

УДК 616-071+616.832-004.2+616-08+613.95



ЕВТУШЕНКО С.К.<sup>1</sup>, МОСКАЛЕНКО М.А.<sup>2</sup>, ЕВТУШЕНКО И.С.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования

<sup>2</sup> Областной центр демиелинизирующих заболеваний, г. Донецк

<sup>3</sup> ДонНМУ им. М. Горького

## ОТ КЛИНИЧЕСКИ ИЗОЛИРОВАННОГО СИНДРОМА К ДОСТОВЕРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И ЕГО ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

**Резюме.** В статье изложены результаты 30-летнего опыта ранней диагностики рассеянного склероза у детей с использованием магнитно-резонансной томографии, зрительных и когнитивных вызванных потенциалов, биохимических и иммунологических исследований крови и спинномозговой жидкости. Авторами описаны варианты дебюта этого труднокурабельного инвалидизирующего заболевания у детей. Приведены схемы терапии, включая пульс-терапию солу-медролом, плазмаферез и внутривенный иммуноглобулин, а также опыт применения иммуномодуляторов у детей.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, дети, диагностика, лечение.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание нервной системы, которое начинается преимущественно в молодом (включая и детский) возрасте, характеризуется многоочаговостью поражения белого вещества центральной нервной системы, ремиттирующе-прогредиентным течением, вариабельностью неврологических симптомов и приводит к ранней инвалидизации и нарушению качества жизни. Именно это делает проблему РС социально значимой. Особенно важна настороженность в отношении РС в неврологической педиатрической практике, так как в последние годы сохраняется тенденция к росту заболеваемости РС у детей. С 1978 по 2005 год под нашим наблюдением находились 53 ребенка в возрасте от 7 до 18 лет (личный архив), а с 2006 по 2014 год в нашей клинике достоверный РС диагностирован у 63 детей. Увеличение количества детей с РС связано

как с ростом заболеваемости, так и с улучшением диагностических возможностей. Существуют особенности течения заболевания, есть высокий риск формирования стойкого необратимого неврологического дефицита и инвалидности уже в детстве.

К сожалению, и сегодня много дискуссионных, неясных и нерешенных вопросов в концепции происхождения рассеянного склероза. И все же сделан гигантский прорыв в открытии патогенетических механизмов развития воспалительно-деструктивного процесса при этом коварном заболевании. РС в на-

**Адрес для переписки с авторами:**

Евтушенко Станислав Константинович  
E-mail: centerdcp@gmail.com

© Евтушенко С.К., Москаленко М.А., Евтушенко И.С., 2015

© «Международный неврологический журнал», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

стоящее время рассматривается как мультифакторное заболевание с наследственной предрасположенностью, реализуемой через полигенную систему, ответственную за иммунный ответ и тип метаболизма (HLA-DRW). К «пусковому звену» патологического процесса чаще относятся инфекционные агенты, в первую очередь вирусы (EBV, HHV VI типа, JC-вирусы, ретровирусы, вирусы кори, краснухи и др.) [5, 15, 17]. В табл. 1 представлена гомология 114–120 пептида OSP с пептидами некоторых вирусов, имеющих отношение к этиологии рассеянного склероза.

**Таблица 1. Гомология 114–120 пептида OSP с пептидами некоторых вирусов (Bronstein J.M. et al., 1999), имеющих отношение к этиологии рассеянного склероза**

Вирусы/пептиды	Аминокислотная последовательность
OSP 114–120	GVAKYRR
Epstein-Barr virus	PVAKRRR
Coxsackie B	GVPKNRR
Human immunodeficiency virus I	GVAKKLR
Human immunodeficiency virus II	GLAKKRR
Herpes simplex virus II	GSAKRRR

Имеют значение географические и экологические факторы, оказывающие длительное воздействие и формирующие особенности иммунорегуляции и метаболизма. РС чаще встречается в регионах с влажным прохладным климатом по сравнению с влажным сухим или с холодным сухим климатом. Прослеживается так называемый градиент широты — увеличение заболеваемости с севера на юг и с запада на восток. Известно, что риск развития связан не только с местом проживания, но и с принадлежностью к определенной расе, этнической группе. В большей степени болезнь распространена среди белого населения Земли. Доказано, что при повышении уровня витамина D в организме снижается риск развития РС (возможно, в связи с этим частота заболевания возрастает при удалении от экватора и меньшем воздействии солнечных лучей). Витамин D является мощным регуляторным фактором, подавляющим иммунопатологические реакции (избыточную активность CD3<sup>+</sup>-Т-клеток, приводящую к повреждению миелиновой оболочки нейронов) [3, 4, 10, 18, 21].

Фактором реализации патологического процесса (миелино- и аксонопатии, нейродегенерации) являются иммунопатологические и воспалительные механизмы с участием активированных Т-клеток, CD25, CD95, цитокинов, аутоидиотипических антител. Основа заболевания — прогрессирующая демиелинизация проводящих путей, именуемая «болезнью обнаженных нервов», с клинической картиной многоочагового поражения головного и спинного мозга. Выделяют 5 основных этапов

иммунопатогенеза РС: активация Т-клеток и их дифференцировка в CD4-Т-клетки; пролиферация активированных Т-клеток; вовлечение В-клеток и моноцитов в патологический процесс; миграция Т-клеток через гематоэнцефалический барьер; реактивация Т-клеток в ЦНС и индукция демиелинизации [5, 13, 14].

Вместе с тем аксональное повреждение является основой формирования неврологического дефицита на ранней стадии РС. Вот почему в патогенезе первично- и вторично-прогрессирующего РС лежит прогрессирующая потеря аксонов и их рецепторов, при этом нарушается продукция церебрального трофического фактора. К сожалению, мы редко «ловим» первую начавшуюся прогрессивно-воспалительную реакцию, потому что она вначале диффузно повреждает мозг, а проявляется локально. Но уже на II стадии прогрессирующего воспалительно-дегенеративного процесса оголенные аксоны становятся мишенью для глутаматопосредованной цитотоксичности, которая и приводит к аксональной дегенерации. Определение уровня эксайтотоксичности является сегодня маркером прогноза и выбора терапии при РС. Свидетельствами аксональной дегенерации являются: атрофия головного и спинного мозга (коррелирующая с неврологическим дефицитом по данным морфологии и магнитно-резонансной томографии (МРТ)), снижение уровня нейронального маркера N-ацетиласпартата по данным МР-спектроскопии [3, 4, 14, 18].

Важнейшими клиническими критериями диагностики РС в возрастном аспекте являются: начало болезни в детском и молодом возрасте, полиморфизм клинических проявлений, «мерцание» симптомов даже на протяжении суток, волнообразное течение болезни, наличие клинических диссоциаций. Не утратили свою значимость и основные (инициальные), к сожалению, не востребованные молодыми неврологами клинические симптомы РС: тетрада Шарко (а не триада) — нистагм, интенционный тремор, скандированная речь, нижний паразетез; пентада Марбурга — нистагм, интенционный тремор, отсутствие или вялость брюшных рефлексов, поблдение височных половин сосков зрительных нервов, спастический парез ног; секстада Маркова — зрительные нарушения с сужением полей зрения на цвета, вестибулопатия, глазодвигательные расстройства (преходящее двоение), поражение пирамидной системы, изолированное снижение вибрационной чувствительности [4].

При подозрении на РС у пациента мы настаиваем на исследовании классических клинических симптомов и рефлексов, имеющих четко описанные рефлекторные дуги, поскольку это позволяет четко выявить рассеянное органическое поражение нервной системы. Именно поэтому всем детям необходимо проводить тщательный углубленный неврологический осмотр с исследованием черепной иннервации, включая оценку симптоматики заднего и переднего межъядерного офтальмопареза, надъядерного поражения черепных нервов (симптомы орального автоматизма: хоботковый рефлекс Бехтерева,

губной рефлекс Оппенгейма, дистанс-оральный рефлекс Карчикяна, рефлекс Тулуза — Вюрпа, ладонно-подбородочный рефлекс Маринеску — Радовичи). Кроме исследования сухожильных, периостальных и брюшных рефлексов, требуется оценка поверхностной и вибрационной чувствительности, мышечно-суставного чувства, обязательная проверка симптома Тома — Жументи, Лермитта, кистевых рефлексов (Якобсона — Ласка, Бехтерева, Жуковского, Россолимо, Вендеровича, Вартенберга), патологических стопных знаков (Бабинского, Оппенгейма, Чеддока, Пуусепа, Россолимо), рефлексов автоматизма (Членова — Мак-Карти, Аствацатурова, Раздольского), проб на атаксию и асинергию (простая

и сенсibiliзирoванная проба Ромберга, коленно-пяточная проба, Стюарта — Холмса, проба на асинергию Бабинского).

Диагноз всем больным устанавливался согласно критериям С.М. Poser, 1983 г., W.J. McDonald, 2001, 2005, 2010 г. (табл. 2, 3).

Одним из важнейших признаков рассеянного склероза является клиническая диссоциация [4, 5]. Выделены основные клинические диссоциации при РС у детей:

1. Высокие, с клонусами рефлексy при легком или умеренном нарушении объема движений.
2. Нарушение вибрационной чувствительности в руках и ногах с дискоординацией выполнения дина-

**Таблица 2. Критерии диагностики рассеянного склероза (С.М. Poser et al., 1983)**

Категория	Критерии
Клинически достоверный	2 обострения + 2 клинических очага; 2 обострения + 1 клинический очаг + 1 параклинический очаг (зарегистрированный с помощью МРТ или метода вызванных потенциалов)
Достоверный, подтвержденный лабораторно	2 обострения + 1 клинический очаг или параклинический очаг + олигoкoнальнeе полосы или повышенный синтез IgG в СМЖ; 1 обострение + 2 клинических очага + олигoкoнальнeе полосы или повышенный синтез IgG в СМЖ; 1 обострение + 1 клинический очаг + 1 параклинический очаг + олигoкoнальнeе полосы или повышенный синтез IgG в СМЖ
Клинически вероятный	2 обострения + 1 клинический очаг; 1 обострение + 2 клинических очага; 1 обострение + 1 клинический очаг + 1 параклинический очаг
Вероятный, подтвержденный лабораторно	2 обострения + олигoкoнальнeе полосы или повышенный синтез IgG в СМЖ

**Таблица 3. Критерии установления диагноза достоверного рассеянного склероза (W.J. McDonald, 2010)**

Клиническая картина	Дополнительные данные
1	2
≥ 2 обострений, объективные клинические данные о наличии ≥ 2 очагов	Не требуются
≥ 2 обострений, объективные клинические данные о наличии 1 очага и обоснованные клинические данные о предыдущем обострении в истории	Не требуются
≥ 2 обострений, объективные клинические данные о наличии 1 очага	Диссеминация в пространстве, которая может быть подтверждена: — наличием ≥ 1 T2-гиперинтенсивного очага, расположенного как минимум в 2 из 4 характерных для РС зонах (юкстакортикально, перивентрикулярно, инфратенториально, в спинном мозге) или — ожиданием следующего клинического обострения
1 обострение, объективные клинические данные о наличии ≥ 2 очагов	Диссеминация во времени, которая может быть подтверждена: — наличием на последующей МРТ нового T2-гиперинтенсивного очага и/или очага, накапливающего контраст, по сравнению с предыдущей МРТ, независимо от срока проведения базового сканирования или — наличием на МРТ бессимптомного очага(ов), накапливающего контраст, и очага, не накапливающего контраст или — ожиданием следующего клинического обострения

Окончание табл. 3

1	2
1 обострение, объективные клинические данные о наличии 1 очага (клинически изолированный синдром — КИС)	Диссеминация во времени и пространстве: — $\geq 1$ T2-гиперинтенсивного очага, расположенного как минимум в 2 из 4 характерных для РС зонах (юкстакортикально, перивентрикулярно, инфратенториально, в спинном мозге) или — ожидание следующего клинического обострения и — наличие на последующей МРТ нового T2-гиперинтенсивного очага и/или очага, накапливающего контраст, по сравнению с предыдущей МРТ, независимо от срока проведения базового сканирования или — наличие на МРТ бессимптомного очага(ов), накапливающего контраст, и очага, не накапливающего контраст или — ожидание следующего клинического обострения
Отсутствие обострений при постепенном прогрессировании неврологической симптоматики	Прогрессирование заболевания в течение 1 года (ретроспективно или проспективно) и наличие как минимум 2 из 3 критериев: — 1 T2-гиперинтенсивный очаг, расположенный юкстакортикально, или перивентрикулярно, или инфратенториально; — $\geq 2$ T2-гиперинтенсивных очагов в спинном мозге; — характерные изменения СМЖ (наличие олигоклональных групп IgG в СМЖ или повышенный индекс IgG)

мических проб при сохранности суставно-мышечного чувства (камертон 128 Гц).

3. Патологические рефлексы при сниженных коленных и карпорадиальных рефлексах.

4. Выраженные пирамидные симптомы в виде нижнего парапареза при снижении мышечного тонуса.

5. Разная степень выраженности гиперрефлексии в верхних и нижних конечностях.

6. Диссоциации между поверхностными и глубокими брюшными рефлексами.

7. Побледнение височной половины дисков зрительных нервов, атрофии при нормальной остроте зрения или падение остроты зрения при нормальном глазном дне.

8. Наличие тазовых нарушений при нерезко выраженном пирамидном синдроме.

9. Диффузное снижение мышечного тонуса и выявление симптома «складного ножа».

10. МРТ-негативный дебют РС (отсутствие изменений на МРТ при четких клинических проявлениях многоочагового поражения мозга).

11. Наличие множественных очагов на МРТ при моносимптомном дебюте.

12. Появление очагов на МРТ и их регресс не совпадают по времени с клиническими стадиями обострения и ремиссии (несоответствие клинической степени тяжести и обнаруженных очагов поражения головного мозга).

13. несоответствие клинической и неврологической картины с локализацией выявленных очагов демиелинизации в головном мозге по данным МРТ.

Типичными клиническими проявлениями РС у детей являются: двигательные и атактические расстройства, нарушения вибрационной чувствительности, стволовые, зрительные и корковые симптомы, психоневроло-

гические расстройства и прогрессирующая церебральная и периферическая вегетативная недостаточность.

Исходя из 30-летнего опыта наблюдения за детьми, страдающими рассеянным склерозом, мы выделили 4 варианта его дебюта. Эти положения в определенной степени и отличают РС у детей от РС у взрослых.

**Клинически изолированный синдром как дебют рассеянного склероза у детей при моносимптомном его начале** (по нашим данным, до 50 % больных)

1. Ретробульбарный неврит зрительного нерва (около 35 %, по нашим данным).

2. Сенситивные нарушения в виде чувства онемения туловища, конечностей и/или лица (около 25 %).

3. Парез верхней или нижней конечности, включая афферентный парез с появлением ощущения неловкости в конечности (около 15 %).

4. Глазодвигательные нарушения с диплопией (около 8 %).

5. Атаксия (около 3 %).

6. Невропатия лицевого нерва (около 3 %).

7. Цефалгия с синдромом ликворной гипертензии (около 3 %).

8. Нарушение функции тазовых органов в виде задержки мочи (около 3 %).

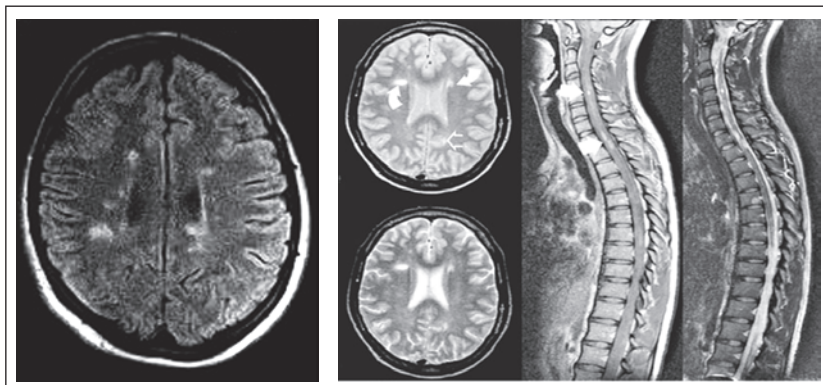
9. Головокружение (до 2 %).

10. Эпилептический синдром (до 1 %).

11. Психоневрологические расстройства (острые психотические состояния, афазия, когнитивные нарушения) (до 1 %).

12. Дизартрия (как проявление псевдобульбарного синдрома) (до 1 %).

При МРТ могут выявляться как одиночные, так и множественные очаги демиелинизации в головном и/или спинном мозге. По нашим данным, церебральная



**Рисунок 1. Очаги демиелинизации в головном и спинном мозге**

форма РС при моносимптомном начале отмечается у 33 % детей, а цереброспинальная — у 67 % пациентов.

**Инициальные симптомы полисимптомного дебюта рассеянного склероза у детей** (по нашим данным, до 44 % больных)

Мы наблюдали у наших пациентов сочетание атаксии, парезов в конечностях, сенситивных расстройств, ретробульбарного неврита, глазодвигательных нарушений, головокружения, дизартрии, нарушения функций тазовых органов и когнитивных нарушений.

1. Оптикомиелит (невропатия зрительных нервов + нижний парапарез + расстройство функций тазовых органов).

2. Ретробульбарный неврит зрительного нерва + парапарез.

3. Атаксия + ретробульбарный неврит зрительного нерва + парапарез.

4. Атаксия + нижний парапарез.

5. Атаксия + парапарез + нарушение функции тазовых органов.

6. Атаксия + парапарез + когнитивные нарушения.

7. Атаксия + глазодвигательные нарушения (чаще в виде невропатии отводящего нерва) + гемипарез.

8. Атаксия + сенситивные нарушения (в виде онемения туловища, конечностей и/или лица).

9. Атаксия + парапарез + эпилептический синдром.

При МРТ могут выявляться как одиночные, так и множественные очаги демиелинизации в головном и/или спинном мозге. По нашим данным, церебральная форма РС при полисимптомном начале отмечается у 17 % детей, а цереброспинальная — у 83 % пациентов.

**Стертые инициальные симптомы без существенной неврологической картины и жалоб, но с грубыми случайно выявленными демиелинизирующими очагами поражения головного мозга на МРТ** (по нашим данным, до 2 % больных)

На момент обследования особых жалоб больные не предъявляют!

Примеры ситуаций, при которых мы диагностировали РС у детей, не предъявляющих жалоб на момент осмотра:

а) при профосмотре детский невролог выявил высокие рефлексы (без жалоб!) и направил ребенка на консультацию в клинику. На МРТ — перивентрикулярные сливные очаги демиелинизации;

б) мальчик случайно получил легкий удар книгой по голове. Появились умеренные головные боли, которые через день прошли. Через 20 дней после этого вновь случайно ударился головой. В статусе: заднеядерный офтальмопарез, симптом Маринеско — Радовичи ++,

повышенные рефлексы. На МРТ 4 очага демиелинизации. После введения магневиста при МРТ выявлены активные очаги (рис. 1);

в) в душном помещении девочка 12 лет потеряла сознание. Далее жалоб не было. В неврологическом статусе скрытый заднеядерный офтальмопарез. Повышение рефлекса, снижение вибрационной чувствительности до 12 секунд. Проведены исследования: осмотр глазного дна, ЭЭГ, ЭКГ, УЗДГ сосудов шеи и головы — патологии не выявлено. При МРТ обнаружены очаги демиелинизации в обоих полушариях головного мозга и спинном мозге (рис. 1).

**МРТ-негативный дебют РС (типичная симптоматика РС, но на МРТ на момент обследования патологии не обнаружено)** (по нашим данным, до 4 % больных)

В таких случаях обязательно исследование ликвора с проведением полимеразной цепной реакции для выявления ДНК вирусов герпес-группы, определение интратекального синтеза иммуноглобулина G. Необходимо исследование зрительных вызванных потенциалов и длинноталентных когнитивных потенциалов для обнаружения скрытых очагов. Такую форму необходимо отнести к вероятному рассеянному склерозу. При симптоматике манифестного пирамидного и атактического синдрома (или других проявлениях) рекомендовать лечение (кортикостероиды, иммуноглобулины для внутривенного введения, ацелизин, мильгамма).

Выделяют 4 типа течения РС, характерные как для взрослых, так и для детей:

1. **Рецидивирующе-ремиттирующее.** Характеризуется волнообразным течением с четко очерченными обострениями и последующим полным или частичным восстановлением нарушенной функции без признаков прогрессирования в период ремиссии. Этот тип течения наблюдается у 90 % детей с РС на ранних стадиях заболевания.

2. **Первично-прогрессирующее** (с самого начала заболевания отмечается неуклонное прогрессирование, без четких периодов обострения и ремиссий).

3. **Вторично-прогрессирующее** (после стадии обострений и ремиссий наступает стадия хронического нарастания неврологической симптоматики).

4. *Прогрессирующее с обострениями* (на фоне постоянного прогрессирования возникают четкие периоды обострения, после купирования которых отмечается постепенное усиление симптомов заболевания).

Мы наблюдали злокачественные формы течения РС у детей (в одном случае с летальным исходом).

Клинический пример.

Больная А., 11 лет, впервые обратилась в нашу клинику с жалобами на косоглазие, двоение в глазах, которые появились около 3 недель назад. При поступлении в неврологическом статусе выявлен задний межъядерный офтальмопарез, монокулярный нистагм левого глаза, сходящееся косоглазие за счет правого глаза, диплопия по горизонтали; снижение брюшных рефлексов, коленные, ахилловы рефлексы высокие, S D, легкий парез левых конечностей. На глазном дне патологических изменений не отмечалось. Выявлено сужение полей зрения на цвета. При проведении МРТ головного мозга патологии не выявлено. На фоне терапии диплопия купировалась. Девочка выписана с диагнозом: стволовой демиелинизирующий энцефалит. Был заподозрен моносимптомный дебют рассеянного склероза при отсутствии изменений на МРТ головного мозга.

В последующем у ребенка начинаются частые (каждые 2–5 месяцев) обострения заболевания в виде ретроульбарного неврита (одно- и двустороннего), нарушений функций тазовых органов, нижнего парапареза и тетрапареза, атаксии; развивается атрофия зрительных нервов. Динамика МРТ-картины: появляется единичный мелкий очаг демиелинизации справа в проекции моста, затем определяются очаги демиелинизации в области моста справа до 0,5 см, в области мозолистого тела до 0,3 см и перивентрикулярные зоны демиелинизации до 0,45 см шириной. При МРТ шейного отдела спинного мозга выявлены очаги демиелинизации шириной от 0,3 см до 0,4 см от уровня тела С2 до верхнего края тела С5 позвонка. В последующем при МРТ спинного мозга обнаружены множественные очаги сливного характера до 1,0 см на всем протяжении шейного отдела, а также множественные зоны демиелинизации в грудном и поясничном отделах. На начальных этапах на фоне терапии отмечался эффект в виде значительного уменьшения неврологической симптоматики, однако длительность ремиссий уменьшалась, обострения протекали полисимптомно, а через 4 года болезни ребенок умер с клиникой отека головного мозга. При аутопсии были выявлены очаги демиелинизации. Основные изменения отмечались в шейном и верхнегрудном отделе спинного мозга.

Следует отметить, что у детей чаще (до 75 % случаев) отмечается доброкачественная форма РС.

Наиболее типичными особенностями течения РС у детей являются следующие:

1. У детей чаще (до 65 %) встречаются моносимптомные инициальные проявления РС.

2. Наиболее уязвимый возраст — 11–14 лет, чаще у девочек (м/д = 1 : 3).

3. У детей в дебюте заболевания, даже при тяжелых полисимптомных проявлениях, чаще отмечается полное восстановление неврологического дефицита.

4. На начальной стадии преобладает ремиттирующее течение с частыми обострениями и непродолжительными ремиссиями (2–4 мес.).

5. В период обострения отмечается слабость в нижних конечностях (пирамидный синдром), атаксия, головная боль.

6. Только у 20 % пациентов появляются жалобы на расстройства функции тазовых органов.

7. Практически у всех больных отмечается позитивная реакция на введение кортикостероидов.

8. Прогноз (до 75 % случаев) может быть благополучным, без выраженных обострений в течение 5–10 лет при правильной терапии.

9. У 20 % из всей популяции детей с РС встречаются первично-прогрессирующие формы, которые с трудом поддаются терапии.

Три степени надежности распознавания РС по Мак-Альпину (2000):

— *достоверный РС* — прогрессирующая нижняя параплегия, сочетание пирамидных и мозжечковых расстройств, поражение зрительного нерва, наличие ремиссий;

— *вероятный РС* — многоочаговое начало с хорошей ремиссией и «мерцанием» все той же симптоматики без признаков рецидива и прогрессирования в течение года и более;

— *сомнительный РС* — прогрессирующая нижняя параплегия, отсутствие отчетливых ремиссий.

Выделяют следующие стадии РС: обострение (экзацербация), ремиссия, хроническое прогрессирование, стабилизация, дебют РС, псевдообострение (декомпенсация).

Балльная оценка функциональных систем проводится по шкале Куртске (Expanded Disability Status Scale, EDSS, 1983).

Пример формулировки диагноза: рассеянный склероз, цереброспинальная форма, ремиттирующее течение, стадия обострения с нижним парапарезом, атаксией, частичной атрофией зрительных нервов, снижением вибрационной чувствительности, с множественными очагами демиелинизации в обоих полушариях мозга по данным МРТ, степень тяжести по EDSS 3,5 балла (пирамидная система — 3 балла, мозжечковые функции — 3 балла, стволовые — 2 балла, сенсорные — 2 балла, зрительные функции — 1 балл, функции тазовых органов — 0 баллов, церебральные функции — 1 балл).

Диагноз РС у детей больше клинический, чем инструментальный, и должен выставляться консилиумом компетентных врачей и исследователей, занимающихся этой проблемой. Нередко при дебюте РС дети направляются к нам на обследование с другими диагнозами (ретроульбарный неврит, энцефалит, преходящее нарушение мозгового кровообращения и т.д.).

Всегда необходимо проведение дифференциальной диагностики РС с другими заболеваниями нервной системы [4, 5, 12, 14]. Мы диагностировали у 87 (из 203 направленных в клинику с подозрением на РС) детей в возрасте от 7 до 17 лет следующие заболевания:

- рассеянный энцефаломиелит — 33;
- опухоли головного мозга — 10;
- опухоли спинного мозга — 3;
- туберозный склероз — 4;
- нейрофиброматоз 1-го типа со сдавлением спинного мозга — 2;
- параплегия плюс:
  - болезнь Штрюмпеля — 4;
  - Шарлеа — Сажено — 2;
  - сосудистая мальформация спинного/головного мозга — 3;
  - синдром Денди — Уолкера — 2;
  - оливопонтocerebellарная дегенерация — 4;
  - аденолейкодистрофия — 3;
  - нейроборрелиоз — 2;
  - болезнь Лебера — 2;
  - гепатолентикулярная дегенерация — 5;
  - ассоциированная с ВИЧ лейкоэнцефалопатия — 2;
  - церебральный васкулит — 3;
  - митохондриальная энцефаломиопатия (болезнь Лея) — 2;
  - наследственная лейкоэнцефалопатия с гиперкератозом — 1.

Особенно затруднительна дифференциальная МРТ-диагностика очагов демиелинизации, дисмиелинизации и метаболических нарушений у детей при таких заболеваниях:

- подострый склерозирующий панэнцефалит Ван Богарта;
- острый диссеминированный энцефаломиелит;
- нейроборрелиоз;
- аденолейкодистрофия;

- оптикоэнцефалит Лебера;
- мультифокальная лейкоэнцефалопатия;
- оптикомиелит Девика;
- лейкоэнцефалит Шильдера.

Диагностическая ценность клиническо-инструментальных показателей при рассеянном склерозе [3, 4, 6, 8, 9, 14]:

1. Клинические проявления — 75 %.

2. Магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга — 85 % (рис. 2).

Наиболее частая локализация очагов демиелинизации в головном мозге у детей, наблюдаемых в клинике, по данным МРТ:

- перивентрикулярно — 100 % случаев;
- субкортикально в гемисферах мозга — 83 %;
- в мозжечке — 42 %;
- в мозолистом теле — 24 %;
- в ножках мозга — 22 %;
- в стволе — 20 %.

При выявлении только перивентрикулярных очагов при МРТ (особенно при отсутствии клинических проявлений многоочагового поражения головного мозга) часто звучит предположение о перинатальном генезе очагов. Это требует повторения МРТ-исследования с внутривенным введением контраста (гадовист, магневист) и обязательного контроля МРТ через 6 месяцев.

В зависимости от времени возникновения заболевания у одного и того же больного возможно по данным МРТ выделить три типа бляшек:

- острые (активные, новые очаги демиелинизации), старые (перманентные, хронические, неактивные очаги);
- старые хронические очаги с признаками временной (имманентной) активации по периферии бляшки, что может расцениваться как продолжение роста бляшки;
- тени бляшек (по типу пенумбры при ишемическом инсульте) — это зона истончения миелина.

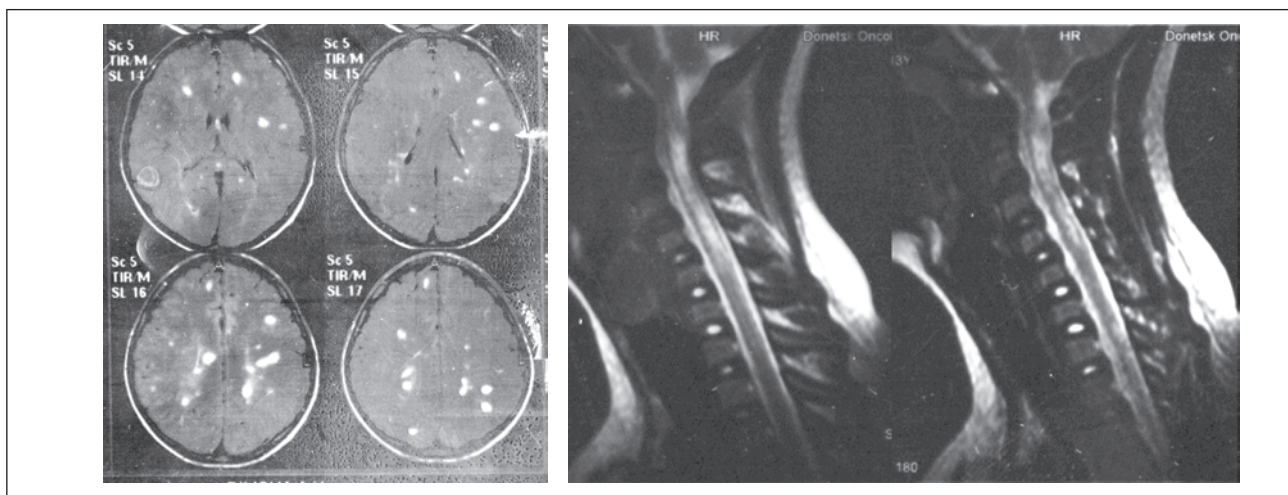
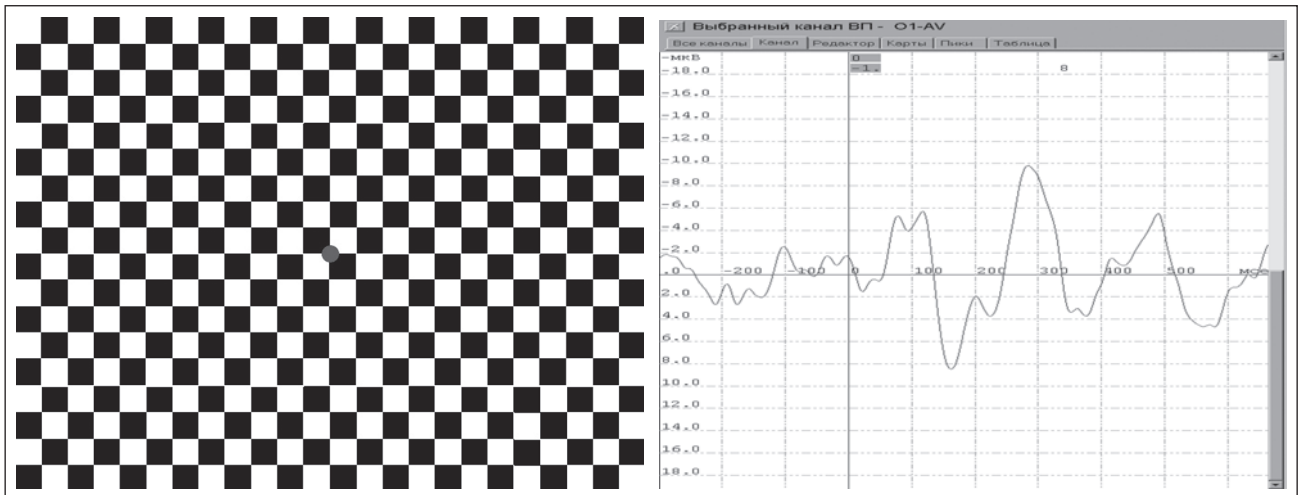


Рисунок 2. Очаги демиелинизации в головном и спинном мозге



**Рисунок 3. Исследование вызванных зрительных потенциалов на реверсию шахматного паттерна**

МРТ-исследования показывают, что патологический процесс при РС проявляет медленную, но почти постоянную активность. По данным МРТ-мониторинга возможно регистрировать до 10 раз в год новые очаги или увеличение старых. Вот почему фактор постоянной активности демиелинизирующего процесса определяет необходимость непрерывного лечения РС. Отсутствие новых симптомов в период клинической ремиссии РС не отражает стабилизацию патологического процесса, а, что более вероятно, обусловлено отсутствием в очагах грубых нарушений проведения импульсов или локализацией очагов в функционально малозначимых зонах мозга. В связи с этим обязательным является проведение МРТ с внутривенным контрастированием и исследование вызванных потенциалов, что позволит определить степень активности процесса.

Вместе с тем соответствие степени тяжести РС и интенсивности поражения демиелинизирующим процессом головного и спинного мозга по данным МРТ наблюдается только в 65–70 % случаев.

**3. Зрительные вызванные потенциалы и длиннолатентные вызванные когнитивные потенциалы на значимый стимул — 80 %.**

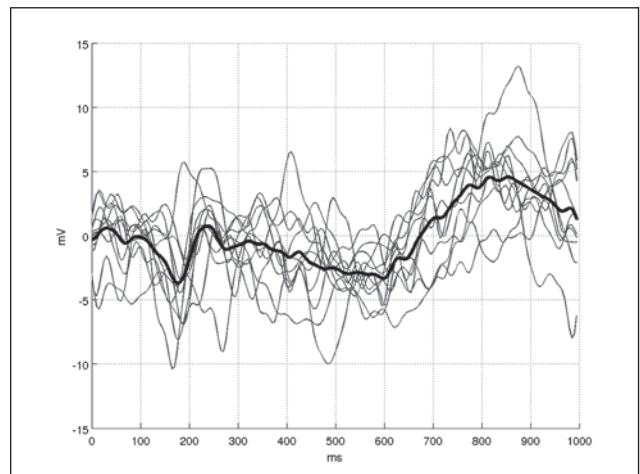
Исследование вызванных зрительных потенциалов на реверсию шахматного паттерна позволяет выявить клинически немые очаги у пациентов с предполагаемым демиелинизирующим процессом (рис. 3).

Исследование длиннолатентных когнитивных потенциалов на значимый стимул позволяет объективно оценить восприятие и переработку информации мозгом (рис. 4).

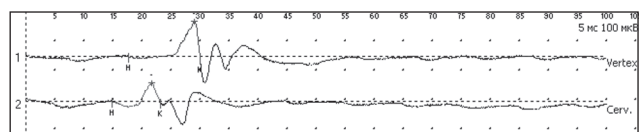
**4. Снижение вибрационной чувствительности (камертон 128 Гц) — 80 %.**

**5. Транскраниальная магнитная стимуляция** позволяет определить не только уровни поражения пирамидного пути, но и степень тяжести поражения (рис. 5).

**7. Лабораторное исследование:** олигоклональные IgG — 90 %, содержание СЛЦ-к — 95 %, индекс СЛЦ-к — 97 %.



**Рисунок 4. Исследование длиннолатентных когнитивных потенциалов на значимый стимул**



**Рисунок 5. Транскраниальная магнитная стимуляция**

К сожалению, эти исследования малодоступны в практике врача. Альтернативой мы считаем определение проницаемости гематоэнцефалического барьера и интратекального синтеза IgG. Нами внедрена методика определения альбумина и иммуноглобулина G, их соотношение в крови и ликворе, что является определенным нейрогенным маркером, а в ряде случаев подтверждает специфичность поражений нервной системы, особенно при подозрении на аутоиммунные заболевания. Повышение отношения IgG/альбумина наблюдается в 80 % случаев рассеянного склероза.

В определенной степени эквивалентом олигоклональных IgG можно считать уровень интратекального синтеза IgG. Повышение показателя интратекального



синтеза IgG свидетельствует о воспалительном, преимущественно аутоиммунном поражении ЦНС.

Обязательным паттерном обследования является определение степени напряженности иммунитета, а также степени выраженности аутоиммунного воспалительного процесса и демиелинизации. Наиболее значимые популяции CD-клеток при исследовании клеточного иммунитета у детей с подозрением на РС:

— CD<sup>3</sup> (Т-лимфоциты) — зрелые Т-лимфоциты, общее количество;

— CD<sup>4</sup> (Т-хелперы) — отвечают за созревание Т-киллеров, активацию цитотоксической функции макрофагов, секрецию интерлейкинов и др. цитокинов;

— CD<sup>8</sup> (Т-супрессоры) — индукторы, тормозящие иммунный ответ (тормозят выработку антител вследствие задержки пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов);

— CD<sup>4</sup>/CD<sup>8</sup> — иммунорегуляторный индекс;

— CD<sup>20</sup> (В-лимфоциты) — участие в гуморальных иммунных реакциях, продукции антител;

— CD<sup>16</sup>CD<sup>56+</sup> (NK-клетки — натуральные киллеры) — уничтожение клеток, лишенных молекул главного комплекса гистосовместимости на поверхности озлокачественных клеток и клеток, измененных вирусом;

— CD<sup>3+</sup>CD<sup>25+</sup> (активированные Т-лимфоциты) — стимуляция антителообразования и цитотоксичности;

— CD<sup>22+</sup>CD<sup>25+</sup> (активированные В-лимфоциты) — показатель активности иммунного ответа при аутоиммунном и атопическом воспалении;

— CD<sup>14</sup> (моноциты, макрофаги) — связывание макромолекул на ранних этапах воспаления;

— CD<sup>95</sup> (фактор апоптоза) — активность апоптотического процесса;

— HLA-DR (активированные лимфоциты) — зрелые Т-лимфоциты.

Наиболее часто отмечено снижение уровня CD<sup>4</sup> и CD<sup>8</sup>, повышение уровня и CD<sup>95</sup>-лимфоцитов. Усиление супрессорной активности лимфоцитов (эквивалентна Т-аутореактивности клеток), активация Т-клеток киллеров, депрессия иммуноглобулинов G в крови, но при увеличении интрацеребрального синтеза IgG и снижение индекса IgG/альбумин достаточно достоверно говорит об активации воспалительного процесса. Эти показатели положены в основу выбора схем терапии РС у детей.

**7. Исследование спинномозговой жидкости** с проведением полимеразной цепной реакции на выявление ДНК герпес-вирусов (HSV 1–2-го типа, HHV 6-го типа, CMV, EBV) необходимо не с точки зрения выяснения этиологии РС, а для определения правильной тактики лечения. По нашим данным, у детей с РС в 5–7 % случаев существует ассоциация с вирусами, что требует проведения специфической противовирусной терапии. Освоена методика определения ДНК полиомавируса человека 2 (вирус JC, JCV) в крови и спинномозговой жидкости. Это имеет большое значение для правильного выбора иммуномодулирующей терапии, учитывая воз-

можность активации JCV с развитием прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии.

Лечение РС представляет собой сложный и последовательный процесс, этапами которого являются:

1) своевременное выявление заболевания на ранних стадиях и установление достоверного диагноза РС;

2) купирование обострений кортикостероидами;

3) профилактика обострений с помощью современных иммуномодуляторов (продолжительная модифицированная терапия);

4) проведение симптоматической терапии и реабилитации.

## Терапия при дебюте и обострении РС у детей

При выявлении ДНК герпес-вирусов в спинномозговой жидкости и/или крови методом полимеразной цепной реакции (HSV 1–2-го типа, HHV 6-го типа, CMV, EBV) на этапе диагностики РС целесообразно проведение внутривенного курса ацикловира в разовой дозе по 10 мг/кг (не более 250 мг) 3 раза в сутки в течение 5–7 дней.

При дебюте РС или обострении заболевания проводится терапия солу-медролом (метилпреднизолоном) 10–20 мг/кг (не более 1000 мг) внутривенно капельно через день № 3–5 в сочетании с плазмаферезом (2–3 процедуры), особенно при выявлении высокого уровня циркулирующих иммунных комплексов в крови и повышении проницаемости ГЭБ. При неполном восстановлении функций — переход на пероральный прием кортикостероидов (метипред, медрол) 16–24 мг с постепенным снижением дозы или проведение курса синактена-депо (0,5–1,0 мг в/м 1 раз в неделю № 8, затем 1 раз в 2 недели № 4).

Применяется ацелизин по 0,5–1,0 г внутримышечно 1 раз в сутки № 5–7 (снижает выработку простагландинов и стимулирует синтез противовоспалительных интерлейкинов).

Для лечения пациентов с РС используются иммуноглобулины для внутривенного введения (ВВИГ) [5, 16, 18]. ВВИГ представляют собой 100% биологический препарат крови и являются достаточно безопасным методом терапии, разрешенным к применению у детей.

Описаны несколько механизмов действия ВВИГ при аутоиммунных заболеваниях: подавление системы комплемента; торможение продукции провоспалительных цитокинов моноцитами; стимуляция выработки противовоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами; связывание с антителами к аутоантигенам и их блокирование; снижение продукции аутоантител (в результате связывания антиидиотипических антител, содержащихся в ВВИГ, с антигенными детерминантами и иммуноглобулинами G и M на В-лимфоцитах); индукция апоптоза В- и Т-клеточных линий; торможение суперантиген-опосредованной активации Т-клеток. Также ВВИГ содержат антитела к вариабельным и стабильным участкам

CD4, что обуславливает иммунорегуляторный эффект препарата. ВВИГ подавляют аутоиммунный процесс при РС за счет торможения избыточно активированного комплемента, стимулируют противовоспалительные интерлейкины, подавляют антитела к АМДА-рецепторам, снижают активность цитокина TNF и стимулируют пролиферацию олигодендроцитов, усиливающих выработку миелина. К настоящему моменту проведено несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, оценивающих способность ВВИГ предотвращать обострения, прогрессирование заболевания, снижать МРТ-активность при различных типах течения РС, а также способность ВВИГ стимулировать ремиелинизацию в ЦНС и восстанавливать утраченные функции при рассеянном склерозе. Показано, что частота обострений РС при применении ВВИГ снижалась на 48–63 % по сравнению с плацебо. У пациентов с клинически изолированным синдромом с высоким риском развития РС, получавших ВВИГ в течение года, снижалась вероятность развития достоверного РС на 64 %. Доказана эффективность применения ВВИГ при ремиттирующем РС (класс доказательности I).

Проводились исследования МРТ-изменений у пациентов при применении ВВИГ. Было показано снижение количества новых и активных очагов, замедление нарастания объема очагов, замедление атрофии мозгового вещества у пациентов, получавших ВВИГ, в сравнении с плацебо.

Согласно Руководству Европейской федерации неврологических наук ВВИГ рекомендованы как 2-я или 3-я линия терапии у пациентов с ремиттирующим течением РС при непереносимости другой терапии, а также при беременности и кормлении грудью, когда другой разрешенной терапии не существует. ВВИГ остаются единственным разрешенным препаратом для лечения РС при беременности и во время кормления. В протокол стандартов помощи больным с РС в России включено курсовое применение ВВИГ (класс доказательности II). Рекомендуется вводить препарат 1 раз в месяц (доза 0,15–0,4 г/кг) на протяжении 2 и более лет.

Для лечения наших пациентов мы используем иммуноглобулин для внутривенного введения украинского производства (производитель «Биофарма», г. Киев) — биовен-моно (5% раствор) или биовен (10% раствор). Препарат вводится в дозе 0,4 г/кг через день № 3–5 (в зависимости от степени тяжести РС) с последующим повторением курса через 3–6 месяцев.

Применение ВВИГ является альтернативой длительной иммуномодулирующей терапии интерферонами-бета и глатирамера ацетатом.

**Схемы терапии детей с РС в дебюте заболевания и при обострениях [5]:**

1. При средней тяжести обострения:

— пульс-терапия (солу-медрол или метилпреднизолон 500–1000 мг внутривенно капельно через день № 3–5).

2. При тяжелом обострении с выраженными изменениями иммунограммы в сочетании с высоким уровнем ЦИК:

— пульс-терапия + плазмаферез (через день 2–3 процедуры)  
или

— пульс-терапия + плазмаферез + внутривенное введение иммуноглобулина по 0,4 г/кг через день № 3–5.

3. При тяжелом обострении с изменениями иммунограммы и невыраженным повышением уровня ЦИК:

— пульс-терапия + внутривенное введение иммуноглобулина.

На начальных стадиях РС очередное обострение заболевания предсказать особенно трудно, особенно в детском возрасте. Именно по этой причине бывает затруднен ближайший и долгосрочный прогноз болезни. Самым информативным показателем прогноза РС являются особенности течения заболевания в первые 3–5 лет, а также эффективность проводимого лечения [15, 18, 22]. По данным литературы, среди взрослых доброкачественное течение заболевания с редкими обострениями отмечается у 20 % пациентов, ремиттирующее течение с частыми обострениями — у 30 %, прогрессирующее течение — у 50 %. Смертность через 25 лет после начала заболевания составляет от 15 до 26 %. Информация о частоте легкого и тяжелого течения РС у детей крайне противоречива. Но вместе с тем тяжелое течение РС у детей встречается все чаще. По нашим данным, тяжелое течение РС с частыми обострениями и быстрым формированием стойкого неврологического дефицита у детей отмечается в 25 % случаев, а трансформация ремиттирующего во вторично-прогрессирующее течение в первые 2 года болезни — у 13 % пациентов [4, 5].

Сегодня невролог располагает целым рядом современных иммуномодулирующих препаратов, позволяющих изменять течение РС: уменьшить частоту обострений, замедлить нарастание инвалидизации и предотвратить преждевременную смерть. Однако кардинально решить проблему лечения этого тяжелого заболевания пока не удастся. К сожалению, этому препятствует недостаточно изученный вопрос раннего установления достоверного диагноза и терапии детей с РС. Зарегистрированные в настоящее время средства для лечения пациентов с РС не всегда эффективны и не лишены побочных эффектов.

Основным принципом терапии больных с РС сегодня считается раннее назначение иммуномодуляторов для предотвращения обострений, стабилизации состояния, предупреждения трансформации в прогрессирующее течение и замедления нарастания инвалидизации [1, 2, 5, 7, 10, 11]. С этой целью в настоящее время общепринятым для лечения как взрослых больных, так и детей является назначение интерферонов-бета-1b (бетаферон, бетфер-1b), интерферонов-бета-1a (ребиф, авонекс, бетфер-1a) и глатирамера ацетата (копаксон, глатимер) (табл. 4).

Таблица 4. Препараты для иммуномодулирующей терапии больных с РС

<b>ИФН-β-1b (бетаферон)</b>	8 млн МЕ 16 мл МЕ	Через день, подкожно
<b>ИФН-β-1a (ребиф)</b>	22 мкг (6 млн МЕ) 44 мкг (12 млн МЕ)	3 раза в неделю, подкожно
<b>ИФН-β-1a (авонекс)</b>	6 млн МЕ	1 раз в неделю, внутримышечно
<b>Глатирамера ацетат (копаксон)</b>	20 мг	Ежедневно, подкожно

Основные механизмы действия β-интерферонов (бетаферон, ребиф, авонекс):

- ингибирование и модуляция активности цитокина гамма-интерферона (основного провоспалительного цитокина, способствующего возникновению обострений РС);

- ингибирование молекул ко-стимуляции, необходимых для активации Т-лимфоцитов и усиления апоптоза аутореактивных Т-лимфоцитов;

- усиление супрессорной активности Т-лимфоцитов;

- уменьшение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости на антиген-презентирующих клетках;

- блокада матриксной металлопротеазы и молекул адгезии, что препятствует проникновению активированных клеток в ткань мозга через гематоэнцефалический барьер.

Такой иммуномодулирующий эффект позволяет ослабить действие антител к основным компонентам миелина, что в конечном итоге снижает активность воспалительного процесса при РС.

Основные механизмы действия глатирамера ацетата (стандартизированная смесь синтетических пептидов из четырех аминокислот: L-аланина, L-глутамина, L-лизина, L-тирозина):

- образование тесной связи с тримолекулярным комплексом мембран антигенпредставляющих клеток с формированием ложной мишени для Т-лимфоцитов;

- пролиферация специфических Т-клеток, подавляющих активность других аутоагрессивных клеточных линий и способных проникать через гематоэнцефалический барьер и создавать фоновую супрессию;

- апоптоз активированных Т1-лимфоцитов;

- подавление провоспалительного эффекта γ-ИФН и ИЛ-2;

- стимуляция выработки нейротрофических факторов (нейропротективный эффект).

Проведен ряд рандомизированных многоцентровых исследований по изучению эффективности и безопасности иммуномодулирующих препаратов у взрослых: BEYOND, BENEFIT, BECOME, EVIDENCE, INCOMIN, OVIMS, REGARD, BICC [19, 20, 23]. В клинике нервных болезней ДонНМУ в 2001–2003 гг. была проведена клиническая апробация бетаферона у лиц молодого возраста, включая детей. Получены результаты, свидетельствующие о хорошей переносимости препарата.

За последние 6 лет 24 ребенка, находящиеся под нашим наблюдением, получали иммуномодулирующую терапию:

- интерферон-бета-1b (бетаферон) — 10 больных;

- интерферон-бета-1a (ребиф, авонекс) — 6 детей;

- глатирамера ацетат (копаксон) — 8 пациентов.

Отмечен положительный эффект в виде удлинения ремиссий, удовлетворительная переносимость терапии. Только у 1 пациента из 10, получавших бетаферон, возникла необходимость отмены препарата из-за побочной реакции (кардиопатия). Из-за аллергической реакции на копаксон 2 детям иммуномодулирующая терапия была отменена. У 6 больных (25%), несмотря на применение иммуномодуляторов, заболевание приобрело вторично-прогрессирующий характер. Остальным пациентам иммуномодулирующая терапия была продолжена и после перехода их во взрослую категорию больных.

Двум детям, которым иммуномодуляторы были отменены в связи с трансформацией течения РС из ремиттирующего во вторично-прогрессирующее, были проведены курсы иммуностатической терапии митоксантроном (12 мг/м<sup>2</sup> тела внутривенно):

- у 1 ребенка (девочка 17 лет) отмечалось временное ухудшение состояния (до 2 месяцев) с последующей стабилизацией;

- у второй больной (девочка 16 лет) — стойкая ремиссия с уменьшением неврологического дефицита.

На основании данных литературы и собственного опыта мы считаем целесообразным назначение иммуномодулирующей терапии в детском возрасте только после установления достоверного диагноза РС и предварительного тщательного соматического обследования. Мы убедились, что начало терапии с минимальных доз и более медленное (чем у взрослых) титрование дозы обеспечивают лучшую переносимость иммуномодулирующих препаратов.

В последнее время появился ряд новых средств для лечения больных с РС: тизабри (натализумаб), ритуксимаб, алемтузумаб, терифлуномид, финголимод (гилениа), лаквинимод, BG12 [10, 18]. Апробация этих средств у детей с РС только начинается. А у взрослых при использовании этих препаратов зафиксированы не только побочные эффекты, но и серьезное ухудшение здоровья. В частности, при лечении натализумабом описано развитие прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии вследствие активации полиомавируса человека 2 (вирус JC) на фоне снижения иммунитета.

Таблица 5. Симптоматическая терапия при РС

Клинические симптомы	Терапия
Спастичность	Сирдалуд, баклофен, вальпроаты (депакин, конвульсофин, конвулекс), глицин Диспорт (при выраженной спастичности) Лечебная гимнастика
Императивные позывы к мочеиспусканию, недержание и недержание мочи	Оксибутин (дриптан, сибутин) Адиуретин SD Тренировка мышц тазового дна
Затруднение мочеиспускания	Галантамин, нейромидин Магнито- и электростимуляция мочевого пузыря
Атаксия и тремор	Мильгамма, магне-В <sub>6</sub> , глицин, тенотен, когнум Карбамазепин Лечебная гимнастика
Головокружение	Бетасерк, фезам, тиоцетам
Синдром внутрочерепной гипертензии	Диакарб, глицерин, L-лизина эсцинат
Синдром хронической усталости, невротоподобные состояния, когнитивные нарушения	Семакс, адаптол, ноофен, глицин, стимул, гамалате-В <sub>6</sub> Когнум

Отменена регистрация препарата мовектро (кладибрин) в связи со случаями развития рака у пациентов, получавших этот препарат.

После купирования обострения проводится нейротропная терапия (семакс, тиоцетам, церебролизин), эссенциале, нуклео ЦМФ форте (келтикан), лечение никотинамидом, липоевой кислотой, цитофлавином, карнитина хлоридом (карниэль, агвантар, элькар). С учетом эмоциональных и когнитивных нарушений, характерных для детей с РС, необходимости инъекционного введения препаратов (что создает дополнительную стрессовую ситуацию для ребенка) в последнее время широко используются препараты, сочетающие ноотропное и седативное действие, — препараты гопантевой кислоты (когнум). Они обладают ноотропным и противосудорожным действием, повышают устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулируют анаболические процессы в нейронах, сочетают седативное действие с мягким стимулирующим эффектом, уменьшают проявления экстрапирамидных нарушений и нейрогенных расстройств мочеиспускания.

Симптоматическая терапия представлена в табл. 5.

Накопленный многолетний опыт работы сотрудников Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького по диагностике и лечению детей с РС и другими демиелинизирующими заболеваниями позволил организовать в 2011 году на базе неврологического отделения областной детской клинической больницы Центр демиелинизирующих и дегенеративных заболеваний нервной системы у детей. Задачей центра является обеспечение своевременной диагностики и улучшение качества лечения детей с демиелинизирующими и дегенеративными заболеваниями нервной системы.

На базе центра оказывается специализированная помощь детям с рассеянным склерозом, рассеянным

энцефаломиелитом и другими формами острой, подострой и хронической диссеминированной демиелинизации; демиелинизирующей полирадикулоневропатией; наследственными невропатиями; миастенией; наследственными атаксиями; дегенеративными заболеваниями с экстрапирамидными нарушениями (в том числе ювенильной формой болезни Паркинсона, дистонией), спинно-церебеллярной дегенерацией и другими дегенеративными болезнями нервной системы.

Для диагностики этих заболеваний в Центре, кроме клинических, используются инструментальные и лабораторные методы обследования:

— МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием (аппарат Gyroscan Intera T10, Голландия);

— исследование вызванных зрительных потенциалов на реверсию шахматного паттерна (компьютерный диагностический комплекс «Эксперт», Tredex, Украина);

— исследование длиннотентных когнитивных потенциалов на значимый стимул (компьютерный диагностический комплекс «Эксперт», Tredex, Украина);

— электроэнцефалография (аппарат «Tredex», Украина) и электроэнцефалографическое мониторирование во время бодрствования и сна (аппарат «Аксон М», Украина);

— электронейромиография (аппарат «Нейро-МВП-микро», Россия);

— транскраниальная магнитная стимуляция;

— исследования клеточного и гуморального иммунитета (лаборатории ОДКБ, «Новая диагностика», «Диагностик Пастер»);

— исследование спинномозговой жидкости с проведением полимеразной цепной реакции для выявления ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна — Барр, герпесвирусов 1–2-го и 6-го типов, вируса JC (JCV, полиомавирус человека 2-го типа) и РНК Rubella virus (лаборатории «Новая диагностика», «Диагностик Па-

стер»). В 2013 году впервые в Украине освоена методика определения JCV;

— исследование проницаемости гематоэнцефалического барьера: уровень альбумина, иммуноглобулина G, показателя интратекального синтеза IgG (лаборатория «Новая диагностика»).

Создан реестр детей Донецкой области с достоверным РС, а также детей, наблюдающихся по поводу вероятного РС. С момента основания в центре под наблюдением находятся 33 ребенка с достоверным РС.

В терапии демиелинизирующих заболеваний кроме пульс-терапии широко применяется плазмаферез и внутривенное введение иммуноглобулина (биовен моно, биовен). Разработаны схемы терапии внутривенным иммуноглобулином с повторением курса через 3–6 месяцев. Освоена методика иммуномодулирующей терапии при лечении детей с РС с применением всех групп иммуномодуляторов: интерферонов-бета-1а (ребиф, бетабиоферон-1а, бетфер-1а, авонекс), интерферонов-бета-1в (бетаферон, бетабиоферон-1в, бетфер-1в, β-интерферон-1в), глатирамера ацетата (копаксон, глатимер), включая титрование доз препаратов и купирование обострений на фоне продолжающейся непрерывной иммуномодулирующей терапии.

Работа центра дает возможность осуществлять раннюю диагностику демиелинизирующих и дегенеративных заболеваний нервной системы у детей, внедрять новые современные методы лечения, что позволяет добиться лучшего эффекта проводимой терапии, более длительных ремиссий, отсрочить, а иногда и предотвратить инвалидизацию детей с этой тяжелой неврологической патологией.

Мы считаем необходимым внедрение образовательных программ по обучению детских неврологов диагностике достоверного рассеянного склероза и методам лечения детей с РС. Такое обучение осуществляется на курсах тематического усовершенствования врачей, проводятся семинары для врачей общей практики и детских неврологов на базе Центра демиелинизирующих заболеваний. Также мы считаем крайне важным выделение государственных бюджетных средств на проведение обследования (магнитно-резонансная томография с применением контрастных веществ, иммунологические исследования, выявление ДНК вирусов в крови и спинномозговой жидкости) и лечения этих больных, включая не только интерфероны-бета и глатирамера ацетат, но и внутривенный иммуноглобулин.

## Список литературы

1. Бойко А.Н., Столяров И.Д., Сидоренко Т.В., Кулакова О.В., Кольяк Е.В., Петров А.М., Ильвес А.Г., Никифорова И.Г., Фаворова О.О., Гусев Е.И. Патогенетическое лечение рассеянного склероза: настоящее и будущее // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2009. — Т. 109 (7, вып. 2). — С. 90–99.
2. Волошина Н.П., Егоркина О.В., Евтушенко С.К., Москаленко М.А. Проект протокола лечения педиатрического рассе-

янного склероза // Межд. неврол. журнал. — 2012. — № 8 (54). — С. 143–158.

3. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: достижения десятилетия // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. Рассеянный склероз (приложение к журналу). — 2007. — С. 4–13.
4. Евтушенко С.К. Рассеянный склероз у детей: 25-летний опыт диагностики и лечения // Межд. неврол. журнал. — 2006. — № 3 (7). — С. 29–37.
5. Евтушенко С.К., Москаленко М.А. Рассеянный склероз у детей (клиника, диагностика, лечение). — К.: ВІПОЛ, 2009. — 254 с.
6. Негрич Т.І., Шоробура М.С. Основні підходи до лікування дітей, хворих на розсіяний склероз // Український неврологічний журнал. — 2007. — № 2. — С. 22–27.
7. Рассеянный склероз: Клиническое руководство / Под. ред. Е.И. Гусева. — М.: Реал-тайм, 2011. — 528 с.
8. Сепехри Нур Сепиде. Клинико-неврологические и магнитно-резонансно-томографические особенности клинически изолированного синдрома // Клиническая медицина. — 2012. — № 4. — С. 65–68.
9. Сепиханова М.М. Клинико-диагностические особенности рассеянного склероза в зависимости от сроков начала заболевания // Практикуючий лікар. — 2013. — № 1. — С. 21–24.
10. Студеникин В.М., Пак Л.А., Шелковский В.И., Кузенкова Л.М., Турсунхужаева С.Ш., Гутнов С.Р., Шатилова Н.Н. Педиатрический рассеянный склероз: что нового? // Лечащий врач. — 2012. — № 9. — С. 30–33.
11. Тотолян Н.А., Скоромец А.А. Лечение рассеянного склероза у детей и подростков препаратами бета-интерферона // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2004. — Т. 104, № 9. — С. 23–31.
12. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз в детском возрасте и схожие с ним заболевания // Дитячий лікар. — 2010. — С. 5–11.
13. Bronstein J.M., Lallone R.L., Seitz R.S. et al. A humoral response to oligodendrocyte-specific protein in MS: a potential molecular mimic // Neurology. — 1999. — Vol. 53. — P. 154–161.
14. Child Neurology. — 7<sup>th</sup> ed. / Ed. by J.H. Menkes, H.B. Sarnat, B.L. Maria. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. — P. 562–573.
15. E. Ann Yeh, Bianca Weinstock-Guttman. Multiple sclerosis: predicting risk and delaying progression // Neurology. — 2010. — 9(1). — P. 7–9.
16. Elovaara I., Apostolski S., van Doorn P. et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases // Eur. J. Neurol. — 2008. — Sep. 15 (9). — P. 893–908.
17. Handel A.E., Handunnetthi L., Giovannoni G. et al. Genetic and environmental factors and the distribution of multiple sclerosis in Europe // European J. of Neurology. — 2010. — № 17. — P. 1210–1214.
18. Inflammatory and Autoimmune Disorders of the Nervous System in Children / Ed. by R.C. Dale, A. Vincent. — Mac Keith Press, 2010. — P. 65–95.
19. Kappos L., Freedman M., Polman C.H. et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study // Lancet. — 2007. — 370. — P. 389–97.
20. Mikol D.D., Barkhof F., Chang P. et al. The REGARD trial: a randomised assessor-blinded trial comparing interferon beta-1a and

*glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis // 23<sup>rd</sup> Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). — 2007. — Abstract P. 119.*

21. Munger K.L., Levin L.I., Hollis B.W., Howard N.S., Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis // *JAMA*. — 2006. — 296. — P. 2832-2838.

22. Sevón M., Sumelahti M.L., Tienari P., Haltia M., Iivanainen M. Multiple sclerosis in childhood and its prognosis // *Международный неврологический журнал*. — 2007. — № 2(12). — С. 163-169.

23. Wolansky L., Cook S., Skurnick J. et al. Betaseron vs, Copaxone® in MS with triple-dose gadolinium and 3-T MRI Endpoints (BECOME): announcement of final primary study outcome. 2007 // 23<sup>rd</sup> Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). — 2007. — Poster P. 206.

Получено 04.01.15 ■

Євтушенко С.К.<sup>1</sup>, Москаленко М.А.<sup>2</sup>, Євтушенко І.С.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Харківська медична академія післядипломної освіти

<sup>2</sup> Обласний центр демієлінуючих захворювань, м. Донецьк

<sup>3</sup> ДонНМУ ім. М. Горького

Yevtushenko S.K.<sup>1</sup>, Moskalenko M.A.<sup>2</sup>, Yevtushenko I.S.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv

<sup>2</sup> Regional Center of Demyelinating Diseases, Donetsk, Ukraine

<sup>3</sup> Donetsk National Medical University named after M. Horkyi, Donetsk

### ВІД КЛІНІЧНО ІЗОЛОВАНОГО СИНДРОМУ ДО ВІРОГІДНОЇ ДІАГНОСТИКИ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ ТА ЙОГО ЕФЕКТИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ

**Резюме.** У статті викладено результати 30-річного досвіду ранньої діагностики розсіяного склерозу в дітей із використанням магнітно-резонансної томографії, зорових і когнітивних викликаних потенціалів, біохімічних та імунологічних досліджень крові та спинномозкової рідини. Авторами описано варіанти дебюту цього важкокурабельного інвалідизуючого захворювання в дітей. Наведено схеми терапії, що включають пульс-терапію солу-медролом, плазмаферез і внутрішньовенний імуноглобулін, а також досвід застосування імуномодуляторів у дітей.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, діти, діагностика, лікування.

### FROM CLINICALLY ISOLATED SYNDROME TO ACCURATE DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS AND ITS EFFECTIVE THERAPY IN CHILDREN

**Summary.** Results of 30-year experience in the early diagnosis of multiple sclerosis in children using magnetic resonance imaging, visual and cognitive evoked potentials, biochemical and immunological studies of the blood and cerebrospinal fluid are described in the article. Different variants of the onset of this hard to treat, disabling disease in children are described by the authors. The schemes of therapy, including solu-medrol pulse therapy, plasmapheresis and intravenous immunoglobulin, as well as the experience of using immunomodulators in children, were specified.

**Key words:** multiple sclerosis, children, diagnosis, treatment.