

ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЦНС

Умарова Саида Мухитдин кизи,

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Нурмухамедова Мухлиса Анваровна

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Аннотация. В 2,2–10,0% случаев рассеянный склероз (РС) дебютирует в возрасте до 18 лет. Помимо генетических факторов, этиопатогенез РС у детей может ассоциироваться с измененным иммунологическим ответом на вирусную инфекцию, особенно Эпштейна — Барр, снижением уровня витамина D, менархе, ожирением, курением. Широкий спектр заболеваний детского возраста, которые могут имитировать РС, значительно усложняет диагностику. Научные исследование посвященные особенности, течения и характера РС у детей крайне редко и этот вопрос требует детального изучения.

Изучение клинических особенностей РС у детей поможет нам своевременно диагностировать РС и ввести правильную тактику лечение.

Ключевые слова: Демиелинизирующие заболевания, рассеянный склероз, болезнь Девика, Острый рассеянный энцефаломиелит.

Демиелинизирующие заболевания – аутоиммунные болезни, при которых разрушается миелин белого вещества центральной или периферической нервной системы. Заболевание вызвано взаимодействием внешних (вирусы, инфекции, интоксикации, особенности диеты, стресс, плохая экология) и наследственных факторов. Наиболее распространенным демиелинизирующим заболеванием является **рассеянный склероз**, характеризующийся поражением сразу нескольких отделов центральной нервной системы.

К демиелинизирующим заболеваниям относятся:

- острый рассеянный энцефаломиелит;
- рассеянный склероз;
- острый оптиконевромиелит, концентрический склероз.

Рассеянный склероз (РС) определяют как аутоиммунное воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с неврологическими симптомами, диссоциированными во времени и пространстве. Несмотря на то что РС — прежде всего патология взрослых, до 10% всех случаев заболевания приходится на детей в возрасте до 18 лет. В последние годы получено много данных об эпидемиологии, этиопатогенезе, диагностике, клиническом течении и лечении РС у детей. В ряде крупных исследований отмечена важность генетических и экологических факторов

в развитии РС у детей [1; 2; 3]. Выявлены фенотипические, клинические, лабораторные различия и различия при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) между взрослыми и детьми с РС, особенно до полового созревания. Несмотря на накопленные данные, РС остается сложным диагнозом у детей, особенно предпубертатного возраста, ввиду атипичных клинических, лабораторных и МРТ-данных и более широкого спектра потенциальных заболеваний, характерных для этого возрастного периода. Распространенность РС у детей в мире неизвестна, доступны лишь данные отдельных стран. Ряд крупных центров сообщает о распространенности РС в детском или подростковом возрасте в диапазоне 2,2–4,4% всех случаев РС, в то время как другие центры отмечают, что до 10% пациентов с РС перенесли первый эпизод заболевания в возрасте <18 лет [4; 5]. В патогенезе аксональное поражение обычно ограничено [10]. При исследовании тканей, отобранных в разные временные точки у 22 пациентов с РС, у 21 из них выявлена стойкость исходных иммунопатологических образцов. Полученные данные продолжают поддерживать концепцию пациентзависимой иммунопатологической гетерогенности в дебюте РС и предполагают, что механизмы и мишени повреждения тканей могут различаться в подгруппах больных. Несмотря на неоднородность поражений мозгового вещества у разных пациентов, у одного и того же больного чаще определяют гомогенную картину. Эти наблюдения имеют потенциально существенные последствия для индивидуализированных терапевтических подходов [11]. В педиатрической группе пациентов при сравнении образцов белого вещества, отобранных при прижизненной биопсии или аутопсии (19 детей и 12 взрослых с РС), выявлена повышенная степень острого аксонального повреждения [12]. При этом его выраженность положительно коррелировала с более высоким баллом по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale — EDSS) на момент отбора проб ткани или вскрытия. Кроме того, на ранних стадиях активной демиелинизации отмечено большее количество повреждений диаметром ≥ 2 см у пациентов с началом заболевания в возрасте <11 лет. Кортикальные поражения при РС описаны у взрослых пациентов, однако их редко выявляют у детей (66 против 8%) [1;12]. В настоящее время критерии диагностики РС у детей еще не разработаны. Существующие диагностические критерии McDonald (2010) можно применять к детям, если исходное состояние не определяется энцефалопатией [25]. В 2007 г. Международная педиатрическая исследовательская группа по изучению рассеянного склероза опубликовала действующие определения приобретенных демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей. Исходные определения были пересмотрены и обновлены в 2013 г. [28]. Согласно этим определениям, ОРЭМ требует наличия как энцефалопатии,

так и полисимптоматического клинического представления. При этом ОРЭМ может длиться до 3 мес с изменчивыми симптомами или результатами МРТ. Напротив, клинически изолированный синдром при РС, который может быть как монофокальным, так и полифокальным, обычно не включает энцефалопатии. Клиническое течение РС у детей отличается от такового у взрослых во многих отношениях, в связи с чем его диагностика более сложна. Затрудняющим моментом является проблема, связанная с выявлением незначительных неврологических нарушений, таких как сенсорные изменения, или других легко выраженных симптомов у детей младшего возраста, у которых еще не сформировано представление о своем теле. Первое демиелинизирующее поражение ЦНС у детей и подростков известно как приобретенный демиелинизирующий синдром (ПДС). Течение первого демиелинизирующего поражения может быть монофазным (ОРЭМ) или представлять собой первую атаку основного хронического демиелинизирующего расстройства, такого как РС или оптикомиелит (ОМ), и проявляться ЗН, ПМ, ОРЭМ. В детской когорте ПДС ЗН составляет 22–36%, ПМ — 3–22%, ОРЭМ — 19–32% случаев. Другие монофокальные или полифокальные расстройства (21–46%) включают остальные случаи ПДС [29]. Доля детей с ПДС, у которых в последующем диагностируют РС, варьирует в пределах 15–50%, особенно у тех, у кого заболевание начинается в возрасте >11 лет [32; 42]. Двумя основными заболеваниями, имитирующими клинически изолированный синдром или РС, являются ОРЭМ и ОМ. Дифференциация РС от ОРЭМ и ОМ важна как для лечения, так и для прогноза. Хотя продольный обширный миелит является ключевым диагностическим признаком ОМ, у детей с РС также может присутствовать поражение спинного мозга, распространяющееся более чем на три его сегмента. ОМ может имитировать РС и ОРЭМ, поскольку у многих детей с ОМ присутствуют большие церебральные очаги [22; 26]. При этом сообщается, что около 30% взрослых и детей с ОМ имеют ОКА в ликворе, что может осложнить раннее клиническое различие ОМ от клинически изолированного синдрома [30].

Болезнь Девика- Оптиконевромиелит (ОМ) относится к группе воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) и является вторым по частоте после рассеянного склероза. При ОМ очаги воспаления и повреждения миелина затрагивают почти исключительно оптический нерв и спинной мозг (поперечный миелит на уровне грудных, реже — шейных сегментов). ОМ чаще встречается у лиц африканского и азиатского происхождения. Распространенность ОМ среди европеоидов составляет 0,3–4,4 человека на 100 000 населения. Возраст дебюта варьирует со снижением заболеваемости после 50 лет. Женщины болеют гораздо чаще (85%

случаев), чем мужчины. Довольно часто ОМ (50–70%) сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями — синдромом Шегрена, системной красной волчанкой (СКВ), аутоиммунным тиреоидитом и др. [1]. В 1894 г. E. Devic и его ученик F. Gault предложили выделить ОМ в отдельную нозологическую форму, при которой очаги воспаления и повреждения миелина затрагивали главным образом оптический нерв и спинной мозг (поперечный миелит на уровне грудных, реже — шейных сегментов). В 2004 г. V. Lennon et al. была доказана аутоиммунная природа болезни путем обнаружения сывороточных аутоантител NMO-IgG (neuromyelitis optica — Immunoglobulin G). В настоящее время ОМ — единственное демиелинизирующее заболевание, при котором выявлен специфический биомаркер. В основе патогенеза заболевания лежит селективная связь NMO-IgG с аквапорином-4, одним из основных белков водных каналов ЦНС, локализующихся в ножках астроцитов, образующих гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Наибольшая концентрация аквапорина-4 в ЦНС отмечена в сером веществе спинного мозга, гипоталамусе, перивентрикулярных областях. Это приводит к развитию воспалительной реакции, активации системы комплемента, повышенной продукции воспалительных цитокинов (интерлейкинов ИЛ-17, ИЛ-8, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора). Нарушение клеточных механизмов транспорта воды, повреждение ГЭБ и активная инфильтрация периваскулярного пространства нейтрофилами и эозинофилами способствуют развитию демиелинизации, сосудистой гиперплазии с гиалинизацией стенок капилляров, некрозу олигодендроцитов и нейронов и образованию специфических полостей как в белом, так и в сером веществе спинного мозга. Описанные особенности морфологических изменений в спинном мозге могут напоминать аутоиммунное воспаление, протекающее по типу васкулита.

Клиническая картина характеризуется сочетанием синдромов оптического неврита и продольно-поперечного миелита. Типичными симптомами миелита выступают мышечная слабость, спастичность, дискоординация, атаксия, симптом Лермитта (ощущение удара током при сгибании шеи), задержка мочи, вегетативная дисфункция, возможны расстройства ниже уровня поражения спинного мозга. Поражения зрительных нервов и спинного мозга в некоторых случаях возникают одновременно, но чаще — с интервалом, который может составлять месяцы, годы и даже десятилетия. Симптоматика нарастает в течение нескольких дней, а регрессирует неделями и месяцами, зачастую с сохранением остаточного неврологического дефицита. В настоящее время допускается, что ОМ может иметь как монофазный, так и ремиттирующий тип течения. Для диагностики оптического неврита используются оптическая когерентная томография (показывает истончение ретинальных волокон), вызванные

потенциалы (замедление проведения по данным зрительных вызванных потенциалов вплоть до полного отсутствия ответа), магнитно-резонансная томография (МРТ) (в острую фазу может наблюдаться отечность зрительного нерва и накопление им контрастного вещества). МРТ спинного мозга, выполненная в острую фазу миелита, позволяет выявить обширный непрерывный очаг поражения спинного мозга, который распространяется по длиннику более чем на 3 позвоночных сегмента, однако отсутствие очага или короткие очаги (менее 2 сегментов) могут определяться в периоды ремиссий или в отдаленные периоды заболевания, когда формируется атрофия спинного мозга. При МРТ головного мозга на начальных стадиях заболевания нормальная картина наблюдается у 55–84% пациентов с ОМ, однако возможно появление очагов в белом веществе при развитии заболевания. Церебральные очаги по своей локализации имеют предрасположенность к тем участкам головного мозга, где отмечается высокий уровень иммунореактивности к аквапорину-4 (гипоталамус, ствол головного мозга, III и IV желудочки). Ключевым методом диагностики является обнаружение серологического маркера — антител к аквапорину-4 (NMO-IgG), чувствительность 75%, специфичность 85–99%. Уровень антител к аквапорину-4 коррелирует с активностью заболевания и снижается при иммуносупрессивной терапии и остается низким в течение ремиссии. Показана корреляция титра антител с тяжестью зрительных нарушений. Прогноз заболевания серьезный, вплоть до инвалидизации и летального исхода. При своевременной и адекватной терапии возможно достижение длительных ремиссий, пятилетняя выживаемость при ОМ повышается с 68 до 91%. В настоящее время общепринятого стандарта лечения синдрома Девика нет. Одним из вариантов лечения является применение препаратов, частично блокирующих В-клетки, таких как ритуксимаб. Для лечения атаки миелита и оптического неврита применяют высокие дозы кортикостероидов. Наряду с этим эффективно использование и плазмафереза. Эффективность превентивной иммуномодулирующей терапии у пациентов с ОМ формально не изучена. Терапией выбора считают комбинацию преднизолона и азатиоприна.

Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) – самостоятельное аутоиммунное демиелинизирующее заболевание ЦНС. Эта особая форма демиелинизирующего заболевания головного и спинного мозга развивается в течение нескольких часов или дней после перенесенной вирусной инфекции (реже микоплазменной или бактериальной) или применения вакцин, но иногда возникает без явных причин (идиопатическая форма). У детей ОРЭМ в 70% случаев вызывается вирусами, в 21% – бактериями, в 9% – как поствакцинальное осложнение [2]. Чаще идентифицируют вирусы герпеса I, VI типов – до 50%,

вирус Эпштейна–Барр – до 24%, цитомегаловирус – до 17%, нейроборрелиоз – до 3% и другие. В последнее время высказываются предположения о том, что в качестве этиологического фактора ОРЭМ могут выступать некоторые бактериальные инфекции (β -гемолитический стрептококк группы А, легионелла, лептоспира, риккетсия, микоплазма, боррелия). Реже ОРЭМ диагностируют после краснухи, при эпидемическом паротите, гриппе, парагриппе, инфекционном мононуклеозе. Наиболее часто в детском возрасте ОРЭМ предшествуют корь (1 : 1000), ветряная оспа (1 : 10 000) и краснуха (1 : 20 000). У отдельных больных ОРЭМ возникает после неспецифических инфекций верхних дыхательных путей или без видимой причины.

ОРЭМ (в отличие от рассеянного склероза, РС) – однофазное заболевание. Отмечается сезонность заболеваемости, чаще диагностируют случаи ОРЭМ в холодное время года – с октября по март. Среди детей несколько чаще болеют мальчики (1,3 : 1), 80% детей, переболевших ОРЭМ, были в возрасте до 10 лет. В зарубежной литературе можно встретить такое описание данной болезни, как монофазная болезнь детей препубертатного возраста. Поствакцинальный и постинфекционный ОРЭМ кодируются в МКБ-10 в подрубриках G04.0 в блоке G00-G09 «Воспалительные болезни центральной нервной системы». Рассеянный энцефаломиелит у детей характеризуется острым развитием. Развернутой клинической картине предшествует короткий продромальный период. Наблюдаются общеинфекционные симптомы: недомогание, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, повышение температуры, озноб. Максимальная выраженность клинической картины приходится на 4-5-й день манифестации заболевания. Лихорадка имеет важное дифференциально-диагностическое значение, после нее чаще возникают неврологические симптомы. Примерно у половины больных, особенно у детей раннего возраста, на фоне продромальных явлений появляются выраженные общемозговые симптомы: головная боль, рвота, психомоторное возбуждение, судороги (в 60% случаев), в тяжелых случаях – расстройства сознания, вплоть до комы. На фоне общемозговых симптомов на 2-7-й день заболевания наблюдается отчетливая неврологическая симптоматика. Поражение черепных нервов довольно часто, в ряде случаев оно является ведущим симптомом. Обычно в патологический процесс вовлекаются бульбарная группа черепных нервов (IX, X, XII), лицевой нерв, реже глазодвигательные нервы (III, IV, VI). Часто у детей поражаются зрительные нервы (в большинстве случаев по типу ретробульбарного неврита), реже отмечаются явления застойных сосков. Двигательные расстройства чаще бывают в виде пара- или тетраплегии. Парезы и параличи обычно развиваются в ногах, более чем в половине случаев они носят спастический характер, реже сочетаются с симптомами вялого и спастического

паралича. Определяются парестезии, выпадения поверхностной чувствительности при относительной сохранности глубокой чувствительности. В остром периоде выявляются болезненность при пальпации нервных стволов, симптомы натяжения (Ласега, Вассермана, Мацкевича), в клинически выраженных случаях – менингеальные симптомы Кернига, Брудзинского, ригидность мышц затылка. Отмечаются расстройства тазовых функций, чаще – задержка мочи и кала, реже – недержание, иногда – трофические нарушения, пролежни. При ОРЭМ на фоне бактериальной инфекции поражение нервной системы сочетается с поражением других органов и систем. Так, β -гемолитический стрептококк группы А одновременно поражает базальные ганглии переднего мозга и клубочкового аппарата почек (острый гломерулонефрит). В цереброспинальной жидкости может обнаруживаться цитоз лимфоцитарного характера в пределах от 20 до 100 клеток в 1 мкл. Одновременно с умеренно выраженным цитозом может быть небольшое увеличение содержания белка. В острой фазе СОЭ повышена до 30-40 мм/ч, наблюдаются умеренный лейкоцитоз, эозинофилия. Регресс симптоматики начинается с 14-го дня при адекватно проводимой терапии. В зависимости от преимущественного поражения различных отделов нервной системы (головной и спинной мозг, оболочки, корешки и периферические нервы) развиваются различные симптомокомплексы, в детском возрасте чаще наблюдаются синдромы энцефаломиелополирадикулоневрита и диссеминированного миелита, реже – оптикоэнцефаломиелит, полиоэнцефаломиелит. При энцефаломиелополирадикулоневрите выявляется диффузное поражение. Острый рассеянный энцефаломиелит следует дифференцировать от энцефалита при кори, ветряной оспе, гриппе, от энцефаломиелитической формы полиомиелита, РС. Трудно отличить ОРЭМ от РС, поскольку оба являются воспалительными демиелинизирующими заболеваниями ЦНС и могут проявляться в виде полисимптоматики после перенесенной вирусной инфекции или вакцинации. В помощь клинической диагностике заболевания используют МРТ. В T2-режиме и режиме FLAIR изменения при ОРЭМ практически идентичны таковым при РС и отличаются только тем, что очаги демиелинизации более мелкие и более диффузно распространены. Регистрируются гиперинтенсивные билатеральные асимметричные очаги разного размера, часто сливные, накапливающие гадолиниевый контраст (узловое, пятнистое, кольцевидное, гетерогенное накопления). Дифференцировать ОРЭМ, который является однофазным заболеванием, от РС иногда позволяет МРТ с контрастированием. При РС МРТ может выявить очаги как накапливающие, так и не накапливающие контраст, что указывает на «рассеянность процесса во времени», то есть в динамике новые повреждения белого вещества отмечаются при РС, а при ОРЭМ их нет. При

исследовании ликвора, как и при РС, иногда можно обнаружить олигоклональные антитела. Однако их выявляют при ОРЭМ менее чем в 50% случаев, после стихания процесса они исчезают, при РС обнаруживаются в 95% случаев и, появившись однажды, присутствуют в цереброспинальной жидкости постоянно. Лечение ОРЭМ, как аутоиммунного воспалительного заболевания, должно быть направлено на подавление избыточного ответа иммунной системы, но до настоящего времени проведено очень мало полноценных двойных слепых контролируемых плацебо исследований по доказательной терапии данного заболевания теми или иными препаратами. Тем не менее, лечение, направленное на резкое снижение воспаления ЦНС, является стандартным во всем мире. Препаратами первой линии считаются высокие дозы внутривенных кортикостероидов, такие как метилпреднизолон (предпочтительнее) или дексаметазон. Метилпреднизолон вводят в дозах до 1000 мг/сут в течение 3-5 дней [6]. Затем 3-6 недель назначают пероральный прием данных препаратов (преднизолон вводят внутрь в дозе 60-80 мг/сут в течение 7 суток, затем каждую неделю дозу снижают на 20 мг). Прием лекарств менее трех недель часто приводит к рецидиву. В некоторых случаях целесообразно дополнительное проведение противоотечной терапии с использованием осмотических диуретиков. При эпилептических припадках следует назначать противоэпилептические препараты в зависимости от типа припадков. Альтернативной терапией при отсутствии эффекта от кортикостероидов или невозможности их применения выступают плазмаферез через день в течение 2 недель, высокие дозы иммуноглобулинов (внутривенное введение) и циклофосфамид. При неэффективности монотерапии можно использовать комбинацию метилпреднизолона и иммуноглобулина. Учитывая аллергический компонент в патогенезе заболевания необходимо назначение антигистаминных средств. При наличии бактериальной инфекции применяют антибиотики. В подостром и восстановительном периодах необходима активная нейрореабилитация, включающая лечебную физкультуру, массаж, физио- и бальнеопроцедуры. Особое внимание следует обращать на состояния, ухудшающие общий прогноз заболевания: наличие у пациента дыхательных расстройств, требующих своевременного перевода на искусственную вентиляцию легких, инфекций мочевыводящих путей, при которых назначают уросептики.

Исход с полным выздоровлением наблюдается в 75% случаев, в 15-20% случаев сохраняются парезы, нарушение чувствительности, снижение зрения. В связи с этим актуальными вопросами остаются правильная диагностика и назначение в максимально кратчайшие сроки адекватной терапии, которые позволят снизить инвалидизацию детей.

Вывод. Исходя из вышеизложенных течение демиелинизирующих заболеваний у детей атипичное и его начало прямо связаны с воспалительным процессом в организме вирусной этиологии. в диагностике особую роль играет МРТ головного и спинного мозга. И при лечении данных заболеваний учитывая аутоиммунного процесса следует провести гормонотерапию, а также плазмаферез.

Список литературы:

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М., 2001. 638 с.
2. Бисага Г.Н. Рассеянный склероз. Современные представления, диагностика и лечение. СПб. : Аспект плюс, 2001. 41 с.
3. Брюхов В.В. и др. Современные методы визуализации в патогенезе рассеянного склероза // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013. № 3. С. 47-53.
4. Брюхов В.В. и др. Стандартизация МРТ-исследований при рассеянном склерозе // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016. Т. 116. № 10-2. С. 27-34.
5. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. М., 2011. 528 с.
6. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Силуянова В.А. и др. Варианты течения и прогноз при рассеянном склерозе // *Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания : руководство для врачей / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Бойко, И.А. Завалишина*. М., 2004. С. 158-180.
7. Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Серков С.В. Случай острого воспалительного демиелинизирующего процесса с псевдотуморозным течением // *Медицинская визуализация*. 2003. № 1. С. 6-12.
8. Кремнева Е.И. и др. Предупрежден - значит вооружен: особенности МРТ-исследования при болезни Хираяма // *Лучевая диагностика и терапия*. 2015. Т. 6. № 3. С. 35-43.
9. Кротенкова И.А. и др. Атрофия головного и спинного мозга у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: 3-летнее динамическое исследование // *Лучевая диагностика и терапия*. 2017. № 8 (1). С. 37-42.
10. Кротенкова М.В. и др. Магнитно-резонансная томография при рассеянном склерозе // *Медицинская визуализация*. 2001. № 1. С. 62-66.
11. Кротенкова М.В., Суслин А.С., Танашян М.М. и др. Диффузионно-взвешенная МРТ и МРТ-перфузия в остром периоде ишемического инсульта // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008. № 4. С. 11-16.