

- Portaccio E., Goretti B., Zipoli V. et al.* Cognitive rehabilitation in children and adolescents with multiple sclerosis // *Neurol. Sci.* 2010; 31 (Suppl. 2): S275–S278.
- Solari A., Radice D.* Health status of people with multiple sclerosis: a community mail survey // *Neurol. Sci.* 2001; 22 (4): 307–315.
- Thompson A.J.* Multiple sclerosis — a global disorder and still poorly managed // *Lancet Neurol.* 2008; 7 (12): 1078–1079.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	3
Введение. Рассеянный склероз у детей — история вопроса	6
Литература.....	13
Глава 1. Эпидемиология рассеянного склероза у детей и подростков.....	19
1.1. Частота встречаемости рассеянного склероза у детей и подростков.....	19
1.1.1. Проспективные популяционно-основанные исследования и регистры пациентов.....	21
1.1.2. Демографические характеристики в педиатрической популяции.....	23
1.2. Наследственные и внешние факторы риска развития рассеянного склероза в детском и подростковом возрасте	28
1.2.1. Наследственные факторы предрасположенности к раннему началу РС.....	28
1.2.2. Внешние факторы предрасположенности к раннему началу РС.....	31
Литература.....	41
Глава 2. Особенности патогенеза рассеянного склероза у педиатрических больных.....	51
2.1. Особенности цитокинового статуса.....	56
2.2. Изменение маркеров апоптоза.....	59

2.3. Уровень сывороточного пролактина	62
Литература.....	64
Глава 3. Особенности клинических проявлений рассеянного склероза у детей и подростков	70
3.1. Клиническая картина педиатрического рассеянного склероза.....	70
Литература.....	87
3.2. Когнитивные, нейропсихологические нарушения и социализация детей и подростков с рассеянным склерозом	91
Литература.....	106
Глава 4. Диагностика рассеянного склероза у детей и подростков.....	113
4.1. Критерии клинической диагностики рассеянного склероза у детей и подростков	113
Литература.....	121
4.2. Роль МРТ в диагностике рассеянного склероза у детей и подростков.....	125
Литература.....	138
4.3. Оптические невриты у детей и подростков	142
4.3.1. Клинические проявления оптических невритов.....	144
4.3.2. Клинические особенности оптических невритов в педиатрической практике.....	148
4.3.3. Дифференциальный диагноз.....	154
4.3.4. Лечение острого оптического неврита.....	156
4.3.5. Лечение оптического неврита у детей и подростков	157
4.3.6. Прогноз у детей, перенесших оптический неврит	159
Литература.....	161
Глава 5. Дифференциальная диагностика рассеянного склероза у детей и подростков.....	166
5.1. Другие демиелинизирующие заболевания	166
5.1.1. Особенности острого рассеянного энцефаломиелита у детей и подростков	166
Литература.....	182
5.1.2. Острый полный поперечный миелит у детей.....	188
Литература.....	200
5.1.3. Нейрооптикомиелит и «заболевания спектра НОМ».....	202
Литература.....	224

5.2. Дифференциальный диагноз рассеянного склероза и других заболеваний центральной нервной системы у детей и подростков.....	232
5.2.1. Системные заболевания соединительной ткани с васкулитами	233
5.2.1.1. НейроСКВ.....	233
5.2.1.2. Саркоидоз.....	237
5.2.1.3. Синдром Бехчета.....	240
5.2.1.4. Склеродермия.....	243
5.2.1.5. Первичный или изолированный васкулит ЦНС.....	244
5.2.2. Инфекционные заболевания у детей и подростков	244
5.2.2.1. Туберкулез.....	245
5.2.2.2. НейроСПИД (ВИЧ-инфекция).....	247
5.2.2.3. HTLV-миелопатия или тропический спинальный парапарез.....	249
5.2.2.4. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.....	250
5.2.2.5. Герпес-вирусы.....	253
5.2.2.6. Нейроборрелиоз (болезнь Лайма).....	254
5.2.3. Новообразования.....	255
5.2.3.1. Лимфома ЦНС.....	255
5.2.3.2. Глиома зрительных путей	256
5.2.4. Нейродегенеративные заболевания.....	257
5.2.4.1. Лейкодистрофии	257
5.2.4.2. Митохондриальные заболевания.....	259
5.2.5. Сосудистые нарушения.....	261
Литература.....	265
Глава 6. Лечение рассеянного склероза у детей и подростков.....	272
6.1. Лечение обострений рассеянного склероза у детей и подростков.....	272
6.1.1. Кортикостероиды в лечении обострений.....	272
6.1.2. Плазмаферез и внутривенные иммуноглобулины в лечении обострений	277
6.1.2.1. Плазмаферез.....	277
6.1.2.2. Внутривенные иммуноглобулины G.....	280
Литература.....	288
6.2. Предупреждение обострений и прогрессирования инвалидности препаратами из группы ПИТРС.....	293
6.2.1. ПИТРС первой линии.....	295
6.2.2. ПИТРС второй линии выбора у больных педиатрического возраста.....	315
Литература.....	338

6.3. Симптоматическая терапия педиатрического рассеянного склероза.....	343
6.3.1. Симптоматическая терапия зрительных нарушений.....	345
6.3.2. Симптоматическая терапия нарушений речи и глотания.....	351
6.3.3. Симптоматическая терапия нарушений движения и координации.....	351
6.3.4. Обследование и лечение нарушений функций мочевого пузыря и кишечника.....	367
6.3.5. Нарушения поверхностной и глубокой чувствительности, включая боль и пароксизмальные симптомы.....	373
6.3.6. Нейропсихологические изменения, включая депрессию, хроническую утомляемость и когнитивные нарушения.....	379
Литература.....	384
6.4. Реабилитация при развитии рассеянного склероза в детском и подростковом возрасте (совместно с Ю.А. Климовым и Т.Т. Батышевой).....	391
Литература.....	398

Глава 5

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

5.1. Другие демиелинизирующие заболевания

5.1.1. Особенности острого рассеянного энцефаломиелита у детей и подростков

Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) — это острое воспалительное и демиелинизирующее заболевание ЦНС, имеющее иммунную природу. ОРЭМ также известен как «постинфекционный», «постэкзантемный» или «поствакцинальный» энцефаломиелит (Johnson R.T., 1987). Термин «острый рассеянный энцефаломиелит» стал широко использоваться с 1970-х годов (Behan P.O. et al., 1974). У большей части пациентов ОРЭМ развивается после перенесенной вирусной инфекции, но также может возникнуть после бактериальной инфекции и вакцинации. ОРЭМ проявляется острым изменением психического статуса (энцефалопатией) и другими различными фокальными или мультифокальными неврологическими симптомами. ОРЭМ традиционно считается монофазным заболеванием, и очаговая неврологическая симптоматика со временем регрессирует. Однако известно возвратное и мультифазное течение заболевания, что усугубляет диагностические сложности при дифференциации этих форм от рассеянного склероза.

В настоящее время отсутствуют проспективно доказанные диагностические критерии ОРЭМ и современное понимание

клинических проявлений ОРЭМ основано на ретроспективном анализе материала с использованием нестандартизованных критериев. Предложенные консенсусом диагностические критерии ОРЭМ опубликованы в 2007 г. Международной исследовательской группой детского РС (Krupp L.V. et al., 2007). В последующем в 2013 г. они были дополнены (Krupp L.V. et al., 2013).

ОРЭМ может развиваться в любом возрасте, но чаще бывает у детей, чем у взрослых. Проведено несколько популяционных исследований, направленных на изучение частоты и географической распространенности ОРЭМ. В исследовании, проведенном в Сан-Диего (США), средняя заболеваемость составила 0,4 в год на 100 000 проживающих в этом регионе в возрасте до 20 лет (Leake J.A. et al., 2004). Популяционное исследование в южной Японии показало, что заболеваемость детским ОРЭМ в возрасте до 15 лет составила 0,64 на 100 000 населения в год со средним возрастом начала заболевания около 5,7 лет (Torisu H. et al., 2010). Заболеваемость ОРЭМ значительно выше, чем заболеваемость РС у детей, с более чем в три раза большим числом установленных случаев ОРЭМ в сравнении с РС в течение пятилетнего исследования. Широкие национальные исследования ОРЭМ в Германии (Pohl D. et al., 2007) и Канаде (Banwell V. et al., 2009) выявили меньшую заболеваемость (0,07 и 0,2 на 100 000 населения соответственно).

Средний возраст начала ОРЭМ у детей находится в диапазоне от 5 до 8 лет (Dale R.C. et al., 2000; Hynson J.L. et al., 2001; Tenembaum S. et al., 2002; Anlar B. et al., 2003; Leake J.A. et al., 2004; Torisu H. et al., 2010). Самый молодой возраст начала оценивается как 10 или 11 мес. (Leake J.A. et al., 2004; Torisu H. et al., 2010). Средний возраст начала ОРЭМ, индуцированного вакцинацией, был меньше почти в 2 раза, чем у инфекционно-индуцированного ОРЭМ (Torisu H. et al., 2010).

В отличие от РС, при котором доказано четкое преобладание женщин (с соотношением Ж:М = 2:1), при ОРЭМ нет такой четкой гендерной зависимости (Dale R.C. et al., 2000; Leake J.A. et al., 2004). Более того, в нескольких исследованиях было отмечено небольшое преобладание мальчиков (соотношение М:Ж от 1,2 до 1,3) (Tenembaum S. et al., 2002; Anlar B. et al., 2003; Singhi P.D.

et al., 2006), а в японском исследовании соотношение мальчиков к девочкам было 2,3:1 (Torisu H. et al., 2010).

Острый рассеянный энцефаломиелит — это заболевание, встречающееся по всему миру и поражающее людей всех национальностей с приблизительно одинаковой частотой (Beatty C. et al., 2016). Диагноз ОРЭМ чаще ставится после выявления определенного вирусного заболевания или после вакцинации: признаки недавней перенесенной инфекции были установлены у 88–93% пациентов, в то время как 5–15% этих пациентов получали вакцинацию в течение одного месяца до явлений ОРЭМ (Leake J.A. et al., 2004; Beatty C. et al., 2016). Однако в части случаев (около 10–20%) не было отмечено каких-либо предшествующих заболеваний. Тем не менее при ОРЭМ всегда есть предшествующий триггер иммунного процесса, но манифестация его может развиваться исподволь или в субклинической форме и может быть неярко отражена в анамнезе. В ряде исследований был установлен сезонный пик встречаемости, преимущественно в зимние и весенние месяцы (Leake J.A. et al., 2004; Mikaeloff Y. et al., 2004; 2007), но в более поздних исследованиях сезонность не была подтверждена (Torisu H. et al., 2010; Beatty C. et al., 2016).

Постинфекционные формы ОРЭМ обычно начинаются через 2–21 день после инфекции. Средний латентный период между появлением неврологической симптоматики и предшествующим заболеванием или вакцинацией был от 10 до 20 дней (Torisu H. et al., 2010; Shilo S. et al., 2016). Вирусные инфекции, часто ассоциируемые с ОРЭМ, включают грипп, энтеровирус, корь, паротит, краснуху, ветряную оспу, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, HSV, HHV-6, гепатит А и коксаки-вирус.

В довакцинную эру ОРЭМ чаще был ассоциирован с детскими экзантемными инфекциями. При посткоревом ОРЭМ заболеваемость составляла 1–2 на 1000 инфекций и чаще встречалась у детей старше 5 лет (Gibbons J.L. et al., 1956). Неврологические симптомы появляются после полного исчезновения сыпи и лихорадки. Неврологические осложнения острой инфекции varicella-zoster встречаются значительно реже (менее чем 1 случай на 10 000 инфекций). Постветряночный энцефаломиелит имеет схожие черты с посткоревым, но встречается реже и начинается через 1–2 нед. после появления сыпи (Johnson R., Milbourn P.E.,

1970). В целом частота ветрянки как триггера ОРЭМ в последнее время существенно снизилась (Gulati S. et al., 2015). Неврологические осложнения краснухи еще более редки, чем ветряной оспы, с частотой встречаемости примерно 1 на 200 000 инфекций, но с высокой летальностью — до 20% (Noorbakhsh F. et al., 2008). Эпидемический паротит часто вызывает острый вирусный менингит и легкий энцефалит, который сложно бывает дифференцировать с ОРЭМ. ОРЭМ после экзантемных инфекций (корь, краснуха, паротит) реже встречается в развитых странах, в которых уровень иммунизации детей достаточно высокий. В поствакцинную эру с ОРЭМ чаще ассоциируются острые респираторные инфекции. Вирус гриппа А и В редко связан с ОРЭМ, хотя острый энцефалит встречается чаще ОРЭМ (Noorbakhsh F. et al., 2008).

Бактериальными триггерами ОРЭМ могут быть *Mycoplasma pneumonia* (Riedel K. et al., 2001), *Leptospira* (Alonso-Valle N. et al., 2001), β-гемолитический стрептококк (Dale R.C. et al., 2001) и другие бактерии. Другими микроорганизмами-триггерами ОРЭМ могут быть *Legionella*, *Chlamydia*, *Rickettsia rickettsii*, *Salmonella typhi*, *Plasmodium falciparum* и *Plasmodium vivax* (Menge T. et al., 2005, Noorbakhsh F. et al., 2008; Sidhu J. et al., 2015; Esposito S. et al., 2015).

Самый тяжелый вариант ОРЭМ — острый геморрагический лейкоэнцефаломиелит, который иногда называют синдромом Хёрста. Это заболевание обычно начинается после перенесенного гриппа или острой респираторной инфекции (An S.F. et al., 2002; Lann M.A. et al., 2010). При этой молниеносной форме демиелинизации с микрогеморрагиями чаще всего отмечается стремительное прогрессирование, нередко приводящее к смерти.

Инфекции, от которых проводятся вакцинации, вызывающие ОРЭМ, включают гепатит В, коклюш, дифтерию, корь, краснуху, паротит, пневмококковую инфекцию, ветряную оспу, грипп, японский энцефалит В, оспу и полиомиелит. Латентный период может быть короче, чем постинфекционный ОРЭМ (Noorbakhsh F. et al., 2010; Esposito S. et al., 2015). После вакцинации от японского энцефалита В может развиваться тяжелый ОРЭМ (Ohtaki E. et al., 1992; Mizuguchi M. et al., 1995; Ruggieri M. et al., 1998). Частота посткоревого энцефаломиелита составляет 10–20 слу-

чаев на миллион доз, что значительно ниже, чем частота после развития самой кори (1–2 случая на 1000 инфекций). Частота постпаротитного вакциногенного энцефалита (штамм Джерил–Линн) очень низка и находится на уровне 1 к 1,8 миллион доз (Nalin D.R., 1989; Huynh W. et al., 2009; Dale R.C. et al., 2009).

Не до конца ясно, несут ли живые аттенуированные вакцины более высокий риск развития ОРЭМ в сравнении с неживыми вакцинами. Был описан энцефаломиелит после введения живой вакцины против полиомиелита (Shibazaki K. et al., 2006). Часто неврологические осложнения, связанные с вакциной полиомиелита, развиваются больше из-за действия самой вакцины, нежели из-за иммуноопосредованного энцефаломиелита. Однако инактивированная вакцина не вызывает паралитический полиомиелит.

Редкие случаи ОРЭМ были описаны после иммуномодуляции (иммуносупрессии), в частности связанной с трансплантацией органа или костного мозга (Au W.Y. et al., 2002; Tomonari A. et al., 2003; Aboagye-Kumi M. et al., 2008; Alper G., 2012). ОРЭМ, подтвержденный биопсией мозга, был описан у детей после пересадки стволовых гемопоэтических клеток (Woodard P. et al., 2004). Эти пациенты после трансплантации были пролечены иммуносупрессивными препаратами. Патогенетический механизм неясен, но считается, что измененный иммунный статус после иммуносупрессии и трансплантации может вызывать развитие ОРЭМ (Berzero G. et al., 2016).

Имунопатогенез ОРЭМ изучен не так хорошо, как РС (Wingerchuk D.M., Lucchinetti C.F., 2007; Menge T. et al., 2007). Модель острого экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ) на животных — хорошая модель ОРЭМ в связи с его гистологическими особенностями и обычно монофазным течением заболевания. При ЭАЭ мышам или крысам вводили комбинацию адьюванта Фреинда с гомогенизированной тканью ЦНС или с энцефалитогенными пептидами миелина. Это приводило к развитию аутоиммунного демиелинизирующего синдрома со слабостью и диффузной демиелинизацией ЦНС, которая обычно протекает монофазно. Наиболее распространенная гипотеза молекулярной мимикрии при ОРЭМ предполагает, что в связи с неполной структурной или аминокислотной гомоло-

гией антигенные эпитопы разделены между известным патогеном или вакциной и миелиновыми антигенами ЦНС хозяина (Menge T. et al., 2007). У многих внешних антигенов вирусного и бактериального происхождения есть возможность активировать иммунную систему и в особенности миелин-реактивные клоны Т-клеток (Wucherpfennig K.W., Strominger J.L., 1995). Когда активированные Т-клетки обнаруживают гомологичный антиген белка миелина, запускается воспалительная иммунная реакция на предположительно чужеродный антиген. Изначально физиологичный иммунный ответ приводит к вредоносному для ЦНС специфичному аутоиммунному ответу, далекому от изначального очага внедрения патогена. Таким образом, микробная инфекция или вакцинация, предшествующие ОРЭМ, могут запускать перекрестный ответ против миелина вследствие молекулярной мимикрии. С другой стороны, ОРЭМ может быть вызван реактивацией существующих миелин-реактивных клонов Т-клеток через неспецифичный воспалительный процесс.

В поддержку гипотезы молекулярной мимикрии при ОРЭМ был найден ряд последовательностей в миелине, имеющих сходство с различными вирусными последовательностями. С несколькими вирусами был установлен перекрестный ответ Т-клеток на основной белок миелина (ОБМ), включая вирус герпеса 6 (Tejada-Simon M.V. et al., 2003), коронавирус (Talbot P.J. et al., 1996), вирус гриппа (Markovic-Plese S. et al., 2005) и вирус Эпштейна–Барр (Gabibov A.G. et al., 2011). Белки протеолипидов также имеют схожие последовательности с вирусом гриппа (Olson J.K. et al., 2001). ОБМ-реактивные Т-клетки находят в том числе у пациентов с постинфекционным ОРЭМ, включая формы после инфекции стрептококка группы А (Jorens P.G. et al., 2000).

Другая гипотеза заключается в том, что при ОРЭМ может развиваться непосредственно инфекционное поражение ЦНС с повторным воспалительным каскадом (Wucherpfennig K.W., Strominger J.L., 1995). Результатом поражения ткани является нарушение гематоэнцефалического барьера, вследствие чего происходит проникновение аутоантигенов ЦНС в циркулирующую кровь, где они взаимодействуют с периферической иммунной системой. Это ведет к нарушению устойчивости, приводя

к аутоиммунной атаке против ЦНС, опосредованной энцефалитогенными Т-клетками. Мышиный энцефаломиелит Тейлера — вирус-индуцированное демиелинизирующее заболевание, может быть хорошей моделью постинфекционной этиологии. Оно запускается у мышей с генетической предрасположенностью путем прямого инфицирования ЦНС нейротропным вирусом мышинового энцефаломиелита Тейлера, что вызывает диффузное воспаление ЦНС и демиелинизацию (Fuller K.G. et al., 2004). В течение хронической стадии заболевания наблюдается реактивность Т-клеток к пептидам миелина.

В настоящее время изучается роль аутоантител, направленных против различных антигенов миелина ЦНС при ОРЭМ. При ОРЭМ, развившемся после вакцинации от бешенства, исследования показали у больных наличие повышенных титров антител против ОБМ (Ubol S. et al., 1990). В недавнем нашем исследовании выявлена повышенная продукция клонами В-клеток из ликвора антител, перекрестно реагирующих на антиген вируса Эпштейна–Барр и фрагменты ОБМ (Gabibov A.G. et al., 2011). Аутоантитела против связанного тетрамера миелин-олигодендроглиального белка были обнаружены у группы пациентов с ОРЭМ. Аналогичные изменения в редких случаях наблюдаются при дебюте РС в детском и взрослом возрасте и отсутствуют у пациентов с вирусным энцефалитом (O'Connor K.C. et al., 2007). В целом эти исследования позволяют предположить, что повышенные Т- и В-клеточные реакции на миелин играют роль в патогенезе и постинфекционного, и поствакцинального ОРЭМ. Однако для установления причинной связи необходимо дополнительное изучение.

Исходя из результатов ряда небольших исследований, вполне возможно, что существует генетическая предрасположенность к ОРЭМ. В российском исследовании показано, что ОРЭМ связан с определенными аллелями II класса HLA-системы на хромосоме 6 (HLA-DRB1*01 и HLA-DRB*03 (017)) (Idrissova Z.R. et al., 2003).

Так как не существует специфических биомаркеров ОРЭМ, диагноз основывается на клинических и нейровизуализационных данных. ОРЭМ — это чаще всего монофазное заболевание, проявляющееся неврологической симптоматикой в интервале

от 2 дней до 4 нед. после предшествующего события (такого как вакцинация или инфекция). Предшествующее событие известно примерно в 90% случаев (Torisu H. et al., 2010), хотя ряд исследований указывает на более низкую частоту (Tenenbaum S. et al., 2002). Это может быть вызвано тем, что многие вирусные инфекции протекают без специфических симптомов или могут быть полностью асимптомными. Наличие предшествующей инфекции помогает в установлении диагноза, но не является необходимым при постановке диагноза ОРЭМ (Krupp L.V. et al., 2007; 2013).

Симптомы и признаки ОРЭМ были описаны в нескольких больших исследованиях (Tenenbaum S. et al., 2002; Leake J.A. et al., 2004; Beatty C. et al., 2016; Shilo S. et al., 2016). Чаще всего ОРЭМ имеет фазу продрома в виде лихорадки, недомогания, головных болей, тошноты и рвоты. Впоследствии достаточно быстро, часто в течение нескольких часов, развиваются общемозговые симптомы, в том числе нарушения сознания и изменение психического статуса (энцефалопатия), головные боли и судороги, а также очаговые неврологические симптомы, такие как гемипарезы, атаксия, поражения черепных нервов. Максимальный неврологический дефицит обычно появляется в течение нескольких дней (в среднем на 3–7-й день) (Tenenbaum S. et al., 2002; Beatty C. et al., 2016; Shilo S. et al., 2016).

Распространение очагов в ЦНС определяет общемозговую и очаговую неврологическую симптоматику. Уровень энцефалопатии варьирует от легкого (раздражительность и утомляемость) до более серьезного со спутанностью сознания (оглушение и кома). Энцефалопатия, скорее всего, вызвана диффузным вовлечением коры и белого вещества. В дополнение к этому у детей с ОРЭМ часто наблюдаются судороги (15–35%) и множественные неврологические проявления, такие как парезы черепных нервов (22–45%), потеря зрения вследствие неврита зрительного нерва (7–23%), нарушение речи или афазия (5–21%), односторонние или двусторонние пирамидные знаки (60–95%), острая гемиплегия (76%), гемипарестезия (2–3%), атаксия (18–65%) (Tenenbaum S. et al., 2002; Anlar B. et al., 2003; Beatty C. et al., 2016; Shilo S. et al., 2016). Признаки миелопатии также могут сопутствовать до четверти всех случаев (Tenenbaum S. et al., 2002).

Экстрапирамидные расстройства и поведенческие нарушения иногда встречаются в формах ОРЭМ после инфекции стрептококка группы А (Dale R.C. et al., 2001).

Международная исследовательская группа детского РС предложила определение ОРЭМ как полифокального и полисимптомного заболевания (Tenenbaum S. et al., 2007; Krupp L.V. et al., 2007; 2013). Критерий полисимптомности был применен для упрощения дифференцирования больных ОРЭМ от пациентов с РС, у которых чаще всего возникают симптомы, которые могут быть объяснены одиночным очагом в ЦНС. Активные очаги РС обычно более ограничены по размеру и не возникают все одновременно. Предложенное определение также включает критерии полифокальности и обычно относится к вовлечению двух или более областей ЦНС (спинной мозг/зрительный нерв/мозжечок/ствол мозга/полушария мозга) на МРТ-изображениях. Этот последний критерий позволяет дифференцировать ОРЭМ от КИС или первичного демиелинизирующего эпизода РС. Степень тяжести неврологических симптомов достаточно выраженная и клинические проявления разнообразны. Изредка ОРЭМ может проявляться субклинически — раздражительностью, головной болью и сонливостью. Иногда может наблюдаться быстрое прогрессирование симптоматики вплоть до развития комы и децеребрационной ригидности. В 11–16% случаев встречается дыхательная недостаточность, связанная с вовлечением стволовых структур и шейного отдела спинного мозга, а также может развиться тяжелое угнетение сознания (Wingerchuk D.M., 2006).

Нейровизуализационные исследования необходимы для постановки диагноза ОРЭМ. МРТ, как с введением контраста, так и без него — это вариант выбора визуализации и для головного, и для спинного мозга, так как эта методика более чувствительна в плане отображения очагов демиелинизации, нежели компьютерная томография. В табл. 5.1 приведены последние клиническо-томографические диагностические критерии ОРЭМ Международной рабочей группы в типичных клинических случаях (Krupp L.V. et al., 2013). Важным дополнительным фактором острого ОРЭМ в отличие от РС является одновременное накопление парамагнитного контраста всеми очагами.

Таблица 5.1

Клиническо-томографические диагностические критерии ОРЭМ (для постановки диагноза требуются все критерии)
(Krupp L.V. et al., 2013)

• Первое полифокальное клиническое событие с предположительно воспалительно-демиелинизирующей причиной
• Энцефалопатия не может быть объяснена лихорадкой
• Нарушения на МРТ головного мозга должны появляться одновременно в острую фазу (первые 3 мес. от начала заболевания)
• Типичные изменения на МРТ: — диффузные, плохо ограниченные, большие (> 1–2 см) очаги преимущественно в белом веществе мозга; — могут выявляться очаги в глубоком сером веществе (в базальных ганглиях или в таламусе); — T1-гипоинтенсивные очаги в белом веществе встречаются редко
• Нет новых клинических или томографических проявлений заболевания через 3 и более месяцев после клинического начала патологического процесса

Анализ спинномозговой жидкости (СМЖ) показывают наличие воспаления (или плеоцитоз, или высокий уровень белка) у 70–75% пациентов (Dale R.C. et al., 2001; Mikaeloff Y. et al., 2004). Легкий плеоцитоз в анализе СМЖ выявляется у 40–80% пациентов с ОРЭМ с преобладанием моноклеарных клеток (Dale R.C. et al., 2001; Mikaeloff Y. et al., 2004). Высокий уровень белка в СМЖ наблюдался реже, у 20–30% больных. Редко при ОРЭМ может быть повышение общего IgG и наличие в ликворе олигоклональных полос IgG (Dale R.C. et al., 2001; Mikaeloff Y. et al., 2004; Shilo S. et al., 2016). Наличие интратекального синтеза олигоклональных групп может быть обнаружено в острую фазу ОРЭМ у 5–30% больных, они обычно отсутствуют в фазе выздоровления (Tenenbaum S. et al., 2002; Marchioni E. et al., 2006).

Исследование СМЖ на вирусы и другие патогены редко положительно. С появлением новейших ПЦР-технологий увеличилась их чувствительность к наличию патогенов, таких как HSV, ВИЧ, HHV-6, энтеровирус, EBV, вирус ветряной оспы, микоплазмы и хламидии. Эти тесты используются для обнаружения предшествующей инфекции, хотя и не являются необходимым условием при постановке диагноза ОРЭМ.

Глава 6

ЛЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

6.1. Лечение обострений рассеянного склероза у детей и подростков

6.1.1. Кортикостероиды в лечении обострений

Обострение (экзацербация) рассеянного склероза — это появление нового симптома или группы симптомов заболевания либо отчетливое ухудшение уже имевшихся симптомов после того, как неврологическое состояние больного было стабильным или улучшалось на протяжении не менее месяца. Обострение должно сопровождаться объективными неврологическими нарушениями, которые могут быть выявлены при сборе анамнеза или при оценке неврологического статуса. Длительность обострения колеблется от 24 ч до 8 нед., причем за это время ни один из имеющихся симптомов не должен регрессировать (Andersson P.V. et al., 1998; Conlon P. et al., 1999).

Клинические обострения РС проявляются как периоды возникновения парезов, изменений чувствительности или координации, зрительных или тазовых нарушений. У взрослых больных обострения обычно лечат КС. Считается, что они сокращают длительность обострения и ускоряют процесс восстановления. КС используются и в лечении обострений у детей, однако в данной возрастной группе не проводились клинические исследования их эффективности (Durelli L. et al., 1986; Brusaferrri F. et al., 2000).

Механизм действия. Кортикостероиды широко применяются в лечении воспалительных состояний, так как они модулируют иммунную систему посредством множественных механизмов. Большинство эффектов КС вызваны тем, что они индуцируют транскрипцию гена через взаимодействие с глюкокортикоидным рецептором. В очагах РС есть Т-клетки, которые участвуют в воспалительных реакциях (Sloka J.S. et al., 2005). Активированные Т-клетки дифференцируются на Th1 и Th2 в зависимости от типа цитокинов, которые вырабатываются. Th1-клетки вырабатывают провоспалительные цитокины ИЛ-12, ФНО- α и ИФН- γ . Активированные Th2-клетки уменьшают воспаление за счет выработки ИЛ-10 и ТРФ- β . КС сокращают выработку Th1-цитокинов и в то же время увеличивают выработку противовоспалительных Th2-цитокинов. Они также снижают выработку иммуноглобулина и опсонизацию (Elovaara I. et al., 2000; Gelati M. et al., 2002).

Эндотелиальные клетки ЦНС, тесно связанные между собой, образуют гематоэнцефалический барьер, ограничивающий проникновение лейкоцитов в ЦНС. Эндотелий сосудов обычно не вырабатывает молекулы клеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1 и E-селектины, которые нужны лейкоцитам для связывания и последующей миграции в ЦНС. Активированные Т-клетки производят α_4 -интегрин, который способствует адгезии лейкоцитов к поверхности эндотелия через VCAM-1. Поскольку активированные Т-клетки способны также вызывать эндотелиальную клеточную экспрессию VCAM-1, они могут способствовать собственной миграции в ЦНС. КС уменьшают экспрессию различных клеточно-адгезионных молекул, включая VCAM-1, приостанавливая таким образом миграцию активированных Т-клеток в ЦНС (Cupps T.R. et al., 1985; Bitsch A. et al., 2000). Также они блокируют работу фермента матриксной протеиназы, с помощью которого лимфоциты крови проникают через ГЭБ.

Некоторые данные позволяют предположить, что КС подавляют демиелинизацию и предотвращают апоптоз олигодендроцитов. Они могут также сдерживать потерю аксонов за счет уменьшения воспаления. Хотя потеря аксонов наблюдается в очагах у пациентов любого возраста, более выражена она все-таки на ранних стадиях заболевания, что дает основание

предположить, что применение КС при ранних обострениях у детей может оказать особо благоприятное действие (Almawi W.Y. et al., 1996; Kuntz N.L. et al., 2010).

Применение кортикостероидов для лечения обострений РС у взрослых пациентов. Кортикостероиды считаются препаратом категории «А» для лечения обострений РС (Barnes D. et al., 1997; Miller D.M. et al., 2000). Низкие дозы преднизолона перорально (8–12 мг/сут) не доказали свою эффективность при купировании обострений. Высокие дозы метилпреднизолона внутривенно (1 г/сут в течение 10 дней) вызывают быстрое сокращение количества контрастирующихся на МРТ очагов. Данный эффект наблюдается в течение 30 дней с начала лечения и сохраняется в течение 60 дней. Краткосрочный курс внутривенного метилпреднизолона вызывает уменьшение отека мозга, предположительно, связанного с воспалительными очагами (Burton J.M. et al., 2009).

Есть мнение, что у пациентов с оптическим невритом получение высокой дозы внутривенного метилпреднизолона 1 г/сут в течение 3 дней может не только улучшить состояние, но и способно отсрочить начало заболевания РС, которое определяется вторым эпизодом демиелинизации, на срок до двух лет (Beck R.W., 1995). Однако в целом метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что в долгосрочной перспективе КС не предотвращают наступление очередного обострения, прогрессирование заболевания или развитие инвалидизации (Rao A.B. et al., 2002).

Вопрос, превосходит ли внутривенный метилпреднизолон стероидную пероральную пульс-терапию при обострениях, остается спорным. Есть данные, которые позволяют предположить, что 1250 мг преднизолона перорально имеют такую же биодоступность, как и 1 г внутривенного метилпреднизолона (Mogrow S.A. et al., 2004). Однако безопасность внутривенного способа введения пульс-доз солей преднизолона однозначно выше (Pitzalis C. et al., 1997; Pegumal J.S. et al., 2008).

Схемы приема кортикостероидов при РС. Многие исследования у взрослых пациентов с обострениями РС показали обоснованность применений коротких курсов пульс-доз солей преднизолона внутривенно (500–1000 мг ежедневно в течение

3–10 дней). Для детей с обострениями средней и высокой степени тяжести на данный момент также применяется практика лечения пульс-дозами солей преднизолона внутривенно (20–30 мг/кг/сут, до 1 г/сут, ежедневно в течение 3–7 дней) (Kuntz N.L. et al., 2010).

Существует вариант использования вместо солей преднизолона дексаметазона, который в клинической практике показал себя даже эффективнее, чем метилпреднизолон и солумедрол. В отечественной практике дексаметазон применяется по схеме, рекомендованной Ch. Poser: внутримышечно, с пропорциональным увеличением дозы и достижением максимума 1 мг/кг/сут и последующим снижением вплоть до отмены (например, 4 мг — 8 мг — 16 мг — 32 мг — 16 мг — 8 мг — 4 мг). Преимущество данного метода — отсутствие строгих рекомендаций по темпу увеличения и снижения доз препарата: например, у пациента с вторичным прогрессированием с обострениями лечение дексаметазоном можно начать сразу с 8 или 16 мг, а у пациента с минимальной инвалидизацией во время обострения можно в качестве максимальной дозы использовать 24 мг или даже 16 мг — в зависимости от клинического эффекта (Гусев Е.И. и др., 2011).

При частых и тяжелых обострениях, как правило, у пациентов с вторично-прогрессирующим течением заболевания и резистентностью к солям преднизолона и дексаметазону, могут использоваться синтетические аналоги АКТГ (тетракозактида гексаацетат или синактен-депо). Общепринятой схемой для пациента с массой тела 50 кг и более является применение препарата в количестве 10 мг на курс в следующем режиме: по 1 мг/сут внутримышечно ежедневно № 3, затем по 1 мг/сут внутримышечно через два дня на третий № 3, затем по 1 мг/сут внутримышечно еженедельно № 4.

Нет единого мнения, нужно ли после пульс-терапии назначать стероиды перорально с постепенным уменьшением дозировки. Некоторые врачи всегда рекомендуют постепенное уменьшение дозы на 1 мг/кг/сут в однократной суточной дозировке в течение трех дней с последующим нарастающим сокращением дозировки на 5 мг каждые 2–3 дня. Другие применяют постепенное уменьшение дозы только в случае серьезных обострений, или если состояние значительно не улучшилось после

первоначальной пульс-терапии. Нет данных, доказывающих, что постепенное уменьшение дозы является необходимым для детей и подростков. Согласно ретроспективным данным, полученным у взрослых пациентов, постепенное уменьшение дозы не приводит к достоверному улучшению состояния при обострении (Griffiths T.D. et al., 204).

Побочное действие кортикостероидов. Длительный прием кортикостероидов связан с многочисленными серьезными побочными эффектами. К счастью, данные о серьезных побочных эффектах при непродолжительном приеме высоких пульс-доз КС при обострениях РС единичны, даже если после парентерального курса используют 3–4-недельный «хвост» перорального преднизолона с постепенной отменой (Goodin D.S. et al., 2002).

Самые распространенные жалобы на фоне высоких доз КС: раздражительность, покраснение лица, нарушение сна, акне, психоз. Чтобы снизить риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, необходимо во время пульс-терапии стероидами принимать гастропротекторы, такие как H_2 -блокаторы и блокаторы протонного насоса. У пациентов с наличием в анамнезе носовых или маточных кровотечений пульс-терапия КС обычно сопровождается приемом этамзилата (в дозе 500–750 мг/сут). Во время пульс-терапии необходимо контролировать артериальное давление, уровень гликемии и калия в крови и соблюдать дробный режим питания.

При необходимости проведения длительных повторных курсов стероидов побочными явлениями могут быть: остеопороз, нейтропения, увеличение массы тела, подавление функции надпочечников, миопатия. У детей дополнительное беспокойство вызывает возможное замедление роста (Kuntz N.L. et al., 2010).

Заключение. Использование КС в течение многих лет доказывает свою эффективность в ускорении процесса восстановления утраченных функций и снижении уровня инвалидизации при обострениях РС. Было доказано, что данная терапия безопасна и хорошо переносится при коротких курсах. Поскольку короткие курсы пульс-терапии стероидами не изменяют течение заболевания, то их обычно используют для купирования обострений РС тяжелой и средней степени выраженности, когда уровень неврологической инвалидизации мешает нормальной

жизнедеятельности. Легкие обострения с минимальным воздействием на качество жизни пациента обычно не требуют лечения. Обнаружение новых очагов при плановом проведении МРТ центральной нервной системы, так же как и очагов, активно накапливающих парамагнитный контраст, при полном отсутствии клинических признаков обострения заболевания назначения КС не требует.

Общепринятой терапией обострений РС у детей и подростков является парентеральное применение солей преднизолона (метилпреднизолона) или дексаметазона коротким курсом в пульс-дозах (Быкова О.В. и др., 2002). Последующее сопровождение пульс-курса КС небольшими дозами орального преднизолона, как правило, не требуется. Основными побочными эффектами повторных курсов КС в детском и подростковом возрасте, как и у взрослых, являются гастроинтестинальные осложнения, остеопороз, психотические состояния, дисгликемия, артериальная гипертензия, однако для детей препубертатного и пубертатного возраста КС могут быть опасны нарушением (задержкой) роста и дисфункцией яичников у девочек.

6.1.2. Плазмаферез и внутривенные иммуноглобулины в лечении обострений

6.1.2.1. Плазмаферез

Метод плазмафереза заключается в неселективном выведении из крови человека компонентов плазмы, которые являются потенциально патогенными при иммунообусловленных заболеваниях. В процессе плазмафереза удаляются антитела, иммунные комплексы, комплементы, а также другие пока не изученные компоненты крови. Доступ к сосудистому руслу обычно получают посредством введения центрального венозного катетера в подключичную или яремную вену. Иногда используют сосудистый доступ путем введения двух игл в периферические вены. Плазмаферез обычно осуществляется с помощью техники мембранной фильтрации, плазма замещается различными растворами — 5% раствором альбумина, кристаллоидами, донорской плазмой. Во время одной процедуры обычно замещается объем крови в количестве 2000–3000 мл, а курс лечения составляет от 5 до 7 процедур через день (Lehmann H.C. et al., 2006).