

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель Министра

_____ Р.А.Часнойть
23 марта 2007 г.
Регистрационный № 143-1105

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ
СКЛЕРОЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АУТОЛОГИЧНОЙ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республиканский центр трансплантологии и клеточных биотехнологий, УЗ «9-я городская клиническая больница»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. А.С. Федулов, д-р мед. наук, проф. А.Л. Усс, д-р мед. наук В.А. Змачинский, канд. мед. наук Н.Ф. Миланович, Н.С. Соловьева, Л.С. Дражина, А.Г. Байда, канд. мед. наук П.Б. Мицкевич, И.Л. Завгородняя, В.Н. Смольникова, М.Ф. Минзер, Е.Е. Черныш, канд. биол. наук Е.С. Лобанок

Минск 2007

Инструкция содержит клинические рекомендации по лечению больных фармакорезистентными формами рассеянного склероза с использованием технологии, основанной на применении иммуноаблативной терапии с поддержкой аутологичной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток периферической крови. Клинические рекомендации включают алгоритмы отбора больных, программу предварительной иммунокорректирующей терапии, технологию мобилизации гемопоэтических стволовых клеток, высокодозной химиотерапии, аутологичной трансплантации, сопроводительной терапии, мониторинга состояния пациентов на этапах лечения и реабилитации.

Инструкция рассчитана на врачей-неврологов, гематологов и врачей других специальностей. Область применения: неврология, трансплантология. Уровень внедрения: специализированные отделения.

1. ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Целью данного раздела инструкции является описание унифицированного для всех неврологических и гематологических отделений и адаптированного к условиям Беларуси протокола терапии рассеянного склероза (РС), стандартизация диагностических и лечебных подходов.

Технология аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) состоит из нескольких последовательных этапов:

- 1. Предварительная иммунокорректирующая терапия лейкладином.*
- 2. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).*
- 3. Коллекция ГСК.*
- 4. Замораживание и хранение ГСК.*
- 5. Высокодозная химиотерапия.*
- 6. Аутотрансплантация ГСК (восполнение гемопоэза).*
- 7. Посттрансплантационный период.*

Основными группами больных РС, которым рекомендована технология лечения с использованием аутологичной ТГСК, являются вторично-прогредиентная форма течения заболевания и его первично-прогрессирующее течение в условиях развития фармакорезистентности.

Базисный перечень компонентов материально-технического обеспечения технологии лечения больных рассеянным склерозом с использованием аутологичной трансплантации ГСК приведен в Приложении 2.

1.1. Показания к проведению аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больных рассеянным склерозом

1. Подтвержденный клинически и по данным магниторезонансной томографии диагноз РС с ухудшением неврологического статуса за

последний год >1 баллов по шкале EDSS (оценка степени выраженности неврологических нарушений по шкале EDSS приведена в Приложении 4).

2. Отсутствие эффекта от предшествующей комбинированной терапии.

3. Возраст от 18 до 45 лет.

4. Нормальные возрастно-половые показатели клинико-лабораторного обследования, перечисленные в таблице 1.

5. Способность к самообслуживанию и передвижению в пространстве без посторонней помощи.

6. Достаточная мотивация пациента.

1.2. Противопоказания к проведению аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больных рассеянным склерозом

1. Беременность.

2. Кормление грудью.

3. Тяжелые сопутствующие заболевания (застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, нарушения ритма сердца и проводимости миокарда, инфаркт миокарда, пневмония, почечная, печеночная недостаточность, сепсис, кровотечения, психические нарушения, декомпенсированный сахарный диабет, физическая несостоятельность, кахексия).

4. Выраженные отклонения от нормальных возрастно-половых показателей клинико-лабораторного обследования, перечисленных в таблице 1.

5. Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечного тракта, маточные, кровоизлияния в головной мозг).

6. Тяжелые психические нарушения (бред, выраженный депрессивный синдром).

7. Сопутствующие онкологические заболевания.

8. Наличие острого либо обострение хронического воспалительного процесса придаточных пазух носа.

9. Наличие острого либо обострение хронического воспалительного процесса в полости рта.

1.3. Перечень необходимых клинико-лабораторных обследований

Приведенный ниже перечень клинико-лабораторных обследований проводится больному РС на начальном этапе его включения в протокол лечения с помощью аутологичной ТГСК и служит, в том числе, основой для уточнения соответствия его критериям включения (исключения) для применения рассматриваемой технологии лечения (см. раздел 1.1).

Таблица 1 – Перечень клинико-лабораторных обследований, проводимых больному рассеянным склерозом при подготовке к аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

| | |
|----|-----------------------------|
| 1. | Общий анализ крови* |
| 2. | Биохимический анализ крови* |
| 3. | Общий анализ мочи* |
| 4. | Коагулограмма* |

| | |
|--|--|
| 5. | Сахарная кривая (проба на толерантность к глюкозе) |
| 6. | УЗИ органов брюшной полости* |
| 7. | R-графия органов грудной клетки* |
| 8. | ФГДС* |
| 9. | Осмотр стоматолога* |
| 10. | Осмотр отоларинголога* |
| 11. | ЭКГ* |
| 12. | Осмотр гинеколога (для женщин)* |
| 13. | УЗИ органов малого таза (для женщин)* |
| 14. | Вирусологическое обследование (гепатит В, С)* |
| 15. | RW, СПИД* |
| 16. | ЭхоКГ |
| 17. | МРТ головного мозга* |
| 18. | МРТ головного мозга с контрастным усилением |
| 19. | МРТ спинного мозга* |
| 20. | МРТ спинного мозга с контрастным усилением |
| 21. | ЭНМГ |
| 22. | ССВП |
| | |
| *Примечание - Выполнение данного обследования является абсолютно необходимым | |

1.4. Программа основного протокола

Программа терапии состоит:

- из двух последовательно проводимых курсов лечения препаратом лейккладин;
- режима мобилизации и сбора стволовых гемопоэтических клеток крови;
- режима иммуноаблативной терапии с трансплантацией аутологичных стволовых гемопоэтических клеток крови;
- сопроводительной (посттрансплантационной) терапии.

1.4.1. Предварительная иммунокорректирующая терапия лейккладином

Терапия состоит из двух последовательных курсов лечения лейккладином.

Лейккладин в дозе 0.07-0.1 мг/кг массы тела в день вводится в виде внутривенной капельной инфузии на 200,0 мл 0.9% раствор NaCl (скорость инфузии – не более 40 капель в 1 мин) в течение 5 дней. Расчет доз лейккладина для пациентов с ожирением производится в соответствии с идеальным весом тела (таблица расчета идеального веса приведена в Приложении 1).

Перерыв между курсами составляет 4 недели. Расчет начала второго курса ведется со дня окончания первого курса. Доза лейккладина пересчитывается перед началом второго курса.

В начале и по окончании каждого курса иммуносупрессивной терапии по результатам физикального обследования, общеклинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, ЭКГ и состояния

пациента проводится оценка переносимости и безопасности лечения лейкладином.

1.5. Коллекция гемопоэтических стволовых клеток

Коллекцию ГСК проводят через 30-40 дней (но не позже, чем через 90 дней) после окончания второго курса лечения лейкладином.

В качестве ГСК используют аутологичные стволовые клетки периферической крови.

1.5.1. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток крови

Перед проведением сбора (коллекцией) ГСК с целью повышения выхода в периферическую кровь гемопоэтических предшественников используют *режим мобилизации*.

С этой целью применяют сочетание **химиотерапевтического препарата** (циклофосфамид, ЦФ) с **колониестимулирующим фактором** (КСФ). В качестве КСФ используют *гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ)* (филграстим, ленограстим) в дозе **300 мкг/сутки**. Назначение КСФ производят на следующий день после завершения мобилизационного режима химиотерапии путем ежедневных подкожных инъекций. Препарат вводят до завершения сбора достаточной для трансплантации дозы ГСК.

Целью коллекции ГСК является получение необходимого для последующей трансплантации количества:

- мононуклеарных клеток (МНК) – не менее 5×10^8 /кг;
- $CD34^+$ клеток – не менее 2×10^6 /кг.

В качестве мобилизационного режима химиотерапии применяют циклофосфамид.

Протокол мобилизации:

- Цф (Циклофосфамид) – в дозе 2 500 мг/м² поверхности тела растворив в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия, внутривенно капельно, 1-часовой инфузией, однократно.

- Г-КСФ – 30 млн. Ед. подкожно, 1 раз в день. Продолжительность назначения препарата – со следующего дня после инфузии ЦФ до значительного повышения уровня лейкоцитов периферической крови, сопровождающегося увеличением уровня клеток-предшественников различных линий гемопоэза ($CD34^+$ клетки).

Коллекцию аутологичных ГСК начинают при уровне $CD34^+$ 20-40x10⁶/л в периферической крови или при уровне лейкоцитов периферической крови более 2x10⁹/л после максимального снижения их уровня.

1.5.2. Коллекция гемопоэтических клеток крови

Коллекцию (аферез) выполняют на сепараторе клеток крови. В качестве антикоагулянта используют цитратный раствор в декстрозе, формула – А (АСД-А).

Применяется стандартная программа афереза, при соотношении антикоагулянт/кровь – 1/12. Скорость коллекции лейкоконцентрата

устанавливается в пределах 2-10% от скорости забора крови. Для предотвращения тромбообразования в коллекционном мешке в него дополнительно добавляется АСД-А в соотношении 1/12. Полученный первичный лейкоконцентрат центрифугируется 12 мин (3000 об/мин), концентрируется удалением плазмы до $50-500 \times 10^9$ /л ядросодержащих клеток (ЯСК). Удаленный излишек плазмы реинфузируется пациенту в процессе лейкофереза или сразу после процедуры.

Венозный доступ. Для обеспечения адекватного венозного доступа при проведении лейкофереза проводится катетеризация центральных (подключичной или яремной вен.).

Профилактика гипокальциемии. Все больные во время лейкофереза получают заместительную терапию Ca^{2+} в виде 10% раствора хлорида или глюконата кальция инфузионно из расчета 0,5 мг Ca^{2+} на 1 мл инфузируемого АСД-А.

Определение CD34^+ клеток. CD34^+ клетки определяют методом проточной цитофлуориметрии в бластном регионе CD45 -экспрессирующих клеток с антителами CD45(HLC-1)FITC , $\text{CD34(AntiHPCA-2)PE}$ и их изотипическими контролями, Control IgG_{2a} , Control Ig_1PE .

1.5.3. Замораживание и хранение гемопоэтических клеток

Клеточную взвесь ГСК подвергают сепарации путем седиментации с использованием декстранов «KES 6%» или «Полиглюкин» и криоконсервированию в жидком азоте с использованием в качестве криопротектора 10% раствора диметилсульфоксида (ДМСО) на программном замораживателе.

Криоконсервирование ГСК в программном замораживателе происходит в течение 150 мин в следующей последовательности:

1. Подсчитывается концентрация и общее количество ядросодержащих клеток/моноклелерных клеток.

2. Готовится замораживающая среда, содержащая 60% культуральной среды (ТС-199), 20% аутологичной плазмы и 20% диметилсульфоксида.

3. Суспензия клеток и замораживающая среда смешиваются в соотношении 1:1.

4. Пакеты герметизируются, помещаются между алюминиевыми кассетами и переносятся в программный замораживатель, предварительно подготовленный к работе.

5. После окончания программы замораживания кассеты с пакетами, содержащими стволовые клетки, немедленно погружаются в жидкий азот (-196°C).

1.5.4. Контроль качества трансплантата

При оценке качества трансплантата мониторируются параметры клеточности, стерильности и достаточности гемопоэтических предшественников в трансплантате. Подсчет клеточности трансплантата проводится как при сборе периферических стволовых клеток крови, так и после сепарации, процессинга, а также перед замораживанием. Гематокрит измеряется во время и после процессинга. Сохранение стерильности

трансплантата является одним из требований методики. Контаминация бактериями может иметь место как во время эксфузии, так и на различных этапах процессинга. Тем не менее, после каждой процедуры процессинга необходимо проводить исследование трансплантата на бактериальные и грибковые загрязнения (таблица 2).

Таблица 2 – Критериями качества трансплантата

| Контрольные тесты | Показатель |
|---|-------------------------------|
| Жизнеспособность клеток до криоконсервирования после размораживания | 99% 80-90% |
| Микробиологический контроль стерильности | стерильно |
| КОЕ | не менее 15×10^4 /кг |
| Число мононуклеарных клеток | не менее 5×10^8 /кг |
| CD34 ⁺ клеток | не менее 2×10^6 /кг |

1.6. Высокодозная химиотерапия

Венозный доступ. При поступлении в клинику с целью обеспечения больного необходимым объемом инфузионной терапии всем пациентам имплантируется центральный венозный катетер. Особенности данного типа катетера являются:

- использование специального рентгенконтрастного гибкого атромбогенного силиконированного материала;
- наличие более одного просвета, что позволяет одновременно вводить химически несовместимые медикаменты.

Вышеуказанные преимущества катетера позволяют использовать его длительное время – от нескольких недель до нескольких месяцев, в том числе амбулаторно. Имплантацию катетера выполняет специально подготовленный персонал предпочтительно в условиях рентгеноперационной. Процедуру производят за 2-3 дня до начала режима кондиционирования. Операцию выполняют под местной или под общей анестезией. Уход за катетером требует строгих асептических условий. Место введения катетера обрабатывают раствором хлоргексидина, затем йодсодержащими растворами.

Возможные осложнения, связанные с использованием катетера: инфекция места выхода катетера из-под кожи, инфицирование тоннеля катетера, бактериемия, окклюзия катетера, миграция катетера, позиционное функционирование, случайное удаление катетера, разрыв катетера, нарушение целостности линий, перекрут катетера.

1.6.1. Иммуноаблативная терапия с использованием антитимоцитарного иммуноглобулина и циклофосфамида

Иммуноаблативную терапию с использованием антитимоцитарного иммуноглобулина и циклофосфамида проводят не позднее 3 месяцев после окончания второго курса иммуносупрессивной терапии лейкладином.

Подготовка больного к ТГСК

Начиная с момента проведения режима кондиционирования (предтрансплантационного протокола иммуносупрессивной терапии) необходимо соблюдение следующих условий:

1. Изоляция пациента в ламинарном боксе.
2. Проведение постоянного клинического и лабораторного мониторинга.
3. Наличие тоннелированного под кожей многолинейного (многопросветного) центрального венозного катетера, устанавливаемого заблаговременно.
4. Введение медикаментов с использованием инфузионных насосов.

Режим кондиционирования

Полученные в ходе выполнения работы предварительные результаты продемонстрировали хорошую переносимость первоначально выбранного режима кондиционирования. Продолжительность периода абсолютной нейтропении (абсолютное число нейтрофилов ПК менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) составила 4 дня. Больной не нуждался в заместительной терапии препаратами крови (тромбоконцентрат, эритроцитная масса). В течение посттрансплантационного периода не отмечено эпизодов гипертермии и лабораторно подтвержденных инфекционных осложнений. Это позволило сделать вывод о возможности модификации режима кондиционирования с целью повышения его иммуносупрессивной активности предтрансплантационной за счет увеличения курсовых и суточных доз АТГ и МП. Доза ЦФ нами не повышалась в связи с дополнительным применением препарата на этапе мобилизации СКК.

Модифицированный режим кондиционирования включил:

- кроличий АТГ либо лошадиный АТГ в суточной дозе 20 мг/кг внутривенно, медленной (6-8 ч) инфузией в течение 3 дней (с -5 до -3 суток);
- ЦФ, в суточной дозе 60 мг/кг массы тела больного, в течение 2 дней (с -3 до -2 суток) в виде одночасовой внутривенной инфузии (препарат растворяли в 200 мл воды для инъекций);
- МП внутривенно медленно в суточной дозе 125 мг в течение 5 дней, затем 60мг, с последующим градуированным снижением дозы до отмены.

Мониторинг состояния больных

Высокодозная химиотерапия, обладая значительной цитостатической и иммуносупрессивной активностью, вызывает токсические эффекты, что требует обязательного динамического наблюдения за состоянием органов и систем организма. С целью минимизации токсических осложнений на основе данных литературы и собственного опыта разработан алгоритм мониторингового наблюдения за состоянием больного в течение проведения протокола кондиционирования и последующего нейтропенического периода, включающий:

1. Анализ крови общий – ежедневно.
2. Анализ мочи общий – ежедневно.
3. Биохимический анализ крови (билирубин, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин) – ежедневно.

4. Уровень электролитов (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}), глюкозы в плазме – ежедневно, при необходимости – 3 раза в сутки.
5. Температура тела, частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхания, центральное венозное давление – 4-6 раз в сутки.
6. Вес больного – 1-2 раза в сутки.
7. Подсчет массы съеденной пищи и объема выпитой жидкости за сутки – ежедневно.
8. Суточный диурез – ежедневно.
9. Стул – объем и кратность в течение суток – ежедневно.
10. ЭКГ – при поступлении в отделение трансплантации и по показаниям.
11. Рентгенография органов грудной полости – по показаниям.
12. Маркеры гепатитов В, С – по показаниям.
13. Маркеры ЦМВ; ЭБВ; вируса простого герпеса – по показаниям.
14. Бактериологическое исследование – посевы из 7 эпитопов (зев; надключичная, подмышечная, паховая, перианальная области; область препуциального кольца или влагалища; ануса) – 1 раз в неделю.

1.6.2. Размораживание и реинфузия (трансплантация) гемопоэтических стволовых клеток

В день трансплантации (*день 0*) пакеты с замороженными ГСК, находящиеся в емкости с жидким азотом, доставляют в палату, где их размораживают в водяной бане при температуре 43°C. Непосредственно после размораживания взвесь гемопоэтических клеток инфузируют шприцами емкостью 50 мл в центральный венозный катетер медленно струйно или быстро капельно (с использованием одноразовых систем для инфузии растворов, не содержащих механических фильтров) не более чем за 10 мин.

В связи с низкой температурой инфузируемой смеси и угрозой развития осложнений проводят аппаратный мониторинг показателей деятельности сердечно-сосудистой системы. В большинстве случаев на введении охлажденной клеточной взвеси наблюдают брадикардию, несмотря на предварительное введение атропина. В отдельных случаях наблюдают *следующие осложнения*: одышка, кашель, тошнота, рвота, кожная реакция по типу эритемы, артериальная гипертензия, гиперсаливация. Реинфузия размороженных ГСК часто сопровождается незначительным гемолизом, требующим контроля уровня гемоглобина и эритроцитов крови, а также выполнение серии общих анализов мочи (для определения присутствия в ней свободного гемоглобина).

Кратность введения ГСК определяется максимально переносимой дозой ДМСО при введении размороженной клеточной взвеси, которая не должна превышать 1 г/кг/сутки. Если суточная доза ДМСО превышает максимально допустимую, пакеты с ГСК делят на несколько введений в соответствии с допустимой суточной нормой ДМСО.

1.7. Сопроводительная терапия

Тактика ведения больных в посттрансплантационном периоде является унифицированной и подробно описывается в инструкции по применению

«Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у взрослых с онкологическими и гематологическими заболеваниями» (регистрационный № 137-1103 от 2003 г.).

2. НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНОГО РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

В посттрансплантационном периоде пациент нуждается в мониторинге как функционального состояния жизненно важных систем организма, так и неврологического статуса (таблица 3).

Таблица 3 – Рекомендуемый режим мониторинга клиничко-лабораторных показателей у больного рассеянным склерозом в посттрансплантационном периоде

| Клиничко-лабораторный показатель | Продолжительность периода мониторингования (месяцы) | Кратность | Примечание |
|--|---|--------------------|--|
| Общий анализ крови | 12 | 1 раз в 4 месяца | далее – по показаниям |
| Биохимический анализ крови | 12 | 1 раз в 4 месяца | далее – по показаниям |
| Общий анализ мочи | 12 | 1 раз в 4 месяца | далее – по показаниям |
| Коагулограмма | 12 | - | по показаниям |
| Осмотр невролога | 36 | 1 раз в 4 месяца | далее – в соответствии с действующими стандартами лечения РС |
| ЭКГ | 12 | 1 раз в 6 месяцев | далее – по показаниям |
| Р-графия органов грудной клетки | 12 | - | по показаниям |
| ФГДС | 12 | - | по показаниям |
| УЗИ органов брюшной полости | 12 | - | по показаниям |
| МРТ головного мозга | 36 | 1 раз в 12 месяцев | далее – по показаниям |
| МРТ головного мозга с усилением гадолинием | 36 | 1 раз в 12 месяцев | по показаниям |
| МРТ спинного мозга | 36 | 1 раз в 12 месяцев | далее – по показаниям |
| МРТ спинного мозга с усилением гадолинием | 36 | 1 раз в 12 месяцев | по показаниям |
| ЭНМГ | 36 | 1 раз в 12 месяцев | по показаниям |
| ССВП | 36 | 1 раз в 12 месяцев | по показаниям |

Таблица определения идеального веса (Metropolitan Life Insurance, 1969)

1. Расчет коэффициента r : $R = \text{Рост в см} / \text{Обхват правого запястья в см}$

2. Определение вида телосложения:

| | Женщины | Мужчины |
|------------------|-------------------|------------------|
| Астеническое | $r > 10,4$ см | $r > 11$ см |
| Нормостеническое | $r = 9,6-10,4$ см | $r = 10,1-11$ см |
| Гиперстеническое | $r < 9,6$ см | $r < 10,1$ см |

3. Определение идеального веса в таблице по росту и типу телосложения

| Рост, см | Астеническое телосложение, кг | Нормостеническое телосложение, кг | Гиперстеническое телосложение, кг |
|----------------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Мужчины | | | |
| 157,5 | 52,6 (50,8-54,4) | 56,0 (53,5-58,5) | 60,4 (57,2-64) |
| 160 | 54 (52,2-55,8) | 57,6 (54,9-60,3) | 61,9 (58,5-65) |
| 162,6 | 55,4 (53,5-57,2) | 59 (56,2-61,7) | 63,5 (59,9-67) |
| 165,1 | 56,2 (54,9-58,5) | 60,3 (57,6-63) | 72,8 (61,2-68) |
| 167,6 | 58,2 (56,2-60,3) | 62 (59-64,9) | 66,7 (62,6-70) |
| 170,2 | 60,1 (58,1-62,1) | 63,8 (60,8-66,7) | 68,7 (64,4-73) |
| 172,7 | 61,9 (59,9-64) | 65,8 (62,6-68,9) | 72,0 (66,7-75) |
| 175,3 | 63,7 (61,7-65,8) | 67,6 (64,4-70,8) | 72,8 (68,5-77) |
| 177,8 | 65,7 (63,5-68) | 69,4 (66,2-72,6) | 74,6 (70,3-78) |
| 180,3 | 67,6 (65,3-69,9) | 71,4 (68-74,8) | 76,7 (72,1-81) |
| 182,9 | 69,4 (67,1-71,7) | 73,5 (69,9-77,1) | 79,0 (74,4-83) |
| 185,4 | 71,2 (68,9-73,5) | 75,6 (71,7-79,4) | 81,0 (76,2-85) |
| 188 | 73,3 (70,8-75,7) | 77,6 (73,5-81,5) | 83,3 (78,5-88) |
| 190,5 | 75,1 (72,6-77,6) | 79,6 (75,7-83,5) | 85,5 (80,7-90) |
| 193 | 76,9 (74,4-79,4) | 82,2 (78,1-86,2) | 87,6 (82,7-92) |
| Женщины | | | |
| 147,3 | 43,1 (41,7-44,5) | 47,0 (43,5-48,5) | 50,6 (47,2-54) |
| 149,9 | 44,2 (42,6-45,8) | 47,2 (44,5-49,9) | 51,7 (48,1-55) |
| 152,4 | 45,4 (43,5-47,2) | 48,6 (45,8-51,3) | 53,0 (49,4-56) |
| 154,9 | 46,7 (44,9-48,5) | 49,9 (47,2-52,6) | 54,4 (50,8-58) |
| 157,5 | 48,1 (46,3-49,9) | 51,0 (48,5-54) | 55,8 (52,2-59) |
| 160,1 | 49,5 (47,6-51,3) | 52,6 (49,9-55,3) | 57,1 (53,5-60) |
| 162,6 | 50,8 (49-52,6) | 54,2 (51,3-57,2) | 58,7 (54,9-62) |
| 165,5 | 52,2 (50,3-54) | 54 (49-59) | 56,9 (49,4-64) |
| 167,6 | 53,8 (51,7-55,8) | 57,8 (54,4-61,2) | 62,3 (58,5-64) |
| 170,2 | 55,6 (53,5-57,6) | 59,6 (56,2-63) | 64,7 (60,3-60,8) |
| 172,7 | 57,4 (55,3-57,6) | 61,5 (58,1-64,9) | 66 (62,1-69) |
| 175 | 59,2 (57,2-61,2) | 63,3 (59,9-66,7) | 67,8 (64-71,7) |
| 177,8 | 61,3 (59-63,5) | 65,1 (61,7-68,5) | 69,0 (65,3-73) |
| 180,3 | 63,1 (60,8-65,3) | 66,9 (63,5-73) | 71,9 (67,6-76) |
| 182,9 | 64,9 (62,6-67,1) | 68,7 (65,8-72,1) | 74,3 (72-78) |

**Материально-техническое обеспечение технологии лечения больных
рассеянным склерозом с использованием аутологичной трансплантации
гемопоэтических стволовых клеток**

Антитимоцитарный глобулин

Ацикловир

Ганцикловир

Граноцит

Лейкладин

Лимфоглобулин

Месна

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Метилпреднизолон

Триметоприм-сульфаметоксазол

Флуконазол

Циклофосфан

Ципрофлоксацин

Антилейкоцитарные фильтры для трансфузий эритроцитов

Установка для гамма-облучения компонентов крови

Антилейкоцитарные фильтры для трансфузий тромбоцитов

Программный замораживатель

Сет для афереза стволовых клеток периферической крови

Сет для афереза стволовых клеток периферической крови

Сепаратор клеток крови

Основные клинические проявления и диагностика рассеянного склероза

1. **Симптомы поражения пирамидного пути** могут выражаться повышением сухожильных, периостальных и появлением патологических пирамидных рефлексов без снижения или с незначительным снижением мышечной силы либо появлением утомляемости в мышцах при выполнении движений, но при сохранении основных функций; в более тяжелых случаях выявляется умеренный или выраженный моно-, геми-, пара-, три- или тетрапарез.

2. **Симптомы поражения мозжечка** и его проводников проявляются незначительной или выраженной атаксией туловища и конечностей, интенционным тремором, дисметрией при выполнении координационных проб. Степень выраженности этих симптомов может варьироваться от минимальной вплоть до невозможности выполнения каких-либо движений из-за атаксии. При оценке нарушений функций мозжечка необходимо помнить, что невозможность выполнить задание может быть связана с наличием у больного пареза конечностей более 3 баллов. Типичной для поражения мозжечка является мышечная гипотония.

3. У больных рассеянным склерозом могут выявляться центральные и периферические **параличи черепно-мозговых нервов**, наиболее часто – глазодвигательных нервов, тройничного, лицевого, подъязычного нервов. Очаги в надъядерных отделах кортиконуклеарного тракта могут привести к развитию псевдобульбарного синдрома, а очаги в стволе мозга – к появлению бульбарных симптомов. У 50-70% больных рассеянным склерозом выявляется вертикальный и горизонтальный нистагм.

4. **Симптомы нарушения глубокой и поверхностной чувствительности** выявляются у 60% больных. Это могут быть: снижение вибрационной суставно-мышечной болевой, тактильной чувствительности или чувство давления на одной или нескольких конечностях, а также мозаичное или без четкой локализации. Наряду с этим могут выявляться дизэстезия, чувство покалывания и жжения в дистальных отделах пальцев рук и ног, которое в последующем может распространяться в проксимальном направлении и на туловище.

5. Частыми симптомами рассеянного склероза являются **нарушения функций газовых органов**: императивные позывы, учащения, задержки мочи и стула, на более поздних стадиях – недержание. Возможно неполное опорожнение мочевого пузыря, что часто бывает причиной урологической инфекции. У некоторых больных могут возникать проблемы, связанные с половой функцией, которые могут совпадать с нарушением функции тазовых органов или быть самостоятельным симптомом. По данным Н. Livins и соавт. (1976), изменения в сексуальной жизни происходят у 91% больных рассеянным склерозом мужчин и 72% женщин.

6. У 70% больных выявляются **симптомы нарушения зрительных функций**: снижение остроты зрения одного или обоих глаз, изменение полей зрения, появление скотом, нечеткость изображения предметов, потеря яркости видения, искажение цветов, нарушение контрастности.

7. **Нейропсихологические изменения** при рассеянном склерозе включают снижение интеллекта, нарушение поведения, изменение высших корковых функций. Выделяют неврозоподобные симптомы, аффективные нарушения и своеобразное органическое слабоумие. Неврозоподобные расстройства могут выражаться в виде астенического синдрома, истерических и истероформных реакций. Аффективные нарушения чаще проявляются депрессией или эйфорией, нарушением контроля за эмоциями. Чаще у больных рассеянным склерозом преобладает депрессия, причем она может быть связана не только с органическим поражением мозга, но и быть обусловлена реакцией на информацию о диагнозе, возникновением проблем в быту и на работе. При рассеянном склерозе эйфория часто сочетается со снижением интеллекта, недооценкой тяжести своего состояния, расторможенностью поведения. Около 80% больных рассеянным склерозом на ранних стадиях заболевания имеют признаки эмоциональной неустойчивости с многократной резкой сменой настроения за короткий промежуток времени.

8. Наряду с органическими симптомами поражения различных проводящих путей выделяют некоторые особенности проявления заболевания, характерные для рассеянного склероза, так называемые **типичные симптомокомплексы**. Они обусловлены либо особенностями расположения бляшек, либо особенностями проведения импульсов в демиелинизированных проводниках, очень чувствительных к изменениям гомеостаза. К таким синдромам относят синдром клинического расщепления. Это несоответствие между объективными симптомами поражения проводящих путей и субъективными ощущениями больного. Например, снижение мышечной силы в ногах у больного до 2-3 баллов сочетается с тем, что больной свободно, без посторонней помощи, может пройти более 2 км. Синдром «клинической диссоциации» или «непостоянства клинических симптомов», например, у больного при повышенных сухожильных рефлексах и наличии патологических рефлексов определяется мышечная гипотония, которая обусловлена одновременным поражением мозжечка. Всем хорошо известен «симптом горячей ванны». Ухудшение состояния пациента при повышении температуры окружающей среды связано с повышенной чувствительностью демиелинизированных проводников к изменению электролитного баланса: температурный коэффициент для инактивации Na^+ и активации K^+ выше, чем для активации Na^+ .

9. В редких случаях у больных рассеянным склерозом могут выделяться симптомы **поражения периферической нервной системы** и различные варианты **пароксизмальных состояний**: болезненные тонические спазмы в мышцах туловища и конечностей, приступы атаксии, акинезии, дизартрии, спазмы половины лица, гемиатаксия с противоположной

парестезией, хореоатетоз при движении, нарколепсия, приступообразный кашель, нистагм, разнообразные сенсорные приступы – зуд, парестезии, онемение, боль, жжение.

У части больных может наблюдаться боль: головная боль, боль по ходу позвоночника и межреберных промежутков, в виде «пояса», мышечные боли, вызванные спастическим повышением тонуса.

Общепринятым является выделение четырех основных вариантов течения РС:

1. **Ремитирующий тип** – характеризуется эпизодическими обострениями, между которыми функция ЦНС восстанавливается, но не всегда полностью.

2. **Вторично-прогрессирующий тип течения РС** начинается по типу ремитирующего, а затем переходит в прогрессирующий.

3. **Первично-прогрессирующее течение РС** характерно устойчивым снижением функции от начала заболевания, причем без обострений.

4. **Прогрессирующе-ремитирующий тип течения РС** также начинается с внезапно возникающих обострений (атак) заболевания, к которым добавляется постепенное неуклонное прогрессирование патологического процесса с нарастанием неврологической симптоматики.

Оценка клинического статуса больных с помощью шкалы повреждения функциональных систем (по J. Kurtzke Functional Systems-FS)

Клинические проявления рассеянного склероза связаны с очаговым поражением нескольких различных отделов головного и спинного мозга. В мире общепринятой считается оценка клинического статуса больных с помощью шкалы повреждения функциональных систем по J. Kurtzke (Functional Systems-FS). Эта шкала подразумевает оценку в баллах – от 0 до 6 – степени выраженности симптомов поражения различных проводящих систем мозга.

Шкала оценки функциональных систем по Куртцке

1. Пирамидная система:

- 0 = норма;
- 1 = признаки патологии без двигательных нарушений;
- 2 = легкие двигательные нарушения;
- 3 = умеренный парапарез или гемипараз (явная слабость, но большинство движений может выполняться непродолжительное время, слабость представляет для больного проблему); выраженный монопарез (движения практически отсутствуют);
- 4 = выраженный парапарез или гемипарез (движения затруднены), умеренный тетрапарез (двигательные возможности ограничены, движения могут выполняться непродолжительное время); или моноплегия;
- 5 = параплегия, гемиплегия или выраженный тетрапарез;
- 6 = тетраплегия;
- 9 = неизвестно.

2. Мозжечок:

- 0 = норма;
- 1 = патологические симптомы без координаторных нарушений;
- 2 = легкая атаксия (явный тремор или неловкость движений, легкие нарушения координации);
- 3 = умеренно выраженная туловищная атаксия или атаксия в конечностях (тремор или неловкость движений нарушают все виды движений);
- 4 = тяжелая атаксия во всех конечностях (большинство двигательных функций трудно выполнимо);
- 5 = невозможность выполнения координированных движений в связи с атаксией;
- 9 = неизвестно.

3. Стволовые функции:

- 0 = норма;
- 1 = только патологические симптомы;
- 2 = умеренно выраженный нистагм или другие легкие нарушения;

3 = грубый нистагм, выраженная слабость наружных глазодвигательных мышц, или умеренное нарушение функций или других черепных нервов;

4 = выраженная дизартрия или какое-либо другое нарушение функций;

5 = невозможность глотать или говорить;

9 = неизвестно.

4. Чувствительность:

0 = норма

1 = снижение вибрационной чувствительности или двумерно-пространственного чувства в одной или двух конечностях;

2 = легкое снижение тактильной или болевой или глубокой чувствительности и/или умеренное снижение вибрационной чувствительности в одной или двух конечностях; или снижение вибрационной чувствительности (двумерно-пространственного чувства) в трех или четырех конечностях;

3 = умеренное снижение тактильной или болевой или глубокой чувствительности, и/или существенное снижение вибрационной чувствительности в одной или двух конечностях; или легкое снижение тактильной или болевой чувствительности и/или умеренное снижение во всех пробах на глубокую чувствительность в трех или четырех конечностях;

4 = выраженное снижение тактильной или болевой чувствительности или потеря проприоцептивной чувствительности, изолированное или в сочетании друг с другом в одной или двух конечностях; либо умеренное снижение тактильной или болевой чувствительности и/или грубое снижение проприоцептивной чувствительности в более чем двух конечностях;

5 = выпадение всех видов чувствительности в одной или двух конечностях; или умеренное снижение тактильной или болевой и/или потеря проприоцептивной чувствительности почти во всей поверхности туловища;

6 = выпадение всех видов чувствительности на туловище и конечностях;

9 = неизвестно.

5. Функции тазовых органов:

0 = норма;

1 = легкая задержка мочеиспускания или императивные позывы;

2 = умеренно выраженная задержка или императивные позывы на мочеиспускание или дефекацию или редко возникающее неудержание мочи (периодическая самокатетеризация, сдавление руками мочевого пузыря для его опорожнения или эвакуация кала при помощи пальцев);

3 = частое неудержание мочи;

4 = требуется практически постоянная катетеризация (и постоянные вспомогательные меры для эвакуации стула);

5 = утрата функции мочевого пузыря;

6 = утрата тазовых функций;

9 = неизвестно.

6. Церебральные функции:

0 = норма

1 = только нарушения настроения, не влияющие на балл по шкале DSS;

- 2 = легкое снижение мыслительных процессов;
3 = умеренное снижение мыслительных процессов;
4 = выраженное снижение мыслительных процессов (умеренно выраженный синдром хронической дисфункции головного мозга);
5 = деменция либо тяжелый синдром хронической дисфункции головного мозга, либо некомпетентность больного;
9 = неизвестно.

7. Спастика:

- 0 = норма;
1 = легкая;
2 = умеренная;
3 = выраженная.

Расширенная шкала инвалидизации по Куртке (EDSS)

- 0.0** – норма в неврологическом статусе;
1.0 – признаков инвалидизации нет. Минимальные признаки нарушений (I степени) в одной функциональной системе (ФС), исключая церебральную;
1.5 – признаков инвалидизации нет. Минимальные признаки нарушений (I степени) в более чем одной ФС (за исключением церебральной);
2.0 – легкие признаки инвалидизации (II степени) в одной ФС;
2.5 – легкие признаки инвалидизации (II степени) в 2-х ФС;
3.0 – умеренные признаки инвалидизации (III степени) в одной ФС; либо признаки инвалидизации (II степени в 3-х или 4-х ФС); ходячий;
3.5 – ходячий. Умеренные признаки инвалидизации (III степени) в одной ФС и в 1-2 ФС – II степени. Либо в 2-х ФС – III степени, либо в 5 ФС – II степени;
4.0 – ходячий, посторонней помощи не требуется. Самообслуживание сохранено. Проводит в повседневной активности около 12 ч в день. Относительно выраженные признаки инвалидизации (IV степени) в 1 ФС, либо сочетание меньших степеней инвалидизации, но превышающее значения предыдущих баллов. Может пройти без посторонней помощи или остановки около 300 м.
5.0 – может пройти без посторонней помощи или остановки около 200 м. Повседневная активность нарушена. В 1 ФС – V степень, либо сочетание меньших степеней инвалидизации, превышающее значения для 4.0 баллов;
5.5 – может пройти без посторонней помощи или остановки около 100 м. Повседневная активность ограничена. В одной ФС – V степень, либо сочетание меньших степеней, но превышающих степени, оговоренные в пункте 4.0;
6.0 -ходьба с периодической/односторонней постоянной поддержкой около 100 м с/или без отдыха. III степень в более чем 2-х ФС;
6.5 – ходьба с постоянной двусторонней поддержкой около 20 м без отдыха. III степень в более чем 2-х ФС;

7.0 – не может пройти даже 5 м без помощи. Прикован к инвалидной коляске, в которой передвигается самостоятельно. Постоянная помощь не требуется. Повседневная активность в инвалидной коляске 12 ч в день. IV степень более чем в 1 ФС. Очень редко V степень только в пирамидной системе;

7.5 – может пройти всего несколько шагов. Передвигается только в инвалидной коляске. Требуется помощь в передвижении. Не может находиться в инвалидной коляске в течение всего дня. IV степень в нескольких ФС;

8.0 – прикован к кровати/стулу или передвигается в инвалидной коляске. Может находиться вне постели большую часть дня. Основные функции самообслуживания сохранены. Активно пользуется руками. IV степень в нескольких ФС.