. www.COT.org.uk. Accessed April 15, 2020.

215. Harvey L, de Jong I, Goehl G, Mardwedel S. Twelve weeks of nightly stretch does not reduce thumb web-space contractures in people with a neurological condition: a randomised controlled trial. *Aust J Physiother.* 2006;52(4):251-258. doi:10.1016/s0004-9514(06)70004-6
216. Lannin NA, Cusick A, McCluskey A, Herbert RD. Effects of splinting on wrist contracture after stroke: A randomized controlled trial. *Stroke.* 2007;38(1):111-116. doi:10.1161/01.STR.0000251722.77088.12
217. Kinnear BZ, Lannin NA, Cusick A, Harvey LA, Rawicki B. Rehabilitation Therapies After Botulinum Toxin-A Injection to Manage Limb Spasticity: A Systematic Review. *Phys Ther.* 2014;94(11):1569-1581. doi:10.2522/ptj.20130408
218. Rosti-OtajärviEM HP. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis (Review). 2011. doi:10.1002/14651858.CD009131.pub2
219. Rosti-OtajärviEM HP. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis (Review). 2014. doi:10.1002/14651858.CD009131.pub3
220. Nair das R, Nair LN. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Memory Rehabilitation for people with multiple sclerosis (Review) Memory Rehabilitation for people with multiple sclerosis (Review). 2012. doi:10.1002/14651858.CD008754.pub2
221. Bombardier CH, Ehde DM, Gibbons LE, et al. Telephone-based physical activity counseling for major depression in people with multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol.* 2013;81(1):89-99. doi:10.1037/a0031242
222. Forman AC, Lincoln NB. Evaluation of an adjustment group for people with multiple sclerosis: A pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2010;24(3):211-221. doi:10.1177/0269215509343492
223. Schiffer RB, Arnett P, Ben-Zacharia A, et al. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005;11(3):328-337. doi:10.1191/1352458505ms1162oa
224. Patti F, Ciancio MR, Reggio E, et al. The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2002;249(8):1027-1033. doi:10.1007/s00415-002-0778-1
225. Patti F, Ciancio MR, Cacopardo M, et al. Effects of a short outpatient rehabilitation treatment on disability of multiple sclerosis patients - A randomised controlled trial. *J Neurol.* 2003;250(7):861-866. doi:10.1007/s00415-003-1097-x

226. Fiest KM, Walker JR, Bernstein CN, et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;5:12-26. doi:10.1016/j.msard.2015.10.004
227. Khan F, Amatya B, Kesselring J, Galea MPG. Telerehabilitation for persons with multiple sclerosis. A Cochrane review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015;51(3):311-325. doi:10.1002/14651858.CD010508.pub2
228. Block V, Rivera M, Melnick M, Allen DD. Do physical therapy interventions affect urinary incontinence and quality of life in people with multiple sclerosis? *Int J MS Care*. 2015;17(4):172-180. doi:10.7224/1537-2073.2014-031
229. Mahler ME. Behavioral manifestations associated with multiple sclerosis. *Psychiatr Clin North Am*. 1992;15(2):427-438. doi:10.1016/s0193-953x(18)30247-8
230. Rodriguez M, Siva A, Ward J, Stolp-Smith K, O'brien P, Kurland L. Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: A population-based study in olmsted county, minnesota. *Neurology*. 1994;44(1):28-33. doi:10.1212/wnl.44.1.28
231. Soelberg Sorensen P, Giovannoni G, Montalban X, Thalheim C, Zaratin P, Comi G. The Multiple Sclerosis Care Unit. *Mult Scler J*. 2019;25(5):627-636. doi:10.1177/1352458518807082
232. Бойко А. Патогенетическое лечение рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы. In: Завалишин И, Пирадов М, Бойко А, Никитин С, Спиринов Н, Переседова А, eds. *Аутоиммунные Заболевания в Неврологии*. том 1. Москва: РООИ «Здоровье человека»; 2014:285-344.
233. Kaplan TB. Management of Demyelinating Disorders in Pregnancy. *Neurol Clin*. 2019;37(1):17-30. doi:10.1016/j.ncl.2018.09.007
234. Попова Е, Кукель Т, Муравин А. Ретроспективный анализ течения беременности и родов у женщин с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им СС Корсакова*. 2013;2(10):52-56.
235. Попова Е, Коробко Д, Булатова Е. Ретроспективный анализ влияния беременности на течение рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им СС Корсакова*. 2015;2(8):18-21.
236. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;339(5):285-291. doi:10.1056/NEJM199807303390501
237. Alrouji M, Manouchehrinia A, Gran B, Constantinescu CS. Effects of cigarette smoke on immunity, neuroinflammation and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2019;329:24-34. doi:10.1016/j.jneuroim.2018.10.004

238. Wingerchuk DM. Smoking: Effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Ther Adv Neurol Disord.* 2012;5(1):13-22. doi:10.1177/1756285611425694
239. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosisAn update. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;14:35-45. doi:10.1016/j.msard.2017.03.014
240. Pierrot Deseilligny C, de Paz R, Souberbielle JC, Rivaud Pahoux S, Clerson P. Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation. *Ther Adv Neurol Disord.* 2012;5(4):187-198. doi:10.1177/1756285612447090
241. Laursen JH, Søndergaard HB, Sørensen PS, Sellebjerg F, Oturai AB. Vitamin D supplementation reduces relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;10:169-173. doi:10.1016/j.msard.2016.10.005
242. Rommer PS, Zettl UK, Kieseier B, et al. Requirement for safety monitoring for approved multiple sclerosis therapies: An overview. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(3):397-407. doi:10.1111/cei.12206
243. Касаткин Д, Спирин Н, Бойко А, Власов Я. Унификация оценки побочных эффектов терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им ССКорсакова.* 2014;(2):78-82.
244. Havla J, Warnke C, Derfuss T, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R. Interdisciplinary risk management in the treatment of multiple sclerosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(51-52):879-886. doi:10.3238/arztebl.2016.0879
245. Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, Hartung HP, Zettl UK. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(4):217-233. doi:10.1038/nrneurol.2016.21
246. Linker RA, Wendt G. Cardiac Safety Profile of First Dose of Fingolimod for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Real-World Settings: Data from a German Prospective Multi-Center Observational Study. *Neurol Ther.* 2016;5(2):193-201. doi:10.1007/s40120-016-0051-7
247. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N, Cutter G, Wiendl H. Natalizumab-associated PML: Challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. *Neurology.* 2017;88(12):1197-1205. doi:10.1212/WNL.0000000000003739
248. Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):961-973. doi:10.1007/s13311-017-0570-7
249. Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, et al. Recommendations for clinical use of

- data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010;9(7):740-750. doi:10.1016/S1474-4422(10)70103-4
250. Goodin DS, Frohman EM, Hurwitz B, et al. Neutralizing antibodies to interferon beta: Assessment of their clinical and radiographic impact: An evidence report: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2007;68(13):977-984. doi:10.1212/01.wnl.0000258545.73854.cf
 251. Rudick RA, Polman CH. Current approaches to the identification and management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2009;8(6):545-559. doi:10.1016/S1474-4422(09)70082-1
 252. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ross C, Clemmesen KM, Bendtzen K. Appearance and disappearance of neutralizing antibodies during interferon-beta therapy. *Neurology.* 2005;65(1):33-39. doi:10.1212/01.WNL.0000166049.51502.6A
 253. Kappos L, Clanet M, Sandberg-Wollheim M, et al. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon β -1a: A 4-year controlled study. *Neurology.* 2005;65(1):40-47. doi:10.1212/01.wnl.0000171747.59767.5c
 254. Евдошенко Е, Давыдовская М, Хачанова Н, Шумилина М. Рекомендации по тактике ведения пациентов с рассеянным склерозом, в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. <https://centrems.com/downloads/MAVRS-COVID-19.pdf>. Published 2020. Accessed May 7, 2020.
 255. ABN GUIDANCE ON THE USE OF DISEASE-MODIFYING THERAPIES IN MULTIPLE SCLEROSIS IN RESPONSE TO THE THREAT OF A CORONAVIRUS EPIDEMIC. 2020. doi:10.1016/j.msard.2019.101468.[Epub
 256. *Indicazioni Sulla Gestione Del Paziente Con SM Nel Corso Di Epidemia Da COVID-19.*
 257. *Global COVID-19 Advice for People with MS Advice for People with MS.*
 258. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8
 259. Chataway J, Porter B, Riazi A, et al. Home versus outpatient administration of intravenous steroids for multiple-sclerosis relapses: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2006;5(7):565-571. doi:10.1016/S1474-4422(06)70450-1
 260. Hobart J, Bowen A, Pepper G, et al. International consensus on quality standards for brain health-focused care in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2019;25(13):1809-1818. doi:10.1177/1352458518809326
 261. Kytta J, Rosenberg PH. Anaesthesia for patients with multiple sclerosis. *Ann Chir Gynaecol.* 1984;73(5):299-303. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6524864>. Accessed

April 16, 2020.

- 262. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1452. doi:10.1212/wnl.33.11.1444
- 263. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302. doi:10.1002/ana.22366
- 264. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-189. doi:10.1212/WNL.0000000000001729
- 265. Шток В, Левин О. *Справочник По Формулированию Клинического Диагноза Болезней Нервной Системы*. Москва; 2006.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру

Хачанова Н.В. (Москва) Руководитель рабочей группы	к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач межклубного отделения рассеянного склероза ГБУЗ города Москвы "Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы", член Всероссийского общества неврологов
Евдошенко Е.П. (Санкт-Петербург) Секретарь рабочей группы	к.м.н., директор Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний ГБУЗ ГКБ №31, член Всероссийского общества неврологов, Вице-Президент медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Скоромец А.А. (Санкт-Петербург)	академик РАН, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им акад. И.П. Павлова, Член Президиума Правления Всероссийского общества неврологов. Вице-Президент медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Пронин И.Н. (Москва)	академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики НМИ Центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, Президент Национального общества нейрорадиологов
Гузева В.И. (Санкт-Петербург)	д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Член Президиума Правления Всероссийского общества неврологов, Главный внештатный детский специалист по неврологии МЗРФ
Алифирова В.М. (Томск)	д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, член Президиума Правления Всероссийского общества неврологов
Барabanова М.А. (Краснодар)	д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, заведующий неврологическим отделением ГБУЗ НИИ-ККБ №1 им. С.В. Очаповского; член медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний

Бахтиярова К.З. (Уфа)	д.м.н., руководитель Республиканского центра рассеянного склероза; Член медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Батышева Т.Т. (Москва)	д.м.н., Директор Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы, Главный специалист по детской реабилитации Министерства здравоохранения РФ, Главный внештатный специалист Департамента здравоохранения города Москвы по детской неврологии, Депутат Московской Городской Думы, Президент Национальной ассоциации экспертов по детскому церебральному параличу и сопряженным заболеваниям
Белова А.Н. (Нижний Новгород)	д.м.н., профессор, руководитель отделения функциональной диагностики ФГБУ "ПФМИЦ" Минздрава России, член Президиума Правления Всероссийского общества неврологов
Бойко А.Н. (Москва)	д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член Всероссийского общества неврологов
Брюхов В.В. (Москва)	к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики ФГБНУ "Научный центр неврологии", Член Национального общества нейрорадиологов, Член медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Давыдовская М.В. (Москва)	д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член Всероссийского общества неврологов, заместитель главного внештатного специалиста невролога Департамента здравоохранения города Москвы, Президент медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Власов Я.В. (Самара)	д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России; Президент Общероссийской общественной организации инвалидов-больных рассеянным склерозом; Вице-Президент медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Вельмейкин С.Б. (Оренбург)	к.м.н., главный невролог Оренбургской области, Заведующий неврологическим отделением ГБУЗ "Оренбургская областная клиническая больница"; Член медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний

Волкова Л.И. (Екатеринбург)	д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, член Президиума Правления Всероссийского общества неврологов
Гузева О.В. (Санкт-Петербург)	д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Член Всероссийского общества неврологов
Гончарова З.А. (Ростов на Дону)	д.м.н. профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, заведующая Центром неврологической клиники ФГБОУ ВО РостГМУ МЗРФ. Главный внештатный специалист невролог г. Ростова на Дону; Член Всероссийского общества неврологов; Член медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Заславский Л.Г. (Ленинградская Область)	д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им акад. И.П. Павлова, Заведующий отделением неврологии Ленинградской Областной клинической больницы, Член Всероссийского общества неврологов, Член медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Коробко Д.С. (Новосибирск)	к.м.н., невролог центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО "Государственная Новосибирская областная клиническая больница", член всероссийского общества неврологов, член медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Касаткин Д.С. (Ярославль)	д.м.н., доцент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский университет" Минздрава России, член Всероссийского общества неврологов
Котов С.В. (Москва)	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФУВ, заведующий терапевтическим отделом ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, член Всероссийского общества неврологов, Член медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Малкова Н.А. (Новосибирск)	д.м.н., профессор кафедры клинической неврологии и алгологии ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, руководитель областного центра рассеянного склероза ГБУЗ НСО "Государственная

	Новосибирская областная клиническая больница", член Всероссийского общества неврологов, Вице-Президент медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Макшаков Г.С. (Санкт-Петербург)	к.м.н., руководитель отделения реабилитации Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний ГБУЗ ГКБ №31, член Всероссийского общества неврологов, член медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Тотоян Н.А. (Санкт-Петербург)	д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова" Минздрава России, член Всероссийского общества неврологов
Шумилина М.В. (Санкт-Петербург)	к.м.н., руководитель амбулаторного отделения с дневным стационаром Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний ГБУЗ ГКБ №31, член Всероссийского общества неврологов, Вице-Президент медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Шмидт Т.Е. (Москва)	к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России, вице-президент РОКИРС
Шипова Е.Г. (Ярославль)	к.м.н., доцент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский университет" Минздрава России, член Всероссийского общества неврологов
Сиверцева С.А. (Тюмень)	д.м.н., руководитель Тюменского областного Центра рассеянного склероза, секретарь РОКИРС
Спирин Н.Н. (Ярославль)	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский университет" Минздрава России, член Президиума Правления Всероссийского общества неврологов
Хабилов Ф.А. (Казань)	д.м.н., профессор, Главный врач ГАУЗ "Республиканский клинический неврологический центр"; руководитель Республиканского клинко-диагностического центра по демиелинизирующим заболеваниям; Член всероссийского общества неврологов; Вице-Президент медицинской ассоциации врачей и центров РС и других нейроиммунологических заболеваний
Якушина Т.И.	д.м.н., старший научный сотрудник

(Московская область)	неврологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
----------------------	---

Конфликта интересов у членов рабочей группы нет

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

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

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

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

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2.Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций(УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по

	интересующим исходам не являются согласованными)
--	--

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

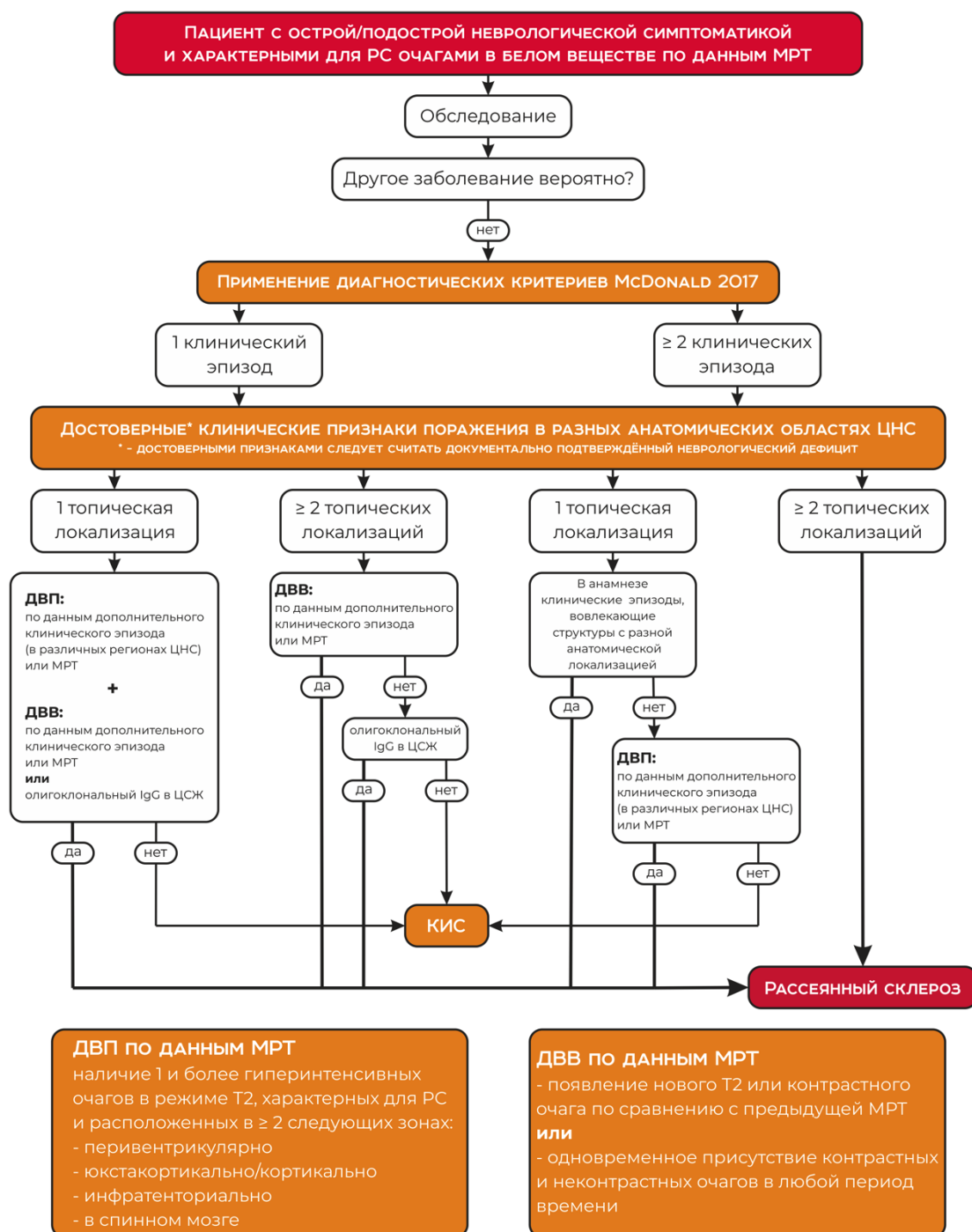
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

- 1) Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 N 323-ФЗ
- 2) Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств"
- 3) Федеральный закон "О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций" от 25.12.2018 N 489-ФЗ (последняя редакция)
- 4) Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях нервной системы (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 926н).
- 5) Стандарт специализированной медицинской помощи при первом клиническом проявлении рассеянного склероза (клинически изолированном синдроме) Приложение к Приказу Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1085н
- 6) Стандарт первичной медико-санитарной помощи при остром оптиконевромиелите (диагностика) Приложение к Приказу Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1533н
- 7) Стандарт первичной медико-санитарной помощи при рассеянном склерозе в стадии ремиссии Приложение к Приказу Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1542н

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

1. Алгоритм диагностики рассеянного склероза

1.1. Алгоритм установления диагноза РС



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний

1.2. Алгоритм постановки диагноз РС, первично-прогрессирующий тип течения

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПЕРВИЧНО-ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО РАСЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (MCDONALD 2017)



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний

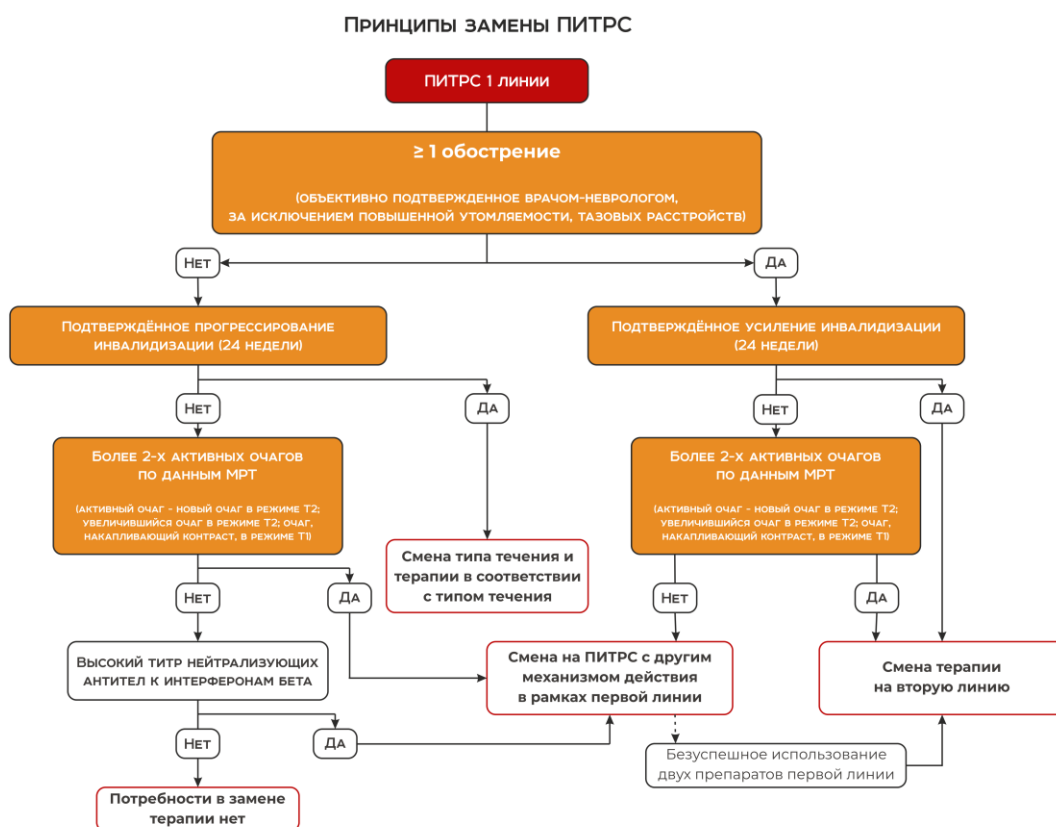
2. Алгоритм ведения пациента с обострением РС

ТЕРАПИЯ ОБОСТРЕНИЯ РС



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний

3. Алгоритм: Принципы замены ПИТРС [101–110]



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний

4. Планы наблюдения за пациентами на терапии ПИТРС

4.1. Рекомендации по наблюдению за пациентами на терапии интерферонами-бета



4.2. Рекомендации по наблюдению за пациентами на терапии глатирамера ацетатом



4.3. Рекомендации по наблюдению за пациентами на терапии терифлуномидом

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ ЗА ПАЦИЕНТАМИ НА ТЕРАПИИ ТЕРИФЛУНОМИДОМ



Мониторинг клинического состояния включает: клиническое обследование пациента; полный неврологический осмотр; клинический анализ крови + тромбоциты; биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин, мочевины, глюкоза); анализ мочи (белок, микроскопия); определение антител к ВИЧ, гепатитам В и С, *treponema pallidum*; тест на беременность для женщин детородного возраста; ЭКГ; рентгенография органов грудной клетки и Диаскинтест (не позднее, чем за 6 месяцев), МРТ головного мозга с контрастированием; мониторинг артериального давления.

Мониторинг АЛТ и АСТ проводится:

первые 6 месяцев не реже 1 раза в месяц, далее – каждые 8 недель.
Для АЛТ допустимым считается повышение уровня, кратное 2-3 верхним границам нормы.

КАК:

клинический анализ крови первые 2 месяца - ежемесячно.
В случае выявления выраженных гематологических реакций, включая панцитопению, лейкопению или тромбоцитопению, терапию следует прекратить и провести процедуру ускоренной элиминации.



МРТ головного мозга с контрастированием:

через 6 месяцев после начала терапии, затем ежегодно; при клинической целесообразности - раньше.



Флюорография:

проводится 1 раз в год для исключения туберкулёзной инфекции.

Эффективная контрацепция должна соблюдаться весь период использования препарата, грудное вскармливание запрещено.
Тест на беременность должен выполняться ежемесячно.

В случае задержки менструации на фоне приема терифлуномида необходимо срочно информировать об этом врача и выполнить тест на беременность. В случае положительного результата врач должен обсудить с пациенткой все риски, связанные с беременностью, рекомендовать **процедуру ускоренной отмывки**. Если после данной процедуры плазменная концентрация терифлуномида превышает 0.02 мг/л, рекомендуется повторно выполнить процедуру.

Процедура ускоренной отмывки предполагает:

- пероральный прием колестирамина в дозировке 8 г 3 раза в день в течение 11 дней, при плохой переносимости дозу колестирамина можно уменьшить до 4 г 3 раза в день

или

- пероральный прием активированного угля 50 г порошка дважды в день (каждые 12 часов) в течение 11 дней.

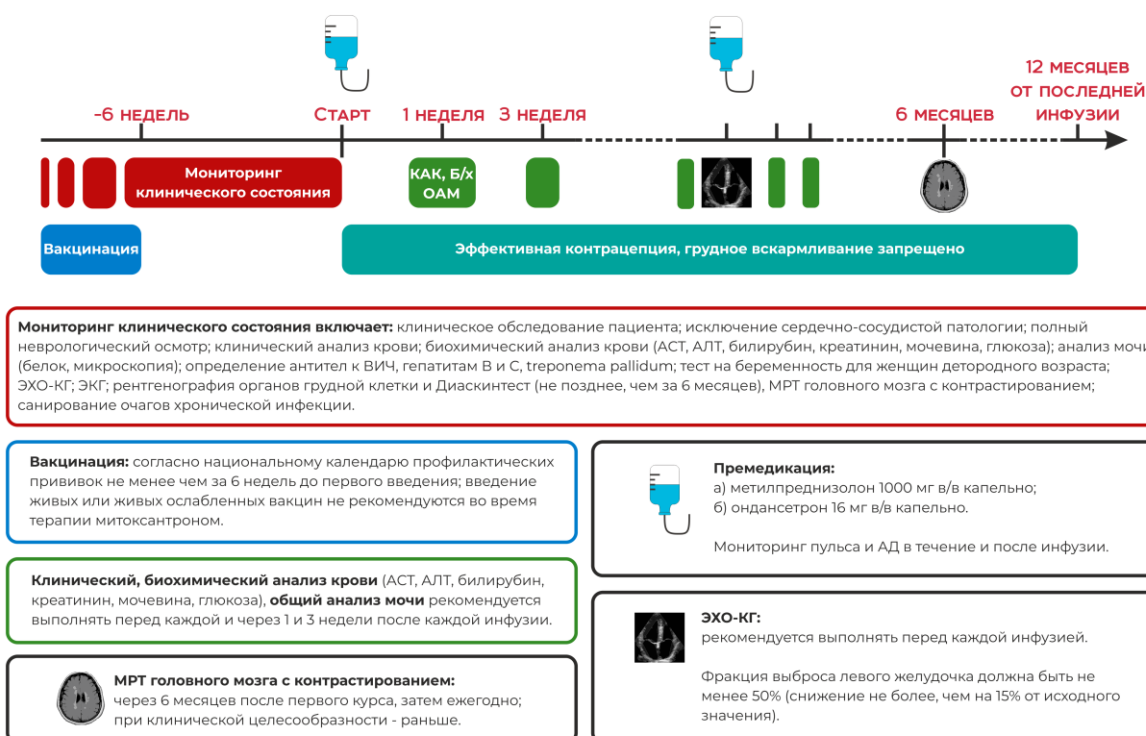
4.4. Рекомендации по наблюдению за пациентами на терапии диметилфумаратом



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний

4.5. Рекомендации по наблюдению за пациентами на терапии митоксантроном

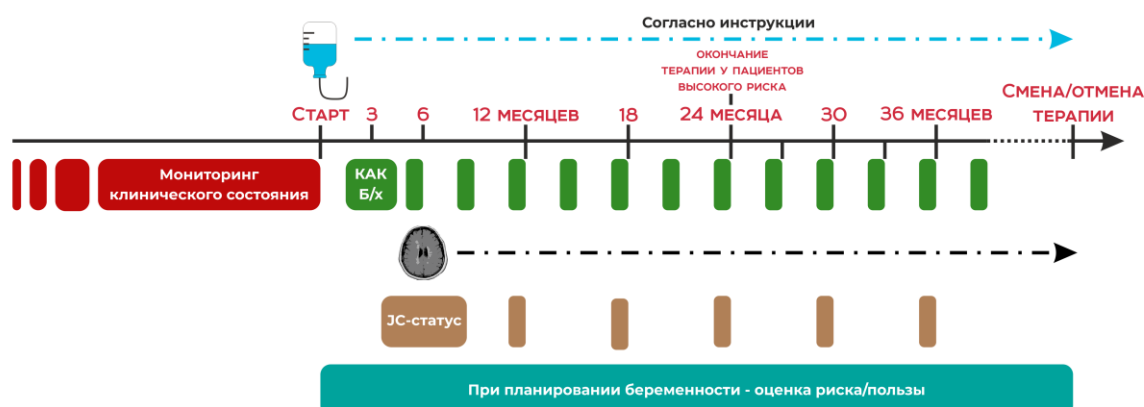
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ ЗА ПАЦИЕНТАМИ НА ТЕРАПИИ МИТОКСАНТРОНОМ



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммуннологических заболеваний

4.6. Рекомендации по наблюдению за пациентами на терапии натализумабом

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ ЗА ПАЦИЕНТАМИ НА ТЕРАПИИ НАТАЛИЗУМАБОМ



Мониторинг клинического состояния включает: клиническое обследование пациента; полный неврологический осмотр; клинический анализ крови + тромбоциты; биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин, мочевины, СКФ, глюкоза); анализ мочи (белок, микроскопия); коагулограмма; определение антител к ВИЧ, гепатитам В и С, *treponema pallidum*; определение наличия антител к JC-вирусу, а также индекса антител; ЭКГ; рентгенография органов грудной клетки и Диаскинтест (не позднее, чем за 6 месяцев), МРТ головного мозга с контрастированием.



МРТ головного мозга с контрастированием:

у **КС-негативных** пациентов - 1 раз в год;
у **КС-позитивных** пациентов (**индекс ≤ 1.5**) - 1 раз в год;
у **КС-позитивных** пациентов (**индекс > 1.5**) - 1 раз в год;
после 2 лет терапии (а также у пациентов с иммуносупрессией в анамнезе) дополнительно выполняется сокращенный МРТ-протокол (T2, FLAIR, DWI) каждые 3-6 месяцев.

КС-статус (определение индекса антител):

у **КС-негативных** пациентов - 1 раз в 6 месяцев;
у **КС-позитивных** пациентов (**≤ 1.5**) - в течение первых двух лет терапии не имеет прогностической значимости, далее - 1 раз в 6 месяцев;
у **КС-позитивных** пациентов (**> 1.5**) - не имеет прогностической значимости.

КАК, Б/х:

клинический и биохимический (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, мочевины) анализы крови выполняются 1 раз в 3 месяца.

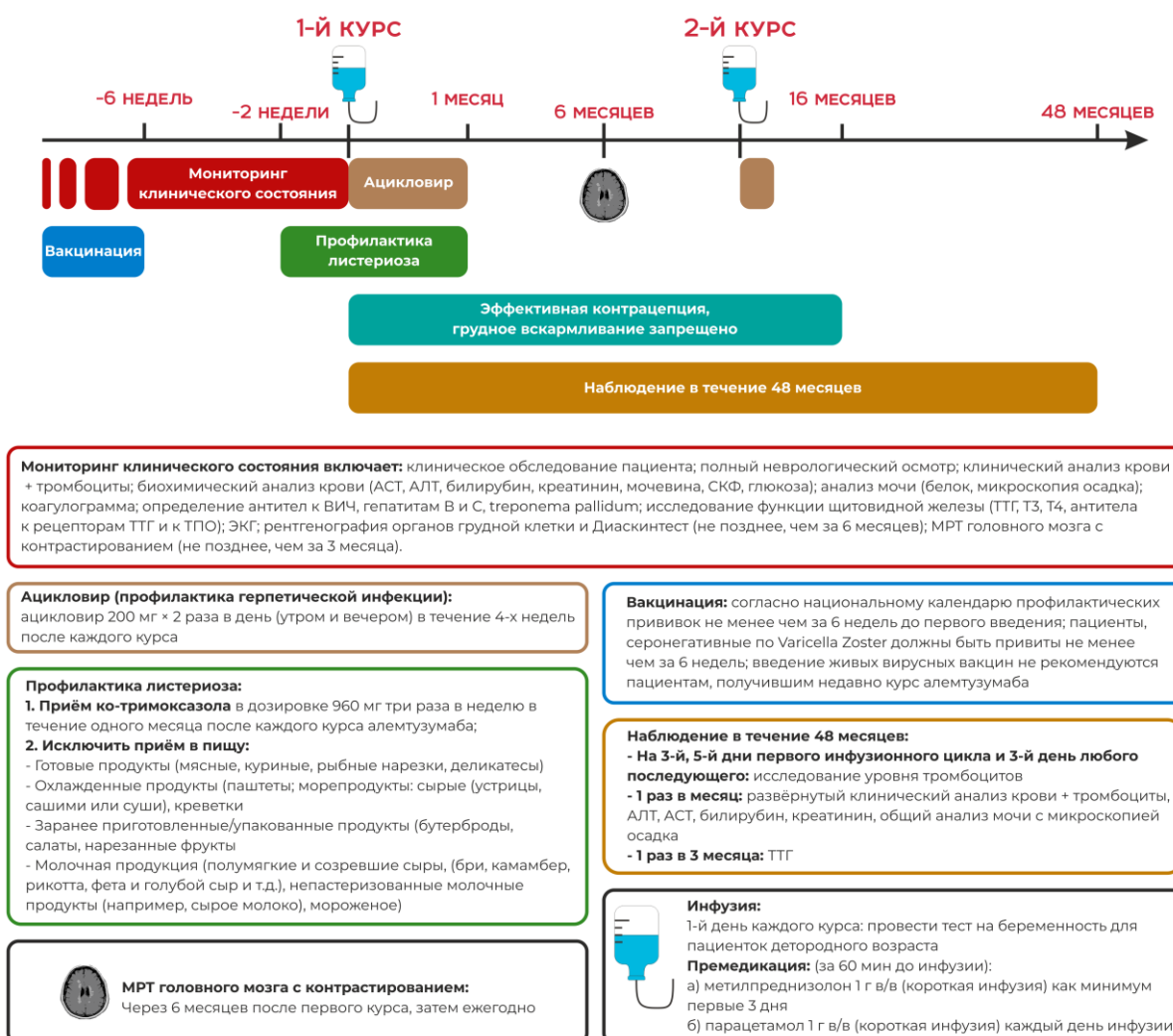
4.7. Рекомендации по наблюдению за пациентами на терапии финголимодом



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний

4.8. Рекомендации по наблюдению за пациентами на терапии алемтузумабом

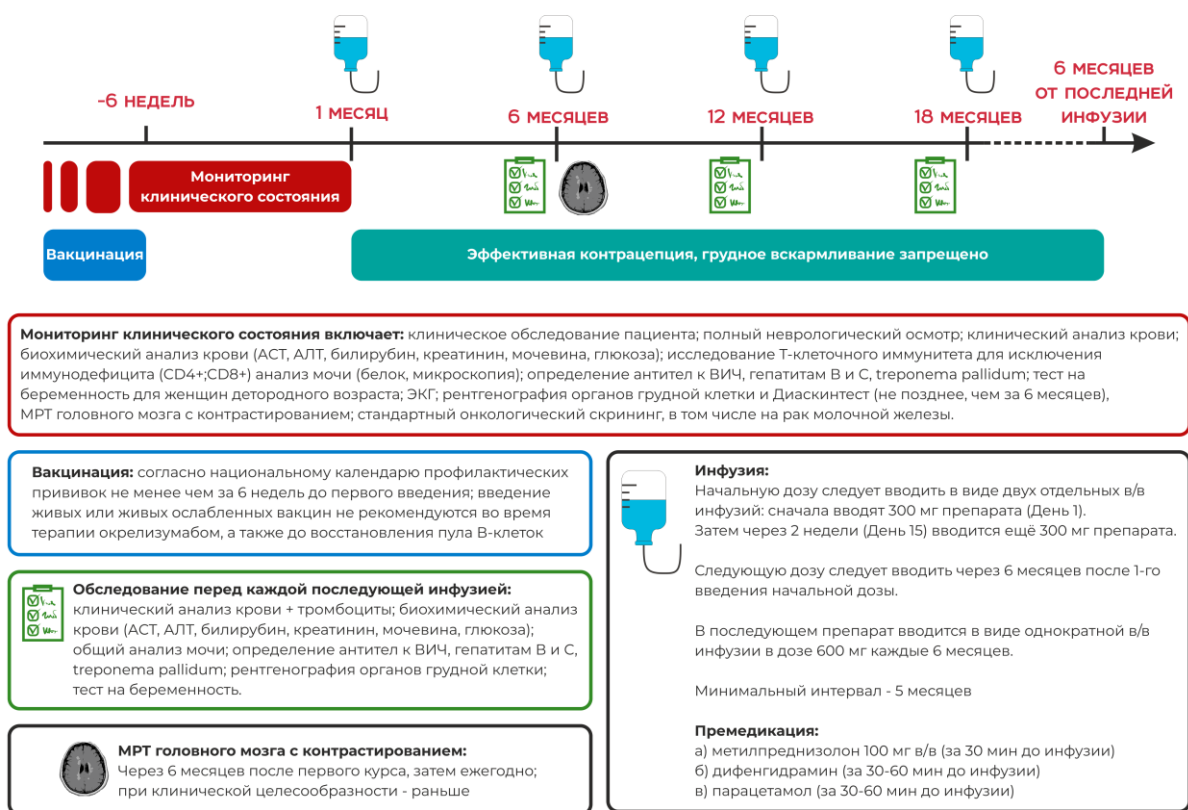
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ ЗА ПАЦИЕНТАМИ НА ТЕРАПИИ АЛЕМТУЗУМАБОМ



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунных заболеваний

4.9. Рекомендации по наблюдению за пациентами на терапии окрелизумабом

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ ЗА ПАЦИЕНТАМИ НА ТЕРАПИИ ОКРЕЛИЗУМАБОМ



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний

4.10. Рекомендации по наблюдению за пациентами на терапии кладрибином.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ ЗА ПАЦИЕНТАМИ НА ТЕРАПИИ КЛАДРИБИНОМ



Мониторинг клинического состояния включает: клиническое обследование пациента; полный неврологический осмотр; клинический анализ крови + тромбоциты; биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин, мочевины, глюкоза); анализ мочи (белок, микроскопия); определение антител к ВИЧ, гепатитам В и С, *treponema pallidum*; определение титра антител к *Varicella Zoster*; тест на беременность для женщин детородного возраста; ЭКГ; рентгенография органов грудной клетки и Диаскинтест (не позднее, чем за 6 месяцев), МРТ головного мозга с контрастированием.

Вакцинация: согласно национальному календарю профилактических прививок не менее чем за 4-6 недель до первого курса; вакцинация против ветряной оспы в случае отсутствия к ней иммунитета; введение живых или живых ослабленных вакцин не рекомендуются во время терапии кладрибином а также до восстановления пула лимфоцитов

Эффективная контрацепция должна соблюдаться весь период использования препарата и 6 месяцев после последнего курса; грудное вскармливание запрещено в течение лечения и 1 неделю после последней дозы.

Тест на беременность должен выполняться ежемесячно.

КАК и ОАМ:

Клинический анализ крови и общий анализ мочи выполняются через 2 и 6 месяцев после каждого курса кладрибина. При снижении уровня лимфоцитов ниже $0.5 \times 10^9/\text{л}$ – активный мониторинг до нормализации значений.



МРТ головного мозга с контрастированием:

через 6 месяцев после начала терапии, затем ежегодно; при клинической целесообразности – раньше.

Приложение В. Информация для пациента

1. Информация для пациента на этапе диагностики:

- 1.1. Информация о природе неврологического дефицита при демиелинизирующих заболеваниях, а также о возможных проявлениях РС;
- 1.2. Информация об этиологии РС, факторах риска развития РС;
- 1.3. Информация о риске передачи РС по наследству;
- 1.4. Информация о неблагоприятных прогностических факторах, повышающих риск конверсии в РС после первого обострения и факторах более быстрой инвалидизации
- 1.5. Информацию о профилактике коморбидности и здоровом образе жизни, мотивация отказа от вредных привычек;
- 1.6. Информация о работе локального центра/кабинета РС;
- 1.7. Информация о возможности получить психологическую поддержку, группах поддержки для пациентов, сообществах пациентов, информационных школах для пациентов по вопросам лечения;

2. Информация для пациента на этапе лечения и диспансерного наблюдения:

- 2.1. Информация о возможностях терапии РС с помощью ПИТРС, зарегистрированных на территории Российской Федерации и подходящих для лечения конкретного пациента в соответствии с его типом течения РС (представляется индивидуально для каждого пациента);
- 2.2. Информация о профиле эффективности и безопасности ПИТРС, выбранного для терапии, а также об альтернативных ПИТРС, профиль их эффективности и безопасности;
- 2.3. Рекомендации по наблюдению в рамках плана управления рисками: кратность визитов, сдачи лабораторных анализов, выполнения МРТ, вакцинации и других профилактических и лечебно-диагностических мероприятий;
- 2.4. Информация о возможности получения медицинской и социальной реабилитации;
- 2.5. Информация о возможности получения инвалидности;
- 2.6. В случае необходимости смены терапии – предоставить информацию о критериях смены терапии, возможности смены терапии, профиле безопасности и эффективности предложенных для смены ПИТРС;

3. На этапе медицинской реабилитации:

- 3.1. Предоставить информацию о целях реабилитации;
- 3.2. Предоставить информацию о природе ограничений повседневной жизнедеятельности пациента;

- 3.3. Индивидуальная программа реабилитации для выполнения в домашних условиях;
- 3.4. Информация о необходимости использования технических средств реабилитации и возможности их получения.

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

В приложении приведена Шкала повреждения функциональных систем (ФС) по J.F.Kurtzke [262]

1. Поражение зрительного нерва (необходимы данные осмотра офтальмолога):

0 баллов – нет изменений.

1 балл:

- бледность диска ЗН;
- "маленькая" скотома (о ней пациент не знает = отрицательная);
- острота зрения (с коррекцией) худшего глаза меньше 1,0, но лучше, чем 0,67.

2 балла:

- худший глаз с "большой" скотомой (пациент жалуется на наличие скотомы);
- острота зрения (с коррекцией) худшего глаза 0,67-0,34.

3 балла (для расчета EDSS конвертируется в 2 балла):

- худший глаз с "большой" скотомой;
- умеренное сужение полей зрения (= пациент замечает сужение полей зрения, но гемианопсия неполная);
- острота зрения худшего глаза (с коррекцией) 0,33-0,2.

4 балла (для расчета EDSS конвертируется в 3 балла):

- худший глаз с выраженным сужением полей зрения (= полная гомонимная гемианопсия);
- острота зрения худшего глаза (с коррекцией) 0,2-0,1;
- изменения, соответствующие 3 баллам, но острота зрения лучшего глаза 0,3 и меньше.

5 баллов (для расчета EDSS конвертируется в 3 балла):

- острота зрения худшего глаза (с коррекцией) меньше 0,1;
- изменения, соответствующие 4 баллам, но острота зрения лучшего глаза 0,3 и меньше.

6 баллов (для расчета EDSS конвертируется в 4 балла):

- изменения, соответствующие 5 баллам, но острота зрения лучшего глаза 0,3 и меньше.

2. Нарушение функции других черепных нервов (функция глазодвигателей, жевательная и мимическая мускулатура лица, бульбарная группа нервов):

0 баллов – нет изменений.

1 балл - симптомы без нарушений функций:

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

2 балла – легкие нарушения – у пациента есть жалобы на нарушение функции, есть изменения легкой степени выраженности (в некоторых случаях умеренной степени) при неврологическом осмотре:

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

3 балла – умеренные нарушения:

- выраженный нистагм:
- постоянный нистагм при взгляде прямо;
- крупноразмашистый нистагм в любом направлении, снижающий остроту зрения;
- полная межъядерная офтальмоплегия с постоянным нистагмом при отведении глаза;
- осциллопия (ощущение покачивания перед глазами окружающего пространства).
- умеренное нарушение движений глаз:
- парез какой-либо одной наружной мышцы глаза, у пациента есть жалобы на двоение;
- паралич взора в одном направлении;
- снижена поверхностная чувствительность на лице с одной стороны;
- тригеминальная невралгия (хотя бы один приступ за последние 24 часа).
- парез половины лица (слабость круговой мышцы глаза, на ночь требуется повязка на глаз; слабость круговой мышцы рта со слюнотечением);

- снижение слуха (не слышит несколько слов при проверке различения шепотной речи);
- дизартрия заметна при беседе, речь пациента трудно понять;
- трудности при глотании жидкой и твердой пищи.

4 балла – выраженные нарушения:

- паралич взора в одном или более направлениях;
- полная потеря чувствительности на лице с одной или обеих сторон;
- паралич мышц лица с одной или обеих сторон (есть лагофthalm, вытекание жидкой пищи изо рта);
- не слышит шепотную речь;
- речь пациента неразборчива из-за дизартрии;
- постоянные трудности при глотании, может глотать только кашецеобразную пищу.

5 баллов - невозможность глотать или говорить.

3. Симптомы поражения пирамидного пути:

0 баллов – нет изменений.

1 балл - патологические пирамидные рефлексы без снижения силы.

2 балла – легкие нарушения:

- пациент жалуется на утомляемость;
- нарушение выполнения функциональных проб (проба Барре для рук и для ног, 10 прыжков на одной ноге);
- снижение силы до 4 баллов в одной-двух мышечных группах.

3 балла:

- легкий или умеренный пара- или гемипарез;
- снижение силы до 4 баллов в трех мышечных группах и более
- снижение силы в одной-двух группах до 3 баллов
- глубокий монопарез (снижение силы в одной группе мышц до 2 баллов)

4 балла:

- глубокий пара- или гемипарез (снижение силы до 2 баллов в двух конечностях);
- умеренный тетрапарез (снижение силы до 3 баллов в трех или четырех конечностях);
- моноплегия (снижение силы до 0-1 баллов в одной конечности).

5 баллов:

- параплегия;
- гемиплегия;
- глубокий тетрапарез (сила 2 балла и меньше в трех или четырех конечностях).

6 баллов:

- тетраплегия (сила 0-1 балл в руках и ногах).

4. Симптомы нарушения координаторной сферы (дополнительно отмечается, если у пациента есть снижение силы до 3 баллов, влияющее на выполнение координаторных проб):

0 баллов – нет изменений.

1 балл - неврологические симптомы без нарушения функции.

2 балла – легкая атаксия:

- пошатывание в позе Ромберга и в положении сидя при закрытых глазах;
- тремор и неловкость заметны, немного затрудняют движения;
- ходьба по одной линии затруднена.

3 балла - умеренная атаксия:

- неустойчив в позе Ромберга при закрытых глазах;
- покачивание сидя при открытых глазах;
- тремор и неловкость значительно затрудняют движения;
- атаксия при обычной ходьбе;
- требуется поддержка при ходьбе.

4 балла – выраженная атаксия:

- не может сидеть без поддержки;
- выполнение координаторных проб затруднено в трех-четырех конечностях;
- неустойчив в позе Ромберга при открытых глазах.

5 баллов - координированные движения невозможны из-за атаксии.

5. Симптомы нарушения чувствительности:

0 баллов – нет изменений.

1 балл – легкие нарушения - в одной или двух конечностях следующие изменения;

- вибрационная чувствительность – ощущает вибрацию больше 10 секунд, но хуже, чем врач (снижение до 5/8 – 7/8 по градуированному камертону);
- снижение температурной чувствительности;
- снижение двумерно-пространственного чувства;

- легкое снижение мышечно-суставного чувства (1-2 неверных ответа при проверке в дистальных суставах).

2 балла –

- в одной или двух конечностях отмечаются следующие изменения:
- легкое нарушение поверхностной чувствительности (пациент ощущает снижение чувствительности, но различает "острое-тупое");
- умеренное нарушение вибрационной (ощущает вибрацию 2-10 секунд; 1/8-4/8 по градуированному камертону);
- в трех-четырех конечностях отмечаются следующие изменения:
- легкое снижение вибрационной или двумерно-пространственного чувства, или температурной чувствительности.

3 балла –

- в одной или двух конечностях отмечаются следующие изменения:
- плохо различает "острое-тупое";
- много неверных ответов при проверке мышечно-суставного чувства, есть нарушения в проксимальных суставах;
- потеря вибрационной чувствительности.
- в трех-четырех конечностях отмечаются следующие изменения:
- легкое нарушение поверхностной чувствительности (пациент ощущает снижение чувствительности, но различает "острое-тупое");
- много неверных ответов при проверке мышечно-суставного чувства, есть нарушения в проксимальных суставах;
- умеренное нарушение вибрационной (ощущает вибрацию 2-10 секунд; 1/8-4/8 по градуированному камертону).

4 балла –

- в одной-двух конечностях отмечаются следующие изменения:
- не различает "острое-тупое";
- потеря мышечно-суставного чувства.
- в трех-четырех конечностях отмечаются следующие изменения:
- плохо различает "острое-тупое";
- потеря мышечно-суставного чувства.

5 баллов –

- в одной-двух конечностях утрата всех видов чувствительности;
- в трех-четырех конечностях:

- плохо различает "острое-тупое";
- потеря мышечно-суставного чувства.

6 баллов - утрата всех видов чувствительности во всех конечностях и на туловище.

6. Симптомы нарушения функций тазовых органов:

0 баллов – нет изменений.

1 балл - незначительные нарушения мочеиспускания: императивные позывы, задержки мочеиспускания, запоры, не влияющие на повседневный распорядок жизни.

2 балла –

- умеренно выраженные задержки;
- частые инфекции мочевых путей;
- частые императивные позывы;
- эпизоды недержания не более 1 раза в неделю, необходимы прокладки.

3 балла –

- частые эпизоды недержания мочи (от нескольких раз в неделю до одного и более в день);
- пользуется памперсами или мочеприемником;
- иногда требуется самокатетеризация;
- для опорожнения кишечника требуется клизма.

4 балла - необходимость в постоянной катетеризации и постоянных дополнительных мероприятий для опорожнения кишечника (для расчета EDSS конвертируется в 3)

5 баллов – потеря контроля за функцией мочевого пузыря или кишечника, требуется постоянный катетер (для расчета EDSS конвертируется в 4).

6 баллов - полное недержание мочи и кала (для расчета EDSS конвертируется в 5).

7. Изменения интеллекта:

0 баллов – нет изменений.

1 балл –

- изменения настроения (только депрессия или только эйфория, не влияет на EDSS):
- легкая утомляемость (не влияет на работоспособность) (учитывается при подсчете EDSS);
- минимальное снижение когнитивных функций (незаметны для пациента и окружающих, выявляются только при тестах) (учитывается при подсчете EDSS).

2 – легкое снижение когнитивных функций:

- пациент или окружающие замечают наличие расстройств;

- снижение скорости принятия решений;
- легкие ошибки при решении сложных задач;
- справляется с повседневными делами, но возникают трудности в стрессовых ситуациях;

- снижение производительности;
- небрежность в делах, объясняемая усталостью или забывчивостью;
- умеренная утомляемость (снижает повседневную активность не более чем на 50%);

- выраженная утомляемость (снижает повседневную активность более чем на 50%).

3 - умеренное снижение когнитивных функций:

- ориентирован в месте, времени, собственной личности, имеются явные нарушения при скрининговом тестировании.

4 – выраженное снижение когнитивных функций:

- потеря ориентации по одному или двум параметрам (место, время, собственная личность);

- снижение повседневной активности.

5 – деменция.

Приложение Г2. Расширенная шкала степени тяжести состояния пациента (EDSS)

В приложении приведена таблица для оценки балла по расширенной шкале степени тяжести состояния [262].

EDSS	Связь с шкалами ФС
по всем шкалам ФС=0	
1.0 - только микросимптомы (пирамидные знаки или снижение вибрационной чувствительности)	одна из шкал ФС=1
1.5 - только микросимптомы	более чем одна шкала по ФС=1
2.0 - небольшая слабость, слабо выраженные нарушения походки, сенсорные или глазодвигательные нарушения, амбулаторный пациент	одна шкала ФС=2, по другим 0 или 1
2.5 - небольшая слабость, слабо выраженные нарушения походки, сенсорные или глазодвигательные нарушения, амбулаторный пациент	две шкалы ФС=2, по другим 0 или 1
3.0 - умеренно выраженная слабость или монопарез, атаксия, либо их комбинация, пациент амбулаторный	одна шкала ФС=3 или по 3-4 шкалам ФС=2
3.5 - умеренно выраженная слабость или монопарез, атаксия, либо их комбинация, пациент остается амбулаторным	одна ФС=3 и одна-две ФС=2, или две шкалы ФС=3, или пять ФС=2
4.0 - относительно выраженная слабость, до 12 часов в день может находиться в вертикальном положении, остается амбулаторным, пациент себя обслуживает, может пройти без помощи и отдыха 500 м	одна ФС=4 остальные 0 или 1, или менее тяжелые комбинации
4.5 - требуется минимальная помощь, может работать полный день, пройти без помощи и отдыха 300м	одна ФС=4, в остальных – более тяжелые комбинации, чем в EDSS=4.0

5.0 - может пройти без помощи и отдыха 200 м, работать полный день трудно	одна ФС=5 остальные 0 или 1, или другие комбинации тяжелее чем в EDSS=4.5
5.5 - может пройти без помощи и отдыха 100 м, не может работать полный день	далее учитывается только вид поддержки и дистанция ходьбы
6.0 - непостоянная или односторонняя поддержка при ходьбе для ходьбы на расстояние 100 м	
6.5 - постоянная поддержка с 2-х сторон для ходьбы на 20 м без отдыха	
7.0 - не может пройти 5 м с помощью, только в кресле-коляске, но сам передвигается в ней весь день	
7.5 - не может ходить, нужна помощь при передвижении в кресле-коляске, не может быть в ней весь день	
8.0 - ограничен кроватью или креслом, себя обслуживает с помощью рук	
8.5 - ограничен кроватью или креслом, самообслуживание возможно частично за счет относительно сохранной функции рук	
9.0 – пациент прикован к постели, требует постороннего ухода, может глотать и говорить	
9.5 – полностью беспомощен, нарушены речь и глотание	
10.0 – смерть от РС	

Приложение Г3. Критерии диагностики РС МакДональда, модификация 2017 года

При типичной картине РС необходимо пользоваться критериями МакДональда в модификации 2017 года [5].

Диссеминация в пространстве:

- **Клиническая** – признаки наличия двух и более клинических очагов поражения,
- **По данным МРТ** - наличие 1 или более T2-гиперинтенсивных очагов в двух или более областях ЦНС:
 - 1) перивентрикулярно,
 - 2) кортикально и/или юстакортикально,
 - 3) инфратенториально,
 - 4) в спинном мозге.

Диссеминация во времени:

- **Клиническая** – очередное обострение с вовлечением нового участка ЦНС, клинические проявления обострения должны продолжаться не менее 24 часов, интервал между клиническими атаками должен быть не менее 1 месяца,
- **По данным МРТ:**
 - 1) одновременное выявление очагов, накапливающих и не накапливающих контраст на МРТ, выполненной в любое время от начала заболевания; очаги могут быть как симптомными, так и бессимптомными. При соблюдении других критериев, диагноз РС может быть подтвержден без повторной МРТ;
 - 2) появление новых T2-гиперинтенсивных или накапливающих контраст очагов на повторной МРТ; при этом интервал между первым и вторым МРТ-исследованиями может быть любым.

В реальной клинической практике рассматривается несколько диагностических вариантов:

- Наличие 2 и более клинических обострений И объективно обнаруживаемые повреждения 2 и более функциональных систем («симптомные» очаги) – дополнительных данных для подтверждения РС не требуется
- Наличие 2 и более клинических обострений И объективно обнаруживаемое повреждение 1 функциональной системы («симптомный» очаг), при этом по данным медицинской документации в анамнезе имеются доказательства наличия еще одного

«симптомного» очага другой локализации – дополнительных данных для подтверждения РС не требуется

- Наличие 2 и более клинических обострений И объективно обнаруживаемое повреждение 1 функциональной системы («симптомный» очаг) – требуется доказательство диссеминации в пространстве (новое обострение с другой локализацией очага или диссеминация в пространстве по данным МРТ)

- Наличие 1 клинического обострения И объективно обнаруживаемые повреждения 2 и более функциональных систем («симптомные» очаги) – требуется доказательство диссеминации во времени (новое обострение или данные МРТ или наличие олигоклональных иммуноглобулинов в ЦСЖ)

- Наличие 1 клинического обострения И объективно обнаруживаемое повреждение 1 функциональной системы («симптомный» очаг) – требуется доказательство диссеминации в пространстве и во времени (новое обострение с другой локализацией очага или диссеминация в пространстве по данным МРТ)

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

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

И наличие двух признаков из перечисленных:

- наличие 1 или более T2-гиперинтенсивных очагов в двух или более областях ЦНС: перивентрикулярно, кортикально и/или юстакортикально, инфратенториально;
- два или более T2-гиперинтенсивных очага в спинном мозге;
- наличие олигоклональных иммуноглобулинов в ЦСЖ.

Приложение Г4. Критерии диагностики РС МакДональда, модификация 2010 года

При атипичной клинической картине установление диагноза РС возможно в соответствии с критериями 2010 года [263]:

Диссеминация в пространстве:

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

Диссеминация во времени:

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

В реальной клинической практике рассматривается несколько диагностических вариантов:

- Наличие 2 и более клинических обострений И объективно обнаруживаемые повреждения 2 и более функциональных систем (2 и более клинических очага) или объективное клиническое подтверждение поражения 1 функциональной системы (1 клинического очага) с анамнестическими объективными доказательствами наличия повреждения еще 1 функциональной системы по данным медицинской документации –

при отсутствии объективных данных других неврологических заболеваний дополнительных данных для подтверждения диагноза РС не требуется;

– Наличие 2 и более клинических обострений И объективно обнаруживаемое повреждение 1 функциональной системы (1 клинический очаг) – необходимо доказательство диссеминации в пространстве по данным МРТ либо появление нового клинического обострения с поражением иной функциональной системы;

– Наличие 1 клинического обострения И объективно обнаруживаемые повреждения 2 и более функциональных систем (2 и более клинических очага) – необходимо доказательство диссеминации во времени по данным МРТ либо появление нового клинического обострения;

– Наличие 1 клинического обострения И объективно обнаруживаемое повреждение 1 функциональной системы (1 клинический очаг) – необходимо доказательство диссеминации во времени и в пространстве по данным МРТ либо появление нового клинического обострения с поражением иной функциональной системы;

– Наличие неуклонного прогрессирования, предполагающее РС либо установление диагноза первично-прогрессирующего РС И объективно обнаруживаемые повреждение 1 функциональной системы (1 клинический очаг) – необходимо доказательство диссеминации во времени - неуклонное прогрессирование в течение 1 года и более (+1 балл EDSS за 6 месяцев) и диссеминации в пространстве (2 критерия из 3-х):

- при проведении МРТ головного мозга ≥ 1 T2-очага в не менее, чем одном участке ЦНС, типичном для РС (перивентрикулярно, юстакортикально, инфратенториально)

- при проведении МРТ спинного мозга ≥ 2 T2-очагов в спинном мозге

- положительный анализ ликвора (олигоклональные группы IgG или повышенный индекс IgG, или оба параметра).

Приложение Г5. Дифференциальная диагностика РС

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

1. Системные воспалительные заболевания с аутоиммунными механизмами развития:

– Клиническая дифференциальная диагностика основывается на исключении системности поражения:

- Ретинопатия с явлениями васкулита (васкулит).
- Увеит (СКВ, болезнь Бехчета).
- Рецидивирующие язвы слизистых (болезнь Бехчета, СКВ).
- Сухой синдром – сухой кератоконъюнктивит (Болезнь Шегрена).
- Вовлечение почек (СКВ, васкулиты).
- Артриты, полиартралгии, миалгии (СКВ).
- Антифосфолипидный синдром (АФС) – диффузное заболевание соединительной ткани, характеризующееся поражением сосудов микроциркуляторного русла вследствие формирования аутоиммунных антител к фосфолипидам мембран клеток, которые включают в себя волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину IgG и/или IgM и антитела к бета-2-гликопротеину 1 Ig G и/или IgM.

- Сетчатое ливедо (АФС).
- Привычное невынашивание беременности (АФС).
- Параклинические методы исключения ревматических заболеваний.
- Общеклинические – воспалительные изменения в анализах крови (лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), появление С-реактивного белка), анемия.

- Серологические – поиск диагностически значимых титров антител к фосфолипидам мембран клеток, эндотелию, нейтрофилам, нативной ДНК, париетальным клеткам желудка, слюнной железе, а также циркулирующих иммунных комплексов.

- Нейровизуализационные – множественные мелкие очаги (до 5 мм), наличие ишемических очагов и кист, очаги в сером веществе.

– Основные заболевания, требующие дифференциальной диагностики с РС:

- Первичные системные васкулиты – группа заболеваний, в основе которых лежит различное генерализованное аутоиммунное поражение сосудов с воспалением и некрозом сосудистой стенки, что приводит к ишемическим изменениям органов и тканей,

в том числе и мозга, а также повреждение циркулирующими иммунными комплексами, антителами к эндотелию, антителами к цитоплазме нейтрофилов.

- Ревматические заболевания с вторичным васкулитом: синдром Шегрена – хроническое аутоиммунное заболевание; которое характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией экзокринных желез, приводящей к развитию ксеростомии и ксерофтальмии, сухости слизистых оболочек носа, гортани, трахеи, бронхов, женских половых органов, атрофическому гастриту; болезнь Бехчета – системный васкулит неустановленной этиологии, характеризующийся преимущественным язвенным поражением слизистой оболочки глаз, полости рта, кожи, половых органов и нервной системы; системная красная волчанка (СКВ) – диффузное заболевание соединительной ткани, характеризующееся системным иммунокомплексным поражением соединительной ткани и её производных, с поражением сосудов микроциркуляторного русла вследствие формирования аутоиммунных антител к ДНК.

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

- Изолированные васкулиты ЦНС - Th1-опосредованное гранулематозное воспаление артерий и вен мелкого и среднего калибра, особенно мягких мозговых оболочек и субкортикальных областей, в качестве подтверждения используются данные ангиографии.

2. Инфекционные заболевания (с развитием аутоиммунного компонента):

- Клиническая дифференциальная диагностика основывается на поиске признаков инфекционного процесса:

- данные эпидемиологического анамнеза,
- общесоматический статус (лихорадка, системность поражения), \
- неврологический статус (общемозговой синдром, вовлеченность периферической нервной системы, признаки страдания серого вещества, ранний когнитивный дефицит).

- Параклинические методы исключения нейроинфекций:

- Серологические – поиск диагностически значимых титров антител IgM к предполагаемому инфекционному агенту, (в ряде случаев – нарастание титров IgG при динамическом исследовании), при необходимости – уточнение с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

- Ликворологические – плеоцитоз, наличие в ликворе антител к предполагаемому инфекционному агенту и/или его обнаружение с помощью ПЦР.

- Нейровизуализационные – очаги различных размеров и локализации в белом веществе полушарий (в том числе субкортикально и перивентрикулярно), очаги в сером веществе, реже - мозжечке, таламусе, базальных ядрах. У большинства – сочетанное поражение нескольких областей головного мозга, очаги накапливают контраст.

- Основные заболевания, требующие дифференциальной диагностики с РС:

- Спирохетозные энцефалиты и энцефаломиелиты (нейроборрелиоз, нейросифилис).

- Иммунодефицитарные энцефалиты и энцефаломиелиты – ретровирусные (ВИЧ-энцефалопатия), паповавирусные (прогрессирующая мультифокальная лейкодистрофия).

- Флавивирусные энцефалиты и энцефаломиелиты (японский комариный, клещевой, Сент-Луис, Западного Нила).

- Герпесвирусные энцефалиты и энцефаломиелиты (простого герпеса, цитомегаловирусный, Эпштейн-Барр).

- Экзантемные энцефалиты и энцефаломиелиты – герпесвирусные (ветряночный); тогавирусные (краснушечный); парамиксовирусные (коревой).

- Нейробруцеллез.

- Тропический спинальный парепарез (HTLV-1-миелопатия).

- Болезнь Уиппла.

3. Сосудистые заболевания с поражением ЦНС:

- Основные заболевания, требующие дифференциальной диагностики с РС.

- Болезнь Бинсвангера (субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия).

- Мигрень.

- Семейная кавернозная гемангиома.

- Синдром Сусака (ретинокохлеоцеребральная аутоиммунная васкулопатия).

4. Наследственные заболевания с поражением ЦНС:

- Основные заболевания, требующие дифференциальной диагностики с РС.

- Аденолейкодистрофия.

- Метахроматическая лейкодистрофия.

- Спинаocerebellарные атаксии.

- Семейная спастическая параплегия (Штрюмпеля).

- Наследственная атрофия зрительного нерва (Лебера).

- Митохондриальная энцефалопатия (CADASIL, MELAS и пр.).

5. Дисметаболические и токсические заболевания:

- Основные заболевания, требующие дифференциальной диагностики с РС.
- Острая интермиттирующая порфирия.
- Центральный понтинный миелолиз.
- Фуникулярный миелоз (дефицит витамина В12 – цианкобаламина – и/или

В9 – фолиевой кислоты).

- Целиакия (глютеновая недостаточность).
- Токсическая энцефалопатия (в том числе пострadiaционная)

6. Метастатические опухоли спинного и головного мозга.

7. Другие формы воспалительных демиелинизирующих заболеваний:

- Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) [17]:

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

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

- при МРТ-исследовании в течение трех месяцев от начала эпизода выявляются следующие типичные изменения: 1) остро возникшие, 2) множественные (реже возможен один большой очаг), 3) супра- или/и инфратенториальные; 4) обычно имеется хотя бы один большой очаг (1-2 см в диаметре); 5) в очагах имеется накопление контраста (в острый период все очаги накапливают контраст, при более позднем проведении МРТ часть очагов могут уже не накапливать контраст, но это не является подтверждением диссеминации во времени).

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

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

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

- ОНМ-АС – оптиконейромиелит-ассоциированные синдромы [264] с наличием антител к аквапорину-4:

- наличие хотя бы одного основного клинического синдрома: 1) оптический неврит, 2) острый миелит, 3) синдром area postrema (синдром самого заднего поля): эпизод необъяснимой икоты или тошноты и рвоты, 4) остро возникший стволочный синдром, 5) клинически значимая нарколепсия или острый гипоталамический синдром с наличием на МРТ очагов в гипоталамической области, типичных для ОНМ-АС, 6) клинически значимый церебральный синдром с наличием очагов в головном мозге, типичных для ОНМ-АС.

- положительный результат исследования на антитела IgG к аквапорино-4 наиболее чувствительным методом (рекомендуется исследование методами с клеточной презентацией антигена, cell-based assay),

- исключение альтернативных заболеваний.

- ОНМ-АС – оптиконеуромиелит-ассоциированные синдромы [264] без антител к аквапорино-4 или при невозможности определения антител:

- наличие хотя бы двух основных клинических синдромов, появившихся во время одного или более клинических обострений и соответствующих следующим условиям: а) хотя бы один основной клинический синдром – это оптический неврит, острый миелит с продольно-распространенным поперечным миелитом (LETM, longitudinally extensive transverse myelitis) или синдром area postrema, б) диссеминация в пространстве (два или более различных основных клинических синдрома),

- наличие дополнительных МРТ-признаков при остром оптическом неврите: а) отсутствие изменений или неспецифические очаги в белом веществе ИЛИ б) очаг в зрительном нерве гиперинтенсивный на T2 взвешенном изображении (ВИ) или накапливающий контрастное вещество на T1-ВИ, распространяется на более чем половину длины зрительного нерва или вовлекает хиазму.

- наличие дополнительных МРТ-признаков при остром миелите: а) интрамедуллярный очаг, длина которого больше или равна длине трех позвоночных сегментов (longitudinally extensive transverse myelitis, продольно-распространенный поперечный миелит) ИЛИ б) наличие участка атрофии спинного мозга, длина которого больше или равна длине трех сегментов спинного мозга, у пациентов с наличием в анамнезе острого миелита соответствующей локализации.

- наличие дополнительных МРТ-признаков при синдроме area postrema: наличие очагов в дорзальной части продолговатого мозга, очагов в области area postrema.

- наличие дополнительных МРТ-признаков при остром стволочном синдроме: наличие периепендимальных очагов в стволе.

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

Данные дополнения сформулированы рабочей группой экспертов в 2016 году [54].

Диссеминация в пространстве устанавливается при наличии двух признаков из пяти:

- три или более перивентрикулярных очага
- один или более инфратенториальный очаг
- один или более спинальный очаг
- один очаг или более с локализацией в зрительном нерве
- один очаг или более с кортикальной или юстакортикальной локализацией

(это означает расширение термина "юстакортикальный" – очаг в белом веществе вблизи коры, очаг с вовлечением коры)

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

Приложение Г7. Форма структурированного протокола заключения МРТ

С целью оценки динамики очаговых изменений при оформлении заключения МРТ головного мозга у пациентов при подозрении на РС и у всех пациентов с РС. В полях «Результат» и «Предыдущий результат» указывается точное количество очагов демиелинизации. Форма является структурной частью заключения и не заменяет описательной части или репортирования других находок на МРТ.

МРТ головного мозга		
Показатель	Результат (n – количество)	Предыдущий результат (n – количество)
Общее количество очагов гиперинтенсивных в режиме T2*		
Юстакортикальные/кортикальные очаги T2		
Перивентрикулярные очаги T2		
Инфрантенториальные очаги T2		
Другая локализация T2		
Общее количество НОВЫХ очагов гиперинтенсивных в режиме T2		
Новые юстакортикальные/кортикальные очаги T2		
Новые перивентрикулярные очаги T2		
Новые инфрантенториальные очаги T2		
Новые другой локализации T2		
Количество очагов накапливающих контрастное вещество Gd+		
Юстакортикальные/кортикальные очаги накапливающие контрастное вещество Gd+		
Перивентрикулярные очаги накапливающие контрастное вещество Gd+		
Инфрантенториальные очаги накапливающие контрастное вещество Gd+		
Другой локализации накапливающие контрастное вещество Gd+		

Общее количество очагов гипointенсивных в режиме T1		
Юкстакортикальные/кортикальные очаги T1		
Перивентрикулярные очаги T1		
Инфрантенториальные очаги T1		
Другая локализация T1		
МРТ спинного мозга (любого отдела)		
Показатель	Результат (n – количество)	Предыдущий результат (n – количество)
Общее количество очагов гиперинтенсивных в режиме T2		
Общее количество НОВЫХ очагов гиперинтенсивных в режиме T2		
Количество очагов накапливающих контрастное вещество Gd+		

* Если общее количество очагов в режиме T2 превышает более 20 и не поддается подсчету в заключении указывать более 20 (>20).

** Если пациент выполняет исследование МРТ впервые, то поля Предыдущего результата остаются пустыми.

Приложение Г8. Принципы формулировки клинического диагноза

Формулировку клинического диагноза рекомендуется выполнять с учетом МКБ-10 и действующих классификаций заболевания по типу течения, стадии заболевания и выраженности функциональных нарушений [265]:

- 1) Название болезни – Рассеянный склероз, Код МКБ-10 G 35.0.
- 2) Течение – ремиттирующее, вторично-прогрессирующее, первично-прогрессирующее, неуточненный тип течения.
- 3) Стадия:
 - а) при ремиттирующем – ремиссия, обострение, при осмотре пациента в течение одного месяца от начала обострения можно указать дату начала обострения, основные неврологические синдромы в порядке убывания их функциональной значимости с указанием их выраженности (выраженный/глубокий, умеренный, легкий).
 - б) при вторично-прогрессирующем – прогрессирование, стабилизация, обострение, при осмотре пациента в течение одного месяца от начала обострения можно указать дату начала обострения, основные неврологические синдромы в порядке убывания их функциональной значимости с указанием их выраженности (выраженный/глубокий, умеренный, легкий).
 - в) при первично-прогрессирующем – прогрессирование, стабилизация, обострение, при осмотре пациента в течение одного месяца от начала обострения можно указать дату начала обострения, основные неврологические синдромы в порядке убывания их функциональной значимости с указанием их выраженности (выраженный/глубокий, умеренный, легкий).
- 4) оценка по шкале EDSS.

Примеры формулировки клинического диагноза:

- *Рассеянный склероз, ремиттирующее течение, стадия обострения (от 01.08.2016), умеренный парез правой ноги, умеренная мозжечковая атаксия. EDSS 4,5.*
- *Рассеянный склероз, ремиттирующее течение, стадия ремиссии, легкая мозжечковая атаксия. EDSS 2,0.*
- *Рассеянный склероз, вторично-прогрессирующее течение, стадия стабилизации, умеренный нижний парапарез, умеренная мозжечковая атаксия, легкие проводниковые чувствительные нарушения. EDSS 6,0.*

При формулировке диагноза важно указывать функциональные нарушения (в соответствии с данными действующего законодательства (на момент написания рекомендаций - Приказа Министерства труда и социальной защиты РФ от 17 декабря 2015

№1024н "О классификационных критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной защиты"):

- Незначительные нарушения моторики, незначительные нарушения функций тазовых органов; по шкале EDSS в пределах 1 - 2,5 баллов - степень выраженности – 10-30%;

- Умеренные парезы верхних и/или нижних конечностей, умеренные нарушения функций тазовых органов; по шкале EDSS в пределах 3 - 4,5 баллов - степень выраженности – 40-60%;

- Выраженные парезы верхних и/или нижних конечностей, выраженные нарушения функций тазовых органов; по шкале EDSS в пределах 5 - 7 баллов - степень выраженности – 70-80%;

- Значительно выраженные парезы или параличи верхних и/или нижних конечностей, значительно выраженные нарушения функций тазовых органов (полное недержание мочи и/или кала с полной нечистоплотностью); по шкале EDSS в пределах 7,5 - 9,5 баллов - степень выраженности – 90-100%.

Приложение Г9. Принципы замены ПИТРС

Ниже представлены рекомендации для определения действий врача в зависимости от ответа на терапию [101–110].

Классификация ответа на терапию 1 линии	Наличие признаков через 12 месяцев терапии				Действие
	Обострения	Увеличение балла EDSS	Данные активности по MPT	Данные лабораторных тестов	
Резистентность к терапии (с учетом наступления полного терапевтического действия ПИТРС)	1 и более обострений (объективно подтвержденное врачом-неврологом, наличие только повышенной утомляемости или тазовых расстройств не считается обострением)	Подтвержденное усиление инвалидизации (24 недели)	Более 2 характеристик	Не имеет значение	Смена терапии на вторую линию
	1 и более обострений (объективно подтвержденное врачом-неврологом, наличие только повышенной утомляемости или тазовых расстройств не считается обострением)	Нет	Более 2 характеристик	Не имеет значение	Рассмотреть возможную смену терапии на вторую линию*
	1 и более обострений (объективно подтвержденное врачом-неврологом, наличие только повышенной утомляемости или тазовых расстройств не считается обострением)	Подтвержденное усиление инвалидизации (24 недели)	Не имеет значения	Не имеет значение	Смена терапии на вторую линию
	Нет	Подтвержденное усиление инвалидизации (24 недели)	Не имеет значения	Не имеет значение	Смена типа течения и терапии в соответствии с типом течения
Субоптимальный ответ на терапию (с учетом наступления полного терапевтического действия ПИТРС)	1 обострение (объективно подтвержденное врачом-неврологом, наличие только повышенной утомляемости или тазовых расстройств не считается обострением)	Нет	Нет		Смена на ПИТРС с другим механизмом действия в рамках 1-ой линии
	Нет	Нет (после обострения)	Более 2 характеристик		
	Нет	Нет (после обострения)	Нет	Высокий титр НАТ к ИНФ бета	

Все критерии применимы на продолжительность периода измерения 12 месяцев с момента, когда начал действовать ПИТРС. С последующими годовыми интервалами. Попадание одного критерия в первые 12 месяцев, а второго критерия во вторые 12 месяцев измерения должны расцениваться как не состоявшиеся.

Данные критерии применимы только к пациентам с РРС (не проводились исследования шкал для пациентов с ППРС и ВПРС).

Характеристики активности по данным МРТ – новый очаг в режиме T2-ВИ или увеличившийся очаг в режиме T2-ВИ или очаг, накапливающий контрастный препарат в режиме T1-ВИ. Новый очаг, накапливающий контрастное вещество, считается как один очаг.

* Вариабельность ситуаций, которые могут попадать под данную категорию очень большая, поэтому лечащий врач принимает решение исходя из конкретной клинической ситуации.

Приложение Г10. Общая шкала токсичности.

Изменение показателей белой и красной крови является наиболее частым побочным эффектом терапии ПИТРС и оценивается по Общей шкале токсичности

Показатель	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Гемоглобин (г/л)	< НГН - 100	<100 - 80	< 80	угроза жизни
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	< НГН - 3,0	< 3,0 - 2,0	<2,0 - 1,0	< 1,0
Лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$	< НГН - 0,8	<0,8 - 0,5	< 0,5 - 0,2	< 0,2
Нейтрофилов $10^9/\text{л}$	< НГН - 1,5	< 1,5 - 1,0	< 1,0 - 0,5	< 0,5
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	< НГН – 75,0	< 75,0 – 50,0	< 50,0 – 25,0	< 25,0

Действия при выявлении токсичности:

- Степень 1 – терапию продолжать
- Степень 2 – терапию продолжать (мониторировать показатели с периодичностью от 2 недель до 1 месяца по решению врача-невролога)
- Степень 3 – отмена терапии до восстановления показателей и направление на комиссию по назначению ПИТРС
- Степень 4 – отмена терапии до восстановления показателей и направление на комиссию по назначению ПИТРС.

Детально рекомендации по наблюдению за пациентами на терапии препаратами первой и второй линии, включая частоту и характер мониторируемых показателей (показатели белой и красной крови, биохимические показатели и др.), а также действия при выявлении токсичности при терапии отдельными ПИТРС, представлены в Приложении Б, разделе 3.3., а также в разделах 3.1.17.3 и 3.1.17.4, посвященных консервативному лечению.

Приложение Г11. Форма заявления об отмене ПИТРС

ФОРМА ЗАЯВЛЕНИЯ ОБ ОТМЕНЕ ПИТРС

(оригинал в амбулаторной карте, копия в материалах комиссии)

В _____ региональный _____ центр _____ (кабинет) _____ РС
от гр. _____,

проживающего(ей) по адресу: _____

ЗАЯВЛЕНИЕ

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

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

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

Дата

Подпись: _____

Приложение Г12. План управления рисками ПМЛ при терапии натализумабом.

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

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

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

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

При наличии клинической картины ПМЛ рекомендуется немедленная отмена препарата.

Риск ПМЛ при использовании натализумаба.

Факторы риска развития ПМЛ:

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

К пациентам высокого риска ПМЛ относятся:

- Пациенты с тремя факторами риска ПМЛ:
 - Иммуносупрессия (ИС) в анамнезе;
 - Длительность терапии натализумабом > 2 лет;

- Серопозитивный статус;
- Пациенты, получающие натализумаб более 2 лет и имеющие титр выше 1,5.

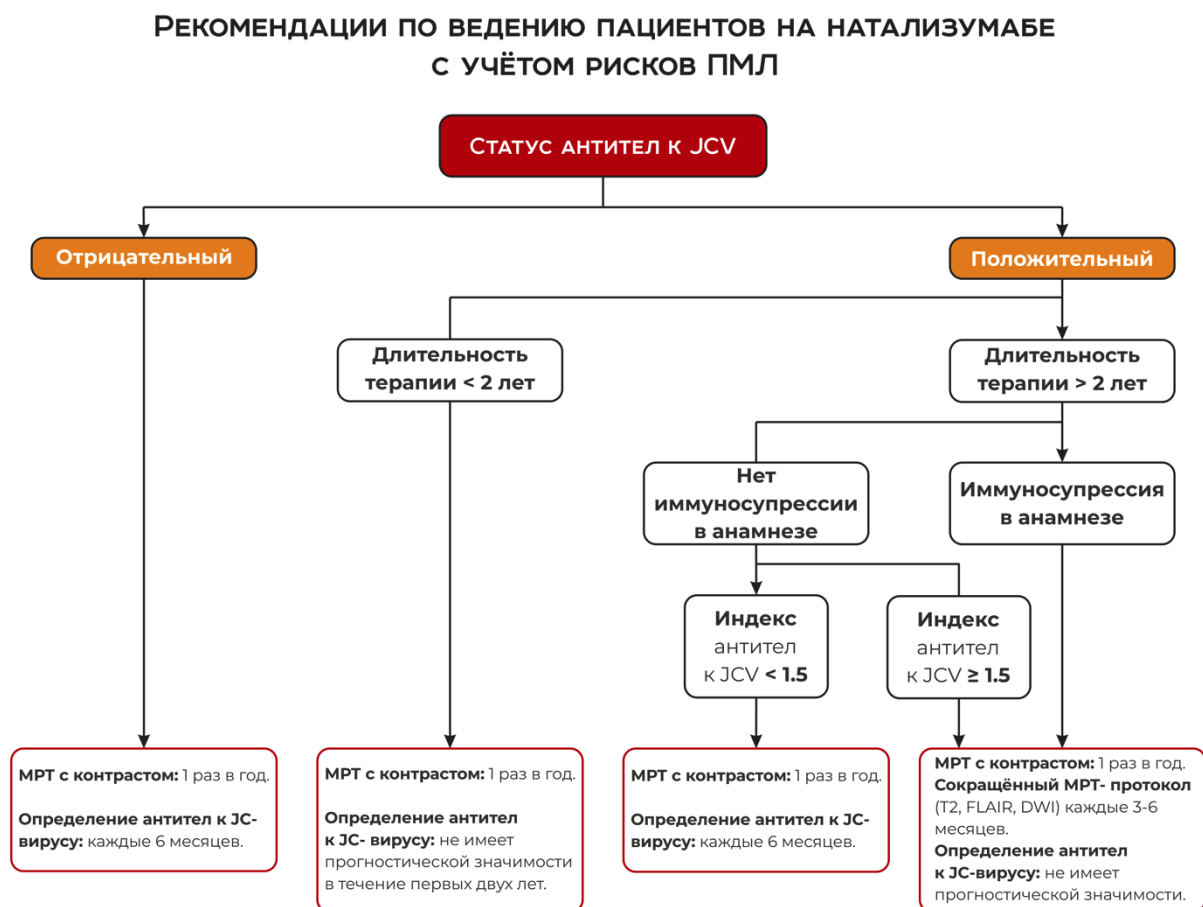
Стратификация риска развития ПМЛ и рекомендации по ведению пациента представлены на Рисунках Г12.1 и Г12.2

Рисунок Г12.1 Обновленная стратификация риска развития ПМЛ



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний

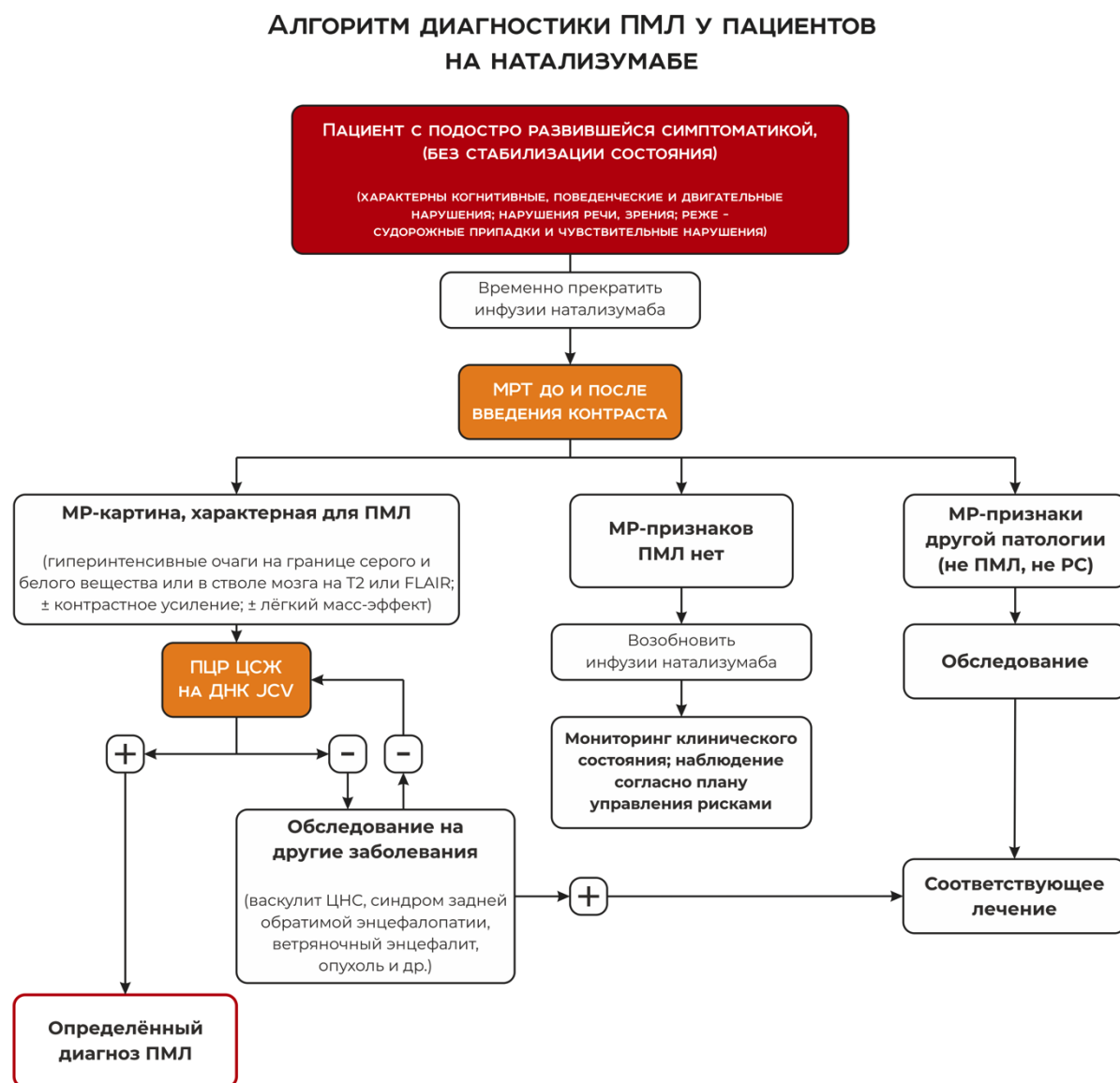
Рисунок Г12.2 Рекомендации по ведению пациентов на натализумабе с учетом рисков ПМЛ



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний

Клиническое обследование пациента с подозрением на ПМЛ включает несколько этапов (рисунок Г12.3).

Рисунок Г12.3. Клиническое обследование при развитии новых или усугублении имеющихся симптомов, либо при появлении изменений на МРТ, предположительно указывающих на ПМЛ у пациентов, получающих натализумаб.



Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний

Приложение Г13. Критерии Международной группы по изучению детского рассеянного склероза, 2013 г.

У пациентов младше 18 лет рекомендуется использовать указанные критерии в случаях, определенных соответствующими рекомендациями [16].

Детский рассеянный склероз (любой из следующих):

- Два или более клинических эпизода, разделенные более чем 30 днями, признаки повреждения более чем в одной функциональной сфере центральной нервной системы;
- Одно из клинических событий ассоциировано с изменениями по МРТ, соответствующих критериям ДВП и последующее МРТ показывает, по крайней мере, одно новое поражение в соответствии с критерием ДВВ;
- Через 3 месяца после первых проявлений ОРЭМ-подобной атаки возникает новое клиническое событие, которое связано с новым очагом по МРТ в соответствии с критериями ДВП;
- Клинический изолированный синдром при котором данные МРТ согласуются с критериями ДВП и ДВВ.

Детский клинически изолированный синдром (КИС) (все обязательно):

- Клиническое событие поражения ЦНС с предполагаемой причиной - воспалительная демиелинизация;
- Отсутствие в анамнезе предшествующего демиелинизирующего заболевания ЦНС;
- Нет данных за энцефалопатию (за исключением случаев, когда можно объяснить лихорадкой);
- Нет соответствия критериям ДВП и ДВВ на базовой МРТ.

Детский острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) (все обязательные):

- Первое полифокальное клиническое событие поражения ЦНС с предполагаемой причиной - воспалительная демиелинизация.
- Энцефалопатия, которая не может быть объяснена повышением температуры тела.
- Нет новых клинических или МРТ событий 3 или более месяцев после первых симптомов;

МРТ головного мозга и патологическими изменениями во время острой фазы (3 месяца) с типичными диффузными плохо разграниченными крупными очагами располагающиеся преимущественно в белом веществе головного мозга.

Приложение Г14. Критерии оценки тяжести обострений.

Представленная классификация адаптирована из Freedman с соавт. [66] и рекомендована к оценке тяжести обострений для принятия решения о тактике ведения пациентов.

Степень тяжести	Легкая	Средняя	Тяжелая
Стероидная терапия	Не требуется	Требуется; лечение амбулаторно	Требуется; лечение только в стационаре
Влияние на повседневную активность	Минимальное нарушение	Умеренно выраженное нарушение	Выраженное нарушение
Нарушение функций по функциональным системам (ФС)	1 ФС	1 ФС и более	1 ФС и более
Пирамидная или мозжечковая симптоматика	Нет или легкие нарушения	Умеренная симптоматика пирамидной/мозжечковой недостаточности	Выраженная симптоматика пирамидной/мозжечковой недостаточности