

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: проф, д.м.н., Таранушенко Т.Е.

Проверил: асс, к.м.н., Кустова Т.В.

кор/внн


Реферат

На тему: «Рассеянный склероз у детей. Представление о заболевании,
диагностика, тактика ведения»

19.12.18


Выполнил: врач-ординатор Попова Д.В.

г. Красноярск, 2018 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Определение и эпидемиология	6
Этиология и патогенез	7
Классификация	10
Клиническая картина	11
Диагностика	12
Дифференциальный диагноз	19
Ведение пациентов	22
Исходы и прогноз	28
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	29

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз является мультифакторным прогрессирующим заболеванием нервной системы, поражающим лиц молодого возраста и детей, в патогенезе развития которого рассматриваются аутоиммунные, генетические, гормональные, а также инфекционные факторы. Не исключается роль инфекции не только как возможного триггера болезни, но и как фактора, поддерживающего ее течение в результате хронической персистенции и реактивации возбудителей. Известно, что всего в мире зарегистрировано более 2,5 млн больных рассеянным склерозом и ежегодно диагностируется около 5000 новых случаев, среди которых почти каждый десятый случай приходится на детский возраст.

Заболеваемость рассеянным склерозом увеличивается в среднем с 2,0-2,2 до 3,4 случаев на 100 000 населения в год; в некоторых странах Северной Европы - до 5-8 новых случаев. При этом рост заболеваемости отмечается не только в традиционных для рассеянного склероза областях и этносах, но и в зонах, ранее свободных от него.

По данным ВОЗ, среди неврологических заболеваний рассеянный склероз является основной причиной стойкой инвалидизации лиц молодого возраста.

Через 10 лет от начала заболевания 30-37 % больных способны передвигаться только с посторонней помощью, 50 % больных имеют трудности в выполнении профессиональных обязанностей, более 80 % больных вынуждены сменить работу. Через 15 лет только 50 % больных сохраняют способность работать, обслуживать себя и свободно передвигаться без посторонней помощи.

Смертность от рассеянного склероза в среднем составляет 2 случая на 100 000 населения в год. В 50 % случаев причиной смерти при рассеянном склерозе являются такие осложнения, как пневмонии и инфекции мочевыводящих путей (уросепсис); средний возраст умерших больных составляет 51,0 год.

Среди больных рассеянным склерозом значительно выше (в 4 - 7,5 раза) суицидальная смертность по сравнению с общей популяцией. Средний возраст умерших больных в группе с суицидальной смертностью составляет 44 года. Выживаемость больных рассеянным склерозом через 25 лет от начала заболевания составляет 75 % всех случаев.

Рассеянный склероз является хроническим прогрессирующим демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы, имеющим в большинстве случаев волнообразное течение с чередованием обострений и ремиссий на ранних стадиях заболевания, реже – изначально неуклонно прогрессирующее течение.

Рассеянный склероз является мультифакториальным заболеванием, в иницировании и развитии которого важную роль играют вирусная инфекция, наследственная предрасположенность, а также внешние факторы. В то же время вопросы этиологии рассеянного склероза до настоящего времени остаются невыясненными.

В пользу вирусной этиологии свидетельствуют описанные эпидемические вспышки рассеянного склероза, связь дебюта или обострения заболевания с перенесенной вирусной инфекцией, создание различных вирус-индуцируемых моделей экспериментального аллергического энцефаломиелита, идентификация вирусов и противовирусных антител у больных.

В пользу генетической предрасположенности при рассеянном склерозе свидетельствуют в первую очередь семейные случаи, которые составляют 2-5 %, при этом женщины болеют в 5-6 раз чаще, чем мужчины; наибольший риск заболевания имеют родственники первой линии родства, в первую очередь, братья и сестры.

По данным статистических исследований, если риск заболевания рассеянным склерозом для популяции в целом составляет менее 0,2 %, то в семьях больных риск развития заболевания для трех поколений составляет 20 %.

Исследования среди близнецов показали, что риск конкордантности по рассеянному склерозу у монозиготных близнецов значительно выше (25-40 %), чем у гетерозиготных (3,3-4,7 %). У последних он практически не отличается от других братьев и сестер.

Рассеянный склероз признан самым "загадочным" заболеванием в неврологии ввиду своей изменчивости, нестабильности и непредсказуемости. До настоящего времени точно не установлена его этиология. Несмотря на применение самых технически совершенных методов диагностики, таких как магнитно-резонансная томография и спектроскопия, вызванные потенциалы головного мозга, позитронно-эмиссионная томография, генетические и иммунологические исследования, до сих пор еще не выявлены патогномоничные признаки заболевания, позволяющие со 100-процентной уверенностью распознать рассеянный склероз. По-прежнему не разработаны простые и доступные методы количественной оценки степени активности заболевания, на основании которых должна выработываться стратегия терапии. Несмотря на появление в последние годы новых данных о патогенезе рассеянного склероза, в этом вопросе также отсутствует полная ясность. В связи с этим, в лечении рассеянного склероза, хотя и наблюдаются за последние 10 лет существенные позитивные сдвиги, так и не произошло настоящего качественного скачка, который бы позволил считать проблему этого заболевания решенной.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее инвалидизирующее заболевание нервной системы, характеризующееся диссеминированными

очагами воспаления и демиелинизации с формированием вторичной диффузной дегенерации.

В мире зарегистрировано 3 млн. случаев, в Европе – 350 тыс., в США – 450 тыс., в России – 150 тыс. При изучении эпидемиологии рассеянного склероза в Москве было установлено, что дебют заболевания до 16 лет отмечался у 5,66% пациентов. Самым ранним возрастом дебюта достоверного, патоморфологически подтвержденного РС принято считать 10 мес. – клинический случай, описанный С.Shaw и Е.Alvord в 1987г. В Европе на педиатрический рассеянный склероз приходится до 5% всех случаев болезни. Во всех популяциях женщины болеют РС в 1,5-2 раза чаще, чем мужчины. При этом у детей в возрастной группе до 10 лет частота возникновения РС примерно одинакова как у девочек, так и у мальчиков, и лишь в подростковом возрасте она значительно возрастает в женской популяции. Данная закономерность послужила одной из причин, разделения педиатрического РС на две возрастные категории: "детский" РС с дебютом заболевания до 10 лет (до начала пубертатного периода) и "ювенильный" РС с дебютом заболевания от 10 до 15 лет. Отдаленный прогноз прогрессирования заболевания, более благоприятен в группе больных с "детским" РС, в то время как пациенты с "ювенильным" РС, независимо от пола, имеют более "злокачественное" течение РС с частыми обострениями и быстрым формированием стойкого неврологического дефицита. Распространенность РС значительно зависит от географических зон: она наиболее низка в зоне экватора и увеличивается по мере удаления от него. Самая высокая заболеваемость РС отмечается в Северной Европе, средней части Северной Америки и на юге Австралии. Болеют преимущественно лица европеоидной расы, реже – выходцы из Азии, Африки.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Несмотря на большое число исследований, посвященных изучению этиопатогенеза рассеянного склероза, причины его развития окончательно

неясны. Наиболее обоснованной считается *мультифакторная* теория, подразумевающая сочетание генетической предрасположенности и внешних факторов (включая инфекционные агенты). Некоторые основные положения о роли наследственных факторов подтверждаются данными многолетних исследований о генетической предрасположенности к РС, которая определяется набором генов, как связанных, так и не связанных с иммунным ответом (в зависимости от этнического своеобразия). РС является мультигенным заболеванием с вовлечением локусов, имеющих разное значение в различных этнических группах. Генетические факторы могут обуславливать своеобразие клинических форм РС; при этом возможно одновременное присутствие различных генов, влияющих на особенности патогенеза, течения и прогноз процесса демиелинизации. Единственный универсальный локус, слабо связанный с повышенным риском развития РС, был картирован на 6-й хромосоме в области Human Leukocytes Antigens (HLA) класса II главного комплекса гистосовместимости, т.е. подтвердилась хорошо известная ранее, слабая, но наиболее устойчивая ассоциация РС с определенным гаплотипом HLA, как правило, DR2. Наиболее значимой эта ассоциация оказалась при обследовании случаев РС с ранним началом заболевания, то есть в возрасте до 16 лет.

Проявления генетической предрасположенности к РС нередко связаны с внешними факторами. Среди внешних факторов имеет значение частота перенесенных ребенком инфекций, психоэмоциональный стресс, наличие контактов с токсическими веществами (СО, мышьяк, свинец, цинк, марганец и др.), особенности питания (избыточное количество белка и жиров животного происхождения) и алиментарный дефицит по ряду витаминов (витамин D, B12 и т.д.). Накапливается все больше доказательств роли недостаточности витамина D в развитии РС. Витамин D – мощный регуляторный фактор, способный подавлять иммунопатологические реакции организма (чрезмерную активность Т1-хелперов, повреждающих миелиновую оболочку нервов), он

является прямым и косвенным регулятором дифференцировки и активации CD4⁺ Т-клеток. Высокий уровень содержания витамина D в крови снижает риск РС (у лиц европеоидной расы); повышение уровня 25гидроксивитамина D на каждые 50 нмоль/л уменьшает риск заболевания примерно на 40%). Некоторые инфекционные факторы могут являться «триггерами» РС: вирусы (кори, ретровирусы, Эпштейна-Барр, другие герпесвирусы, парамиксовирусы и т.д.), микоплазмы, стафилококки, стрептококки, бледная спирохета, грибки и другие патогены.

Патогенез РС складывается из **трёх основных патологических процессов**: воспаление, демиелинизация и нейродегенерация.

Развитию воспалительной реакции в центральной нервной системе ЦНС при РС предшествует активация анергичных Т-клеток на периферии вне ЦНС с последующим проникновением аутореактивных Т-клеток через ГЭБ посредством увеличения экспрессии молекул адгезии. Проникшие в нервную систему активированные Т-клетки, вторично активированные макрофаги и клетки микроглии выделяют провоспалительные цитокины: интерферон-гамма, лимфотоксин, фактор некроза опухолей- α , что ведет к развитию ограниченной воспалительной реакции. На этом фоне начинает быстро меняться микроокружение головного мозга за счет резкого возрастания содержания медиаторов воспаления, изменяется проницаемость ГЭБ, в результате открывается доступ вторичного потока моноцитов и других клеток воспаления в ЦНС. Помимо активации клеточного звена, в патогенез РС вовлекается и гуморальное звено иммунитета, повышается активность системы комплемента. В результате каскада иммунологических и биохимических нарушений развивается повреждение миелина и олигодендроцитов.

Raine C.S., Bonetti B., Cannella B. (1998) было показано, что ключевым фактором патогенеза повреждений при РС является гибель нейронов, которая

реализуется как запрограммированная гибель клетки (ПГК) (апоптоз) и патологическая клеточная смерть (некроз).

Основные патоморфологические изменения (воспалительные бляшки) развиваются в белом веществе и характеризуются распадом миелиновых оболочек проводниковых систем в различных отделах головного и спинного мозга. Наиболее часто они локализуются в боковых и задних столбах спинного мозга, в области моста, мозжечке и зрительных нервах. Поражаются, главным образом, эволюционно молодые нервные структуры — пирамидные проводники, задние столбы спинного мозга, неперекрещенные волокна зрительного нерва. Проведенные в последние годы исследования доказали, что патологические изменения при РС также имеют место в сером веществе коры головного мозга, подкорковых образованиях и периферической нервной системе.

Одновременно с процессом демиелинизации идет и процесс ремиелинизации, что особенно заметно на краях активной бляшки. Ремиелинизация обуславливает наличие клинических ремиссий заболевания. Однако, несмотря на появление процесса ремиелинизации уже на ранних стадиях образования бляшки, восстановление миелиновой оболочки происходит недостаточно эффективно. Чем длительнее течение заболевания, тем менее выражен процесс ремиелинизации, что обуславливает прогрессирование неврологического дефицита.

Помимо развития воспалительных реакций, демиелинизирующего процесса и глиальных нарушений в последние годы большое внимание при РС уделяют и вовлечению в процесс аксонов. Именно аксональное повреждение считают ответственным за развитие необратимого неврологического дефицита и трансформацию ремиттирующего течения с лабильностью симптомов в виде чередования периодов ухудшения и последующего восстановления нарушенных функций во вторично-прогрессирующее с неуклонным нарастанием темпов инвалидизации пациентов.

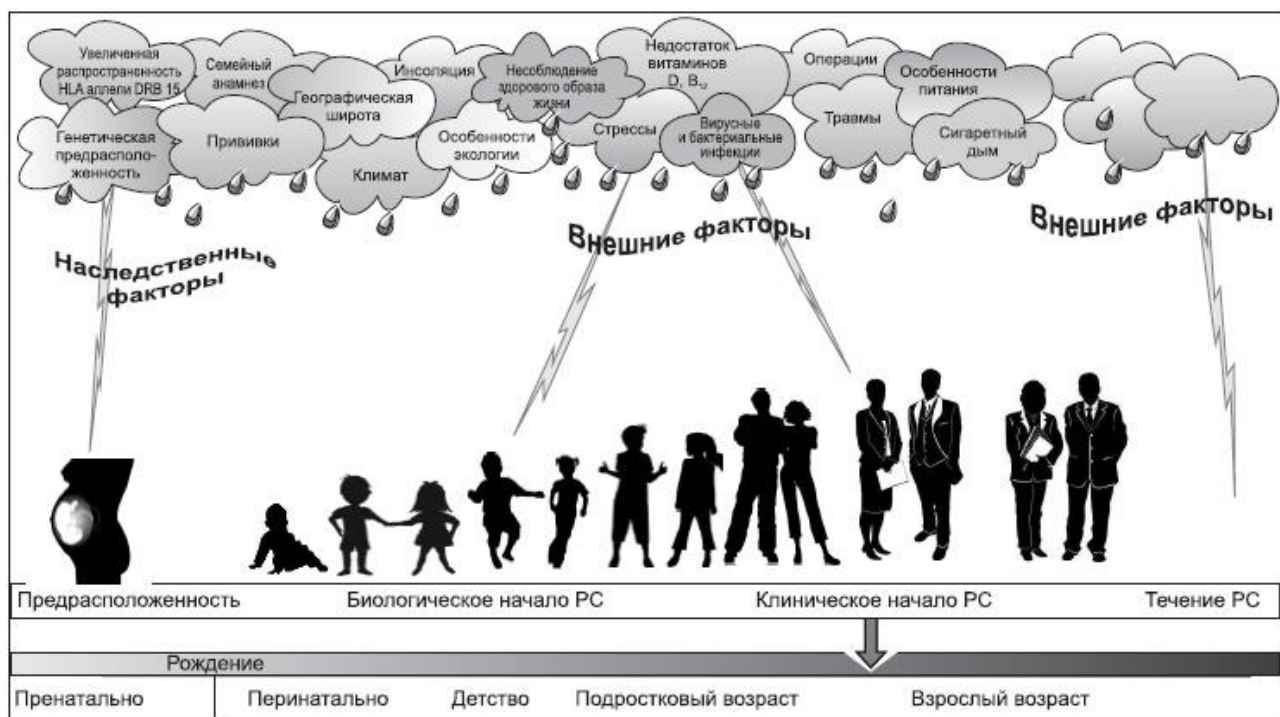


Рисунок 1. Участие наследственных и внешних факторов в возникновении и дальнейшем развитии РС

КЛАССИФИКАЦИЯ

Клинические формы РС выделяют на основе типа течения заболевания:

- ремиттирующий РС (РРС);
- вторично-прогрессирующий РС (ВПРС);
- первично-прогрессирующий РС (ППРС);
- первично-прогрессирующий РС с обострениями (ППРСО).

Основными показателями течения заболевания являются наличие и частота клинически определяемых обострений и темпы нарастания неврологической симптоматики.

Обострение РС (экзацербация) – это появление новой неврологической симптоматики, выявляемой при клиническом обследовании (или усиление имевшихся ранее симптомов), продолжающееся более 24 часов. Интервалы между обострениями составляют не менее 3 месяцев. Обострения РС следует отличать от «псевдообострений», при которых отмечается появление новой

клинической симптоматики или усугубление уже имеющейся, которое может развиваться на фоне сопутствующего соматического заболевания, например, при повышении температуры тела и проходит с нормализацией общего состояния.

Ремиссия РС – это отсутствие новой неврологической симптоматики.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Классическим считается волнообразное течение заболевания с периодами ухудшения и улучшения состояния, то есть ремиттирующий тип течения РС, протекающий с обострениями и ремиссиями, полным или неполным восстановлением функций в периоды между обострениями и отсутствием нарастания симптомов в периоды ремиссий. Клинические ремиссии не приводят к затуханию патологического процесса, который продолжается и при отсутствии клинических проявлений.

Для ВПРС характерно постепенное нарастание симптоматики с редкими обострениями (или без них), с периодами стабилизации. При этом частота трансформации ремиттирующего течения РС во вторично-прогрессирующее увеличивается по мере длительности заболевания, достигая 24%, 47%, 59%, 74% и 78% при длительности заболевания 5, 10, 15, 20 и 25 лет, соответственно. Предсказать частоту обострений или скорость прогрессирования процесса сложно, но обычно по прошествии 15-20 лет от начала заболевания у всех больных отмечается инвалидность той или иной степени тяжести. Поскольку эффективность доступной терапии при ВПРС невысока, одной из важнейших задач лечения больных с РС является предупреждение трансформации течения заболевания в ВПРС.

Первично-прогрессирующий тип РС отмечается у 10-15% больных и характеризуется неуклонно прогрессирующим нарастанием неврологических нарушений с самого начала заболевания и на протяжении не менее 1 года. У 25% пациентов с ППРС каждый год развития заболевания приводит к

ухудшению состояния. Течение ППРС более злокачественное, чем при ремиттирующем РС. Ранее продемонстрировано, что у всех больных с ППРС при длительности заболевания в ≥ 25 лет имеются существенные проблемы в самообслуживании, тогда как при вторично-прогрессирующем РС это характерно не более чем для 50% больных. У детей и подростков с РС этот тип течения встречается крайне редко.

Первично-прогрессирующий РС с обострениями характеризуется прогрессирующим нарастанием неврологического дефицита с самого начала заболевания, на фоне которого наступают обострения. Данный вариант встречается редко – в 3-5% случаев.

ДИАГНОСТИКА

Рекомендуется обращать внимание на наличие подострой, обычно односторонней неполной потерей зрения, сопровождающейся болезненностью при движениях глаз, афферентными нарушениями зрачковых реакций и развитием центральной или парацентральной скотомы. Снижение остроты зрения развивается обычно в течение 7-10 дней с последующим полным или частичным восстановлением зрения. Наиболее часто у детей РС дебютирует оптическим невритом, обусловленным демиелинизацией зрительного нерва. Источником миелина аксонов ганглионарных клеток сетчатки, образующих зрительный нерв, являются олигодендроциты, а не шванновские клетки (в отличие от других черепных и периферических нервов), что делает миелиновую оболочку зрительных нервов идентичной миелину ЦНС. Как правило, воспаление локализуется на участке зрительного нерва от выхода его из костного канала до зрительного перекреста, поэтому чаще используют термин «ретробульбарный неврит».

Второй наиболее распространённой группой симптомов являются *чувствительные нарушения*. На ранних этапах заболевания они кратковременны и проявляются, как правило, парестезиями или снижением

тактильной и болевой чувствительности, начинаясь в кончиках пальцев с последующим распространением, не всегда соответствуя топоическим областям проводниковых нарушений. При дальнейшем прогрессировании заболевания развиваются нарушения глубокой чувствительности в виде асимметрии вибрационной чувствительности, значительным нарушением мышечно-суставного чувства (при длительности заболевания более 5 лет), а также нарушения температурной чувствительности и (реже) болевой синдром.

Наиболее частыми *двигательными расстройствами* при РС являются мышечная слабость, спастичность, а также мозжечковая и сенситивная атаксия. Повышение сухожильных и надкостничных рефлексов, появление патологических знаков (симптом Бабинского появляется одним из первых). У части пациентов первым симптомом РС может быть острый поперечный миелит (трансверз-миелит) с развитием нижнего спастического парапареза, нарушением чувствительности (соответственно уровню поражения) и тазовых нарушений. Симптомы вовлечения мозжечка и его связей могут проявляться в виде нарушения походки и равновесия (вплоть до невозможности самостоятельно ходить), статической и динамической атаксии, дисметрии, гиперметрии, асинергии, интенционного дрожания, неточного выполнения координаторных проб, скандированной речи, мегалографии, генерализованного дрожания по типу тяжелого гиперкинеза.

Нарушения движений глаз, приводящие к двоению, часто встречаются у детей с РС, как в дебюте заболевания, так и при дальнейшем его развитии. При этом лишь изредка они обусловлены демиелинизацией отводящего, глазодвигательного или блокового нервов. Значительно чаще причиной двоения становится поражение медиального продольного пучка в стволе мозга, что приводит к развитию межъядерной офтальмоплегии.

Пациенты страдают от императивных позывов в сочетании с трудностью опорожнения мочевого пузыря, что называется детрузорносфинктерной диссинергией. Более того, у значительной части больных даже при отсутствии

жалоб обследование выявляет неполное опорожнение мочевого пузыря. Если остаточный объём мочи после опорожнения мочевого пузыря превышает 100 мл, велик риск вторичного присоединения инфекции.

Помимо стойких очаговых неврологических симптомов у пациентов с РС встречаются также пароксизмальные расстройства, длительностью обычно не более 2 минут, повторяющиеся в течение дня до нескольких сотен раз. К ним относят симптом Лермитта, лицевые миокимии, кратковременные эпизоды дизартрии, акинезии, атаксии, а также эпилептические приступы (обусловленные, вероятно, расположением бляшек вблизи коры головного мозга).

Физикальное обследование

При осмотре выявляются признаки, по крайней мере, двух отдельно расположенных очагов:

- спастический парез одной или нескольких конечностей;
- атактическая походка;
- интенционный тремор;
- различные соматосенсорные нарушения;
- дисфункция мочевого пузыря и прямой кишки;
- психические расстройства.

При диагностировании РС пациенты имеют различный неврологический дефицит. Степень тяжести начиная с первой атаки и на протяжении всего заболевания оценивается по расширенной шкале инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale) (J.F. Kurtzke, 1983), основанной на оценках восьми областей ЦНС, известных как функциональные системы (ФС). Для EDSS оцениваются следующие функциональные системы: двигательная, чувствительная, координационная, зрительная, глазодвигательная,

вестибулярная, тазовые нарушения и др. Баллы EDSS от 1,0 до 4,5 относятся к пациентам с РС, у которых мобильность полностью сохранена. Баллы EDSS от 5,0 до 9,5 к пациентам, у которых мобильность нарушена.

Динамика развития заболевания (прогрессирование или замедление), эффективность действия лекарственных препаратов (снижение темпов прогрессирования) оцениваются баллами шкалы EDSS.

EDSS является золотым стандартом в оценке инвалидности при РС, но оценивает только физические недостатки и не учитывает когнитивные и психосоциальные проблемы, также влияющие на качество жизни больных.

Когнитивные функции у детей и подростков с пРС особенно уязвимы, поскольку болезнь протекает во время ключевых периодов активной первичной миелинизации и созревания нейрональных связей мозга, охватывая период обучения, становления личности и планирования больным своего профессионального будущего.

Когнитивная дисфункция у детей регистрируется уже в начале заболевания и имеет тенденцию со временем прогрессировать. Она зависит от возраста возникновения первой атаки, поражения неспецифической таламической системы (подтвержденного МРТ), поэтому имеет разную степень выраженности и может быть не связана с физической инвалидностью.

Когнитивные нарушения важный прогностический симптом и фактор дальнейшего развития, а также социализации больных. Данные исследования детей и подростков с пРС свидетельствуют о зависимости нарушений высших психических функций (ВПФ) у всех пациентов главным образом не столько от количества и размеров кортикальных и субкортикальных очагов, сколько от разной степени выраженности нарушений функционирования неспецифической системы мозга (у части пациентов включая ее высшие, лобно-базальные отделы). При этом у больных пРС с ОН отмечаются нарушения функционирования системы мозга, которая не только реализует

зрительные функции на всех уровнях организации, но и осуществляет анализ и синтез значимой информации с использованием сложных символических кодов. Специфика нарушений ВПФ у больных ПРС с ОН может быть обусловлена поражением неспецифической таламической системы, реализующей зрительное внимание за счет избирательного проведения релевантных сенсорных стимулов. Одну из ключевых ролей в уменьшении активации кортикальных и субкортикальных связей играет аксонопатия ЗН, развивающаяся по типу валлеровской дегенерации в таламической системе.

При ПРС у подростков в дополнение к когнитивной дисфункции может наблюдаться целый ряд поведенческих расстройств: тревожность, эйфория, патологические смех и плач и самое распространенное – глубокая депрессия, сочетающаяся с наличием очагов в префронтальной коре, височных долях (преимущественно слева) и в области гиппокампа.

Когнитивные нарушения и психоневрологические проявления болезни негативно влияют на качество жизни пациента.

Качество жизни у больных с РС должно оцениваться с помощью опросника оценки качества жизни SF-36 (англ. The Short Form-36) по соответствующим шкалам. Оценку аффективных расстройств нужно проводить по шкале депрессии Бека, а оценку боли (если таковая присутствует) по визуальной аналоговой шкале.

Лабораторные исследования:

- ОАК: норма или небольшие воспалительные изменения;
- ОАМ: при наличии расстройств мочеиспускания: увеличение количества лейкоцитов, появление белка в моче;

- Анализ ликвора: лимфоцитарный плеоцитоз и увеличение иммуноглобулинов G в ликворе; лимфоцитарный плеоцитоз и увеличение иммуноглобулинов G в ликворе.

Наиболее доказательным критерием диагностики РС является наличие олигоклональных антител к белкам миелина в ЦСЖ, а также повышение уровня иммуноглобулина G в ЦСЖ по сравнению с сывороткой крови. Олигоклональные антитела обнаруживаются у 90-95% пациентов с достоверным РС, при этом, появившись однажды, они сохраняются в ЦСЖ пожизненно. Тем не менее, существует целый ряд заболеваний, при которых также возможно появление олигоклональных антител: системная красная волчанка, острый рассеянный энцефаломиелит, синдром Гийена-Барре, нейроборрелиоз и другие. И напротив, отсутствие олигоклональных антител к белкам миелина в ЦСЖ не исключает диагноз РС, хотя и снижает вероятность его установки.

Инструментальные исследования:

- МРТ исследование: наличие не менее 3-4 очагов демиелинизации в белом веществе головного и/или спинного мозга или появление хотя одного нового очага при контрастировании.

Основной параклинический метод диагностики РС - магнитнорезонансная томография головного и спинного мозга. В режиме T2-взвешенных изображений выявляются характерные гиперинтенсивные очаги, размером обычно от 3 мм и более, овоидной формы, часто сливные, соответствующие зонам демиелинизации в головном мозге. Наиболее типичная локализация очагов — перивентрикулярно, в мозолистом теле с характерным распространением очагов из мозолистого тела в белое вещество («пальцы Доусона»), в стволе мозга, мозжечке, спинном мозге и зрительных нервах. Важным диагностическим признаком РС является «диссеминация процесса в пространстве» – выявление гиперинтенсивных очагов сразу в нескольких

зонах ЦНС. С целью определения активности воспалительного процесса проводится МРТ с в/в контрастированием. Накопление контрастного вещества (гадолиний, магневист) очагами, происходящее вследствие нарушения гематоэнцефалического барьера, наблюдается как в «активных» очагах (с преобладанием воспалительных процессов), так и в «неактивных» демиелинизированных и ремиелинизированных участках мозга. При этом в активных очагах накопление контраста отмечается в виде кольца или полукольца, а неактивные очаги, как правило, накапливают контрастное вещество гомогенно.

Диагностические критерии для педиатрического РС согласно Krupp и соавт.

Увеличение латентности пика Р100 (особенно необходимо маленьким детям, которые не могут вербализовать нарушения зрения или выпадения полей зрения или еще не читают):

2 атаки:

- а) распространение во времени (по крайней мере 30 дней отделяют 2-ю атаку от 1-й);
- б) распространение в пространстве (объективный клинический признак 2 или более очагов);

1 атака:

- а) появление новых Т2-ВИ или накапливающих контраст очагов в течение 3 месяцев после первой атаки;
- б) первое или второе МРТ-исследование показывает три из четырех особенностей:
 - 9 или более очагов в белом веществе или 1 очаг с накоплением контраста;
 - 3 или более перивентрикулярных очага;

- 1 юкстакортикальный очаг;

- 1 инфратенториальный очаг;

в) или 2 очага на МРТ, один из которых может быть в спинном мозге, и наличие олигоклональных полос или повышение титра IgG в спинномозговой жидкости.

Использование МРТ-критериев McDonald (2010) для определения распространения в пространстве и времени, особенно по первичной МРТ, не подходит для детей до 10 лет.

Для пациентов старше 10 лет диагноз достоверного РС может быть установлен на основе критериев McDonland (2010) с использованием результатов исследования МРТ для определения распространения в пространстве и времени.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

С целью проведения дифференциальной диагностики демиелинизирующего поражения ЦНС с дегенеративными заболеваниями и вирусным поражением и установления диагноза достоверного рассеянного склероза обязательным является проведение иммунологического обследования, включающего определение уровня альбумина и показателя интратекального синтеза IgG в спинномозговой жидкости (как эквивалента олигоклональных иммуноглобулинов); исследование уровня IgA, IgM, IgG, CD3 Т-лимфоцитов, CD4 Т-хелперов, CD8 Т-супрессоров, CD4/CD8, CD16CD56 натуральных киллеров, CD20 В-лимфоцитов, CD3+CD25+ активированных Т-лимфоцитов, CD95 фактора апоптоза, HLA-DR активированных лимфоцитов, комплемента С4 в крови. А также обязательное проведение полимеразной цепной реакции для выявления ДНК вирусов (CMV, HsV S типа, HHV 6 типа, EBV) в спинномозговой жидкости. Но при назначении иммуномодулирующих средств II–III поколения в целях избежания в процессе лечения возникновения

мультифокальной лейкоэнцефалопатии – исследование JC-вируса в крови и ликворе.

Наиболее часто РС дифференцируют с острым рассеянным энцефаломиелитом (ОРЭМ), при котором также возникают эпизоды очаговой неврологической симптоматики (как монофазные, так и повторные) и выявляются участки демиелинизации на МРТ. Однако при ОРЭМ чувствительные или двигательные расстройства обязательно должны сопровождаться нарушениями психики или нарушением сознания. Часто развитию ОРЭМ предшествует вирусная инфекция, но это не является обязательным условием постановки диагноза. В клинической картине наиболее характерно: поведенческие расстройства, нарушения психики, угнетение сознания вплоть до комы. Очаговая неврологическая симптоматика может быть представлена двигательными нарушениями, атаксией, оптическим невритом, мононевропатиями с поражением черепных нервов, дизартрией или афазией, эпилептическими приступами.

Табл.1. Заболевания, сходные с рассеянным склерозом по клиническим и МРТ-критериям:

Заболевание	Исследования для подтверждения диагноза
Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ)	МРТ: один большой очаг (1-2 см в диаметре), очаги множественные, часто сливные и с положительным масс-эффектом, могут быть в базальных ганглиях, таламусе, сером веществе. Располагаются супра и/или инфратенториально. Необязательное накопление контраста во всех очагах (одновременное накопление контраста в нескольких очагах увеличивает вероятность ОРЭМ)
СПИД	Антитела к ВИЧ в сыворотке
Протромботические состояния	Экстракраниальная доплерография (сонных артерий) и эхокардиография. Коагулограмма: определение протеина S, протеина C, антитромбина III, выявление люпусного антикоагулянта, определение концентрации тканевого активатора плазминогена, активность ингибиторов активатора плазминогена
Спиноцеребеллярные дегенерации	Клиническое течение и отсутствие изменений других лабораторных тестов

Митохондриальные энцефалопатии	Определение лактата и пирувата в плазме и ЦСЖ, определение мутаций митохондриальной ДНК, биопсия скелетных мышц для выявления митохондриальных нарушений
КАДАСИЛ (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией)	Клиническое течение, анализ генетического сцепления, артериопатические проявления

Таблица 3. Заболевания, сходные с РС по клиническим, МРТ- и ЦСЖ-критериям:

Заболевания	Исследования для подтверждения диагноза
Васкулиты: синдром Шегрена, узелковый полиартериит, системная красная волчанка	Определение антител к кардиолипину, антинуклеарного фактора, волчаночного антикоагулянта, антител к нативной ДНК, Ro/SS-A и La/SS-B. При необходимости – церебральная ангиография, ретинальная флюороангиография, исследование с помощью щелевой лампы и биопсия
Болезнь Бехчета	Клинические проявления (язвенное поражение слизистых оболочек глаз, полости рта, кожи половых органов и нервной системы)
Нейроборрелиоз	Определение антител к <i>Borrelia burgdorferi</i> в сыворотке и ЦСЖ. Положительные реакции подтверждены Lues-ТРНА-тестом
Саркоидоз	Тест Квейма, определение уровня ангиотензин-превращающего фермента в сыворотке и ЦСЖ, биопсия любого доступного очага (гранулемы, состоящие из эпителиоидных, гигантских клеток и макрофагов).
Адренолейкодистрофия	Определение длинноцепочечных (высших) жирных кислот
Инфекция HTLV-I (тропический спинальный паразитоз)	Определение антител к HTLV-I
Зрительная атрофия Лебера	Анализ митохондриальной ДНК для исключения мутации в положении 11778

Заболевания, сходные с рассеянным склерозом по клиническим критериям, но имеющие четкие отличия на МРТ:

- Гранулематоз Вегенера – гранулематоз глазницы, придаточных пазух носа, мультифокальное поражение белого вещества больших полушарий;

- Болезнь Уиппла (Whipple's) – множественные очаговые изменения, церебральная атрофия, расширение желудочков;
- Мальформация Арнольда-Киари – опущение миндалин мозжечка, продолговатого мозга, четвертого желудочка через большое затылочное отверстие в позвоночный канал, гипоплазия мозжечка, энцефалоцеле в затылочной области с внедрением мозжечка в грыжевой мешок;
- Экстра- и интрамедуллярные компрессионные поражения – метастатическая опухоль, лимфома, миеломная болезнь, эпидуральные абсцессы, гематома, туберкулезный спондилит, первичные опухоли спинного мозга, подвывих в атлантаксиальном сочленении;
- Внутрочерепное новообразование – опухоль, перифокальный отек, смещение срединных структур, сдавление желудочков, гидроцефалия.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

В стадии клинической ремиссии пациенты могут наблюдаться неврологом амбулаторно с обязательным осмотром 1 раз в 6 месяцев (при развитии обострения или появлении новых симптомов – чаще). Наблюдение в рамках дневного стационара показано при наличии какой-либо сопутствующей патологии или необходимости симптоматического лечения (срок госпитализации определяется неврологом и составляет от 7 до 21 дня). Необходимо проведение регулярного обследования с выполнением МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием 1 раз в 6 месяцев, контролем гематологических показателей (клинический анализ крови 1 раз в 3 месяца), своевременное купирование появляющихся симптомов (спастичности, дисфории, нарушений когнитивных функций). Динамический контроль за больными с РС, с привлечением в случае необходимости специалистов различных профилей, пациента должен осуществляться в течение всей жизни пациента. Зачастую пациентам с РС необходима психологическая коррекция и поддержка, иногда – психотерапия.

Терапия рассеянного склероза по-прежнему остается одной из наиболее актуальных проблем научной и практической неврологии, что связано с прогрессивностью и неизлечимостью заболевания, приводящего к инвалидизации в молодом возрасте. Способы лечения проходят постоянно этапы совершенствования, однако достижения современной медицины позволяют исключить рассеянный склероз из списка «некурабельных». Целью современной терапии является замедление прогрессирования заболевания в результате предупреждения новых атак и более эффективного их купирования.

Международные и российские исследования подтверждают, что улучшение течения рассеянного склероза достигается благодаря применению препаратов группы ПИТРС1, лишь ограниченно разрешенных для использования у пациентов до 18 лет и частично зарегистрированных в РФ. В отличие от препаратов группы ПИТРС, экстракорпоральные методы (плазмаферез, плазмообмен) и внутривенные иммуноглобулины G (ВВИГG) значительно реже применяются в терапии рассеянного склероза. Известно, что более высокая эффективность данных методов наблюдается при рецидивирующе-ремиттирующем течении, чем прогрессирующем течении заболевания.

Более чем у 97 % педиатрических пациентов рассеянный склероз дебютирует в форме ремиттирующего типа течения заболевания. Долгосрочный прогноз прогрессирования заболевания у этой категории больных остаётся предметом дискуссий, однако ретроспективные исследования показали, что несмотря на более длительный средний период времени от дебюта рассеянного склероза до достижения стойкой неврологической инвалидности, в целом, по сравнению с взрослыми больными на момент формирования необратимого неврологического дефицита, больные с педиатрическим дебютом заболевания моложе, чем пациенты, заболевшие после 18 лет. Поскольку рассеянный склероз по механизму развития и типам клинического течения является неоднородным заболеванием, терапия носит

дифференцированный характер. В рамках существующей концепции патогенеза рассеянного склероза на сегодняшний день наиболее эффективным патогенетическим лечением является иммуномодулирующая терапия, появление которой в клинической практике врача – невролога изменило терапевтические подходы к патологии, ранее считавшейся некурабельной, и дало возможность реально снизить частоту обострений при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем течении рассеянного склероза.

Лекарственные средства, так называемые «препараты, изменяющие течение рассеянного склероза – ПИТРС», снижают частоту обострений рассеянного склероза в среднем на 30 % и в разной степени замедляют скорость прогрессирования необратимых нарушений, приводящих к инвалидизации. Они давно и широко применяются у взрослых больных рассеянным склерозом, особенно на этапе ремиттирующего течения заболевания. Безопасность и переносимость иммуномодулирующих препаратов хорошо изучены, однако все основные исследования, проведённые в этой области, включают пациентов с 18 лет. Одним из ведущих современных принципов иммуномодулирующего лечения РС является максимально раннее начало терапии пациентов с ремиттирующим типом течения заболевания. Доказана целесообразность применения препаратов для иммуномодулирующего лечения рассеянного склероза даже до постановки достоверного диагноза у пациентов после первого демиелинизирующего эпизода или так называемого клинически изолированного синдрома, с высоким риском прогрессирования по данным МРТ.

К иммуномодулирующим препаратам относятся **интерфероны бета**. Их применение позволяет снизить частоту и тяжесть обострений рассеянного склероза на треть, на фоне лечения отмечено уменьшение количества воспалительных очагов в центральной нервной системе на 50-80 %, кроме того, применение интерферонов бета оказывает положительное влияние на

когнитивные функции и качество жизни больных в целом. В настоящее время интерфероны рассматривают, как препараты выбора при лечении ремиттирующего рассеянного склероза, также начато их успешное применение при клинически изолированном синдроме. Интерфероны бета применяются и при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе, поскольку в данном случае они замедляют инвалидизацию и уменьшают образование новых очагов на МРТ. Основные побочные эффекты интерферонов: гриппоподобные симптомы (лихорадка, озноб, недомогание, боли в мышцах и утомляемость) в начале лечения развиваются примерно у половины всех пациентов, однако в дальнейшем они исчезают. Реже отмечаются местные реакции, умеренная тромбоцитопения и анемия, депрессивные эпизоды, повышение концентрации трансаминаз. В ряде случаев, применение интерферонов может сопровождаться образованием нейтрализующих антител.

Лечение интерферонами проводят длительно, его прекращение оправдано только при явной неэффективности (обострения чаще 4 раз в год или прогрессирование инвалидизации на 1 балл по шкале EDSS за 6 месяцев) и при развитии побочных эффектов.

Интерфероны бета обладают противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Известно, что биологический эффект этих препаратов опосредуется их взаимодействием со специфическими рецепторами, которые обнаружены на поверхности клеток человека. Связывание интерферона бета с этими рецепторами индуцирует экспрессию ряда веществ, которые рассматриваются в качестве медиаторов биологических эффектов интерферонов бета. Интерфероны бета снижают связывающую способность и экспрессию рецепторов к гамма-интерферону, усиливают их деградацию. Кроме того, они обладают способностью повышать супрессорную активность мононуклеарных клеток периферической крови и, за счёт блокирования матриксной металлопротеиназы, стабилизируют

Интерферон бета 1b (Бетаферон®) – первый из интерферонов бета, синтезированных для иммуномодулирующего лечения рассеянного склероза, в настоящее время считается признанным лекарственным средством во всём мире. Среди всех ПИТРС Бетаферон имеет самый длительный клинический опыт применения.

В Российской Федерации зарегистрированы следующие препараты из группы ПИТРС:

• **Интерферон бета–1a**

- Препарат в растворе для инъекций (по 0,5 мл/22 мкг (6 млн. МЕ) и 0,5 мл/44 мкг (12 млн. МЕ). Препарат вводится подкожно 3 раза в неделю, в одно и то же время, желательно вечером, в определенные дни недели, с интервалом не менее 48 ч.

- Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций (по 30 мкг (6 млн. МЕ) в 1 мл). Рекомендуемая доза препарата составляет 30 мкг (6 млн. МЕ) один раз в неделю, в одно и то же время, в один и тот же день недели, внутримышечно. Препарат вводится сразу после приготовления раствора. В 1 мл растворенного препарата во флаконе содержится 30 мкг (6 млн. МЕ).

• **Интерферон бета–1b**

-Препарат вводится подкожно. Рекомендуемую дозу 0,25 мг (8 млн. МЕ), которая содержится в 1 мл приготовленного раствора; вводят через день. Применение препаратов интерферона-бета ограничено у детей, согласно инструкции (в зависимости от производителя – применяется с 12 или с 16 лет). В связи с этим применение препаратов в более раннем возрасте возможно только по решению врачебной комиссии медицинской организации, с одобрения Локального этического комитета медицинской организации (при

его наличии), при получении информированного согласия родителей/законных представителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

- Глатирамера ацетат

-Препарат вводится подкожно, ежедневно, 20 мг/сут однократно, предпочтительно в одно и то же время, длительно.

Применение глатирамера ацетата ограничено у детей, согласно инструкции (с 16 лет). В связи с этим применение препаратов в более раннем возрасте возможно только по решению врачебной комиссии медицинской организации, с одобрения Локального этического комитета медицинской организации (при его наличии), при получении информированного согласия родителей/законных представителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

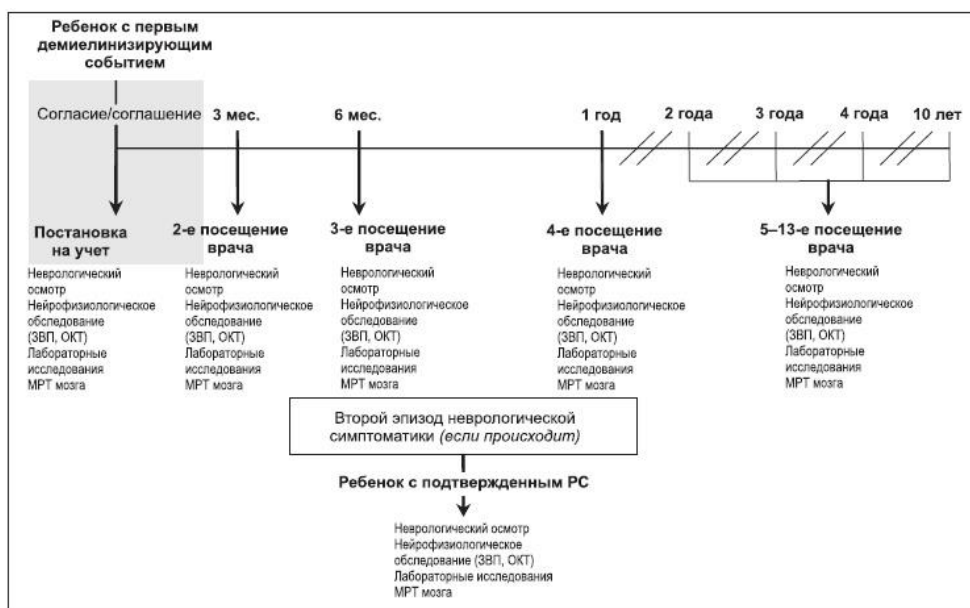


Рисунок 2. Схема клинического и нейрорадиологического наблюдения после первого демиелинизирующего события

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Более чем у половины больных с РРС через 10 лет болезнь трансформируется в ВПРС, а через 25 лет почти у всех пациентов данной группы имеется ВПРС, эффективность терапии при котором невысока. По прошествии 15 лет после начала заболевания, (без терапии ПИТРС) у 80% пациентов имеет место

ограничение функций, у 70% – имеются трудности при самообслуживании, а 50% больных не могут передвигаться без посторонней помощи.

У пациентов с началом РС в детском возрасте среднее время от дебюта болезни до наступления вторичного прогрессирования составляет около 28 лет, а средний возраст пациентов к моменту трансформации РС в стадию вторичного прогрессирования – 41 год.

Основными факторами, определяющими качество жизни у подростков с РС, являются хроническая усталость, депрессия, а также ситуативная и личностная тревожность. Благодаря появлению ПИТРС, стало возможным влиять на течение заболевания, предупреждая возникновение обострений, уменьшая их выраженность, что обеспечивает замедление нарастания инвалидизации, а также в значительной мере улучшает качество жизни пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Проект протокола лечения педиатрического рассеянного склероза. Волошина Н.П., Егоркина О.В. - ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков; Евтушенко С.К., Москаленко М.А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.
Международный неврологический журнал 8 (54) 2013.

2. Рассеянный склероз у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России, 2016 год.

3. Рассеянный склероз. РЦРЗ (Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК). Клинические протоколы МЗ РК – 2015.

4. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Шатилова Н.Н., Кузенкова Л.М. Диагностическое и патогенетическое значение маркеров апоптоза при рассеянном склерозе у детей. // Педиатрия. – 2013. – N 6. – С.47-53.

5. Скрипченко Наталья Викторовна, Иванова Галина Петровна, Суровцева Анна Владимировна, Скрипченко Елена Юрьевна, Середняков Константин Владимирович Комплексная терапия рассеянного склероза у детей // Рос вестн перинатол и педиат. 2016.

6. Chitnis T., Tenenbaum S., Banwell B. et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis // Multiple Sclerosis Journal. — 2012. — 18 (1). — P. 116-127.