

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ У ДЕТЕЙ

Л.И. Жданова, И.А. Томилов, Н.А. Шнайдер, проф., д.м.н.; О.В. Ботяновская

Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Клиническая больница №51 Федерального медико-биологического агентства», отделение функциональной диагностики, детский стационар, г. Железнодорожск Красноярского края; ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Институт последипломного образования

662971, Красноярский край, г. Железнодорожск, ул. Кирова, д. 3, детский стационар, телефон: +7 (39197) 4-59-02. E-mail: krot.63@mail.ru

Резюме: В статье проанализированы клинические наблюдения рассеянного склероза у детей 16 и 11 лет, находившихся на лечении в детском стационаре КБ №51 ФМБА России. Особый акцент уделен современным методам нейрорадиологической диагностики демиелинизирующего заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, дети, нейровизуализация.

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание нервной системы с множественными очагами поражения в центральной нервной системе, характеризующееся началом болезни в молодом возрасте, протекающее с обострениями и ремиссиями или прогрессирующе. До недавнего времени считалось, что дебют РС характерен для возраста 20–40 лет. Возможность развития РС в более раннем возрасте ставилось под сомнение, в литературе имелись лишь единичные описания таких клинических наблюдений. В настоящее время накоплен материал, свидетельствующий о том, что РС достаточно часто встречается и у детей и подростков, чему способствовало бурное развитие современных методов нейрорадиологического обследования. Разработаны международные нейрорадиологические критерии диагностики РС, что позволяет диагностировать это заболевание на ранних стадиях развития патологического процесса, когда патогенетическая терапия является наиболее успешной, а также облегчает проведение дифференциальной диагностики РС с другими демиелинизирующими и воспалительными заболеваниями центральной нервной системы. В последние годы убедительно показано омоложение возраста дебюта РС до 10 лет, описаны единичные наблюдения о случаях РС у детей моложе 7 лет.

Среди неврологов, занимающихся проблемой РС, метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) признан методом выбора или золотым стандартом для диагностики и мониторинга РС *in vivo*. Это связано с широким применением МРТ для установления активности процессов демиелинизации, оценки степени нарушения нейрональной интеграции и характеристики нейронального дефицита, но и благодаря современным методикам МРТ (протонной *in vivo* спектроскопии и функциональной МРТ), а также с возможностью понимания природы РС.

МРТ – критерии диагностики РС. Стандартный и расширенный протоколы МРТ – исследования. МРТ = критерии диагностики РС были сформулированы уже в одной из

первых работ по клиническому применению метода МРТ [1]. Развитие этого метода способствовало расширению областей его применения и одновременно вывело МРТ из сферы научных исследований в практическую медицину. В частности, существенно возросла роль МРТ как метода, позволяющего прогнозировать развитие РС у пациентов с первыми признаками демиелинизирующего процесса в ткани головного мозга. На основании десятилетних клинических наблюдений были разработаны МРТ-критерии прогноза диссеминирующих патологических процессов различной этиологии, характеризующихся изолированными синдромами поражения центральной нервной системы (ЦНС) [2]. В работе [3] были сформулированы следующие топические признаки локализации очагов демиелинизации, используемые для дифференциальной диагностики РС. Наличие одновременно любых трёх из следующих четырёх признаков является топическим дифференциальным диагностическим признаком РС [3]:

1. наличие одного очага демиелинизации, накапливающего контрастное вещество (КВ), или девяти очагов демиелинизации, гиперинтенсивных на T2- взвешенном изображении.
 2. наличие не менее одного очага демиелинизации, расположенного в инфратенториальных структурах головного мозга.
 3. наличие не менее одного очага демиелинизации в субкортикальных участках головного мозга.
 4. наличие не менее трёх очагов демиелинизации в перивентрикулярных областях головного мозга.
- С включением топических МРТ-признаков РС были сформулированы универсальные критерии дифференциальной диагностики РС [3, 4], стимулировавшие исследования по классификации различных форм РС. Расширенные критерии дифференциальной диагностики РС, представленные в работах [5, 6], содержат наряду с характеристиками демиелинизирующего поражения ткани головного мозга диагностические признаки поражения спинного мозга и используются для диагностики первичной прогрессирующей формы РС. В дальнейшем, наряду с топическими, в критерии диагностики были включены признаки, характеризующие изменение во времени численности обнаруживаемых на МР-изображениях очагов демиелинизации и накопления в этих очагах контрастного вещества. В отличие от топических признаков эти характеристики называют временными признаками

РС. В работах [4-6] сформулированы следующие временные признаки РС:

1. Выявление на МР-изображениях, полученных спустя три месяца после дебюта заболевания, очагов демиелинизации, накапливающих КВ. Для дифференциальной диагностики различных форм РС рекомендуется проведение повторного МРТ-исследования с интервалом три месяца.
2. Выявление на МР-изображениях, полученных не ранее чем спустя 30 дней после первичной МРТ- диагностики, новых очагов демиелинизации. Тридцатидневный срок между первым и последующим МРТ-исследованиями установлен для того, чтобы пронаблюдать активность процесса в первые недели с момента впервые верифицированного РС, даже без ухудшения клинической картины, но при этом исключить демиелинизирующие поражения ЦНС отличной от РС природы. Кроме того, проведение повторного МРТ-исследования позволит на начальном этапе заболевания подобрать оптимальную, патогенетически значимую для РС терапию.

Для первичной диагностики РС используется стандартный протокол проведения МРТ-исследований, включающих получение:

1. T1–взвешенных изображений (до и после введения парамагнитных КВ).

2. T2–взвешенных изображений, получаемых с помощью импульсных последовательностей спинного эха и изображений, взвешенных по протонной плотности (PD) [7]. На T2- и PD-взвешенных изображениях в белом веществе головного мозга, в субпиаальных областях и сером веществе головного мозга обнаруживаются очаги демиелинизации с повышенной интенсивностью сигнала. А на T1-взвешенных изображениях – с пониженной интенсивностью МР-сигнала. Несмотря на высокую информативность таких МР-изображений для визуализации очагов демиелинизации, с их помощью не удаётся стопроцентно дифференцировать РС от множества заболеваний иной природы, связанных с воспалительными процессами в центральной нервной системе, а также вызванных нейродегенерацией [5].

Для дифференциальной диагностики РС и мониторинга эффективности терапии используют расширенный протокол МРТ исследований, с помощью которого получают следующие изображения [7=11]:

1. T1-взвешенные изображения с подавлением сигнала от жидкости (FLAIR, импульсная последовательность инверсия/восстановление). Эти изображения используют для количественной характеристики нейродегенеративных процессов в ткани головного мозга, а также для обнаружения очагов демиелинизации, неактивных в момент проведения исследования, имеющих пониженную по сравнению с интактной тканью интенсивность МР-сигнала (так называемые чёрные дыры).
2. T1-взвешенные изображения с усилением сигнала за счёт переноса поляризации. Эти изображения используют для определения активности очагов демиелинизации и эффективности терапии на различных этапах заболевания.
3. Диффузно-взвешенные изображения позволяют исследовать процессы диффузии молекул воды в ткани головного мозга, а также получать информацию об ориентации, размерах и геометрии очагов демиелинизации в белом и сером веществе головного мозга.
4. Двумерные и трёхмерные спектроскопические изображения (1H MRS in vivo), с помощью которых строятся карты распределения метаболитов в структурах головного мозга, содержащих очаги демиелинизации и участки интактной ткани. Магнитно-резонансная спектроскопия (MRS) in vivo применяется в клинических исследованиях для изучения биохимии мозга и установления связей между церебральным метаболизмом и его функциями. Метод MRS in vivo используется в клинических исследованиях для дифференциальной диагностики РС, изучения механизмов действия препаратов, визуализации участков головного мозга, обладающих повышенной чувствительностью к определённому классу препаратов, в частности к препаратам, обладающим нейропротекторными свойствами. За период с 2006 по 2008гг. детской службой КБ №51 ФМБА России выявлено 2 клинических случая РС. Приводим собственные наблюдения этого заболевания.

Клинический случай №1. Денис Б., 16 лет, история болезни №24870, находился на обследовании и лечении в отделении дневного стационара в октябре 2006г. Поступил с жалобами на нарушения зрения, общую слабость, утомляемость, сонливость, периодически головные боли, неустойчивость при ходьбе.

Анамнез заболевания: болен с сентября 2005г., когда впервые появились головные боли, стал пошатываться при ходьбе, засыпать в школе во время уроков, резко снизилась успеваемость. Симптоматика постепенно нарастала.

Анамнез жизни: ребенок от второй беременности, течение беременности без особенностей, роды вторые срочные, самостоятельные, быстрые, в ягодичном

предлежании. Закричал сразу, оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. Масса тела при рождении 3500 г, рост – 50 см. Развивался в соответствии с возрастом и полом. На диспансерном учете у детского невролога не состоял. Семейный анамнез отягощен: старший брат, 19 лет, страдает олигофренией.

Неврологический статус: ЧМН: слабость отводящего нерва с 2-х сторон, снижение мышечной силы в правой верхней конечности до 4 баллов, гипорефлексия коленных и ахилловых рефлексов без четкой асимметрии сторон, брюшные рефлексы быстро истощались. Умеренная статико-динамическая атаксия по мозжечковому типу: неустойчивость и падение назад в позе Ромберга, шаткость при ходьбе, дисметрия при ПНП с обеих сторон. Чувствительных нарушений не выявлено. Тазовых нарушений не отмечалось.

На МРТ головного мозга (0,2 Тесла) на момент настоящей госпитализации выявлены множественные округлые гиперинтенсивные очаги в T2-режиме, локализованные в перивентрикулярном белом веществе больших полушарий, преимущественно слева, переменных размеров, интенсивно накапливающие контрастное вещество (рис. 1).

На стимуляционной электронейромиографии выявлен спинальный уровень поражения (на уровне сегментов LII-LIII). Периметрия: двухстороннее сужение полей зрения с носовой стороны, больше слева (рис. 2). Консультация офтальмолога: миопия 1 степени, ретробульбарный неврит (побледнение височных половин дисков зрительных нервов). На основании клинко-нейрорадиологических критериев нами впервые установлен клинический диагноз: рассеянный склероз, церебро-спинальная форма, дебют. Консультация иммунолога: иммунодефицитное состояние 1-2 ст. тяжести за счет нарушений, преимущественно в Т- клеточном звене иммунитета.

После курса патогенетической и симптоматической терапии состояние ребенка улучшилось. Однако в феврале и мае 2007г. пациент вновь госпитализирован в педиатрическое отделение КБ №51 ФМБА России в связи с обострениями РС. Был уточнен клинический диагноз: рассеянный склероз, цереброспинальная форма, ремиттирующий тип течения, стадия обострения. Проведена пульстерапия метилпреднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут, плазмаферез №5. Дополнительно назначены вазоактивные и поливитаминные препараты. Выписан с улучшением.

МРТ головного мозга (от 26.04.07г.): выявлено нарастание числа очагов округлой формы в перивентрикулярном белом веществе обоих полушарий переменных размеров от 0,45 см до 1,13 см, активно накапливающих контрастное вещество, что коррелировало с клиникой обострения РС на момент повторной госпитализации. При динамическом нейрорадиологическом обследовании после повторных курсов стационарного лечения, включая пульстерапию глюкокортикостероидами, наметилась положительная нейрорадиологическая динамика в виде уменьшения количества рассеянных очагов и уменьшения степени выраженности накопления контрастного вещества, что свидетельствовало в пользу ремиттирующего течения РС.

В июле 2007г. с целью уточнения диагноза и тактики ведения пациент направлен в г. Москву на обследование в Детскую клиническую больницу №38 ФМБА России, подтвержден клинический диагноз: рассеянный склероз, клинически достоверная форма, вариант А, ремиттирующее течение, стадия ремиссии.

В настоящее время мальчик вновь находится на диспансерном наблюдении у детского невролога КБ №51 ФМБА России, ежегодно проходит курсы лечения в круглосуточном детском стационаре. Обострения РС протекают типично, однако в последнее время присоединились жалобы на асимметрию лица и боли в левой половине лица. В неврологическом статусе: парез левого лицевого нерва по периферическому типу, болезненность при пальпации точек выхода тройничного нерва слева, снижен роговичный рефлекс слева. Слабость прямых наружных мышц обоих глазных яблок: недоведение глазных яблок кнаружи до 0,3 см, страбизм. Сухожильные и периостальные рефлексy с верхних конечностей высокие S - Д, гипорефлексия коленных и ахилловых рефлексов без отчетливой асимметрии сторон. Низкие брюшные рефлексy. Умеренно выраженная статико-динамическая атаксия по мозжечковому типу: неустойчивость в позе Ромберга, шаткость при ходьбе, ходьба на широкой основе, интенционное дрожание правой руки при выполнении ПНП, дисметрия при ПНП.

На МРТ головного мозга (от декабря 2007 г.): динамика отрицательная по сравнению с обследованием от декабря 2006г в виде появления множественных сливных очагов, активно накапливающих контрастное вещество, в белом веществе больших полушарий, стволе головного мозга и мозжечке (рис. 4).

Учитывая нарушения в иммунном статусе и нарастание неврологической и нейрорадиологической симптоматики РС у наблюдаемого пациента был рассмотрен вопрос о назначении бета-интерферона (ребиф), однако в виду наличия организационных сложностей пациент препарат не получал, что, вероятно, обусловило отрицательную динамику, несмотря на мягкий дебют и возраст пациента.

Назначение иммуномодуляторов при ремиттирующем течении РС у детей и взрослых в настоящее время рассматривается как оптимальное решение с целью профилактики обострений заболевания и снижения степени инвалидизации пациентов. Как пока= зывают мультицентровые исследования и опыт многолетней собственной клинической работы, своевременное назначение альфа- и бета-интерферонов способствует стабилизации патологического процесса, что демонстрирует следующее наше наблюдение.

Клинический случай №2. Илья Р., 11 лет, история болезни №2189. Заболел остро 24.01.2007г., когда отмечался подъем температуры до фебрильных цифр, вялость, слабость, головная боль, фото- и фонофобия, рвота. С этими жалобами поступил в детский стационар (в инфекционное отделение) КБ №51 ФМБА России с диагнозом при поступлении: энтеровирусная инфекция. Получал антибактериальную и дезинтоксикационную терапию. Выписан 08.02.2007 г. в удовлетворительном состоянии. Однако 10.02.2007г. отмечено ухудшение клинической симптоматики: подъем температуры до 39,0С, повторная рвота, не приносящая облегчения, головная боль, в связи с чем ребенок вновь госпитализирован в детский стационар. Впервые в стационаре развились генерализованные тоникоклонические судороги, выявлена менингеальная симптоматика. Проведена люмбальная пункция, но патологических изменений в ликворе не выявлено, что позволило исключить острую нейроинфекцию.

КТ головного мозга на момент настоящей госпитализации: без видимой патологии. В то же время на МРТ головного мозга: в левом полушарии мозжечка, стволе и перивентрикулярном белом веществе больших полушарий выявлены множественные рас= сеянные очаги вариabельной формы и размеров (от 1 до 2,5 см) с неровными нечеткими контурами, активно накапливающие контрастное вещество.

Консультация иммунолога: иммунодефицитное состояние 2-3 степени тяжести с нарушением в Т-клеточном и гуморальном звеньях иммунитета.

Нами проведено дообследование с целью дифференциальной диагностики с острым вирусным энцефалитом, менингоэнцефалитом, рассеянным склерозом, лейкоэнцефалопатией. Согласно клинко-нейрорадиологических данных выставлен предварительный клинический диагноз: рассеянный склероз, дебют. Проведена симптоматическая терапия. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии на 21 день госпитализации.

С января 2007г. больной находился на диспансерном наблюдении у детского невролога КБ №51 ФМБА России. За этот период отмечено 4 периода обострения заболевания, которое имело ремиттирующий тип течения. На момент обострения РС в апреле 2007г. отмечались: гектическая температура тела, мышечная слабость (не мог удерживать голову), диплопия, менингеальная симптоматика (болезненность при движении глазных яблок, повторная рвота).

При повторной МРТ головного мозга в динамике выявлены диффузные сливные очаги демиелинизации. На фоне гормональной пульс-терапии дексаметазоном вышеуказанная симптоматика уменьшилась.

Для уточнения клинического диагноза (РС? энцефалит Шильдера?) мальчик был направлен на обследование в ДКБ №38 ФМБА России (г.Москва), где был подтвержден клинический диагноз: рассеянный склероз, церебральная форма, ремиттирующее течение, стадия обострения.

В настоящее время заболевание находится в стадии ремиссии. Пациент получает иммуномодулирующую терапию (ребиф). В неврологическом статусе сохраняются высокие коленные рефлексы, гипертонус мышц-разгибателей и клонус обеих стоп, патологические стопные рефлексы.

В феврале 2008 г. впервые офтальмологом диагностированы признаки двухстороннего ретробульбарного неврита зрительных нервов при сохранной остроте зрения (феномен расщепления клинической симптоматики). На МРТ головного мозга 0,2 Тесла (февраль 2008г.): без видимой патологии.

Таким образом, своевременная диагностика и патогенетически обоснованная терапия являются ведущим критерием успешности лечения РС у детей и подростков.

Резюмируя, хочется отметить необходимость повышения уровня последипломной подготовки врачей педиатров и детских неврологов в области клинической иммунологии и демиелинизирующих заболеваний.

Литература

1. Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L. et al. New diagnostic criteria for Multiple sclerosis: guidelines for research protocols // Ann. Neurol. – 1983. – Vol. 13. – P. 227=231.
2. O'Riordan J.I., Thompson A.J., Kingsley D.P. et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS: a 10- year follow-up // Braun. – 1998. – Vol. 121. – P. 495=503.

3. Barkof F., Flippi M., Miller D.H. et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis // *Brain*. – 1997. – Vol. 120. – P. 2059-2069.
4. McDolald W.I., Compston A., Edan G. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis // *Ann. Neurol.* – 2001. – Vol. 50. – P. 121-127.
5. Zivadinov R., Bakshi R. Role of MRI in multiple sclerosis I: inflammation and lesions // *Front. Biosci.* – 2004. – Vol. 9. – P. 665-683.
6. Dalton C.M., Brex P.A., Goh N.K.A. Application of New Mac-Donald Criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple Sclerosis // *Annals of Neurology*. – 2002. – Vol. 52. – P. 1.
7. Truyen L., van Waesberghe J.H., van Walderveen M.A. et al. Accumulation of hypointense lesions (“black holes”) on T1 spinecho MRI correlates with disease in multiple sclerosis // *Neurology*. – 1996. – Vol. 47. – P. 1469-1476.
8. Van Waesberghe J.H., van Walderveen M.A., Castelijns J.A. et al. Patterns of lesion development in multiple sclerosis: Longitudinal observations with T1 weighted spin-echo and magnetization transfer MR // *Am. J. Neurorad.* – 1998. – Vol. 19. – P. 675-683.
9. Rovito A., Alonso J., Cucurella G. et al. Evolution of multiple sclerosis lesions on serial contrast T1 weighted and magnetization transfer MR // *Am. J. Neurorad.* – 1999. – Vol. 20. – P. 1939-1945.
10. Anderson V.M., Fox N.C., Miller D.H. Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy in multiple sclerosis // *J. Magn. Reson. Imaging*. – 2006. – Vol. 23. – P. 605-618.
11. Arnold D.L., Matthews P.M., Francis G.S. et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging for metabolic characterization of demyelinating plaques // *Ann. Neurol.* – 1992. – Vol. 31. – P. 235-241.
12. Руководство по детской неврологии / Под ред. В.И. Гузевой. - СПб, 2004. – 380 с.
13. Диагностика и лечение болезней нервной системы у детей. / Под ред. В.П. Зыкова. – М., 2006. – 100 с.

Статья поступила в редакцию 18.06.2008 г.